



ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2019/20

DOCTORANDO: GARCÍA-MONTESINOS GUTIÉRREZ, JAVIER
D.N.I./PASAPORTE: \*\*\*\*1206W

PROGRAMA DE DOCTORADO: D420-CIENCIAS DE LA SALUD
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: BIOLOGÍA DE SISTEMAS
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ

En el día de hoy 08/11/19, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de GEMA REBOLLEDA FERNANDEZ // FRANCISCO JOSE MUÑOZ NEGRETE.

Sobre el siguiente tema: ANÁLISIS DE LOS CAMBIOS MORFOLÓGICOS EN LA CABEZA DEL NERVIÓ ÓPTICO Y DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES EN NEUROPATÍAS ÓPTICAS CON EDEMA DE PÁPILA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): SOBRESALIENTE

Alcalá de Henares, 8 de 11 de 2019

EL PRESIDENTE

[Signature of Alberto Trujano Castro]

Fdo.: ALBERTO TRUJANO CASTRO

EL SECRETARIO

[Signature of Francisco Arnalich]

Fdo.: FRANCISCO ARNALICH

EL VOCAL

[Signature of Jose Luis Urcelay Segura]

Fdo.: JOSE LUIS URCELAY SEGURA

Con fecha 25 de noviembre de 2019 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- [X] Conceder la Mención de "Cum Laude"
[ ] No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,

[Signature of Garcia-Montesinos Gutierrez, Javier]

Fdo.: GARCÍA-MONTESINOS GUTIÉRREZ, JAVIER

La Secretaria de la Comisión Delegada

[Signature of Secretary]

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

Asiste al tribunal el presidente suplente ALBERTO TRIUNFO CASADO, y el secretario suplente FRANCISCO ARNAUCH MONTIEL, en lugar de los miembros presidente y secretario titulares.



Universidad  
de Alcalá

VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN  
Y TRANSFERENCIA

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 25 de noviembre, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por **GARCÍA-MONTESINOS GUTIÉRREZ, JAVIER**, el día 08 de noviembre de 2019, titulada, **ANÁLISIS DE LOS CAMBIOS MORFOLÓGICOS EN LA CABEZA DEL NERVIO ÓPTICO Y DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES EN NEUROPATÍAS ÓPTICAS CON EDEMA DE PAPILA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL** para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

**MENCIÓN "CUM LAUDE"**

EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA  
F. Javier de la Mata de la Mata  
Documento fechado y firmado digitalmente

**Copia por e-mail a:**

Doctorando: GARCÍA-MONTESINOS GUTIÉRREZ, JAVIER

Secretario del Tribunal: MARCO SALES SANZ

Directores de Tesis: GEMA REBOLLEDA FERNANDEZ // FRANCISCO JOSE MUÑOZ NEGRETE

<b>Código Seguro De Verificación:</b>	1VuJmjJrMPYDFLaIsypG8Q==	<b>Estado</b>	<b>Fecha y hora</b>	
<b>Firmado Por</b>	Francisco Javier De La Mata De La Mata - Vicerrector de Investigación Y Transferencia	Firmado	26/11/2019 12:46:31	
<b>Observaciones</b>		<b>Página</b>	7/15	
<b>Url De Verificación</b>	<a href="https://vfirma.uah.es/vfirma/code/1VuJmjJrMPYDFLaIsypG8Q==">https://vfirma.uah.es/vfirma/code/1VuJmjJrMPYDFLaIsypG8Q==</a>			



DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_  
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, se  
procede, con fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis en el Servicio de Estudios Oficiales de  
Posgrado, con número de páginas: \_\_\_\_\_.

Alcalá de Henares a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_\_\_\_



Pilar de la Vega GALlego  
Fdo. El Funcionario



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud**

Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales

**Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud**

**Análisis de los cambios morfológicos en la  
cabeza del nervio óptico y de la capa de  
células ganglionares en neuropatías ópticas  
con edema de papila mediante tomografía de  
coherencia óptica de dominio espectral**

Tesis Doctoral presentada por:

**Javier García-Montesinos Gutiérrez**

Directores:

**Gema Rebolleda Fernández**

**Francisco José Muñoz Negrete**

Alcalá de Henares, 2019



# Universidad de Alcalá

## Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales



Trabajo de investigación presentado por el Licenciado en Medicina

**Javier García-Montesinos Gutiérrez**

Para optar al grado de

**Doctor en Medicina por la Universidad de Alcalá**

Con el visto bueno de los directores de la tesis,

**Dra. Gema Rebolleda Fernández**, Profesora Asociada de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá, Madrid.

**Dr. Francisco José Muñoz Negrete**, Catedrático de Oftalmología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Alcalá, Madrid.

El doctorando:



Javier García-Montesinos Gutiérrez







Universidad  
de Alcalá

**Dra. Gema Rebolleda Fernández**, Profesora Asociada de Oftalmología del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá y Jefa de Sección de Glaucoma y Neuro-oftalmología del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Ramón y Cajal, y

**Dr. Francisco José Muñoz Negrete**, Catedrático de Oftalmología del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá y Jefe de Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Ramón y Cajal,

Como directores de la presente tesis doctoral

#### CERTIFICAN

Que el trabajo de investigación titulado **“ANÁLISIS DE LOS CAMBIOS MORFOLÓGICOS EN LA CABEZA DEL NERVIÓ ÓPTICO Y DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES EN NEUROPATÍAS ÓPTICAS CON EDEMA DE PAPILA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL”** ha sido realizado bajo nuestra dirección por el Licenciado en Medicina **D. Javier García-Montesinos Gutiérrez** en el Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá, y que dicho trabajo se ajusta al proyecto de investigación presentado y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológico para ser defendido como **Tesis Doctoral por Compendio de Publicaciones** ante el Tribunal que corresponda.

Para que así conste, firmamos el presente certificado en Alcalá de Henares a, 3 de mayo de 2019.

**Gema Rebolleda Fernández**

**Francisco José Muñoz Negrete**



Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

**INFORMA** que la Tesis Doctoral titulada **ANÁLISIS DE LOS CAMBIOS MORFOLÓGICOS EN LA CABEZA DEL NERVIÓ ÓPTICO Y DE LA CAPA DE CÉLULAS GANGLIONARES EN NEUROPATÍAS ÓPTICAS CON EDEMA DE PAPILA MEDIANTE TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL**, presentada por D. **JAVIER GARCÍA-MONTESINOS GUTIÉRREZ**, bajo la dirección de la Dra. Dña. Gema Rebolleda Fernández y del Dr. D. Francisco José Muñoz Negrete, ha sido realizada por compendio de artículos, reuniendo los requisitos exigidos a este tipo de tesis, así como los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 12 de julio de 2019.


Fdo.: Pedro de la Villa Polo



# **AGRADECIMIENTOS**



*A Gema, porque sin ella este trabajo no hubiera sido posible. Por su generosidad, por su paciencia, por su ayuda y por la confianza que ha depositado en mí.*

*A Paco, por animarme a seguir adelante y por creer en mí. Por ser un ejemplo constante de profesionalidad y actitud todos estos años.*

*A Elisabeth, por su gran generosidad y por haber sido la mejor compañera de batallas.*

*A Noelia y a Victoria, por su infatigable predisposición y desinteresada ayuda.*

*A los compañeros del Servicio de Oftalmología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid porque me enseñaron a ser oftalmólogo, por su amistad y porque junto a ellos viví algunos de los mejores años de mi vida.*

*A Joaquín, por haber sido un mentor para mí estos años, por contagiarme de su espíritu científico, de excelencia y de superación.*

*A los compañeros de la Unidad de Oftalmología del Complejo Hospitalario Torrecárdenas y de Qvision, porque con ellos he podido crecer como oftalmólogo y se han convertido en una segunda familia para mí.*





*A mis padres, por habérmelo dado todo sin pedir nada a cambio, por haber estado ahí siempre que os he necesitado. Porque sois los mejores padres que uno podría desear y porque si soy lo que soy es gracias a vosotros.*

*A Laura y Georg, porque aunque estéis muy lejos, os sentimos muy cerca. Porque pronto podamos estar todos juntos.*

*A Karlotta, por tu sonrisa, porque eres un angelito que nos ha llenado de felicidad.*



La presente tesis doctoral ha sido estructurada siguiendo la normativa para las **tesis por compendio de publicaciones**. Los artículos incluidos en la tesis pertenecen a la misma línea de investigación y han sido publicados previamente.

A continuación, se detallan los **tres artículos de investigación principales** que constituyen el cuerpo de la tesis:

1. Rebolleda G, García-Montesinos J, De Dompablo E, Oblanca N, Muñoz-Negrete FJ, González-López JJ. **Bruch's membrane opening changes and lamina cribrosa displacement in non-arteritic ischaemic optic neuropathy**. Br J Ophthalmol. 2017;101(2):143-9.
2. García-Montesinos J, Muñoz-Negrete FJ, de Juan V, Rebolleda G. **Relationship between lamina cribrosa displacement and trans-laminar pressure difference in papilledema**. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2017; 255(6): 1237-43.
3. De Dompablo E, García-Montesinos J, Muñoz-Negrete FJ, Rebolleda G. **Ganglion cell analysis at acute episode of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy to predict irreversible damage**. A prospective study. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2016;254(9):1793-800.

Además, hemos publicado **tres cartas al editor** en revistas científicas internacionales en relación con la línea de investigación de esta tesis doctoral:

1. Rebolleda G, García-Montesinos J, Muñoz-Negrete FJ, González-López JJ. Re: Wang et al.: Acute peripapillary retinal pigment epithelium changes associated with acute intraocular pressure elevation (Ophthalmology 2015,122:2022-8). Ophthalmology. 2016;123(5):e34-5.

2. García-Montesinos J, Muñoz-Negrete FJ, De Dompablo E, Rebolleda G. Is the Optic Nerve Head Structure Impacted by a Diagnostic Lumbar Puncture in Humans? J Glaucoma. 2018;27(3):e73.
3. García-Montesinos J, Muñoz-Negrete FJ, De Dompablo E, Rebolleda G. Bruch's membrane opening on optical coherence tomography in pediatric papilledema and pseudopapilledema. J AAPOS. 2018;22(3):247-8.

Por último, presentamos parte de este trabajo de forma parcial en una **comunicación oral** en el Congreso EVER 2015 celebrado en Niza:

1. Muñoz-Negrete FJ, Rebolleda G, García-Montesinos J, Oblanca-Llamazares N, De Juan V, De Dompablo E. Changes in lamina cribrosa and prelaminar tissue in anterior ischemic optic neuropathy. EVER 2015 meeting. Nice, 8-9 October 2015.

Abstract publicado en ACTA OPHTHALMOLOGICA Volume 93, Issue S255, October 2015, Article first published online: 23 SEP 2015, DOI: 10.1111/j.1755-3768.2015.1356.

# ÍNDICE

## Lista de figuras

## Abreviaturas

### 1. INTRODUCCIÓN

1.1 Concepto de neuropatía óptica

1.2 Clasificación de las neuropatías ópticas

1.3 Anatomía del nervio óptico

1.4 Fisiología del transporte axonal en el nervio óptico

1.5 Edema de papila

1.6 Lámina cribosa

1.7 Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica

1.8 Papiledema

1.9 OCT en el estudio de la cabeza del nervio óptico

1.10 Capa de células ganglionares-plexiforme interna macular

1.11 Estudio de la cabeza del nervio óptico y la lámina cribosa mediante OCT

1.12 OCT con tecnología *Enhanced Depth Imaging*

### 2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2.1 Justificación

2.2 Hipótesis

### 3. OBJETIVOS

3.1 Objetivos primarios

3.2 Objetivos secundarios

### 4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 Población muestral

4.2 Confidencialidad y protección de datos

4.3 Criterios de inclusión y exclusión

4.4 Variables de estudio

4.5 Diagnóstico de neuropatía óptica

4.6 Plan de trabajo

4.7 Protocolo de adquisición de imágenes

4.8 Análisis de las imágenes

4.9 Análisis estadístico

## 5. RESULTADOS

### 5.1 Artículos de investigación

- *Bruch's membrane opening changes and lamina cribrosa displacement in non-arteritic ischaemic optic neuropathy.*
- *Relationship between lamina cribrosa displacement and trans-laminar pressure difference in papilledema.*
- *Ganglion cell analysis at acute episode of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy to predict irreversible damage.*

### 5.2 Cartas al editor

- *Re: Wang et al.: Acute peripapillary retinal pigment epithelium changes associated with acute intraocular pressure elevation.*
- *Is the Optic Nerve Head Structure Impacted by a Diagnostic Lumbar Puncture in Humans?*
- *Bruch's membrane opening on optical coherence tomography in pediatric papilledema and pseudopapilledema.*

## 6. DISCUSIÓN

6.1 Estudio de la cabeza del nervio óptico en neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica.

6.2 Estudio de la cabeza del nervio óptico en el papiledema.

6.3 Estudio de la capa de células ganglionares-plexiforme interna macular en neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica.

**7. CONCLUSIONES**

**8. BIBLIOGRAFÍA**

**Apéndice:** Renuncia de los coautores no doctores a usar los artículos en su propia tesis doctoral





# Abreviaturas

ACG: arteritis de células gigantes

AMB: apertura de la membrana de Bruch

AV: agudeza visual

AVMV: agudeza visual mejor corregida

CCI: coeficiente de correlación intraclase

CCG-PI: capa de células ganglionares-plexiforme interna

CCG-PI av: grosor promedio de la capa de células ganglionares-plexiforme interna

CCG-PI inf: sectores inferiores de la capa de células ganglionares-plexiforme interna

CCG-PI map: mapa de desviación de la capa de células ganglionares-plexiforme interna

CCG-PI min: grosor mínimo de la capa de células ganglionares-plexiforme interna

CCG-PI sup: sectores superiores de la capa de células ganglionares-plexiforme interna

CNO: cabeza del nervio óptico

CFNR: capa de fibras nerviosas de la retina

CFNRp: capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar

cmH<sub>2</sub>O: centímetro de agua

dB: decibelio

DM: desviación media

DSM: desviación estándar del patrón

DPTL: diferencia de presión translaminar

EDI: imagen de profundidad mejorada (*Enhanced Depth Imaging*)

E/P: excavación/papila

ETP: espesor del tejido prelaminar

GPAA: glaucoma primario de ángulo abierto

HII: hipertensión intracraneal idiopática

HTIC: hipertensión intracraneal

kg: kilogramo

LC: lámina cribosa

LogMAR: logaritmo del ángulo de mínima resolución

PL: punción lumbar

PLC: profundidad de la lámina cribosa

LCR: líquido cefalorraquídeo

MB: membrana de Bruch

mg: milígramo

MLI: membrana limitante interna

mm: milímetro

mmHg: milímetro de mercurio

MOI: motilidad ocular intrínseca

NOIA-NA: neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica

OCT: tomografía coherencia óptica (optical coherence tomography)

PCR: proteína C reactiva

PIC: presión intracraneal

PIO: presión intraocular

PLCR: presión de líquido cefalorraquídeo

SCa: componente lento del transporte axonal anterógrado

SCb: componente rápido del transporte axonal anterógrado

SD-OCT: tomografía coherencia óptica de dominio espectral (spectral domain-optical coherence tomography)

TD-OCT: tomografía coherencia óptica de dominio temporal (temporal domain-optical coherence tomography)

TP: tejido prelaminar

μm: micrómetro

VFI: índice de campo visual

VSG: velocidad de sedimentación globular

# Lista de figuras

**Figura 1.** Sección longitudinal de la cabeza del nervio óptico.

**Figura 2.** Recorrido de los axones de las células ganglionares de la retina desde su origen en el soma neuronal hasta la cabeza del nervio óptico.

**Figura 3.** Representación esquemática de la disposición de los axones de las células ganglionares en la capa de fibras nerviosas de la retina y a su entrada en el disco óptico.

**Figura 4.** Representación esquemática de la vascularización de la cabeza del nervio óptico.

**Figura 5.** Reconstrucción tridimensional de la lámina cribosa.

**Figura 6.** Corte transversal y longitudinal de la lamina cribosa.

**Figura 7.** Imágenes funduscópicas de un caso de neuropatía óptica isquémica no arterítica.

**Figura 8.** Imágenes funduscópicas infrarrojas y escáneres de tomografía de coherencia óptica con tecnología *Enhanced Depth Imaging* de un caso de glaucoma primario de ángulo abierto, una neuropatía óptica isquémica no arterítica en fase crónica y un control sano.

**Figura 9.** Estudio con tomografía de coherencia óptica de dominio espectral sin y con *Enhanced Depth Imaging* en un sujeto sano.

**Figura 10.** Escáner vertical de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral con tecnología *Enhanced Depth Imaging* en un caso de neuropatía óptica isquémica no arterítica.

**Figura 11.** Ejemplo de un caso de NOIA-NA en el que medimos la profundidad del borde anterior de la LC respecto a la línea de referencia (apertura de la membrana de Bruch) en fase aguda del edema de papila (arriba) y en la visita intermedia a los dos meses de evolución (abajo).

**Figura 12.** Escáneres de la cabeza del nervio óptico mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral con tecnología *Enhanced Depth Imaging* de un caso representativo de neuropatía óptica isquémica no arterítica.

**Figura 13.** Escáneres de la cabeza del nervio óptico mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral con tecnología *Enhanced Depth Imaging* de un caso representativo de papiledema del grupo de alta diferencia de presión translaminar.

# 1.INTRODUCCIÓN



## 1.1 Concepto de neuropatía óptica

Las neuropatías ópticas son un conjunto de procesos patológicos que afectan a la estructura y/o a la función del nervio óptico. Típicamente se manifiestan con una disminución en la función visual, que puede ser de agudeza visual y/o de campo visual, acompañada de alteraciones de la visión cromática, defecto pupilar aferente relativo en casos unilaterales o asimétricos, y aspecto variable de la cabeza del nervio óptico (CNO)(1, 2).

Se acepta que en las neuropatías ópticas el daño primario en el nervio óptico se produce principalmente a nivel de los axones de las células ganglionares de la retina, y que posteriormente se produce una degeneración del axón, en sentido retrogrado y anterógrado, y del soma neuronal(3, 4).

Las neuropatías ópticas son una importante causa de morbilidad visual en la actualidad, pues constituyen la primera causa mundial de pérdida visual irreversible, incluyendo la neuropatía óptica glaucomatosa(3).

## 1.2 Clasificación de las neuropatías ópticas

Las neuropatías ópticas se pueden clasificar de acuerdo con su etiología, la uni o bilateralidad, la edad del paciente, la forma de presentación o el aspecto inicial de la papila.

En cuanto al aspecto inicial de la papila podemos dividir las en tres grandes grupos según presenten inicialmente una papila normal, sobreelevada o atrófica, teniendo en cuenta que la evolución posterior de la gran mayoría de ellas es hacia la atrofia óptica(1).

Cuando nos encontramos con una papila sobreelevada, en el contexto de una posible neuropatía óptica, es necesario hacer un diagnóstico diferencial para determinar si la elevación de la misma se debe a un edema de disco o si por el contrario nos encontramos ante un pseudopapiledema (sobre elevación del disco óptico que no se debe realmente



a un edema de papila), que en la mayoría de los casos se deben a la presencia de drusas de nervio óptico, hipermetropía o alteraciones congénitas del nervio óptico(2).

Entre las causas de neuropatía óptica que se pueden presentar con edema de papila en la fase aguda destacan los procesos inflamatorios, isquémicos, infiltrativos o compresivos del nervio óptico, la neuropatía óptica de Leber, la hipertensión arterial maligna, la radioterapia, la intoxicación por metanol o la hipertensión intracraneal(1, 2).

### **1.3 Anatomía del nervio óptico**

El nervio óptico constituye la porción más anterior de la vía visual. Es la parte del sistema nervioso central que transfiere la información visual desde la retina hasta el quiasma óptico. Tiene la particularidad de ser el único tracto nervioso que abandona la cavidad craneal. Está constituido por los axones de las células ganglionares de la retina que se reúnen en el polo posterior del globo ocular formando la cabeza del nervio óptico (CNO), disco o papila óptica.

Al igual que el resto del sistema nervioso central, el nervio óptico está rodeado de las cubiertas meníngeas: piamadre, aracnoides, con el espacio subaracnoideo que se comunica con el espacio subaracnoideo craneal y que está bañado por líquido cefalorraquídeo (LCR), y duramadre.

La longitud del nervio óptico varía entre 35-55 mm y el diámetro del mismo es de 1,5-2 mm en la porción intraocular, para aumentar hasta 3-4 mm tras pasar la lámina cribosa (LC).

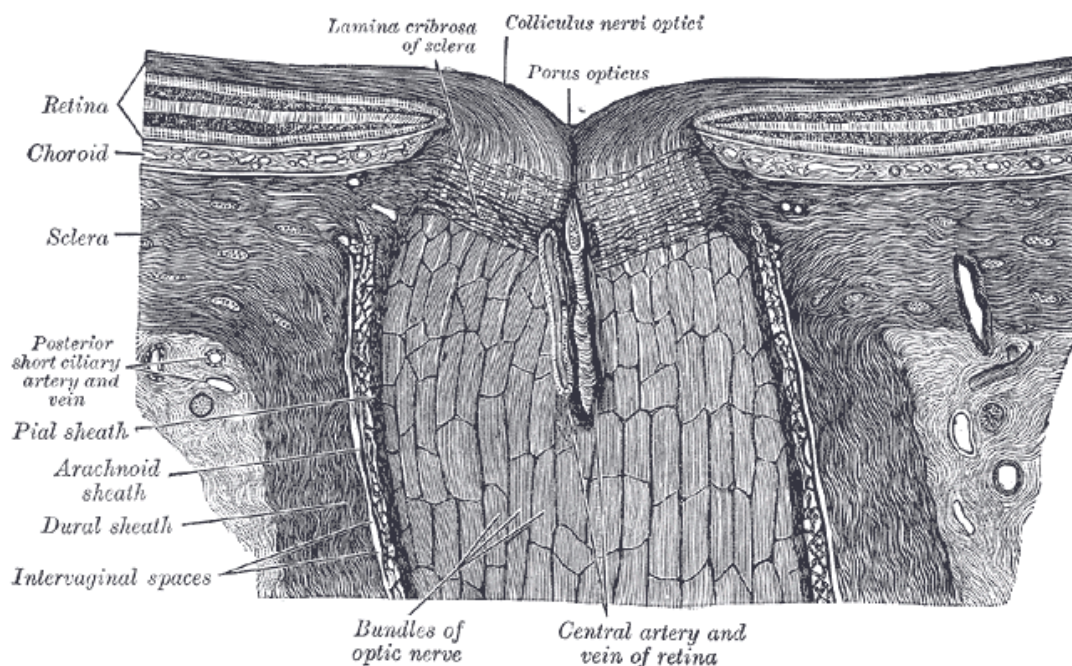
Anatómicamente el nervio óptico se divide en 4 porciones: intraocular, intraorbitaria, intracanalicular e intracraneal.

#### **A. Nervio óptico intraocular**

La porción intraocular del nervio óptico constituye básicamente lo que denominamos CNO, papila o disco óptico (figura 1). Esta a su vez puede ser dividida en 4 partes: capa

de fibras nerviosas de la retina, región prelaminar, región laminar y región retrolaminar. La mayor parte de la irrigación de la CNO corre a cargo de ramas de las arterias ciliares posteriores cortas. La irrigación por las arterias ciliares posteriores cortas tiene la particularidad de ser una irrigación de tipo sectorial, tanto en la CNO como en la coroides. Por ello, las alteraciones campimétricas en los trastornos isquémicos que afectan a la CNO suelen ser sectoriales también. Existe gran variabilidad tanto en el número de arterias ciliares posteriores cortas como en el área de irrigación de las mismas de unos individuos a otros(5, 6).

El drenaje venoso se lleva a cabo principalmente a través de la vena central de la retina, excepto la región prelaminar, que también drena en las venas de la coroides peripapilar. Esta comunicación toma importancia en el desarrollo de venas retino-ciliares colaterales, también llamadas shunt opto-ciliares(5).

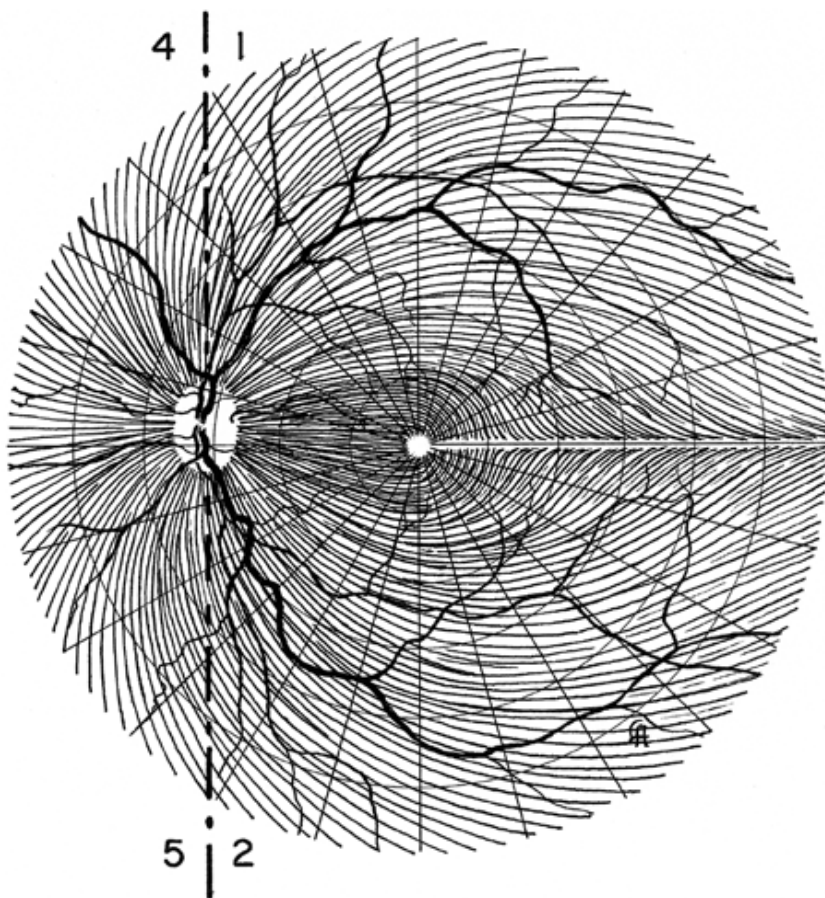


**Figura 1.** Sección longitudinal de la cabeza del nervio óptico. Imagen de dominio público, reproducida de Gray's Anatomy, Plate 880, <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=566819>.

## 1. Capa de fibras nerviosas de la retina

La capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) está formada por los axones de las células ganglionares en la retina. El número de axones es de 1.200.000 aproximadamente, oscilando entre 800.000 y 1.500.000. Ocupa la parte más interna de la misma, solo cubierta por la membrana limitante interna. Las fibras que se originan en la periferia de la retina discurren más profundas dentro de la CFNR (figura 2).

Debido a la disposición topográfica particular de las fibras nerviosas, los axones nasales a la fóvea entran directamente a la papila por el lado temporal de la papila formando el haz papilomacular, mientras que los axones de la retina nasal lo hacen también de modo directo a través del lado nasal. Sin embargo, los axones de la retina temporal a la fóvea entran en la papila por los polos superior e inferior formando haces arqueados o arcuatos bordeando la mácula. En su trayecto hacia la CNO las fibras nerviosas nunca cruzan el rafe horizontal temporal, por ello muchas patologías que afectan al nervio óptico producen defectos campimétricos de tipo altitudinal (figura 2).



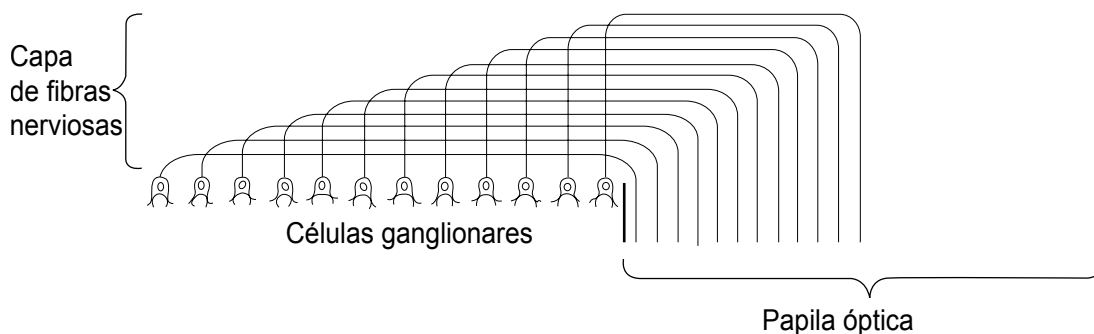
**Figura 2.** Recorrido de los axones de las células ganglionares de la retina desde su origen en el soma neuronal hasta la cabeza del nervio óptico. Los axones de la retina temporal a la fovea no cruzan el rafe horizontal y recorren un camino arciforme hasta entrar por los polos superior e inferior del nervio óptico. Los axones de la parte nasal de la fovea discurren de forma recta hasta el nervio óptico. Reproducido de: Hayreh SS. Structure and blood supply of the optic nerve. In: Heilmann K, Richardson KT, editors. Glaucoma: conception of a disease. Stuttgart: Georg Thieme; 1978. p. 78–96.

En la retina los axones de las células ganglionares carecen de mielina, lo que les permite mantener su transparencia para que el estímulo luminoso llegue a los fotorreceptores. En esta región las células gliales predominantes son los astrocitos, cuya función es dar soporte estructural a los axones. Conforme se van acercando a la papila, los axones se organizan en haces separados por tejido conectivo y estas células neurogliales y el espesor de la CFNR va aumentando progresivamente. Cuando salen del globo ocular los axones del nervio óptico adquieren recubrimiento de mielina a partir de oligodendrocitos. De esta forma se aumenta la velocidad de transmisión del potencial de acción hasta la sinapsis en el núcleo geniculado lateral. Las prolongaciones de las células gliales de la CFNR forman la membrana limitante interna (MLI) y el tejido intermedio circular de Kuhnt, que separan respectivamente la CFNR y la CNO del vítreo(1).

La vascularización de la CFNR procede de arteriolas retinianas que son ramas de la arteria central de la retina, junto con ramas de arterias cilioretinianas cuando están presentes. De esta forma la superficie más interna de la CNO que corresponde a la CFNR mantiene esta misma irrigación(5).

## **2. Región prelaminar**

En la región prelaminar los axones de las células ganglionares tienen que cambiar de dirección 90 grados para dirigirse al encéfalo conformando el nervio óptico. Las fibras de la retina más periférica se incurvan en la periferia del nervio óptico, mientras que las fibras más proximales lo hacen en la parte central del nervio óptico (figura 3).



**Figura 3.** Representación esquemática de la disposición de los axones de las células ganglionares en la capa de fibras nerviosas de la retina y a su entrada en el disco óptico. Adaptado de: Hayreh SS. Structure and blood supply of the optic nerve. In: Heilmann K, Richardson KT, editors. Glaucoma: conception of a disease. Stuttgart: Georg Thieme; 1978. p. 78–96.

El tejido que se extiende desde la lámina cribosa hasta la superficie anterior de la papila se denomina tejido prelaminar y está formado por las fibras nerviosas aún amielínicas y los astrocitos que se extienden desde la lámina cribosa a modo de columnas y dan soporte estructural a los haces nerviosos.

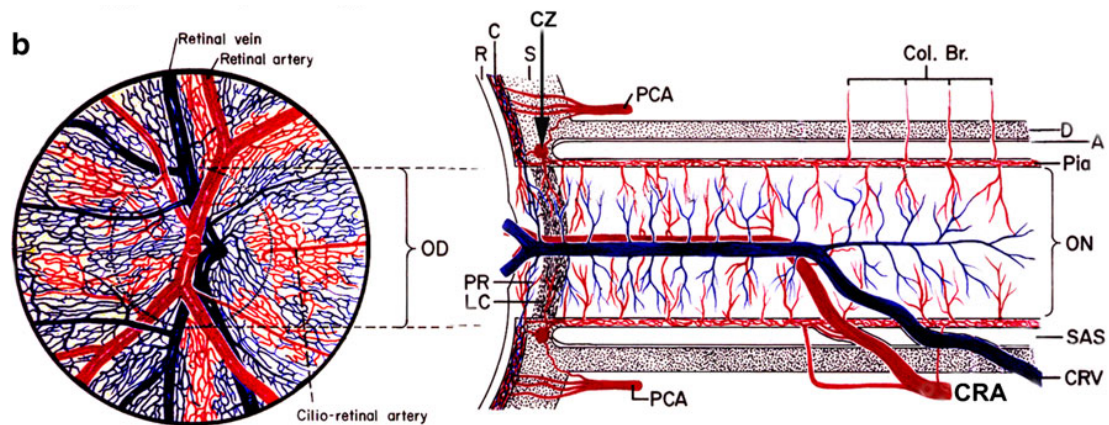
La irrigación de la región prelaminar del nervio óptico es de tipo sectorial, y recibe ramas arteriales de la CFNR y de la LC. También esta irrigada por ramas centrípetas provenientes de la coroides peripapilar. La arteria central de la retina no da ramas en esta región(5).

### 3. Región laminar

La región laminar del nervio óptico o lámina cribosa (LC) está formada por láminas de tejido conectivo íntimamente ligadas que recubren la apertura del canal escleral. Estas láminas contienen una serie de poros alineados con los de las láminas adyacentes que permiten que los haces de fibras abandonen el ojo hacia el espacio orbitario. Estos poros tienen mayor tamaño en los sectores superior e inferior que en los sectores nasal y temporal, y estas diferencias son mayores en la periferia que en el centro(7). La LC esta formada por colágeno tipo I, III, V y VI y por elastina(8, 9). Estos componentes tienen propiedades elásticas que permiten a la LC amortiguar cambios de presión protegiendo

las fibras nerviosas a su paso. Morfológicamente la LC presenta una disposición cóncava hacia el espacio intraocular.

La LC está irrigada por ramas centrípetas de las arterias ciliares posteriores cortas y por ramas intraesclerales del círculo de Zinn-Haller. Los vasos sanguíneos discurren por los septos fibrosos de la LC formando un plexo capilar denso haciendo de la LC una estructura altamente vascularizada(5, 10) (figura 4).



**Figura 4.** Representación esquemática de la vascularización de la cabeza del nervio óptico. A: aracnoides, C: coroides, CRA: arteria central de la retina, Col. Br.: ramas colaterales, CRV: vena central de la retina, CZ: círculo de Zinn-Haller D: duramadre, LC: lámina cribosa, ON: nervio óptico, PCA: arterias ciliares posteriores, Pia: piamadre, PR: región prelaminar, R: retina, S: esclera, SAS: espacio subaracnoideo. Adaptado de: Hayreh SS. Ischemic optic neuropathies - where are we now? Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013;251(8):1873-84.

#### 4. Región retrolaminar

Supone la zona de transición entre la CNO y la porción intraorbitaria del nervio óptico. Al igual que en la región prelaminar las fibras nerviosas se organizan en haces delimitados por tejido astrocítico. En esta región empiezan a aparecer oligodendrocitos que aportan la mielina a las fibras nerviosas. Esto hace que el diámetro del nervio óptico aumente hasta los 3-4 mm a partir de esta zona.

La irrigación de esta zona es dual, corriendo a cargo de las ramas recurrentes de las arterias ciliares posteriores cortas y del círculo de Zinn-Haller por un lado, y por otro de vasos piales que discurren entre los septos nerviosos(5).

### **B. Nervio óptico intraorbitario**

Es la porción de nervio óptico desde el globo ocular hasta el agujero óptico en el vértice orbitario. Mide entre 25-30 mm de longitud y tiene forma de "S", lo que permite los movimientos oculares sin que sea traccionado. La duramadre de la porción intraorbitaria se continúa con la escleral a nivel del polo posterior del globo ocular. En el ápex orbitario se continua con el periostio del canal óptico. A este nivel se encuentra el engrosamiento fibroso del anillo de Zinn, desde donde se originan los músculos extraoculares rectos. La piamadre, que es la cubierta meníngea interna del nervio, contiene gran vascularización que penetra en el interior del nervio a través de sus septos. Estos septos de tejido conjuntivo dividen el nervio en fascículos.

La irrigación arterial de esta región del nervio óptico es aportada por el plexo vascular pial, que emite ramas hacia los septos nerviosos, al igual que en la región postlaminar. Este plexo suele derivar principalmente de ramas colaterales de la arteria oftálmica. Pero también una parte de la irrigación, sobre todo en la zona más anterior, se lleva a cabo a través de ramas intraneurales de la arteria central de la retina(5) (figura 4).

### **C. Nervio óptico intracanalicular**

Es la porción del nervio óptico que discurre por dentro del canal óptico en su trayecto hacia el cráneo. Tiene una longitud de unos 6 mm. El canal óptico se sitúa en el ala menor del hueso esfenoides, comunicando la órbita y el cráneo. En esta zona el nervio se halla firmemente anclado al canal óptico debido a que la duramadre del nervio se fusiona con el periostio del mismo.

### **D. Nervio óptico intracraneal**

Es la porción entre el canal óptico y el quiasma óptico, donde se produce la decusación de las fibras nerviosas de la hemirretina nasal. Tiene una longitud entre 5-16 mm. A partir del quiasma se forman las cintillas ópticas que bordean los pedúnculos cerebrales hasta el ganglio geniculado lateral, donde se produce la tercera sinapsis de la vía óptica.

El aporte arterial de estas dos últimas porciones del nervio óptico se lleva a cabo a través del plexo pial que deriva de ramas de la arteria oftálmica(5).

## 1.4 Fisiología del transporte axonal en el nervio óptico

Los axones y ramificaciones dendríticas de las neuronas carecen de capacidad de formación de proteínas y organelas celulares. Por tanto, la homeostasis de las células ganglionares, al igual que de la del resto de neuronas del organismo, depende del transporte axonal para mover moléculas y organelas a lo largo de sus axones hacia el terminal sináptico (transporte axonal anterógrado) o hacia el soma neuronal (transporte axonal retrógrado). El transporte axonal es un proceso activo que depende del consumo de energía para llevarse a cabo(1).

El transporte axonal se clasifica en tres tipos en función de su velocidad: lento, intermedio y rápido. La fisiología del transporte intermedio no se conoce aún con precisión. El transporte anterógrado puede ser lento y rápido, mientras que el transporte retrógrado es rápido.

El transporte axonal anterógrado rápido sirve para transportar moléculas como proteínas, glicoproteínas y lípidos, y organelas como vesículas sinápticas y mitocondrias que se forman en el soma celular hacia el terminal sináptico. Su velocidad en mamíferos es de 50-400 mm/día y se realiza a través de microtúbulos formados por quinesinas y otras proteínas como la actina o miosina(1, 11).

El transporte axonal anterógrado lento es un proceso más complejo que transporta componentes del citoesqueleto y proteínas solubles. Este se subdivide a su vez un componente lento, llamado SCa, y un componente rápido, llamado SCb. SCa transporta subunidades de microtúbulos y neurofilamentos a velocidad de 0,3-3 mm/día. SCb transporta una serie más variada de proteínas a velocidad de 2-8 mm/día(1, 12).

Mediante el transporte axonal retrógrado rápido, de velocidad similar al anterógrado, algunas organelas, vesículas y sustancias son enviadas al soma celular desde el terminal sináptico para ser reciclados. Se lleva a cabo a través de unas proteínas llamadas dineínas(13).



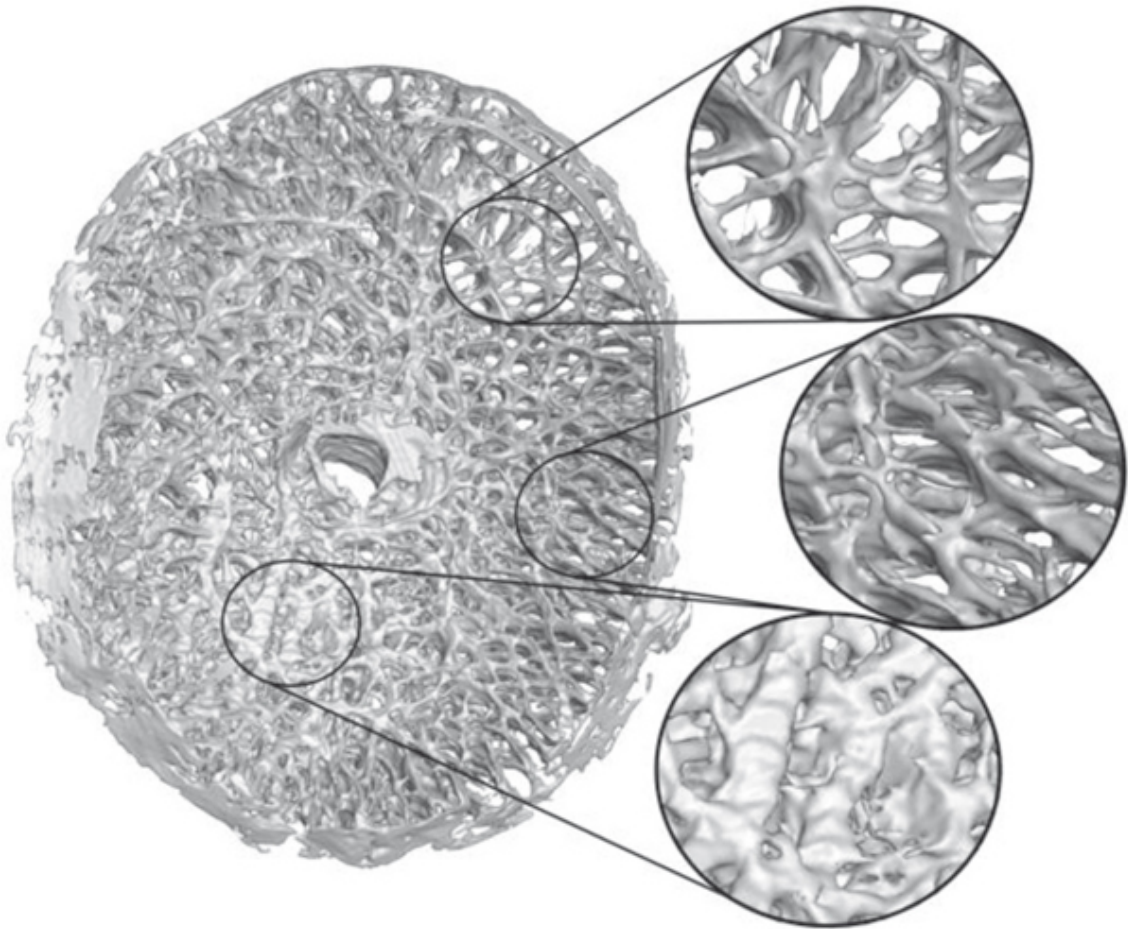
La interrupción del transporte axonal es causa del edema de papila en el papiledema y en la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica.

## **1.5 Edema de papila**

El edema de papila es un hallazgo inespecífico común a varios tipos de neuropatías ópticas, que se produce como resultado de la tumefacción de las fibras amielínicas de la papila óptica por interrupción del flujo axoplásmico a nivel de la lámina cribosa por diferentes causas ya mencionadas. Clínicamente se caracteriza por sobreelevación y difuminación de los bordes papilares, disminución de la excavación papilar fisiológica, edema de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRp) que produce borramiento de los vasos retinianos peripapilares, tortuosidad y dilatación venosa, hiperemia de disco y presencia de hemorragias y exudados peripapilares(2, 14).

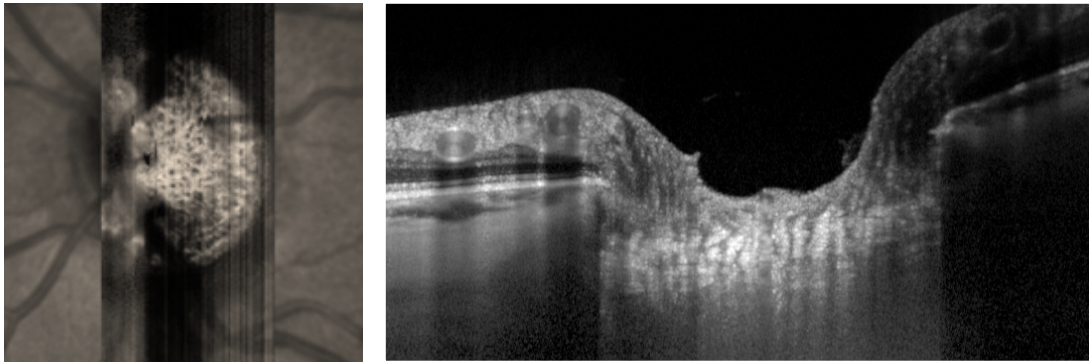
## **1.6 Lámina cribosa**

La lámina cribosa (LC) es una estructura en forma de malla, situada en el canal escleral del nervio óptico, compuesta por la superposición y ramificación de haces de colágeno que forman unos poros por los que discurren los axones del nervio óptico y los vasos de la circulación retiniana para salir y entrar al ojo respectivamente (figura 5).



**Figura 5.** Reconstrucción tridimensional de la lámina cribosa. Se aprecian las diferencias regionales en la densidad del tejido conectivo y en la orientación de los espacios para el paso de las fibras nerviosas. Reproducido de: Sigal IA, Roberts MD, Girard M, Burgoyne CF, Downs JC. Biomechanical Changes of the Optic Disk. In: Levin LA, Albert DM (Eds.), *Ocular Disease: Mechanisms and Management*, 1st ed. London: Elsevier, 2010.

La LC separa dos compartimentos con fluidos presurizados: el espacio intraocular de mayor presión, presurizado por la presión intraocular (PIO) y el espacio retrobulbar de menor presión, presurizado por la presión de líquido cefalorraquídeo (PLCR). Esta estructura proporciona a los axones de las células ganglionares de la retina un soporte estructural y funcional, amortiguando el gradiente desde el espacio de relativa alta presión intraocular al espacio de relativa baja presión subaracnoidea retrobulbar (figura 6). El tejido prelaminar (TP) es la zona intermedia del disco óptico, entre la capa de fibras nerviosas de la retina y la LC, en la cual los axones de las células ganglionares de la retina cambian de trayectoria para unirse y formar el nervio óptico(15-18).



**Figura 6.** Corte transversal y longitudinal, donde se objetivan los poros de la lamina cribrosa y las columnas de haces por donde transcurren los axones. Imágenes obtenidas con SD-OCT tecnología *Enhanced Depth Imaging* en sujeto sano.

Según el paradigma biomecánico propuesto por Burgoyne y Downs entre otros, la CNO forma una barrera entre el espacio subaracnoideo y el espacio intraocular, cada uno con su propia presión de fluido contrapuesta, de forma que los cambios en la PIO o en la PLCR van a suponer un estrés y una tensión que según su magnitud y dirección, y geometría, rigidez y compliancia de los tejidos que componen la CNO, podrán deformar la propia estructura de la CNO(15, 19, 20). La CNO responde a los aumentos de PIO, PLCR o cambios de volumen como un sistema estructural, de forma que la respuesta de la LC dependerá de la geometría y propiedades biomecánicas del TP, la esclera peripapilar y el nervio óptico retrobulbar(15). Estas propiedades biomecánicas de los tejidos incluyen los cambios morfológicos agudos en respuesta a cambios agudos de estrés o tensión, y por otro lado, cambios microestructurales, celulares y de las propiedades del propio tejido que se producen a largo plazo como consecuencia de los cambios en este “ambiente biomecánico” del sistema mediante un proceso de remodelado(19).

El papel de la CNO en la fisiopatología del glaucoma y otras neuropatías ha sido ampliamente estudiado. Se acepta que la región laminar de la CNO es el principal sitio de daño de los axones de las células ganglionares de la retina en el glaucoma y en otras neuropatías ópticas. Desde el punto de vista biomecánico la región laminar de la CNO es de gran interés debido a que en ella se produce una discontinuidad en la capa corneo-escleral del ojo, y constituye la frontera entre el espacio intraocular y el espacio subaracnoideo orbitario. Esta discontinuidad hace que la LC sea un lugar de relativa

debilidad dentro de un sistema dinámico sometido a fuerzas de estrés y tensión como es el ojo humano(15, 18, 19).

Se ha postulado que la diferencia de presiones entre el espacio subaracnoideo y el espacio intraocular a través de la lámina cribosa, diferencia de presión translaminar (DPTL), juega un papel fundamental en la patogenia de diferentes neuropatías ópticas como la neuropatía óptica glaucomatosa o el papiledema(21).

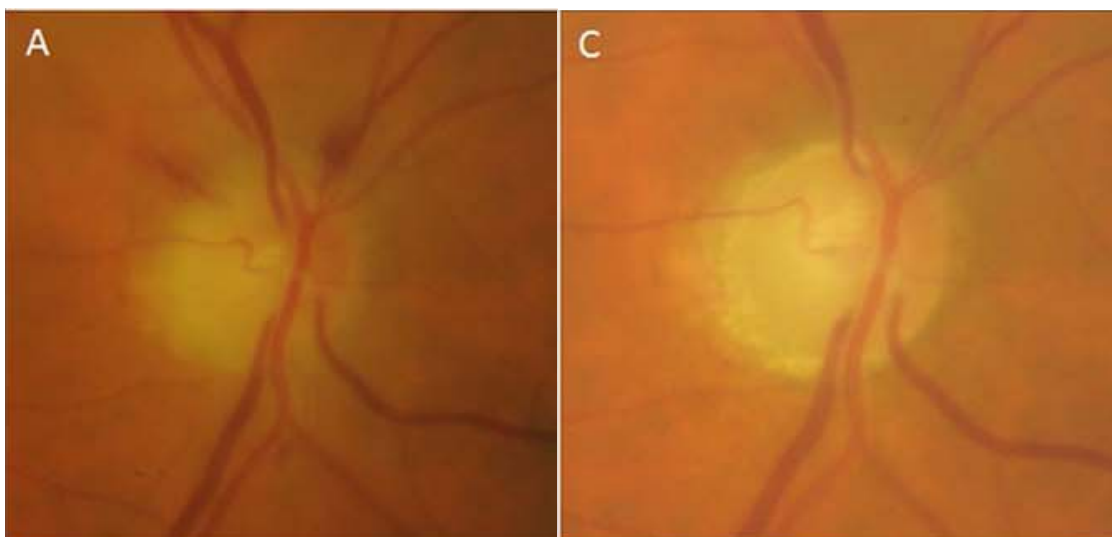
En 1997 Greenfield describió el primer caso de papiledema unilateral por hipertensión intracraneal idiopática (HII) que se desencadenó tras la normalización de la PIO por una trabeculectomía en un ojo con suspensión del tratamiento con acetazolamida sistémica a los dos meses de la cirugía(22). Abegg publica un caso de papiledema unilateral tras trabeculectomía en un ojo con una diferencia de presión translaminar (DPTL) de -12,5 milímetros de mercurio (mmHg) que se resolvió con acetazolamida sistémica(23). Recientemente se ha publicado un caso de papiledema unilateral a los 6 meses de una trabeculectomía, refractario a tratamiento médico con acetazolamida, y que se resolvió tras fenestración de la vaina del nervio óptico(24). Estos casos sugieren que los cambios en la relación entre la presión intracraneal (PIC)-PLCR y la PIO a través de la LC, la DPTL, pueden dar lugar al papiledema.

En los últimos años se ha estudiado ampliamente el papel de la LC en la fisiopatología del glaucoma y los cambios que se producen en pacientes con y sin glaucoma(25); en función de aumento de la presión intraocular en modelos animales(17); y en pacientes sanos y con glaucoma(16). Se han estudiado los cambios en el grosor y posición de la LC mediante estudio histológico en ojos enucleados con y sin glaucoma(18). También los cambios en la lámina cribosa que se producen con la disminución de la presión intraocular en pacientes con glaucoma tras tratamiento médico, trabeculectomía(26, 27), colocación de implantes de drenaje(28) o esclerectomía profunda no perforante(29). En varios de estos estudios se postula que la región laminar del nervio óptico podría ser el sitio primario de la lesión axonal en el glaucoma y en otras neuropatías ópticas. Se cree que la deformación y/o compresión de la LC podría promover el daño axonal por bloqueo del flujo axoplásmico en los axones de las células ganglionares(4, 16, 29-32).

## **1.7 Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica**

La neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA) representa la primera causa de neuropatía óptica aguda en pacientes mayores de 50 años, y la segunda causa de pérdida permanente de visión relacionada con el nervio óptico en adultos tras el glaucoma(10, 33-35). Es el trastorno isquémico de la CNO más frecuente. La incidencia estimada es de 2,3-10,2 casos por 100.000 habitantes y año en los Estados Unidos. La edad media de aparición al inicio del cuadro se sitúa entre los 57-65 años en la mayoría de estudios(34). Un reciente estudio de cohorte longitudinal retrospectiva sobre 1.381.477 sujetos encontró que la mayor edad, el sexo masculino y la raza blanca se asociaron a un mayor riesgo de NOIA-NA(36).

El cuadro se presenta típicamente de forma aguda, como una disminución indolora de la agudeza visual de un ojo asociada a un defecto campimétrico variable, con defecto pupilar aferente relativo y en la funduscopía edema de papila unilateral, típicamente sectorial, con un aspecto hiperémico del disco óptico y con hemorragias retinianas peripapilares en llama. El edema de papila se va resolviendo progresivamente a lo largo de 6-12 semanas dando lugar a una atrofia del disco óptico con palidez, pero sin aumento de la excavación(5, 10) (figura 7). El daño axonal isquémico a nivel de la CNO da lugar a una apoptosis de las células ganglionares y atrofia del nervio óptico, que se ha demostrado histológicamente en estudios clínicos y en modelos experimentales(37, 38).



**Figura 7.** Imágenes fundoscópicas de un caso de NOIA-NA. En la fase aguda de la enfermedad (A) se aprecia edema de papila de predominio sectorial, en este caso superior, con los bordes del disco óptico sobreelevados, difuminados, con borramiento vascular y hemorragias peripapilares. A los 6 meses, en la fase de atrofia óptica (C), se aprecia como el edema de papila se ha resuelto dando lugar a una palidez papilar.

Se ha descrito también una forma de NOIA-NA llamada presintomática, más frecuente en pacientes diabéticos, que se caracteriza por la presencia de un edema de papila sin afectación visual, y podría ser una forma incipiente de NOIA-NA que puede resolverse espontáneamente sin producir afectación visual o progresar a una forma típica de NOIA-NA con afectación visual severa. La forma de NOIA-NA presintomática se ha asociado a haber presentado un episodio de NOIA-NA clásica en el ojo adelfo y supone un factor de riesgo de padecerla en el futuro(5, 35).

El diagnóstico es principalmente clínico y se confirma con el propio curso clínico del cuadro, pero en la fase aguda hay siempre que descartar la posibilidad de una neuropatía óptica isquémica anterior arterítica (NOIA-A) a través de la anamnesis, exploración física y estudios de laboratorio como la velocidad de sedimentación globular (VSG), el recuento plaquetario o la proteína C reactiva (PCR)(5).

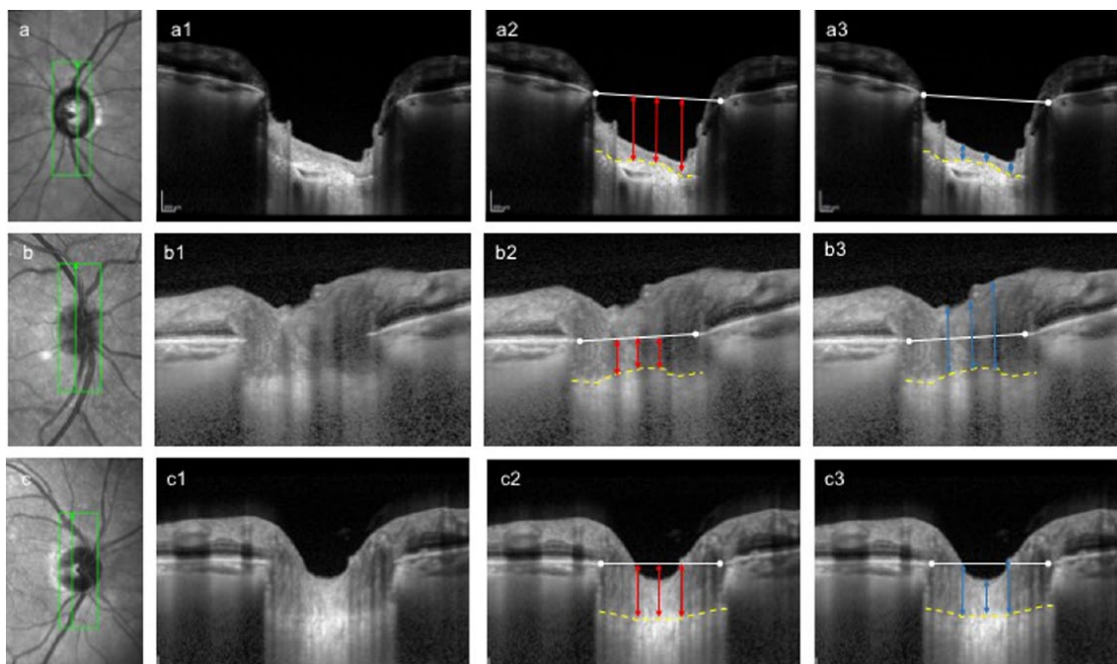
El curso clínico puede ser estable desde el inicio, con pequeñas fluctuaciones desde el comienzo del cuadro, o por contra puede ser progresivo con una disminución paulatina de la visión a lo largo de días o semanas hasta que se estabiliza a los 1-2 meses. La agudeza visual puede variar desde unidad a percepción luminosa, pero la mayoría de los pacientes suele tener una agudeza visual  $>0,1$ , con una proporción similar entre pacientes con una agudeza visual (AV) entre 0,1-0,5 y pacientes con una AV  $>0,5$ . El

defecto campimétrico suele ser de tipo altitudinal, afectando preferentemente al hemicampo inferior en el 55-80% de los casos. El 40% de los pacientes experimenta alguna mejoría espontánea en la función visual tras el episodio agudo hasta los 6 meses desde el inicio del cuadro, estabilizándose por lo general desde entonces. La progresión en la disfunción visual puede estar causada por muerte celular secundaria tras el daño isquémico primario, compresión por degeneración cavernosa o por distorsión axonal mecánica en la CNO(34, 35, 39-42).

El mecanismo patogénico más aceptado para la NOIA-NA es una insuficiencia circulatoria aguda a nivel de la CNO, pero la etiología, localización concreta y el mecanismo fisiopatológico de la misma permanecen aún sin demostrar(34). Esta alteración isquémica se piensa que se debe a una hipoperfusión o a una no-perfusión transitoria a nivel de ramas de las arterias ciliares posteriores cortas y del círculo de Zinn-Haller que irrigan la CNO, que se suele producir de noche coincidiendo con episodios de hipotensión arterial nocturna(5, 34). Existen unos mecanismos de autorregulación vasculares que se encargan de mantener el flujo sanguíneo constante para asegurar la llegada de nutriente y oxígenos a los tejidos periféricos. Estos mecanismos de autorregulación podrían fallar si la presión de perfusión sistémica o local cae por debajo de un determinado umbral, dando lugar a una isquemia de esta región del nervio óptico(5). Pero si el motivo concreto de esta insuficiencia circulatoria son alteraciones vasculares en las arteriolas que irrigan la CNO (como la arteriosclerosis o la aterosclerosis), fallo en los mecanismos de autoregulación del flujo de estas arteriolas, hipoperfusión generalizada, vasoespasmo, cambios reológicos en la sangre o una combinación de varios de ellos permanece aún sin determinar(5, 6, 39). De esta forma, se cree que la NOIA-NA se iniciaría con una isquemia subclínica en la CNO que daría lugar a edema axonal por disminución del transporte axoplásmico. Este a su vez comprimiría progresivamente los capilares de la CNO, lo que aumentaría la isquemia, entrando en un círculo vicioso. Histológicamente, la NOIA-NA se caracteriza por isquemia a nivel de las porciones laminar y prelaminar del nervio óptico(5).

La NOIA-NA ocurre típicamente en ojos con discos ópticos con excavación papilar pequeña (menor de 0,3) o ausente, que reciben el nombre de “discos de riesgo”(35) y

que recientemente se ha visto relacionado con una posición anteriorizada de la LC y no con el tamaño del disco como se describía clásicamente (figura 8)(43).



**Figura 8.** Imágenes fundoscópicas infrarrojas de un caso de glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) (a), una NOIA-NA en fase crónica (b) y un control sano (c). Escáneres de tomografía de coherencia óptica (OCT) con tecnología *Enhanced Depth Imaging* (EDI) en el corte seleccionado (línea verde) mostrando las diferencias en las estructuras profundas de la CNO en estos mismos casos de GPAA (a1), NOIA-NA (b1) y control sano (c1). Puntos blancos: terminación de la membrana de Bruch (MB) a nivel del canal óptico; línea blanca: línea de referencia, que indica la apertura de la membrana de Bruch (AMB); línea discontinua amarilla: borde anterior de la LC. Las imágenes a2, b2 y c2 muestran la profundidad de la lámina cribrosa (PLC) en tres puntos de medición (flechas rojas), mientras que las imágenes a3, b3 y c3 muestran el espesor del tejido prelaminar (TP) en tres puntos de medición (flechas azules). Los ojos con glaucoma se caracterizan por una LC profunda y un adelgazamiento del TP, mientras que los ojos que han sufrido una NOIA-NA muestran un mayor ETP y una LC situada más anteriormente. Reproducido de: Rebolleda G, Pérez-Sarriegui A, Díez-Álvarez L, De Juan V, Muñoz-Negrete FJ. Lamina cribrosa position and Bruch's membrane opening differences between anterior ischemic optic neuropathy and open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2018(43).

Existen a su vez una serie de factores de riesgo sistémicos, sobre todo de tipo vascular, descritos en esta enfermedad: hipotensión arterial nocturna, hipertensión arterial, arteriosclerosis, aterosclerosis, diabetes mellitus, dislipemia, anemia, apnea obstructiva del sueño, hiperhomocisteinemia, coagulopatías, migraña y hábito tabáquico. De todos ellos la hipertensión arterial ha sido el factor de riesgo más fuertemente asociado a la NOIA-NA. Entre los factores de riesgo oculares destacan el ya comentado “disco de riesgo”, las drusas de nervio óptico y la enfermedad retiniana venosa oclusiva. La cirugía



ocular, como la de catarata es otro factor de riesgo, habiendo descrito una forma de NOIA-NA perioperatoria en un periodo de entre horas/meses después de la cirugía de la catarata sin incidencias. También la toma de algunos medicamentos como el interferón-alfa y los inhibidores de fosfodiesterasa-5 se han asociado a la NOIA-NA. Se ha descrito una neuropatía óptica asociada a la amiodarona que comparte muchas características clínicas con la NOIA-NA típica, pero se diferencia en que la afectación visual suele ser más insidiosa y la afectación bilateral simultánea más frecuente(2, 5, 6, 34-36, 41).

Actualmente no existe un tratamiento efectivo consistentemente aceptado para la NOIA-NA. Se recomienda el control de los factores de riesgo modificables comentados anteriormente para disminuir el riesgo de afectación en el ojo adelfo: evitar la toma de medicación antihipertensiva por la noche, tratamiento de la apnea del sueño o evitar medicamentos de riesgo como la amiodarona o los inhibidores de la fosfodiesterasa(41). La terapia con corticoides sistémicos a dosis de 80 mg/kg/día con disminución paulatina posterior es el tratamiento que más se ha intentado para la NOIA-NA en fase aguda, pero existe evidencia limitada acerca de su utilidad. Hayreh y Zimmerman realizaron un ensayo abierto no aleatorizado con corticoides sistémicos en fase aguda de NOIA-NA (menos de 2 semanas desde el inicio de los síntomas) donde encontraron alguna evidencia de su efectividad en mejorar la función visual con respecto a la evolución natural de la enfermedad en pacientes con afectación más severa de la agudeza visual y del campo visual(44). Sin embargo, el grupo de no tratamiento presentaba más factores de riesgo vasculares que el grupo tratamiento. La razón fisiopatológica del uso de corticoides en la NOIA-NA es que estos podrían disminuir la permeabilidad capilar en la CNO y mejorar la respuesta inflamatoria con lo cual se resolvería antes el edema de papila y disminuiría el eventual síndrome compartimental en la CNO, lo que permitiría una recuperación más rápida del flujo sanguíneo y de los axones supervivientes. Rebolleda et al. en un estudio prospectivo posterior evaluando la misma terapia en pacientes con NOIA-NA en fase aguda no encontraron beneficio en el uso de corticoides sistémicos y sí una tasa elevada de efectos adversos que obligó a suspender el estudio(45). En un reciente ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo con un seguimiento de 6 meses,

Saxena et al. evaluaron la efectividad de los corticoides orales en la NOIA-NA aguda en pacientes no diabéticos. En el grupo de tratamiento con corticoides se produjo una resolución más rápida del edema de papila y se observó una menor latencia en los potenciales visuales evocados. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) final ni en el grosor de la CFNRp final, y el beneficio del tratamiento se consideró clínicamente insignificante. No se observaron efectos adversos severos asociados al tratamiento(46).

En un ensayo prospectivo no aleatorizado Rootman et al. no encontraron beneficio en el defecto medio del campo visual, la agudeza visual media y el grosor de la CFNRp en NOIA-NA tratadas en fase aguda con bevacizumab 1,25 mg intravítreo versus la evolución natural de la enfermedad(47).

Otros tratamientos e intervenciones quirúrgicas se han propuesto para la NOIA-NA son la inyección intravítrea de eritropoyetina, triamcinolona intravítrea, oxígeno hiperbárico a 2 atmosferas, fenestración de la vaina del nervio óptico o neurotomía óptica transvítrea. Sin embargo, en diversos estudios clínicos ninguna de ellas ha mostrado un claro beneficio con respecto a la historia natural de la enfermedad, pudiendo algunos de ellos ser, incluso, contraproducentes(40, 48-51).

El riesgo de afectación del ojo adelfo (NOIA-NA consecutiva) se sitúa en el 12-19% a 5 años(41). Del mismo modo que no existe un tratamiento efectivo demostrado, tampoco existe un método profiláctico eficaz para prevenir la afectación del segundo ojo. Aunque algunas publicaciones sugirieron que la aspirina podía reducir el riesgo de afectación del ojo adelfo(52), en una revisión retrospectiva no se observó beneficio en el uso de la aspirina a largo plazo(34, 53).

## **1.8 Papiledema**

El término papiledema implica edema intersticial en la región prelaminar de ambos discos ópticos sin disfunción ni pérdida axonal ni disminución de la visión, al menos en su inicio, y que es debido al aumento de la presión intracraneal (PIC)(54, 55). Tso y

Hayreh demostraron en un modelo experimental animal que el evento fisiopatológico primario en el papiledema es el bloqueo de flujo axoplásmico ortogrado en la cabeza del nervio óptico por el aumento de presión intracraneal transmitida a lo largo de las vainas del espacio subaracnoideo perióptico(56).

En este contexto siempre es necesario realizar un diagnóstico diferencial con el pseudopapiledema, elevación del disco óptico relacionado con alteraciones papilares congénitas, y con neuropatías ópticas bilaterales, que normalmente suelen presentar afectación significativa de la agudeza y/o del campo visual(2, 57).

El papiledema lo podemos clasificar en 5 estadios según la escala de Frisén(58, 59).

### **Pseudotumor cerebri e hipertensión intracraneal idiopática**

El pseudotumor cerebri es un síndrome que consiste en un aumento de la presión intracraneal (PIC) sin masa encefálica ni hidrocefalia, sin sintomatología neurológica focal y con composición normal del LCR(60).

El pseudotumor cerebri se puede subclasificar en dos grupos según se puedan o no identificar causas que lo producen. De este modo, tenemos el pseudotumor cerebri secundario, que puede ser producido por alteraciones en el retorno venoso a nivel de los senos venosos craneales, la toma de ciertos medicamentos o en determinadas enfermedades sistémicas entre otros(60, 61).

Entre las causas de pseudotumor cerebri secundario encontramos las siguientes:

1. Alteraciones venosas cerebrales
  - Trombosis de senos venosos cerebrales
  - Trombosis o ligadura de la vena yugular bilateral
  - Otitis media o mastoiditis
  - Síndrome de la vena cava superior
  - Fístulas arteriovenosas

- Disminución de la reabsorción de LCR por infección intracraneal o hemorragia subaracnoidea
  - Estados de hipercoagulación
2. Medicamentos
- Antibióticos: tetraciclinas, ácido nalidíxico, sulfamidas
  - Aumento de vitamina A y retinoides
  - Hormonas: hormona del crecimiento, esteroides anabolizantes, tiroxina (en niños), levonorgestrel
  - Retirada de uso crónico de corticoides
3. Enfermedades generales
- Enfermedad de Addison
  - Hipoparatiroidismo
  - Hipercapnia: síndrome de apnea del sueño, síndrome Pickwick
  - Anemia
  - Lupus eritematoso sistémico
  - Fracaso renal
  - Síndrome de ovario poliquístico
  - Síndrome de Down y de Turner

Sin embargo, los mecanismos fisiopatogénicos a través de los cuales estas entidades producen aumento de la PIC son aún inciertos(61).

Por contra, se reserva el término pseudotumor cerebri primario o hipertensión intracraneal idiopática (HII) para aquellos casos en los que no se puede identificar la causa(60). Actualmente se prefiere evitar el término hipertensión intracraneal benigna, debido a que este trastorno puede producir pérdida irreversible de la visión.

La HII es la causa más frecuente de papiledema. La incidencia de la HII se sitúa entre 0,5-2 casos por 100.000 habitantes y año en la población general, pero aumenta hasta 12-20 casos por 100.000 habitantes y año en mujeres obesas en edad fértil (paciente típico)(61).

Antes de la pubertad no existe predilección por el sexo. La HII pediátrica tiene una forma de presentación y unos factores de riesgo diferentes, lo que sugiere que podrían ser

entidades distintas. Tras la pubertad las mujeres son afectadas en una proporción de 9:1 con respecto a los hombres.

Aunque la patogénesis permanece sin determinar, se cree que el mecanismo de aumento de la PIC en la HII es una disminución de la reabsorción del LCR debido a un aumento de la resistencia en el flujo de salida del mismo o a una disminución en el gradiente de presión entre el espacio subaracnoideo y los senos venosos cerebrales(61). Estudios con infusión de isótopos en el LCR han demostrados el retraso en el aclaramiento del LCR en pacientes con HII(62). Se ha demostrado la estenosis de los senos venosos cerebrales en pacientes con HII. Esto podría producir hipertensión venosa que podría disminuir la reabsorción de LCR. Pero no está claro si este aumento de presión venosa es causa o resultado de un aumento de PIC o ambas(63). También se ha especulado sobre el papel que puedan tener ciertas alteraciones hormonales y factores metabólicos sobre la enfermedad, ya que la mayoría de pacientes afectadas por HII son mujeres obesas en edad fértil. El aumento de peso y la obesidad es un factor de riesgo y de recurrencia de la HII(64).

La cefalea es el síntoma principal no ocular de la HII y suele ser el síntoma de presentación en la mayoría de los casos. Suele ser de tipo opresiva, de curso continuo y su intensidad no se correlaciona de forma directa con el nivel de PIC. Se puede asociar a dolor de cuello, espalda o radicular. Típicamente la cefalea empeora con las maniobras de valsalva y los cambios posturales(2, 61). Otro síntoma típico de la HII es el tinnitus pulsátil.

Entre los síntomas visuales, destacan las pérdidas transitorias de visión uni o bilaterales. Se asocian a cambios posturales y tienen una duración de segundos, con recuperación completa de la visión. También es común la diplopía binocular horizontal por afectación del VI par craneal. En el papiledema establecido, lo más frecuente es la afectación del campo visual en forma de contracción periférica o aumento de la mancha ciega. Si el papiledema se prolonga en el tiempo se produce daño axonal y los defectos del campo visual se vuelven permanentes. La agudeza visual se suele preservar hasta estadios avanzados de la enfermedad. Sin embargo, si se consigue disminuir la PLCR antes de que se produzca el daño axonal los defectos campimétricos revierten(65).

Los criterios diagnósticos revisados del pseudotumor cerebri son los siguientes(60, 66):

1. Papiledema.
2. Exploración neurológica normal, con la excepción de parálisis oculomotora.
3. Neuroimagen normal: parénquima cerebral normal sin evidencia de hidrocefalia, masa encefálica u otra lesión estructural y sin realce meníngeo en resonancia magnética nuclear craneal con o sin contraste en pacientes típicos (mujeres obesas). En pacientes con rasgos clínicos atípicos (varones, mujeres sin sobrepeso, niños, antecedente reciente de sinusitis u otitis, presentación hiperaguda o mala respuesta al tratamiento(2)), además, la angio-resonancia magnética craneal debe ser normal. Si la resonancia magnética no está disponible o está contraindicada se puede utilizar el TAC craneal con contraste.
4. Composición normal del líquido cefalorraquídeo.
5. Presión de apertura elevada del líquido cefalorraquídeo en la punción lumbar en decúbito lateral:  $\geq 250$  mmH<sub>2</sub>O en adultos y  $\geq 280$  mmH<sub>2</sub>O en niños(21, 60).

El curso clínico de la HII es por general lento, y el tratamiento se debe individualizar en función de la progresión de los signos y síntomas, el grado del papiledema y el nivel de la PLCR. El objetivo principal del tratamiento es preservar la visión y aliviar los síntomas relacionados con la cefalea:

1. Pérdida de peso

Ya que el aumento de peso es un factor de riesgo y recurrencia de la HII, la pérdida de peso resulta aconsejable en el manejo de la HII sobre todo en situaciones en las que haya sobrepeso. Una reducción de al menos el 8% del peso corporal se ha asociado a una mejora en la función visual y en el grado de papiledema(67).

2. Inhibidores de la anhidrasa carbónica

Disminuyen la producción de LCR y por la tanto la PIC en la HII. El fármaco de elección del grupo es la acetazolamida. Se suelen prescribir a dosis de 1 gramo repartidas en 2-4 tomas para disminuir los efectos adversos.

En un ensayo clínico multicéntrico aleatorizado, controlado con placebo y a doble ciego en pacientes con HII y afectación moderada (entre -2 y -7 dB) en el

campo visual, se estudió la efectividad de añadir acetazolamida oral a la dieta hiposódica. En el grupo tratamiento el defecto medio del campo visual mejoró 1,43 decibelios (dB), mientras que en el grupo placebo lo hizo en 0.71 dB,  $p=0.05$ . Otros objetivos secundarios como la mejoría del papiledema en la escala de Frisen y mediante OCT, cuestionarios de calidad de vida relacionados con la visión, la incapacidad asociada a cefalea o el peso corporal mejoraron significativamente más en el grupo tratamiento(68).

### 3. Topiramato

Se suele utilizar como tratamiento adyuvante. Reduce la cefalea y el apetito, por lo que ayuda a perder peso y también disminuye la producción de LCR.

### 4. Corticoides

Se suelen utilizar previos a la cirugía en forma de megadosis intravenosa con disminución oral posterior.

### 5. Tratamiento quirúrgico

Consiste principalmente en técnicas de derivación lumbo o ventrículo-peritoneales y fenestración de la vaina de nervio óptico según la sintomatología principal sea de cefalea o afectación visual respectivamente.

## 1.9 OCT en el estudio de la cabeza del nervio óptico

Varios estudios en modelos experimentales han demostrado que el edema de papila que se produce en neuropatías ópticas isquémicas se debe al acúmulo de organelas citoplasmáticas degeneradas en los axones de las células ganglionares de la retina por interrupción del flujo axoplásmico ortogrado a nivel de la cabeza del nervio óptico(14, 38, 69).

Hasta hace pocos años, estos estudios histológicos en ojos enucleados de cadáver o procedentes de modelos experimentales en animales han sido el único método para estudiar la estructura y morfología de la cabeza del nervio óptico en ojos sanos y los cambios que en ella se producían en el glaucoma(70) o en diferentes neuropatías ópticas(71). Sin embargo, estos estudios están limitados por el pequeño tamaño muestral y por la dificultad para llevar a cabo estudios prospectivos que reflejen los

cambios estructurales en función del tiempo y de la fase clínica de la enfermedad. Además el tejido podría verse alterado durante el proceso de fijación, lo que podría dar lugar a artefactos y a que no se reflejase de forma precisa la configuración “in vivo”(71).

En los últimos años la evolución de las técnicas de imagen en oftalmología, sobre todo con la aparición de la tomografía de coherencia óptica (OCT) ha supuesto un importante avance en esta área, mejorando el estudio de la cabeza del nervio óptico “in vivo”. La tomografía de coherencia óptica (OCT), basándose en el principio de la interferometría, proporciona un método no invasivo que permite la obtención de imágenes tomográficas que permiten estudiar diferentes estructuras oculares con gran detalle. De la tecnología inicial de dominio temporal (TD-OCT) se ha evolucionado a la de dominio espectral (SD-OCT), que supone un aumento en la resolución de la imagen, tiempos de adquisición más rápidos y nos aporta imágenes tridimensionales de gran calidad. Además, gracias a los sistemas de “eye-tracker”, los últimos modelos de OCT permiten escanear de forma precisa las mismas áreas a lo largo de diferentes exploraciones realizando un centrado automático(72-74).

La OCT constituye una herramienta diagnóstica rápida, sensible y no invasiva que proporciona imágenes de alta resolución de la retina y la papila óptica que nos permiten realizar mediciones reproducibles y fiables sobre estas estructuras(74).

La utilidad de la OCT en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de las neuropatías ópticas inflamatorias, isquémicas o en el papiledema, gracias a su capacidad para medir el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRp), volúmenes maculares y cuantificar cambios morfológicos en la cabeza del nervio óptico ha sido ampliamente contrastada por numerosos autores, y se considera una de las herramientas diagnósticas más útil en neuro-oftalmología(65, 75-78). Además, los últimos avances en los *software* de los equipos de OCT nos permiten estudiar mediante segmentación las diferentes subpoblaciones celulares de la retina, como la capa de células ganglionares-plexiforme interna de la mácula(74).



## **1.10 Capa de células ganglionares-plexiforme interna macular**

El análisis de las células ganglionares de la mácula resulta de especial interés en neurooftalmología, ya que sus axones están directamente involucrados en la patología neurooftalmológica y su preservación es crítica para prevenir la afectación visual(79).

Los elementos de las células ganglionares existen en tres niveles diferentes en la retina: los axones de las células ganglionares en la ya comentada capa de fibras nerviosas de la retina, los núcleos de las células ganglionares en la capa de las células ganglionares y las dendritas de las células ganglionares en la capa plexiforme interna. Mediante segmentación a través de OCT podemos estudiar de forma conjunta estas dos últimas capas en lo que se denomina complejo de la capa de células ganglionares-plexiforme interna (CCG-PI)(80). Aproximadamente el 50% de las células ganglionares de la retina se concentra en la región macular(81). A este nivel la capa de células ganglionares se caracteriza por tener un grosor de dos o más núcleos de células (hasta 4-6 núcleos). La distribución de las células ganglionares en la macula es más regular, con menor variabilidad individual que la CFNRp, ligada a menos variaciones anatómicas del disco óptico, y con una excelente reproducibilidad(82). La apoptosis en las células ganglionares que induce la NOIA-NA se refleja en un adelgazamiento de esta capa en concreto y del grosor macular central en general(80, 83, 84).

En las neuropatías ópticas que cursan con edema de papila, durante la fase aguda, la tumefacción de las fibras nerviosas de las células ganglionares enmascara el daño axonal que observaríamos en el estudio de la CFNRp en la fase de atrofia óptica(74, 82).

El análisis del espesor de la CCG-PI de la mácula mediante segmentación con OCT, no se vería afectado por el edema en la fibras nerviosas peripapilares, y proporciona una información más precisa que la CFNRp con mejor correlación estructura-función en la fase aguda de edema de papila y además constituye un indicador más temprano del daño axonal en otras enfermedades que afectan al nervio óptico como en la esclerosis múltiple(82, 85). Análogamente, en la neuropatía óptica isquémica anterior el estudio del grosor de la CCG-PI puede detectar cambios estructurales enmascarados por el edema de papila en la CFNRp y se considera como un biomarcador más precoz del daño

axonal(79, 86-88). En el papiledema nos podemos encontrar con engrosamiento, normalidad o adelgazamiento en la CCG-PI macular mediante OCT. El adelgazamiento de la CCG-PI macular puede indicar daño axonal irreversible en esta patología, lo que nos haría ser más agresivo en el tratamiento de estos pacientes para disminuir la progresión del daño y el déficit visual(65, 74).

Por tanto, el estudio de las subpoblaciones neuronales de la mácula mediante segmentación con OCT parece ser una herramienta diagnóstica prometedora que nos puede ayudar a detectar precozmente el daño axonal en fase aguda en las diferentes neuropatías ópticas y servirnos como factor pronóstico.

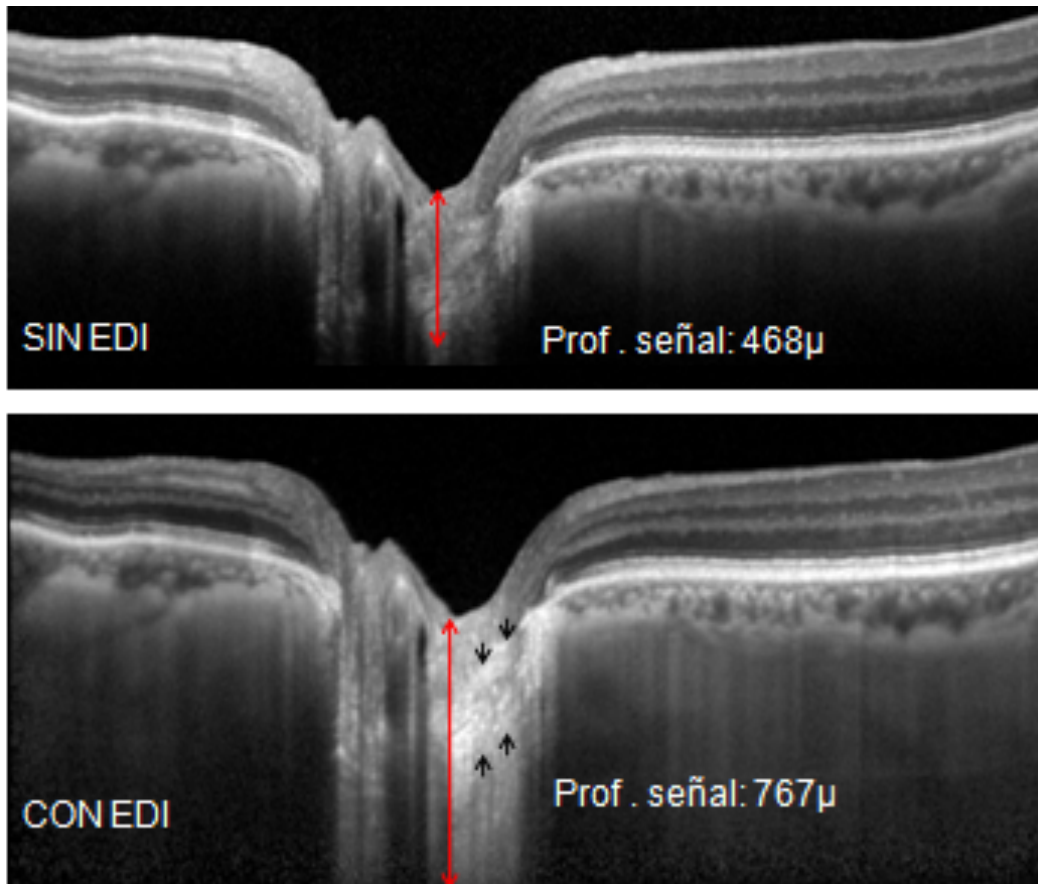
### **1.11 Estudio de la cabeza del nervio óptico y la lámina cribosa mediante OCT**

La OCT nos permite estudiar estructuralmente la CNO, cuantificando la excavación papilar o el grosor y el área del anillo neuroretiniano. Con SD-OCT la lámina cribosa se observa como una capa hiperreflectiva, en la profundidad del canal escleral, atravesada por múltiples zonas hiporreflectivas que corresponden a los poros por donde discurren los haces que conformarán el nervio óptico(30, 89). Sin embargo, la principal limitación de los estudios de la cabeza del nervio óptico con SD-OCT es la pérdida de la señal de imagen al intentar valorar estas estructuras profundas, de forma que los bordes anterior y, sobre todo, posterior de la lámina cribosa bajo el anillo neuroretiniano o los vasos no quedan suficientemente delimitados, lo que dificulta la obtención de medidas fiables y además no se pueden valorar estructuras vasculares profundas ni el canal escleral(30, 71).

### **1.12 OCT con tecnología *Enhanced Depth Imaging***

En los últimos años, se ha introducido una nueva tecnología de SD-OCT conocida como “Enhanced Depth Imaging” (EDI), que se basa en situar el dispositivo de SD-OCT lo

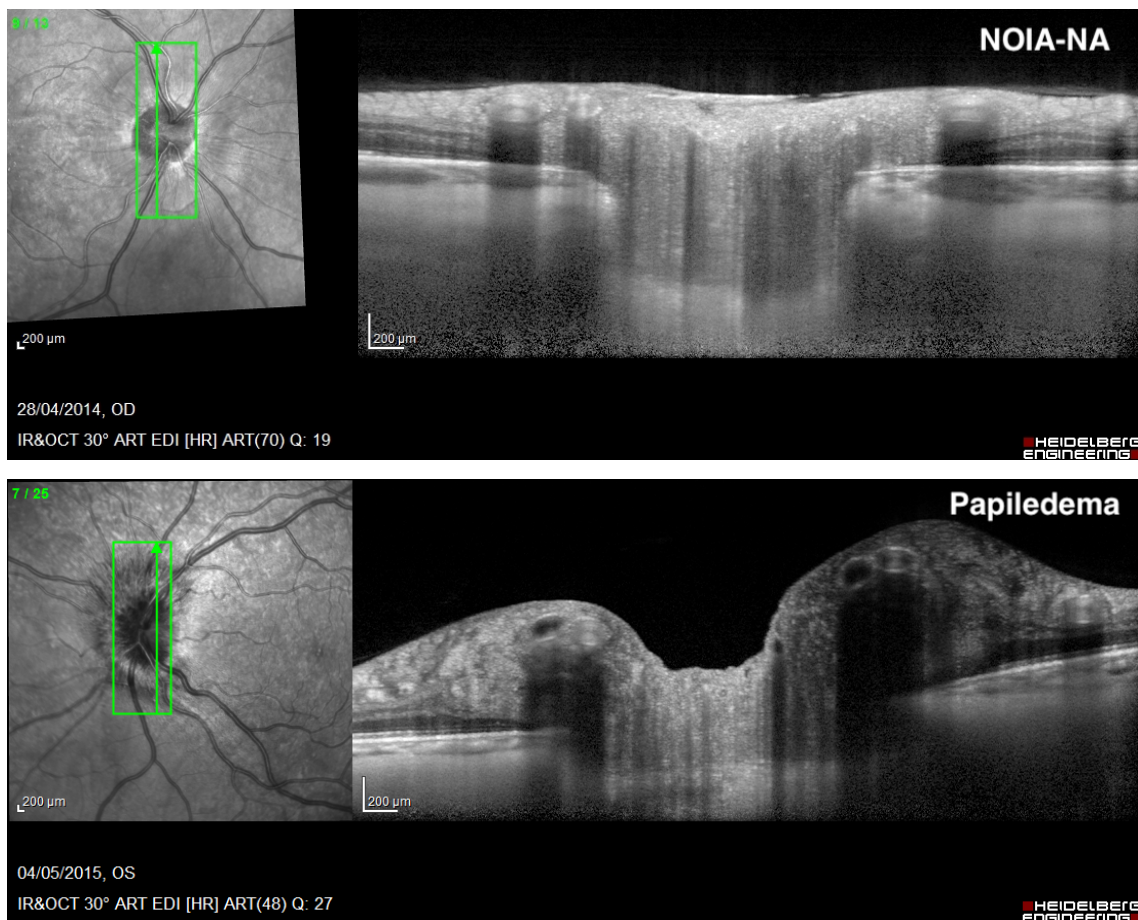
suficientemente cerca del ojo como para obtener una representación invertida de la imagen(90). De esta forma se consigue una valoración más precisa de las estructuras oculares más profundas al incrementar la penetrancia y la resolución axial (figura 9).



**Figura 9.** Ejemplo de un estudio con SD-OCT sin y con EDI en un sujeto sano. Se aprecia como con la tecnología EDI aumenta la profundidad de la señal mejorando la visualización de las estructuras profundas de la CNO.

Aunque inicialmente esta tecnología se utilizó para el estudio de la coroides(90), rápidamente adquirió relevancia en el estudio de las estructuras más profundas de la cabeza del nervio óptico, como la lámina cribosa y el tejido prelaminar. Lee et al han demostrado que es una técnica muy útil para el estudio de la lámina cribosa con una mayor penetrancia de la señal, en comparación con la OCT estándar(30). Park et al demostró su utilidad en para valorar la CNO en pacientes con glaucoma(91). EDI-SD-OCT proporciona imágenes que permiten visualizar la lámina cribosa por debajo del anillo

neurorretiniano, valorar los vasos y estudiar el canal escleral o apertura de la membrana de Bruch y el espacio perimeníngeo (figura 10).



**Figura 10.** Ejemplo de escáner vertical de SD-OCT con tecnología EDI en un caso de NOIA-NA (arriba) y papiledema (abajo) en fase aguda de edema de papila en el que se pueden distinguir las principales estructuras de la cabeza del nervio óptico: apertura del canal escleral, tejido prelaminar y lámina cribrosa.



## 2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS



## 2.1 Justificación

Diversos estudios han mostrado que la CNO es una estructura dinámica capaz de sufrir modificaciones estructurales en respuesta a diferentes factores externos.

Gracias al desarrollo y evolución de las plataformas de OCT, con la implantación de la tecnología EDI entre otras, somos capaces de visualizar y estudiar mejor las estructuras profundas de la CNO como la LC, el canal óptico o el tejido prelaminar, y poder monitorizar sus cambios en las diferentes neuropatías ópticas.

Sin embargo, hasta la fecha no se han estudiado los cambios morfológicos y biomecánicos en la CNO de forma prospectiva en neuropatías ópticas que cursan con edema de papila como la NOIA-NA o el papiledema.

Se ha diseñado un estudio observacional longitudinal prospectivo para estudiar los cambios morfológicos en las estructuras profundas de la CNO que se producen en neuropatías ópticas que cursan con edema de papila mediante OCT de dominio espectral con tecnología EDI. El objetivo del estudio es profundizar en la fisiopatología de estas entidades a través del estudio de los cambios estructurales y biomecánicos que se producen en la CNO durante el edema de papila y la resolución del mismo, y estudiar si estos cambios se correlacionan con parámetros visuales funcionales o si pudieran servir como biomarcadores de la evolución de la neuropatía y/o del daño axonal.

Además, durante la fase aguda de las neuropatías ópticas que cursan con edema de papila, como la NOIA-NA, la tumefacción de las fibras nerviosas impide detectar de forma precoz el daño axonal mediante el análisis de la CFNRp con OCT. Aunque se ha descrito el adelgazamiento en la CCG-PI como un marcador de daño axonal precoz en la NOIA-NA, la mayoría de estudios son retrospectivos y la información sobre los cambios en la CCG-PI en el periodo temprano de la NOIA-NA es limitada.

Por tanto, pretendemos analizar los cambios en la CCG-PI macular mediante SD-OCT en la NOIA-NA a lo largo de su curso clínico de forma prospectiva, haciendo especial hincapié en describir su patrón de cambio en las primeras semanas del cuadro, para



evaluar su utilidad como biomarcador precoz de daño axonal, establecimiento de una posible ventana terapéutica y determinación del pronóstico de la disfunción visual.

## 2.2 Hipótesis

- La CNO es una estructura dinámica que sufre modificaciones estructurales en respuesta a cambios de volumen o presión. Cuando se produce un edema de papila en el contexto de una neuropatía óptica, el aumento de volumen (por el edema de los axones de las células ganglionares) produciría cambios en la posición relativa de la lámina cribosa, el tejido prelaminar y la amplitud del canal óptico, que podremos cuantificar mediante tomografía de coherencia óptica de dominio espectral con tecnología *enhanced depth imaging*.
- El análisis cuantitativo del espesor de la CCG-PI de la mácula mediante segmentación con SD-OCT permitiría detectar cambios estructurales que reflejasen el daño axonal en la fase aguda de la NOIA-NA de forma más precoz que con el análisis de la CFNRp, y además valorar la secuencia evolutiva del daño para poder establecer la ventana terapéutica. Estos cambios en CCG-PI se correlacionarían con parámetros funcionales visuales y podrían servir como factor predictivo de la enfermedad.

## 3. OBJETIVOS



### 3.1 Objetivos primarios

1. Describir y cuantificar los cambios en la posición relativa de la lámina cribosa, espesor del tejido prelaminar y amplitud del canal óptico en la fase aguda del edema de papila en la NOIA-NA y en el papiledema.
2. Monitorizar los cambios longitudinales en la posición/profundidad de la LC, espesor del tejido prelaminar y amplitud del canal óptico desde la fase aguda hasta la resolución del edema papilar en la NOIA-NA y en el papiledema.
3. Detectar cuándo se produce el adelgazamiento en el grosor de la CCG-PI macular en la fase aguda de la NOIA-NA, valorar la secuencia evolutiva del mismo y compararlo con los cambios detectados en la CFNRp.

### 3.2 Objetivos secundarios

1. Estudiar la correlación entre los parámetros estructurales de la CNO (posición relativa de la LC, espesor del tejido prelaminar y amplitud del canal óptico) y los parámetros funcionales de campo visual y agudeza visual en el papiledema y la NOIA-NA.
2. Estudiar la influencia de la edad, longitud axial, PIO e histéresis corneal en los cambios morfológicos de la CNO en el papiledema y la NOIA-NA.
3. Estudiar la correlación entre los cambios morfológicos en la CNO (posición relativa de la LC, espesor del tejido prelaminar y amplitud del canal óptico) y el grosor de la CFNRp en el papiledema y la NOIA-NA.
4. En pacientes con papiledema, estudiar la correlación entre la diferencia de presión translaminar y los parámetros estructurales de la CNO.



## 4. MATERIAL Y MÉTODOS



## 4.1 Población muestral

Los pacientes del estudio en el que se basa esta tesis doctoral fueron reclutados de la Unidad de Neuro-oftalmología del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid. Se seleccionaron de forma consecutiva a aquellos pacientes que presentaban una NOIA-NA o papiledema y que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión entre octubre de 2013 y enero de 2015. Todos los pacientes seleccionados aceptaron participar en el estudio y dieron su consentimiento informado por escrito.

Un total de 22 ojos de 22 pacientes afectados de NOIA-NA y 12 ojos de 7 pacientes afectados de papiledema fueron finalmente incluidos en el estudio.

## 4.2 Confidencialidad y protección de datos

El proyecto de investigación de este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Ramón y Cajal y se adhiere a los principios de la Declaración de Helsinki

Todos los participantes del estudio firmaron por duplicado un consentimiento informado por escrito para la participación en el mismo. Previamente recibieron una explicación detallada de las pruebas a las que se someterán y la finalidad de las mismas. Cada paciente recibió una copia del consentimiento informado mientras que otra copia se la quedó el investigador principal.

Los datos recogidos para el estudio, procedentes de la historia clínica, facilitados por el paciente u obtenidos mediante las pruebas diagnósticas realizadas durante el estudio fueron tratados con las medidas de seguridad establecidas en cumplimiento de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal.

Sólo aquellos datos de la historia clínica que estuviesen relacionados con el estudio fueron objeto de comprobación. Esta comprobación la realizó el investigador principal,



responsable de garantizar la confidencialidad de todos los datos de las historias clínicas pertenecientes a los sujetos participantes en el estudio.

### 4.3 Criterios de inclusión/exclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Edad mayor de 18 años.
2. Diagnóstico clínico de neuropatía óptica con edema de papila uni o bilateral: NOIA-NA o papiledema.
3. Pérdida de visión de menos de 7 días de evolución en el caso de NOIA-NA.
4. Libre aceptación de participar en el estudio dando su consentimiento informado por escrito.

El edema de papila se definió por la presencia en la funduscopia de un disco óptico con sobreelevación y difuminación de los bordes papilares, disminución de la excavación papilar fisiológica, edema de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar con borramiento de los vasos retinianos peripapilares, tortuosidad y/o dilatación venosa, descartándose siempre la presencia de un pseudopapiledema.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Incapacidad para fijación o insuficiente colaboración para llevar a cabo las exploraciones requeridas.
2. Mala calidad de imágenes en EDI SD-OCT (puntuación de calidad <15) por opacidad de medios o mala penetración en nervio óptico a causa de un gran edema axonal.
3. Enfermedades oculares o sistémicas previas que puedan afectar al nervio óptico.
4. Error refractivo superior a 5 dioptrías de equivalente esférico o 3 dioptrías de astigmatismo en cualquier ojo.
5. Patología macular previa que pudiese afectar a la medición del grosor de la CCG-PI macular.

6. Cirugía intraocular diferente a la extracción de la catarata. En caso de cirugía de catarata esta debería haberse realizado 3 meses antes del diagnóstico y nunca durante el seguimiento del estudio.

#### 4.4 Variables de estudio

a. Variable principal:

- Posición relativa o profundidad de la lámina cribosa (PLC) con respecto a la línea de referencia del epitelio pigmentario de la retina-membrana de Bruch, apertura de la membrana de Bruch (AMB) (amplitud del canal óptico) y espesor del tejido prelaminar (TP) ( $\mu\text{m}$ ).
- Espesor de la capa de células ganglionares-plexiforme interna (CCG-PI) macular ( $\mu\text{m}$ ).

b. Variables secundarias:

1. Espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRp) ( $\mu\text{m}$ ).
2. Desviación media (DM) (dB), desviación estándar del patrón (DSM) (dB) e índice de campo visual (VFI) (%) en la perimetría automatizada *Swedish Interactive Threshold Algorithm* (SITA)-estándar 24-2 con el perímetro Humphrey.
3. Agudeza visual (logMAR).
4. Presión intraocular (PIO) (mmHg).
5. Diferencia de presión translaminar (DPTL) (mmHg).
6. Longitud axial (mm).
7. Histeresis corneal (mmHg).
8. Etiología de la neuropatía óptica.
9. Duración del edema de papila (días).
10. Edad (años).
11. Sexo.

## 4.5 Diagnóstico de neuropatía óptica

### 4.5.1 Neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica

El diagnóstico de NOIA-NA se realizó en base a los hallazgos de pérdida brusca e indolora de visión en paciente mayor de 45 años, asociada a defecto pupilar aferente relativo del ojo afecto, edema de papila en la funduscopía, con posterior resolución en los 2 meses siguientes, con disco óptico “de riesgo” en el ojo adelfo y defecto campimétrico compatible con el diagnóstico de NOIA-NA. Se descartaron otras etiologías oculares, sistémicas y/o neurológicas, en concreto, se descartó la presencia de arteritis de células gigantes (ACG) por la ausencia de signos y síntomas de esta enfermedad y con valores normales de velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR)(92).

### 4.5.2 Papiledema por hipertensión intracraneal idiopática

El diagnóstico de papiledema por hipertensión intracraneal idiopática se realizó en base a los criterios modificados de Dandy(60):

1. Papiledema.
2. Exploración neurológica normal, con la excepción de parálisis oculomotora.
3. Neuroimagen normal: parénquima cerebral normal sin evidencia de hidrocefalia, masa encefálica u otra lesión estructural y sin realce meníngeo en resonancia magnética nuclear craneal con o sin contraste en pacientes típicos (mujeres obesas). En pacientes con rasgos clínicos atípicos (varones, mujeres sin sobrepeso, niños, antecedente reciente de sinusitis u otitis, presentación hiperaguda o mala respuesta al tratamiento(2)), además, la angio-resonancia magnética craneal debe ser normal. Si la resonancia magnética no está disponible o está contraindicada se puede utilizar el TAC craneal con contraste.
4. Composición normal del líquido cefalorraquídeo.
5. Presión de apertura elevada del líquido cefalorraquídeo en la punción lumbar en decúbito lateral:  $\geq 250$  mm de agua en adultos(60).

## 4.6 Plan de trabajo

Los pacientes diagnosticados de forma consecutiva en fase aguda de NOIA-NA en nuestro centro fueron referidos de forma preferente a la consulta de Neurooftalmología de nuestro servicio, siendo valorados en los primeros 7 días tras el inicio de los síntomas.

Los pacientes con papiledema fueron además sometidos a una exploración neurológica exhaustiva incluyendo pruebas de neuroimagen (resonancia magnética nuclear o fleborresonancia magnética) para descartar patología intracraneal que produjera hipertensión intracraneal. Se evaluó la PLCR mediante punción lumbar. En estos pacientes la exploración inicial se realizó en los primeros 7 días tras la punción lumbar.

Tras comprobar los criterios de inclusión/exclusión y firmar el consentimiento informado por escrito, los pacientes fueron incluidos en el estudio.

En la primera visita, se recogieron los datos personales de los pacientes, los antecedentes personales oculares y sistémicos y se realizó una anamnesis y una exploración oftalmológica completa.

La exploración oftalmológica inicial consistió en:

- i. Agudeza visual lejana.
- ii. Exploración de la motilidad ocular intrínseca (MOI).
- iii. Biomicroscopía con lámpara de hendidura.
- iv. Presión intraocular (PIO) mediante tonometría de aplanación de Goldmann y Perkins (mmHg).
- v. Funduscopia: exploración estereoscópica del nervio óptico y la retina.
- vi. Perimetría automatizada con el analizador de campos visuales Humphrey (Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA) mediante estrategia SITA-estándar, con programa 24-2.
- vii. Longitud axial mediante IOL Master (Carl Zeiss Meditec, Jena, Alemania).

- viii. Estudio de la CFNRp y de la CNO mediante OCT de dominio espectral Spectralis SD-OCT (Heidelberg Engineering, Alemania).
- ix. Estudio de la CFNR-p y de la CNO mediante OCT de dominio espectral Cirrus (Cirrus SD-OCT System, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA).
- x. Estudio de la mácula y del grosor de la CCG-PI macular mediante OCT de dominio espectral Cirrus (Cirrus SD-OCT System, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA).
- xi. Estudio de la histéresis corneal y factor de resistencia corneal mediante el analizador de respuesta ocular ORA (Depew, New York, EEUU).
- xii. En los pacientes afectos de papiledema se calculó la diferencia de presión translaminar (DPTL) como la diferencia de la presión intraocular (PIO) menos la presión de líquido cefalorraquídeo (PIC) medida durante la punción lumbar (cmH<sub>2</sub>O). Para poder comparar ambos parámetros la PLCR fue convertida de cmH<sub>2</sub>O a mmHg a razón de 1 mmHg = 1,36 cmH<sub>2</sub>O.

Tras la exploración inicial, los pacientes con NOIA-NA fueron reevaluados en una visita intermedia a las 6-8 semanas del diagnóstico para monitorizar la resolución del edema de papila a través del examen fundoscópico y mediante “axonal” SD-OCT Spectralis (grosor medio de CFNRp dentro o por debajo de los límites normales (color verde, amarillo o rojo), criterio diagnóstico de edema de papila “típico” en estas patologías(2).

El estudio macular y de la CNO con Cirrus SD-OCT se repitió también a las 2 semanas.

En la visita intermedia la exploración oftalmológica consistió en:

- i. Agudeza visual lejana.
- ii. Exploración de la motilidad ocular intrínseca (MOI).
- iii. Biomicroscopía con lámpara de hendidura.
- iv. Presión intraocular (PIO) mediante tonometría de aplanación de Goldmann (mmHg).
- v. Funduscopia: exploración estereoscópica del nervio óptico y la retina.
- vi. Estudio de la CFNRp y de la CNO mediante OCT de dominio espectral Spectralis SD-OCT.
- vii. Estudio de la CFNR-p y de la CNO mediante OCT de dominio espectral Cirrus SD-OCT System.

- viii. Estudio macular y del grosor de la CCG-PI de la retina mediante Cirrus SD-OCT System.

Por último, entre los 6 y 8 meses tras el diagnóstico los pacientes con NOIA-NA fueron evaluados en fase de “atrofia”, periodo tras el cual se produce una estabilización en el grosor de la CFNRp y se pueden evaluar las secuelas de la neuropatía.

En los pacientes con de papiledema se realizó un seguimiento más flexible y de acuerdo a las necesidades de los pacientes en función de los hallazgos campimétricos, el grado de edema de papila y la respuesta al tratamiento. Se consideró como la visita final aquella en la que se apreciaba clínicamente en la funduscopía la resolución del edema de papila y además el estudio con “axonal” SD-OCT Spectralis mostrase un grosor medio de CFNRp dentro de los límites normales (color verde).

En la visita final la exploración oftalmológica consistió en:

- i. Agudeza visual lejana.
- ii. Exploración de la MOI.
- iii. Biomicroscopía con lámpara de hendidura.
- iv. PIO mediante tonometría de aplanación de Goldmann (mmHg).
- v. Funduscopía: exploración estereoscópica del nervio óptico y la retina.
- vi. Perimetría automatizada Humphrey mediante estrategia SITA-estándar, con programa 24-2.
- vii. Estudio de la CFNR-p y de la CNO mediante OCT de dominio espectral Spectralis SD-OCT.
- viii. Estudio de la CFNR-p y de la CNO mediante OCT de dominio espectral Cirrus SD-OCT System.
- ix. Estudio macular y del grosor de la CCG-PI de la retina mediante Cirrus SD-OCT System.

En los pacientes con diagnóstico de NOIA-NA, a los ojos sanos adelfos se les realizó el mismo protocolo de exploración y pruebas complementarias para ser utilizados como controles.

## 4.7 Protocolo de adquisición de imágenes

### 4.7.1 Spectralis SD-OCT

Se realizaron escáneres mediante Spectralis SD-OCT de la cabeza del nervio óptico de ambos ojos con los protocolos “axonal” y “ONH-EDI” en la visita inicial, cuando el paciente era remitido para estudio por neuropatía óptica, y en las dos visitas sucesivas de seguimiento a las 6-8 semanas y a los 6-8 meses.

El protocolo “**axonal**” de Spectralis SD-OCT comprende la medición del grosor de la CFNRp mediante escáner circular continuo centrado en papila que comienza y concluye en el borde nasal de la misma. Se utiliza una base normativa para dotar al escáner de un código de colores que permite la clasificación rápida del grosor promedio, cuatro cuadrantes (superior, inferior, nasal y temporal) y seis sectores (superonasal, superotemporal, temporal, inferotemporal, inferonasal y nasal) de la CFNR, así como la valoración del haz papilo-macular y el coeficiente nasal-temporal. El sistema de análisis de la CFNR de SD-OCT Spectralis muestra en color rojo las medidas de grosor por debajo del 1% de su base normativa (fuera de límites normales), en color amarillo las medidas que se sitúan entre el 1 y el 5% (sospechoso), en color verde las medidas entre el 5 y el 95% (normal), en azul las medidas que se encuentran entre el 95 y 99% (límite superior de los límites normales) y por último en blanco las medidas por encima del 99% de su base normativa (por encima de los límites normales).

El protocolo “ONH-EDI” de Spectralis SD-OCT que utilizamos comprende la adquisición de imágenes en un área de 10 x 15 grados centrados en la papila con orientación vertical, obteniéndose 13 escáneres verticales con una separación de 120 micras y una media de 70 marcos por sección(29).

En las visitas de seguimiento se utilizó el protocolo “follow-up” de Spectralis SD-OCT, que gracias al sistema de “eye tracking” activo y *AutoRescan* para escanear de forma precisa las mismas áreas a lo largo de diferentes exploraciones, permite seleccionar la primera exploración como referencia, de manera que las exploraciones de seguimiento

se realizan siempre en la misma posición. De esta forma, las mediciones de las imágenes a lo largo del seguimiento fueron reproducibles al ser posible seleccionar siempre el mismo corte en cada exploración. Además, Spectralis SD-OCT utiliza el sistema “FoDi” para el alineamiento de la fóvea con la papila para evitar la variabilidad en las medidas debidas a cambios en la posición de la cabeza, del ojo o la rotación del mismo.

En caso de que el elevado grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar en la fase de edema agudo no permita la correcta visualización del tejido prelaminar o de la lámina cribosa, se citó al paciente posteriormente para repetir los escáneres “axonal” y “OHN-EDI” hasta que se consiguieron obtener imágenes de buena calidad. En caso de que no se consiguieran imágenes de calidad se excluyó al paciente del estudio.

Dichos escáneres con Spectralis se repitieron en la visita de seguimiento que se realizó habitualmente a entre la 6-8ª semana para confirmar la desaparición del edema de papila.

#### **4.7.2 Cirrus SD-OCT**

Se realizaron también escáneres de la CFNRp y de la cabeza del nervio óptico, además del estudio del grosor macular y del grosor de la CCG-PI mediante Cirrus OCT System (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) en la primera visita en las consultas de Neurooftalmología cuando el paciente fue remitido por sospecha de neuropatía óptica. Estos escáneres con Cirrus SD-OCT se repitieron a las 2 semanas y al primer, tercer y sexto mes.

El análisis de las CCG-PI proporciona el grosor promedio, el grosor mínimo y el grosor de 6 sectores de un anillo elíptico centrado en la fovea (superotemporal, superior, superonasal, inferonasal, inferior e inferotemporal) de la CCG-PI macular para cada ojo y los compara con los datos de una base normativa(82). Los valores normales se representan en color verde, los valores entre el 5 y el 1% de los individuos se representan en amarillo y los valores por debajo del 1% de los individuos se representan en rojo. Los valores de grosor por encima del 95% de la normalidad se representan en blanco. Además, se genera un mapa de desviación donde se representan estos valores



por debajo de los niveles normales como puntos amarillos (entre el 1-5%) y rojos (<1%) La alteración en el mapa de desviación de CCG-PI se definió como un área de 10 superpíxeles coloreados (amarillos o rojos) separada al menos por un superpíxel de distancia del anillo interno, de acuerdo con los criterios de Kim et al.(93).

El estudio de la CNO con Cirrus OCT *System* aporta los valores de grosor de CFNRp mediante valor promedio, cuatro cuadrantes y doce sectores horarios. Del mismo modo que para CCG-PI, los valores normales se representan en color verde, los valores entre el 5 y el 1% de los individuos se representan en amarillo y los valores por debajo del 1% de los individuos se representan en rojo y por encima del 95% en blanco.

La adquisición de las imágenes se realizó en principio a través de pupila no dilatada, a no ser que una excesiva miosis comprometiera la calidad de los escáneres, casos en los cuales se realizaron bajo midriasis farmacológica.

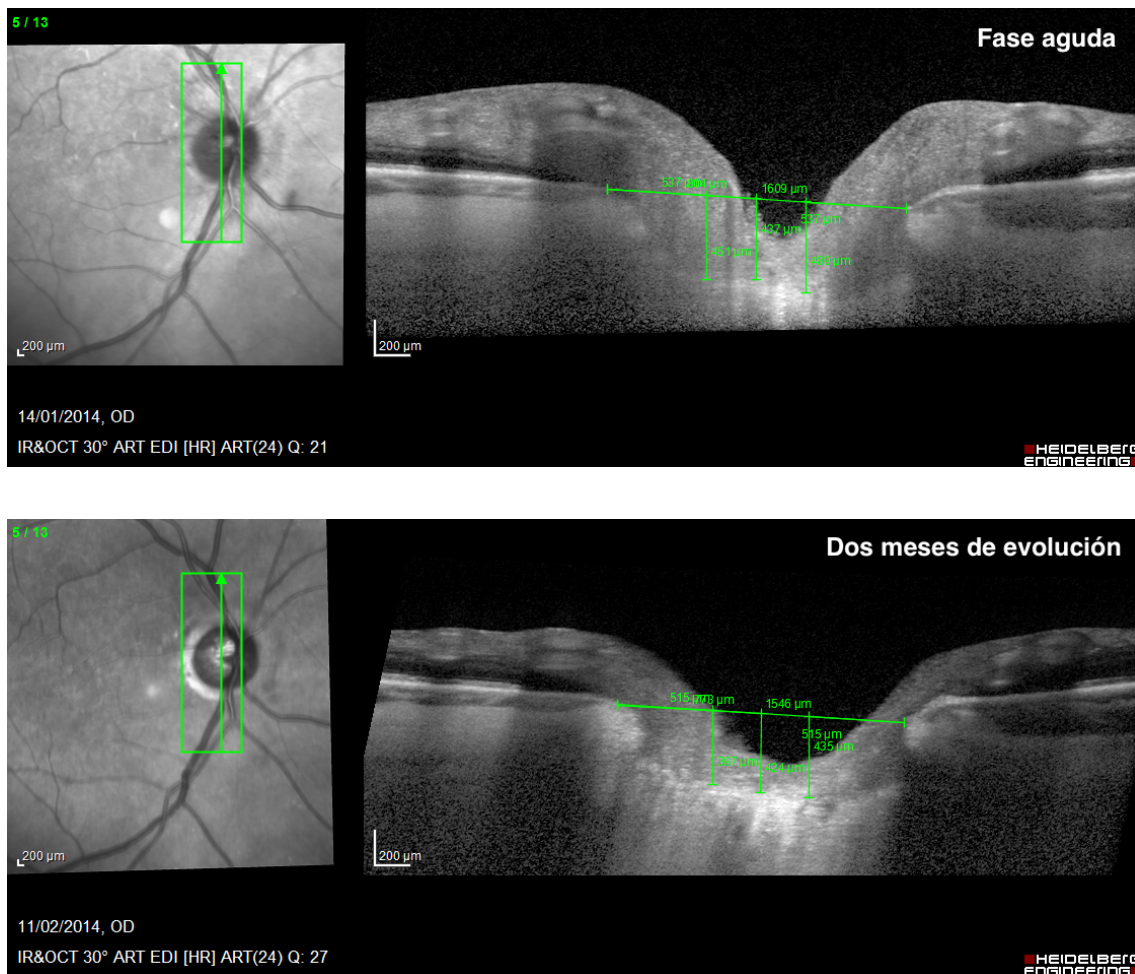
## **4.8 Análisis de las imágenes**

### **4.8.1 Imágenes “ONH-EDI” Spectralis SD-OCT**

En las imágenes de “ONH-EDI” Spectralis SD-OCT de la visita inicial se seleccionó el corte vertical más próximo al centro de la cabeza del nervio óptico y que presentara una buena visualización de la LC y con ausencia de los vasos retinianos principales. En las sucesivas imágenes de seguimiento se utilizó ese mismo corte para realizar las mediciones. Las mediciones se realizaron mediante los “calibres” del software incluido en Spectralis SD-OCT.

Primero se trazó una línea uniendo los bordes del complejo membrana de Bruch-epitelio pigmentario de la retina. Esta línea se utilizó como referencia para realizar las mediciones de las estructuras de la CNO y monitorizar sus cambios en el tiempo. Además, su longitud fue considerada como la amplitud del canal óptico o apertura de la membrana de Bruch (AMB). Posteriormente se dibujaron en la línea de referencia 3 puntos equidistantes entre sí: a un tercio, mitad y dos tercios de la longitud total de la línea de AMB. A partir de estos tres puntos se trazaron líneas verticales hasta la

superficie del tejido prelaminar y el borde anterior y posterior de la LC. La LC se identifica en los escáneres de “ONH-EDI” Spectralis SD-OCT como una banda horizontal hiperreflectiva en el interior del canal óptico surcada por poros hiporreflectivos (30). La profundidad relativa de la lámina cribosa (PLC) se definió como la distancia entre la línea de referencia y la cara anterior de la LC (figura 11). El espesor de la lámina cribosa (LC) se definió como la diferencia entre la distancia desde la línea de referencia al borde posterior menos la distancia al borde anterior de la lámina cribosa. El espesor del tejido prelaminar (TP) se definió como la distancia desde el borde anterior de la LC y la superficie del tejido prelaminar.



**Figura 11.** Ejemplo de un caso de NOIA-NA en el que medimos la profundidad del borde anterior de la LC respecto a la línea de referencia (apertura de la membrana de Bruch) en fase aguda del edema de papila (arriba) y en la visita intermedia a los dos meses de evolución (abajo).

De esta forma se obtienen tres valores para cada uno de los parámetros morfológicos de la CNO estudiados en cada uno de los puntos (profundidad de la LC, espesor de la LC

y espesor del TP): uno superior, uno central y uno inferior. La media aritmética de los tres valores fue considerada como valor promedio.

Todas las mediciones fueron realizadas por el mismo observador (JGMG).

Para valorar la reproducibilidad intraobservador de las mediciones se seleccionaron aleatoriamente 16 escáneres de la visita inicial que fueron medidos de nuevo por el mismo observador. Se calcularon los coeficientes de correlación intraclass (CCI) para los tres valores medidos en cada una de las estructuras de la CNO valoradas de esta forma.

#### **4.8.2 Protocolo N-site axonal para CFNR peripapilar Spectralis SD-OCT**

En las imágenes de “axonal” Spectralis SD-OCT se analizaron el grosor promedio y por sectores de la CFNRp así como el haz papilo-macular y el coeficiente nasal-temporal gracias a la segmentación realizada por el *software* de Spectralis SD-OCT.

#### **4.8.3 Imágenes de análisis de la CFNR peripapilar Cirrus SD-OCT**

En las imágenes de la CNO con Cirrus SD-OCT se analizaron el grosor promedio de la CFNRp, los 4 cuadrantes y los 12 sectores horarios segmentadas por el *software*.

#### **4.8.4 Estudio del grosor de la CCG-PI macular con Cirrus SD-OCT**

Se analizaron los siguientes parámetros del análisis de CCG-PI de Cirrus SD-OCT: grosor medio de la CCG-PI (CCG-PI av), grosor mínimo de la CCG-PI (CCG-PI min), grosor de los 6 sectores de la CCG-PI y mapa de desviación de la CCG-PI. El mapa de desviación anormal se definió por la presencia de un área contigua de 10 superpixels por debajo de los límites normales (color amarillo y rojo) a una distancia mínima de un superpixel del anillo interno(93).

Para una mejor correlación espacial entre el adelgazamiento en la CCG-PI y la afectación del campo visual promediamos el grosor de los 3 sectores superiores (CCG-PI sup) y de los 3 sectores inferiores de la CCG-PI (CCG-PI inf) para correlacionarlos con el defecto medio de la sensibilidad de hemicampo inferior y superior respectivamente.

#### **4.8.5 Perimetría automatizada SITA-estándar 24-2**

La perimetría automatizada realizada con el perímetro Humphrey mediante estrategia SITA-estándar con programa 24-2 fue considerada fiable si presentaba menos de un 33% de pérdidas de fijación, falsos positivos y falsos negativos. Esta prueba se realizó en la visita inicial y en la visita final, a los 6-8 meses del diagnóstico. Consideramos la desviación media (DM), desviación estándar del patrón (PSD), índice de campo visual (VFI) y el defecto medio del hemisuperior e inferior para nuestro análisis del campo visual. Para la clasificación de los defectos campimétricos hallados utilizamos la clasificación propuesta por Papchenko et al.(83):

- **Defecto difuso:** defecto presente en ambos hemisuperiores con 14 o más puntos con una afectación fuera del 95% del intervalo de confianza en cada hemisuperior y donde la profundidad del defecto medio del hemisuperior menos afectado es al menos la mitad o más del defecto medio del hemisuperior más afectado.
- **Defecto altitudinal superior:** defecto en hemisuperior con 18 o más puntos con una afectación fuera del 95% del intervalo de confianza y donde la profundidad del defecto medio del hemisuperior inferior es menos de la mitad de la profundidad del defecto medio del hemisuperior superior.
- **Defecto altitudinal inferior:** defecto en hemisuperior inferior con 18 o más puntos con una afectación fuera del 95% del intervalo de confianza y donde la profundidad del defecto medio del hemisuperior superior es menos de la mitad de la profundidad del defecto medio del hemisuperior inferior.

## 4.9 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics versión 21.0 para MAC (International Business Machine Corporation, Armonk, NY, USA).

Primero se realizó un análisis descriptivo de la muestra: se calcularon las frecuencias absolutas y relativas en caso de variables categóricas, y la media y la desviación estándar o la mediana y el rango en caso de variables continuas.

Dado el pequeño tamaño muestral se utilizaron test estadísticos no paramétricos. El nivel de significación estadística fue fijado en  $P < 0,05$ .

Para comparar los cambios en los parámetros biomecánicos de la CNO estudiados (apertura de la membrana de Bruch, profundidad y espesor de la LC y espesor del TP) y del grosor de la CCG-PI al inicio del edema de papila y a los 2 y 6 meses se utilizó en test de Wilcoxon. Para las comparaciones de esos mismos parámetros entre los ojos afectados de edema de papila unilateral y sus ojos adelfos no afectados se utilizó el test U de Mann-Whitney. El análisis de la varianza de medidas repetidas de una vía fue utilizado para comprar el grosor de la CCG-PI en los diferentes intervalos. La concordancia entre la localización del daño axonal de la CCG-PI y la afectación del campo visual se realizó con el test Kappa de Cohen.

Se estudió la correlación entre los parámetros morfológicos de la CNO y los parámetros de la CCG-PI con el grosor de la CFNRp, la DPTL y los parámetros visuales mediante el coeficiente de correlación de Spearman.

## 5. RESULTADOS



## **5.1 ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN**





**Bruch's membrane opening changes and lamina cribrosa displacement in non-arteritic ischaemic optic neuropathy**

British Journal of Ophthalmology

2017



## Bruch's membrane opening changes and lamina cribrosa displacement in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy

Gema Rebolleda, Javier García-Montesinos, Elisabet De Dompablo, Noelia Oblanca, Francisco J Muñoz-Negrete, Julio J González-López

Department of Ophthalmology,  
Hospital Universitario Ramón y  
Cajal IRICYS, Madrid, Spain

**Correspondence to**  
Dr Javier García-Montesinos  
Gutiérrez, Avenida Cabo de  
Gata 1, portal 2, 2º A,  
Almería 04007, Spain;  
jmontesinos86@hotmail.com

Received 7 October 2015  
Revised 4 February 2016  
Accepted 1 April 2016  
Published Online First  
9 May 2016

### ABSTRACT

**Purpose** To describe the morphological changes in the lamina cribrosa (LC) and prelaminar tissue (PT) from eyes with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION) using enhanced depth imaging (EDI) optical coherence tomography (OCT), and to evaluate whether these changes correlate with retinal nerve fibre layer (RNFL) thickness and visual acuity (VA).

**Design/methods** A prospective case-control study was performed, including 17 study eyes with NAION and 17 control, uninvolved eyes from 17 patients. Eyes underwent scanning with Spectralis-OCT at onset, 2 and 6 months after NAION. Bruch's membrane opening (BMO), anterior LC surface depth (LCD), LC thickness and PT thickness (PTT) were compared between study and control eyes. Correlation analysis was performed to evaluate the association between these parameters, RNFL thickness and VA.

**Results** At presentation, average PT was 58.6% thicker in NAION eyes compared with healthy control eyes ( $p=0.001$ ), followed by a significant thinning at 2 and 6 months ( $p=0.001$ ). A significant LC forward displacement was observed at 2 and 6 months ( $p=0.001$ ). BMO progressively shrunk at 2 and 6 months ( $p<0.05$ ). A significant correlation was found between PTT and RNFL thickness ( $\rho_{\text{Spearman}}=0.544$ ,  $p=0.024$ ) at onset, as well as between PTT and RNFL changes at 6 months ( $\rho_{\text{Spearman}}=0.545$ ,  $p=0.036$ ). BMO and RNFL changes were also correlated at 6 months ( $\rho_{\text{Spearman}}=0.750$ ,  $p=0.001$ ).

**Conclusions** At onset, a significant PT thickening, backward LC movement and BMO enlargement occurred in NAION eyes compared with unaffected eyes, and these changes significantly reversed during follow-up. PTT and RNFL changes were significantly correlated.

### INTRODUCTION

Considerable research has focused on optic disc and macular changes in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION) using optical coherence tomography (OCT).<sup>1-10</sup>

Enhanced depth imaging (EDI) technology allows the study of deeper eye structures.<sup>11-17</sup>

To the best of our knowledge, there are no previous reports investigating morphological changes of deep optic nerve head (ONH) structures in NAION eyes. The purpose of this study is to describe the changes in the prelaminar tissue thickness (PTT) and lamina cribrosa (LC) position relative to Bruch's membrane opening (BMO) in NAION eyes at onset and during the first 6 months after presentation, and to compare these findings

with those observed in the contralateral healthy eyes.

### MATERIAL AND METHODS

A prospectively recruited, observational, case-control study was performed at the Neuro-ophthalmology Unit in Ramon y Cajal University Hospital (Madrid, Spain). Patients with unilateral NAION presenting within 7 days after onset of symptoms between 1 October 2013 and 31 December 2014 were included.

Exclusion criteria were a refractive error greater than 5.0 dioptres (D) of spherical equivalent or 3.0 D of astigmatism and coexistence of ophthalmic surgery (other than uneventful cataract extraction) or optic neuropathy in the study eye or contralateral control eye. Patients unable to cooperate with the imaging protocol were also excluded.

The study was performed after approval from the Institutional Research Ethics Committee and adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all participants.

All patients were evaluated by one of the authors (JG-M or GR) and underwent a complete ophthalmic examination (best-corrected logMAR visual acuity (VA) evaluation, anterior segment and funduscopic examinations); and automated perimetry with a Humphrey Visual Field Analyzer (Carl-Zeiss Meditec, Dublin, California, USA) using the Swedish Interactive Threshold Algorithm (SITA) Standard strategy, programme 24-2.

Both eyes from each participant were included, with the uninvolved fellow eye serving as the control group for comparison with the NAION eyes.

### OCT imaging

All subjects underwent peripapillary OCT (RNFL (retinal nerve fibre layer)-N axonal protocol),<sup>8</sup> and ONH scanning using the EDI technique<sup>16</sup> with Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Inc, Heidelberg, Germany) at onset and at 2 and 6 months after the acute episode.

One vertical scan that was the closest to the ONH centre and where the visibility of the anterior LC surface was complete (without including main vessels) was selected from the acute EDI images. The 'follow-up' protocol was used to evaluate changes at the exact same location.<sup>16</sup>

A reference line connecting the two Bruch's membrane limit points was drawn and three equidistant points, corresponding to one-half and



**To cite:** Rebolleda G, García-Montesinos J, De Dompablo E, et al. *Br J Ophthalmol* 2017;**101**:143-149.

Clinical science

**Table 1** Differences between NAION and control eyes at acute episode and at 6 months

	Acute		6 months	
	Affected	Uninvolved	Affected	Uninvolved
LogMAR visual acuity	1.1 (0.8)	0.2 (0.3)	1.2 (1.1)	0.2 (0.3)
p Value	0.008*		0.009*	
<i>Visual fields</i>				
Global mean deviation (dB)	-21.3 (8.5)	-3.2 (2.4)	-17.5 (8.6)	-1.1 (0.9)
p Value	0.000*		0.002*	
Superior hemi-field (dB)	-18.1 (10.7)	-4.4 (3.1)	-14.1 (8.8)	-1.2 (0.8)
p Value	0.005*		0.003*	
Inferior hemi-field (dB)	-24.1 (7.3)	-4.9 (4.9)	-20.5 (8.1)	-1.4 (1.3)
p Value	0.002*		0.000*	
PSD (dB)	7.83 (3.5)	3.1 (1.7)	8.7 (2.9)	2.0 (1.1)
p Value	0.003*		0.002*	
VFI	34.3 (30.1)	95.4 (2.9)	48.1 (30.1)	98 (2.7)
p Value	0.000*		0.003*	
<i>Optic nerve head morphology</i>				
Average LCD (µm)	390.2 (120.1)	347.5 (120.9)	340.7 (124.6)	349.4 (128.0)
p Value	0.196		0.908	
Inferior LCD (µm)	383.5 (116.2)	340.3 (121.3)	335.8 (117.3)	339.5 (122.2)
p Value	0.202		0.982	
Middle LCD (µm)	376.1 (117.8)	338.3 (119.7)	328.9 (127)	340.7 (129.1)
p Value	0.241		0.908	
Superior LCD (µm)	411.1 (133.7)	364.0 (120.4)	357.6 (136.5)	368.1 (135.0)
p Value	0.249		0.730	
Average PTT (µm)	854.7 (222.3)	538.8 (153.4)	480.0 (194.6)	541.4 (146.0)
p Value	0.001*		0.259	
Inferior PTT (µm)	853.6 (217.1)	577.3 (138.2)	507.1 (175)	577.1 (156.8)
p Value	0.000*		0.222	
Middle PTT (µm)	776.8 (273.3)	464.3 (173.4)	424.8 (213.6)	484 (151.2)
p Value	0.002*		0.447	
Superior PTT (µm)	933.8 (274.8)	575 (201.9)	508.4 (236.6)	563.3 (197.5)
p Value	0.001*		0.394	
LC thickness (µm)	245.5 (47.4)	241.2 (49.9)	259.6 (54.3)	241.6 (53.9)
p Value	0.720		0.730	
Inferior LC thickness (µm)	245.8 (55.5)	238.3 (53.5)	251.1 (53.9)	237.2 (53.6)
p Value	0.664		0.580	
Middle LC thickness (µm)	262.2 (56.1)	249 (60)	281.3 (79.7)	254.1 (56.8)
p Value	0.439		0.580	
Superior LC thickness (µm)	228.5 (50.1)	236.3 (51.7)	246.5 (56.9)	233.7 (59.8)
p Value	0.806		0.489	
BMO (optic canal) (µm)	1541.7 (139.9)	1434.1 (216.6)	1460.5 (171)	1441.6 (219.0)
p Value	0.146		0.821	
<i>Retinal nerve fibre layer thickness</i>				
Average (µm)	175.2 (53.8)	94.9 (11.8)	58.2 (11.6)	94.4 (11.6)
p Value	0.000*		0.000*	
Superior (µm)	206.8 (69.9)	112.6 (24.0)	59.5 (11.5)	112.8(26.2)
p Value	0.000*		0.000*	
Inferior (µm)	235.9 (85.9)	124.4 (17.4)	82.1 (29.2)	126 (15.8)
p Value	0.000*		0.001*	
Nasal (µm)	131.7 (55.5)	69.6 (18)	48.6(19.9)	66.6 (18.3)
p Value	0.000*		0.036*	
Temporal (µm)	116.9 (46.6)	73.2 (9.4)	42.3 (14.7)	72 (9.5)
p Value	0.001*		0.000*	
Inferonasal (µm)	227.5 (101.8)	104.5 (32.3)	72.9 (21.6)	116.7 (32.6)
p Value	0.000*		0.003*	
Inferotemporal (µm)	244.3 (81.0)	144.3 (15.9)	91.5 (40.8)	145.3 (15.3)
p Value	0.000		0.002*	
Superonasal (µm)	190.1 (72.3)	98.1 (27.4)	57.1 (14.9)	98.5 (28.3)
p Value	0.000*		0.000*	

Continued

Br J Ophthalmol: first published as 10.1136/bjophthalmol-2015-307945 on 9 May 2016. Downloaded from <http://bjophthalmol.com/> on 4 September 2018 by guest. Protected by copyright.

Table 1 Continued

	Acute		6 months	
	Affected	Uninvolved	Affected	Uninvolved
Superotemporal ( $\mu\text{m}$ )	223.6 (79.2)	127.4 (24.4)	61.6 (15.1)	127.1 (27.4)
p Value	0.000*		0.000*	
PMB ( $\mu\text{m}$ )	83.6 (32.9)	59.8 (10.6)	36.5 (15.8)	58.5 (12.2)
p Value	0.011*		0.002*	
N/T	1.1 (0.41)	0.98 (0.3)	1.2 (0.6)	0.96 (0.1)
p Value	0.186		0.167	

\*Statistically significant.

BMO, Bruch's membrane opening; LC, lamina cribrosa; LCD, lamina cribrosa depth; N/T, nasal/temporal ratio; NAION, non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy; PMB, papillomacular bundle; PSD, pattern standard deviation; PTT, prelaminar tissue thickness; VFI, visual field index.

one-third of the reference, were highlighted and connected to the anterior face of the prelaminar tissue (PT) and the anterior and posterior surfaces of the LC.

PTT, LC thickness and anterior LC surface depth (LCD) were measured at the above-mentioned three points. The arithmetic mean of the three measurements was considered the average. PTT was defined as the distance between the position of the anterior face of the PT and the anterior surface of the LC. LC thickness was defined as the difference between the position of the anterior and posterior borders of the LC. LCD was determined by measuring the distance from the reference line to the level of the anterior LC surface. Measurements were carried out using the manual calliper tool of the Amira software by the same observer (JG-M).

Inaccurate images due to errors in the segmentation algorithm (failure to detect the edges of the BMO) were excluded from the analysis.

To evaluate intraobserver reproducibility, 16 randomly selected scans were re-measured on the same day at baseline and the intraclass correlation coefficients (ICCs) were calculated.

### Statistics

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics V. 21.0 (International Business Machine Corporation, Armonk, New York, USA) and non-parametric tests were used. The level of statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

Comparisons between NAION eyes and fellow eyes were performed using the Mann Whitney U test and the comparisons among the BMO, LCD, LC, PT and RNFL thicknesses at onset, 2 and 6 months in NAION eyes using the Wilcoxon test.

Spearman's rho coefficient ( $\rho_{\text{Spearman}}$ ) was used to assess the correlation between RNFL thicknesses and ONH measurements, as well as between these parameters and logMAR best corrected visual acuity (BCVA).

### RESULTS

Twenty-three patients were initially enrolled in the study. Of these, six patients were excluded due to concurrent optic neuropathy (glaucoma,  $n=1$ ; optic nerve drusen,  $n=1$ ), poor B-scan quality ( $n=2$ ) and incomplete follow-up ( $n=2$ ).

The included patients (nine men and eight women) were  $71.9 \pm 10.7$  years. The mean time from onset of symptoms to initial examination was 4.8 days. Twelve eyes had a diffuse defect (64.7%) and five (29.4%) had an inferior altitudinal defect.<sup>5</sup>

ICCs obtained at baseline for BMO was 0.996. ICCs for PTT were 0.998, 0.999 and 0.997 at superior, middle and inferior points respectively. ICCs for the anterior and posterior surface

of LCD were 0.994 and 0.993, 0.992 and 0.864, and 0.878 and 0.888 at the superior, middle and inferior points respectively.

### Comparisons between NAION and uninvolved eyes

Table 1 gives a comparison of clinical features, RNFL thicknesses and ONH morphology measurements for eyes with NAION and uninvolved eyes.

At onset, average PTT and PTT measurements were significantly thicker in NAION eyes compared with uninvolved eyes. Although mean anterior relative LCD in NAION eyes was 12.3% deeper compared with uninvolved eyes, the difference was not significant ( $p=0.196$ ).

No significant differences were found in LC thickness between study and control eyes.

Mean BMO was wider in NAION eyes ( $1541.7 \mu\text{m}$ ) compared with contralateral eyes ( $1434.1 \mu\text{m}$ ) at onset but difference was not significant ( $p=0.146$ ).

### Morphological changes in NAION eyes

Data about RNFL thickness progression and ONH morphological changes in NAION eyes are summarised in table 2. Significant changes were observed in BMO, PTT and LCD during the follow-up period in NAION eyes, with no significant changes in control eyes.

In comparison with control eyes, mean PT thickening at the acute NAION was followed by a significant thinning. The PTT was even lower in study eyes than in controls at 2 months and at 6 months.

The largest thinning occurred at the superior point of measurement ( $p \leq 0.001$ ).

We found a significant forward LC movement at 2 and 6 months ( $p=0.001$ ) that was not observed in the control healthy eyes. The largest displacement occurred at the superior point.

BMO was enlarged in comparison to the fellow eye at baseline, but it significantly decreased at 2 months ( $p=0.009$ ) and at 6 months ( $p=0.006$ ), becoming similar to the contralateral eye size.

LC thickness did not show any significant changes during the follow-up period.

Mean average peripapillary retinal nerve fibre layer (pRNFL) thickness reduced significantly at 2 and 6 months ( $p=0.001$ ). The percentage of thinning was higher at the superior quadrant compared with the inferior quadrant at 2 and 6 months ( $p < 0.001$ ).

Inferior hemifield mean deviation (HF-MD) was worse than superior HF-MD at the acute episode and at 6 months ( $p < 0.001$ ).

Clinical science

**Table 2** ONH morphology and RNFL changes at 2 and 6 months after NAION

	Acute	2 months			6 months		
	Mean (SD) $\mu\text{m}$	Mean (SD) $\mu\text{m}$	Dif (%)	p Value	Mean (SD) $\mu\text{m}$	Dif (%)	p Value
<i>Anterior relative lamina cribrosa position</i>							
Average	390.2 (120.1)	360.3 (123.3)	-7.66	0.001*	340.7 (124.6)	-12.68	0.001*
Inferior	383.5 (116.2)	358.9 (122.0)	-6.41	0.006*	335.8 (117.3)	-12.43	0.002*
Middle	376.1 (117.8)	351.8 (125.0)	-6.46	0.001*	328.9 (126.9)	-12.54	0.001*
Superior	411.1 (133.7)	370.3 (125.6)	-9.92	0.003*	357.6 (136.5)	-13.01	0.001*
<i>Prelaminar tissue thickness</i>							
Average	854.2 (221.8)	544.5 (190.6)	-36.25	0.001*	480.0 (194.6)	-43.80	0.001*
Inferior	853.5 (217.1)	598.7 (175.6)	-29.85	0.002*	507.0 (174.9)	-40.59	0.001*
Middle	776.8 (273.3)	480.0 (205.3)	-38.20	0.001*	424.8 (213.6)	-45.31	0.001*
Superior	933.8 (274.8)	554.9 (226.2)	-40.57	0.001*	508.4 (236.6)	-45.55	0.001*
<i>Lamina cribrosa thickness</i>							
Average	245.5 (47.4)	253.4 (36.7)	+3.21	0.422	259.6 (54.3)	+5.74	0.379
Inferior	245.8 (55.5)	242.1 (38.2)	-1.50	0.944	251.1 (53.9)	+2.15	0.955
Middle	262.2 (56.1)	268.7 (48.5)	+2.47	0.463	281.3 (79.6)	+7.28	0.379
Superior	228.5 (50.3)	249.3 (34.2)	+9.10	0.184	246.5 (56.9)	+7.87	0.281
<i>Bruch's membrane opening</i>							
	1541.7 (139.9)	1433.1 (134.4)	7.0	0.009*	1460.5 (171.8)	5.2	0.006*
<i>Retinal nerve fibre layer thickness</i>							
Average	175.2 (53.8)	70.6 (17.0)	-59.70	0.001*	58.2 (11.6)	-66.78	0.001*
Inferior	235.9 (85.9)	101.7 (36.1)	-56.88	0.002*	82.1 (29.5)	-65.19	0.001*
Superior	206.8 (69.9)	73.2 (22.6)	-64.60	0.001*	59.5 (11.5)	-71.22	0.001*
Nasal	131.7 (55.5)	59.0 (21.7)	-55.20	0.001*	48.6 (19.9)	-63.09	0.001*
Temporal	116.9 (46.6)	49.2 (13.4)	-55.20	0.001*	42.3 (14.7)	-63.81	0.001*
Inferonasal	227.5 (101.8)	94.6 (36.2)	-58.41	0.001*	72.9 (21.6)	-67.95	0.001*
Inferotemporal	244.3 (81.0)	110.8 (43.5)	-58.73	0.002*	91.5 (40.8)	-62.54	0.001*
Superonasal	190.1 (72.3)	70.2 (24.7)	-63.07	0.001*	57.1 (14.9)	-69.96	0.001*
Superotemporal	223.6 (79.2)	77.5 (28.7)	-65.33	0.001*	61.6 (15.1)	-72.45	0.001*
PMB	83.6 (32.9)	42.7 (12.6)	-45.12	0.002*	36.5 (15.8)	-53.20	0.001*
N/T	1.2 (0.4)	1.3 (0.46)	+8.33	0.730	1.2 (0.6)	0	0.755

\*Statistically significant.  
Dif, difference; N/T, nasal/temporal ratio; NAION, non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy; ONH, optic nerve head; PMB, papillomacular bundle; RNFL, retinal nerve fibre layer.

**Table 3** Correlation between RNFL thickness and ONH features in NAION eyes ( $\rho_{\text{Spearman}}$ ) at onset and at 6 months

	Acute		6 months	
	$\rho_{\text{Spearman}}$	p Value	$\rho_{\text{Spearman}}$	p Value
<i>PTT/RNFL thickness</i>				
Average/average	0.544	0.024*	-0.066	0.804
Inferior/inferior	0.549	0.022*	0.046	0.849
Superior/superior	0.532	0.028*	-0.3	0.278
<i>LC thickness/RNFL thickness</i>				
Average/average	0.183	0.483	0.222	0.426
Inferior/inferior	-0.218	0.400	-0.043	0.879
Superior/superior	0.417	0.096	-0.144	0.608
<i>LC position/RNFL thickness</i>				
Average/average	0.066	0.801	0.187	0.506
Inferior/inferior	0.123	0.639	-0.200	0.475
Superior/superior	0.128	0.626	0.063	0.825
<i>BMO/RNFL thickness</i>				
	0.329	0.197	0.259	0.352

\*Statistically significant.  
BMO, Bruch's membrane opening; LC, lamina cribrosa; NAION, non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy; ONH, optic nerve head; PTT, prelaminar tissue thickness; RNFL, retinal nerve fibre layer.

**Correlations between ONH and RNFL measurements in NAION eyes**

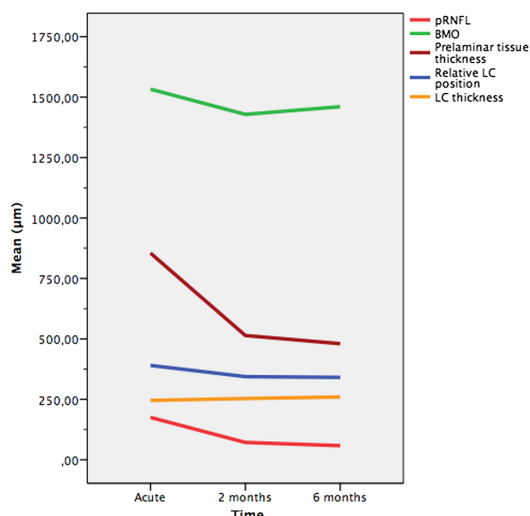
Table 3 shows the correlation between RNFL and ONH features in NAION eyes at onset and at 6 months. At presentation, average PTT thickness was positively correlated with average RNFL thickness ( $p=0.024$ ). Similarly mean PTT at the inferior and PTT at the superior point correlated with mean inferior ( $p=0.022$ ) and superior pRNFL quadrant thicknesses ( $p=0.028$ ) respectively.

No significant correlation was found among RNFL thickness and BMO, LC thickness and LCD.

**Correlations between ONH and RNFL changes in NAION eyes**

Figure 1 shows the ONH morphological changes and RNFL thickness evolution from the acute episode to 6 months after NAION.

Average PT thinning correlated with average RNFL thinning at 2 and 6 months after NAION ( $p=0.004$  and  $p=0.036$  respectively). This correlation was also significant between superior PTT changes and the corresponding superior RNFL quadrant thinning and inferior PTT with inferior RNFL thinning at 2 and 6 months. Similarly, a significant positive correlation was found



**Figure 1** This graph shows the changes in mean values of peripapillary retinal nerve fibre layer (pRNFL), Bruch's membrane opening (BMO), prelaminar tissue (PT) thickness, lamina cribrosa (LC) depth and LC thickness along the follow-up in eyes with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION). pRNFL and PT thinning, LC forward movement and BMO shrinkage were found since onset at 2 and 6 months. These changes were sharper between onset and the 2-month period. No changes in LC thickness were observed.

between BMO reduction and RNFL thinning at 2 and 6 months after NAION (table 4).

No significant correlation between average LC displacement and RNFL progressive thinning was observed.

**Correlations of ONH and RNFL measurements with visual acuity and visual field indexes**

In control eyes, no correlation was observed at any time point between RNFL thickness or ONH measurements and visual

parameters. By contrast, in NAION eyes, average, inferior, infero-temporal and papillomacular bundle RNFL thickness significantly correlated with VA at 6 months.

Average and temporal RNFL thicknesses at 6 months significantly correlated with visual field index (VFI).

There was no correlation between ONH measurements and visual parameters including logMAR VA, VF MD or VFI.

**DISCUSSION**

In this study, we analysed the influence of NAION on the LC position and PTT. We observed a significant thickening of the PT with backward movement of the LC and enlargement of BMO in the acute phase, followed by significant PT thinning and forward LC movement at 2 and 6 months. In addition, BMO diameter shrunk at 2 and 6 months, although this decrease was small.

Several papers have reported ONH biomechanical changes in patients with glaucoma.<sup>13-16</sup> Recently, Jonas *et al*<sup>18</sup> reported that NAION did not affect parapapillary atrophy. However, to the best of our knowledge, deeper ONH structures have not been studied in patients with NAION.

In the current study, PT was significantly thicker in NAION eyes at onset compared with fellow eyes followed by a significant PT thinning at 2 and 6 months (table 1). The largest thinning was observed at the superior point of measurement (table 2).

PT thickening has been implied in the cupping reversal phenomenon observed after intraocular pressure (IOP) reduction in patients with glaucoma.<sup>15-16</sup> In a NAION context, optic fibre swelling is the most plausible explanation, reinforced by the fact that average PTT and RNFL thickness significantly correlated at onset and in corresponding points of measurements (table 3). Furthermore, PTT and RNFL thickness changes significantly correlated along the follow-up (table 4).

It is well known that LC position can be modified by changes in IOP and/or cerebrospinal fluid pressure.<sup>13-16</sup> A posterior displacement of the LC after successful sheath decompression in intracranial hypertension has been reported.<sup>19</sup> This finding is just the opposite to what we observed in the current study, in which a significant anterior LC displacement occurred during oedema resolution. The authors argued that backward LC displacement could be explained by the normalisation of the trans-LC gradient after optic nerve sheath fenestration, but this mechanism cannot be applied in NAION eyes.

A recently paradigm suggests that LCD depends not only on the IOP but also on the geometry and material properties of the ONH and the peripapillary scleral tissue.<sup>20-22</sup> In the current study, backward LC displacement reversed after oedema resolution. In contrast to PTT, there was no correlation at any time point between average LCD and RNFL thickness. However, we found a significant correlation between LC displacement at the inferior point of measurement and the changes in inferior quadrant RNFL thickness as well as with inferior PTT changes at 2 and 6 months (table 4). One may hypothesise that PTT changes influence LCD via a compressive effect at the acute NAION episode and the reverse with progressive oedema resolution. This explanation partially agrees with our findings that inferior LCD measurement was significantly associated with PTT and RNFL changes.

In normal eyes, anterior LC is deepest in the superior mid-periphery.<sup>23-24</sup> In NAION eyes the superior point was also significantly deeper than the inferior (411.1 vs 383.5 µm, p=0.016) at onset. By contrast, difference between superior and inferior LC position was not significant at 6 months due to the largest displacement taking place at the superior point. The

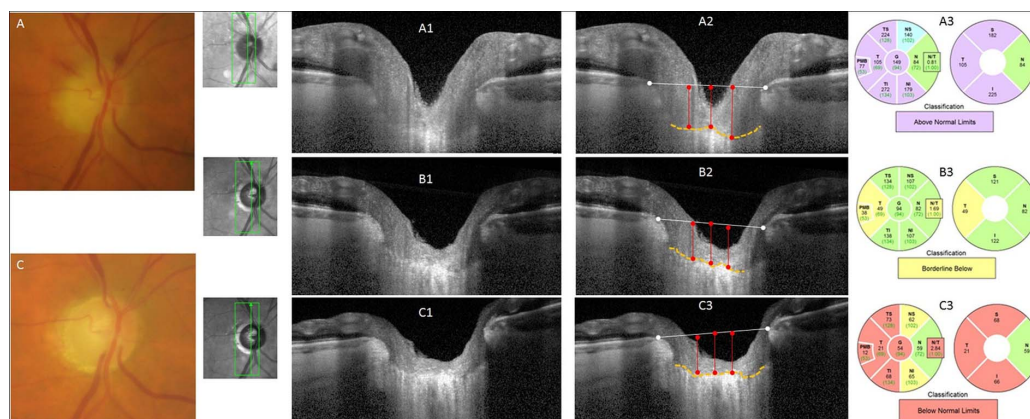
**Table 4** Correlation between RNFL and ONH changes at 2 and 6 months after NAION

	Average RNFL thinning			
	2 months		6 months	
	r <sub>Spearman</sub>	p Value	r <sub>Spearman</sub>	p Value
<i>PTT thinning</i>				
Average/average	0.710	0.004*	0.545	0.036*
Inferior/inferior	0.820	0.000*	0.696	0.004*
Superior/superior	0.678	0.008*	0.739	0.002*
<i>LC forward displacement</i>				
Average/average	0.267	0.357	0.125	0.657
Inferior/inferior	0.653	0.011*	0.614	0.015*
Superior/superior	0.084	0.795	0.309	0.262
<i>LC thickness change</i>				
Average/average	-0.071	0.817	0.216	0.439
Inferior/inferior	-0.314	0.297	-0.339	0.216
Superior/superior	0.316	0.292	0.289	0.296
<i>BMO shrinking</i>	0.552	0.041*	0.750	0.001*

\*Statistically significant.  
BMO, Bruch's membrane opening; LC, lamina cribrosa; NAION, non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy; ONH, optic nerve head; PTT, prelaminar tissue thickness; RNFL, retinal nerve fibre layer.



Clinical science



**Figure 2** Representative case showing the changes in Bruch's membrane opening (BMO), preliminary tissue thickness (PTT) and anterior lamina cribrosa depth (LCD) at acute episode and at 2 and 6 months (A–C). Fundus image at acute episode and at 6 months in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NAION) of the right eye (A and C). Infrared fundus images and images obtained at the vertical scan, locations indicated by green arrows at acute episode, 2 and 6 months (A1, B1 and C1); the same images with labels (A2, B2 and C2, respectively). White glyphs: BM termination points; horizontal white lines: reference lines indicating the level of BMO; orange glyphs: anterior border of the lamina cribrosa; vertical red lines: the LCD measurements at three locations (inferior, middle and superior points). Retinal nerve fibre layer (RNFL) thickness at acute episode, 2 and 6 months (A3, B3 and C3). The mean BMO, average PTT and average LCD were as follows: (A) 1850, 849 and 523  $\mu\text{m}$  (inferior: 453, middle: 522 and superior: 594  $\mu\text{m}$ ); (B) 1576, 487 and 486  $\mu\text{m}$  (inferior: 423, middle 493 and superior 544  $\mu\text{m}$ ) and (C) 1560, 348 and 466  $\mu\text{m}$  (inferior: 400, middle: 470, superior: 529). Note that at acute episode, PTT was thicker and LCD deeper than at 2 and 6 months.

superior third of LC also showed the largest displacement relative to the unaffected eye at onset and during the follow-up, and those movements cannot be explained just by the RNFL/PTT changes. Whether this finding might partially contribute to the largest damage observed at the superior RNFL is an attractive but unproven hypothesis.

We found a significant shrinking of the BMO in NAION eyes at each visit without any significant change in unaffected eyes (table 2) that correlated with progressive RNFL thinning at 2 and 6 months (table 4).

It has been proposed that there are two components of IOP-induced LC deformation, one acting on the anterior LC surface contributing to the posterior displacement and another which causes scleral canal expansion and anterior LC movement.<sup>20</sup> In the current study we found just the opposite findings where BMO expansion and posterior movement of the LC occurred together at onset and BMO shrinking with forward LC displacement were observed during the follow-up. Therefore, LC movement cannot be attributed to BMO change, so that it may be speculated that BMO enlargement is mainly due to optic disc swelling that distended neural canal at onset, and it reversed as oedema is reduced.

All ONH changes were more striking at 2 months than at 6 months, which coincides with the period of maximal oedema resolution (figure 2).

In the current study, eyes had a diffuse or an inferior altitudinal VF defect. This finding is in line with the largest RNFL thinning at the superior quadrant (69.3%), the largest PTT thinning at the superior measurement (45.5%) and the largest displacement observed at the one superior third of the LC position (13%) at 6 months after NAION. Just five eyes (29.4%) had an inferior altitudinal defect preventing any statistical analysis.

As in previous studies, several measurements provided by pRNFL analysis were significantly correlated with best corrected visual acuity and VFI at 6 months.

The ONH morphological changes observed in the current study could play a role in the pathogenesis of axonal damage in

NAION. During optic disc swelling, axonal fibres increase their volume and have to adapt to the optic canal space. Backward bowing of the LC may cause mechanical or vascular damage to the ganglion cell axons, and LC movement reversal might be a sign of released strain at the level of the LC. Furthermore, our findings demonstrate that ONH space is not as rigid as we could think. In fact, we observed an enlargement of BMO with backward displacement of LC that reversed once optic disc swelling resolved. Monitoring the changes of PTT and LCD in relation to acute swelling and oedema resolution in NAION would be useful to evaluate the relationship between the stress and strain response of the LC and optic nerve damage and may improve our understanding of NAION pathophysiology.

In the current study, there was no evidence of permanent posterior deformation of the LC, contrary to the glaucomatous optic neuropathy suggesting that posterior LC deformation is unique to glaucoma.

Our study has some limitations. First, it was limited by the small sample size and it was not powerful enough to reach the statistical significance in some of the parameters studied: for example, although at baseline BMO was wider in NAION eyes than in healthy fellow eyes, this difference was not significant.

Second, contour delineation of anterior and posterior borders of the LC is broadly less accurate in the presence of optic disc oedema and meticulous manual segmentation is required. Furthermore, we analysed one single vertical scan while the remaining peripheral scans were not evaluated as their visualisation was incomplete. However, only the highest quality image and most centred vertical scan without retinal vasculature and where borders were more clearly visible was evaluated. Whereas full information is not collected, we believe the selected B-scan can be representative of the structural changes and may be convenient for clinical practice due to its simplicity.

Third, although reproducibility is expected to be worse in the presence of disc oedema, ICCs for all measurements were superior to 0.86.

Finally, eyes included in the study had NAION. Therefore our data cannot be extrapolated to younger eyes and/or optic disc oedema secondary to other optic neuropathies. Ongoing studies performed on eyes with optic neuritis and intracranial hypertension could give additional information to evaluate and compare the morphological changes in these other neuropathies.

In summary, we have been able to show temporary and reversible in vivo morphological changes in ONH deep structures in NAION eyes using EDI SD-OCT. BMO distension and both backward LC displacement and PT thickening occurred in response to optic disc swelling. These changes progressively reversed as a result of oedema subsiding.

To the best of our knowledge, this is the first report evaluating structural changes in the deep ONH tissues in NAION eyes. Further studies with larger sample size will be needed to evaluate if these changes could be involved in the pathogenesis of the optic nerve damage.

**Contributors** All authors have made substantive contribution to the realisation of this study.

**Competing interests** None declared.

**Patient consent** Obtained.

**Ethics approval** Ethical Committee of Clinical Research of the Hospital Universitario Ramón y Cajal from Madrid.

**Provenance and peer review** Not commissioned; externally peer reviewed.

## REFERENCES

- Contreras I, Noval S, Rebolleda G, et al. Follow-up of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007;114:2338–44.
- Contreras I, Rebolleda G, Noval S, et al. Optic disc evaluation by optical coherence tomography in nonarteritic anterior Ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:4087–92.
- Fernández-Buenaga R, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ, et al. Macular thickness. *Ophthalmology* 2009;116:1587.
- Kernstock C, Beisse F, Wiethoff S, et al. Assessment of functional and morphometric endpoints in patients with non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014;252:515–21.
- Papchenko T, Grainger BT, Savino PJ, et al. Macular thickness predictive of visual field sensitivity in ischaemic optic neuropathy. *Acta Ophthalmol* 2012;90:e463–9.
- Dotan G, Goldstein M, Kesler A, et al. Long-term retinal nerve fiber layer changes following nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Clin Ophthalmol* 2013;7:735–40.
- Gonul S, Koktekir BE, Bakbak B, et al. Comparison of the ganglion cell complex and retinal nerve fibre layer measurements using Fourier domain optical coherence tomography to detect ganglion cell loss in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2013;97:1045–50.
- Rebolleda G, Sánchez-Sánchez C, González-López JJ, et al. Papillomacular bundle and inner retinal thicknesses correlate with visual acuity in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015;56:682–92.
- Keller J, Oakley JD, Russakoff DB, et al. Changes in macular layers in the early course of non-arteritic ischaemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254:561–7.
- Rebolleda G, Díez-Alvarez L, Casado A, et al. OCT: new perspectives in neuro-ophthalmology. *Saudi J Ophthalmol* 2015;29:9–25.
- Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2008;146:496–500.
- Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, et al. Visualization of the lamina cribrosa using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2011;152:87–95.
- Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN. Reversal of lamina cribrosa displacement and thickness after trabeculectomy in glaucoma. *Ophthalmology* 2012;119:1359–66.
- Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, et al. Reversal of lamina cribrosa displacement after intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 2013;120:553–9.
- Reis AS, O'Leary N, Stanfield MJ, et al. Lamina displacement and prelaminar tissue thickness change after glaucoma surgery imaged with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5819–26.
- Barrancos C, Rebolleda G, Oblanca N, et al. Changes in lamina cribrosa and prelaminar tissue after deep sclerectomy. *Eye (Lond)* 2014;28:58–65.
- Fard MA, Abdi P, Kaseai A, et al. Peripapillary choroidal thickness in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015. pii: IOVS-14–15661.
- Jonas JB, Hayreh SS, Tao Y, et al. Optic nerve head change in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy and its influence on visual outcome. *PLoS ONE* 2012;7:e37499.
- Perez-Lopez M, Ting DS, Clarke L. Lamina cribrosa displacement after optic nerve sheath fenestration in idiopathic intracranial hypertension: a new tool for monitoring changes in intracranial pressure? *Br J Ophthalmol* 2014;98:1603–4.
- Crawford Downs J, Roberts MD, Sigal IA. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: a review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism. *Exp Eye Res* 2011;93:133–40.
- Bellezza AJ, Rintalan CJ, Thompson HW, et al. Anterior scleral canal geometry in pressurised (IOP 10) and nonpressurised (IOP 0) normal monkey eyes. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1284–90.
- Wu Z, Xu G, Weinreb RN, et al. Optic nerve head deformation in glaucoma: a prospective analysis of optic nerve head surface and lamina cribrosa surface displacement. *Ophthalmology* 2015;122:1317–29.
- Seo JH, Kim TW, Weinreb RN. Lamina cribrosa depth in healthy eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55:1241–51.
- Furlanetto RL, Park SC, Damle UJ, et al. Posterior displacement of the lamina cribrosa in glaucoma: in vivo interindividual and intereye comparisons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:4836–42.



**Relationship between lamina cribrosa displacement and trans-  
laminar pressure difference in papilledema**

Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology

2017





## Relationship between lamina cribrosa displacement and trans-laminar pressure difference in papilledema

Javier García-Montesinos<sup>1,2</sup> · Francisco J. Muñoz-Negrete<sup>1</sup> · Victoria de Juan<sup>1</sup> · Gema Rebolleda<sup>1</sup>

Received: 2 October 2016 / Revised: 18 March 2017 / Accepted: 27 March 2017 / Published online: 8 April 2017  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2017

### Abstract

**Purpose** The purpose of this study was to describe morphological changes in lamina cribrosa (LC), prelaminar tissue thickness (PTT) and Bruch's membrane opening (BMO) in eyes affected by papilledema and correlate them with trans-LC-pressure difference (TLCD).

**Methods** This was a prospective study, including twelve eyes newly diagnosed of papilledema. Eyes underwent scanning with Spectralis-OCT with enhanced depth imaging to compare BMO, anterior LC surface position (LC depth-LCD-) and PTT before and after oedema resolution. Correlation analysis between these parameters and TLCD was performed.

**Results** TLCD inversely correlated with LCD at baseline and directly with LC reversal movement after lowering cerebrospinal fluid pressure (CSFP) ( $\rho_{\text{Spearman}}: -0.739, p = 0.006$ ;  $\rho_{\text{Spearman}}: 0.844, p = 0.001$  respectively). At onset, RNFL thickening and BMO were significantly larger in eyes with TLCD > -9.2 mmHg (group 2) compared with TLCD < -9.2 mmHg (group 1) [ $p = 0.007, p = 0.041$  respectively]. A significant RNFL and BMO shrinking were observed, but they were significantly larger in group 2. The magnitude of LC displacement following oedema resolution was significantly larger and in the opposite direction in group 2 vs group 1 (-68.7  $\mu\text{m}$  vs 19.5  $\mu\text{m}$ ,  $p = 0.016$ ). TLCD correlated with RNFL thickening at baseline ( $\rho_{\text{Spearman}}: 0.667, p = 0.018$ ) and with RNFL thinning at last visit ( $\rho_{\text{Spearman}}: 0.673, p = 0.017$ ).

TLCD correlated with mean deviation (MD) ( $\rho_{\text{Spearman}}: 0.712, p = 0.014$ ) and visual field index (VFI) ( $\rho_{\text{Spearman}}: -0.657, p = 0.028$ ) at onset. MD and VFI were worse in group 2.

**Conclusions** LC position was significantly related to TLCD in papilledema. Eyes with higher TCLD showed significantly larger backward LC movement, BMO shrinking and RNFL thinning after lowering CSFP compared with eyes with lower TLCD, where LC movement occurred in the opposite direction.

**Keywords** Papilledema · Lamina cribrosa · Bruch's membrane opening · Trans-laminar pressure difference · Enhanced depth imaging

### Introduction

The lamina cribrosa (LC) forms a boundary between the intraocular space and the orbital subarachnoid space creating a pressure gradient (trans-LC-pressure difference -TLCD) equal to intraocular pressure -IOP- minus intracranial pressure -ICP.

This gradient could explain changes in LC position following IOP and/or ICP changes. It is well known that glaucomatous optic neuropathy associates with a backward LC displacement. Furthermore, cupping reversal with forward movement of the LC has been reported after lowering IOP [1–4].

In 1997 Greenfield described a patient with unilateral papilledema due to pseudotumor cerebri seen after normalization of IOP by trabeculectomy and discontinuation of systemic acetazolamide therapy, suggesting that alterations of the normal ICP/IOP ratio may lead to papilledema [5].

In a recent report, Villarruel et al. found that LC was anteriorly positioned in patients with idiopathic intracranial hypertension compared to normal controls and glaucoma patients

✉ Javier García-Montesinos  
jmontesinos86@hotmail.com

<sup>1</sup> Department of Ophthalmology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Carretera de Colmenar Viejo, km. 9.100, 28034 Madrid, Spain

<sup>2</sup> Qvision, Department of Ophthalmology, Hospital Vithas Virgen del Mar, Almería, Spain

[6]. Although a reversal LC movement after ICP lowering can be expected, LC change position in patients with intracranial hypertension has been described just in a case report [7].

Recently, we have reported temporary changes in optic nerve head structures in eyes suffering non-arteritic ischemic optic neuropathy (NAION). We found a significant Bruch's membrane distension and a backward LC displacement that progressively reversed as a result of oedema subsiding. Therefore, besides TLCd, optic disc oedema can promote changes in LC position and other optic nerve head (ONH) morphological changes. We suggested that during optic disc swelling, axonal fibers of the optic nerve increase its volume and have to adapt to the optic canal space causing backward bowing of the LC and Bruch's membrane opening (BMO) expansion [8].

Papilledema eyes have in common with NAION eyes the optic disc oedema. However, increased intracranial pressure is not present in NAION that would act counteracting the posterior pushing effect of oedema on the LC. We suggest that in papilledema there are two mechanisms acting together, the amount of optic disc oedema and the ICP that exhibit an opposite pressure relation across the LC.

The purpose of this study is to assess the morphological changes in deep structures of ONH (LC surface depth, BMO and prelaminar tissue -PT-) in patients with papilledema before and after edema resolution and to assess the influence of both optic disc oedema and ICP in LC position.

## Material and methods

The study patients were prospectively recruited at the Neuro-Ophthalmology Department of our institution between 1 October 2013 and 31 January 2015. Consecutive patients older than 18 years with newly diagnosed intracranial hypertension based on the updated diagnostic criteria were considered for this prospective study [9, 10].

Exclusion criteria were the presence of an ocular disease other than papilledema, coexistence of ophthalmic surgery (other than uneventful cataract extraction), and a refractive error greater than 5.0 D of spherical equivalent or 3.0 D of astigmatism in either eyes. Patients unable to cooperate with the imaging protocol or eyes with poor quality images were also excluded. All participants provided informed consent. The study protocol adhered to the Declaration of Helsinki and was approved by the local ethics committee.

All patients underwent a comprehensive neurological examination and neuroimaging with magnetic resonance imaging or magnetic resonance venography to identify any intracranial condition or disease causing intracranial hypertension. Elevation of cerebrospinal fluid pressure (CSFP) was assessed through a lumbar puncture.

Both eyes of patients who met the study criteria underwent a complete ophthalmic evaluation including visual acuity (VA), biomicroscopy of the anterior and posterior segments, intraocular pressure measurement, automated perimetry (Swedish Interactive Threshold Algorithm standard 24–2 strategy, Humphrey Visual Field Analyzer; Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA), and OCT imaging. This examination, including the visual field test and OCT, was repeated at the end of follow-up, once the disc edema was solved.

The TLCd was calculated as IOP minus the lumbar CSFP. Tonometry was performed with a Perkins applanation tonometer by a single observer immediately before lumbar puncture with the patient in a seated position. The CSF pressure (measured in cm H<sub>2</sub>O) was converted to millimeters of mercury to allow comparison with IOP (1 mmHg = 1.36 cm H<sub>2</sub>O).

## OCT imaging

All subjects underwent peripapillary OCT (retinal nerve fiber layer (RNFL-N Axonal protocol) and ONH scanning using the EDI technique with Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) within 1 week after lumbar puncture and once edema was resolved.

The RNFL-N Axonal protocol starts and finishes in the nasal quadrant of the optic nerve. It generates a map showing the average thickness, maps with four quadrants (superior, inferior, nasal, and temporal), and maps with six sectors of thicknesses (superonasal, nasal, inferonasal, inferotemporal, temporal and superotemporal), a thickness for the papillo-macular bundle (PMB) and the nasal-to-temporal (N/T) ratio.

For ONH assessment one vertical scan that was the closest to the ONH centre and where the visibility of the anterior LC surface was more complete, was selected from the acute EDI images. The 'Follow-up' protocol was used to evaluate changes at the same location [8]. A reference line connecting the two Bruch's membrane termination points was drawn and three equidistant points, corresponding to one-half and one-thirds of the reference, were highlighted and connected to the anterior face of the PT and the anterior surfaces of the LC. PT thickness (PTT) and anterior LC surface depth (LCD) were measured at the abovementioned three points, and the mean of three measurements was taken as the average. PTT was defined as the distance between the position of the anterior face of the PT and the anterior surface of the LC. LCD was determined by measuring the distance from the reference line to the level of the anterior LC surface. Measurements were carried out using the manual caliper tool of the Amira software by the same observer (JG-M).

Inaccurate images owing to segmentation algorithm errors (failure to detect the edges of the BMO) were excluded from the analysis.

### Statistics

Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics v. 21.0 (International Business Machine Corporation, Armonk, NY, USA). Nonparametric tests were used. Comparisons among the BMO, LCD, PT and RNFL thicknesses at onset and at the end were performed using the Wilcoxon test. Comparisons at ONH features and RNFL thickness between group 1 and 2 were performed using the U Mann-Whitney test.

Spearman's rho coefficient ( $\rho_{\text{Spearman}}$ ) was used to assess the relationship among ICP, RNFL and ONH measurements at diagnosis. The level of statistical significance was set at  $p < 0.05$ .

### Results

The study initially enrolled sixteen eyes of eight patients. Of these, four eyes were excluded due to concurrent optic neuropathy (optic nerve drusen  $n = 2$ ), and poor B-scan quality ( $n = 2$ ). The included 12 eyes of seven patients (six women and one man) were  $39 \pm 19.9$  years. Women had idiopathic intracranial hypertension, while the man had an obstruction of a prior ventricular-peritoneal shunt for hydrocephalus. The mean time lapsed from the initial visit to papilledema resolution was  $7.3 \pm 2.5$  months, ranging from 3.5 to 10.9 months. Treatment included weight reduction with a low-sodium diet and acetazolamide in five subjects. Two patients underwent ventriculoperitoneal surgery by an experienced neurosurgeon.

The mean CSFP was  $44.5 \pm 19.1$  cmH<sub>2</sub>O (ranging from 27 to 70 cmH<sub>2</sub>O). The mean TLCD was  $-16 \pm 14.1$  mmHg (range:  $-2.8$ - $36.47$  mmHg).

To better assess differences regarding TLCD levels, we divided the sample in two groups according to the median TLCD ( $-9.2$  mmHg); group 1 (TLCD  $< -9.2$  mmHg,  $n = 6$ , lower ICP) and group 2 (TLCD  $> -9.2$  mmHg,  $n = 6$ , higher ICP). Mean IOP at diagnosis did not differ significantly between groups ( $16.7$  vs  $16.8$  mmHg;  $p = 0.813$ ).

#### RNFL and morphological OHN changes and correlation with TLCD

We found a significant RNFL ( $p = 0.002$ ) and PT thinning ( $p = 0.002$ ) after oedema resolution that were significantly correlated each other ( $\rho_{\text{Spearman}}$ :  $0.650$ ;  $p = 0.022$ ).

When all eyes were considered together, BMO and LCD did not change significantly ( $p = 0.34$ ). However, the anterior LC surfaces displaced not only anteriorly but also posteriorly, in fact, we found six eyes (50%) showing a forward LC movement and six eyes (50%) having a backward movement after oedema resolution.

TLCD correlated with RNFL thickening and the anterior LC position at baseline ( $\rho_{\text{Spearman}}$ :  $0.667$ ;  $p = 0.018$  and  $\rho_{\text{Spearman}}$ :  $-0.739$ ;  $p = 0.006$  respectively) and with RNFL thinning ( $\rho_{\text{Spearman}}$ :  $0.673$ ;  $p = 0.017$ ) and LC movement following CSFP lowering ( $\rho_{\text{Spearman}}$ :  $0.844$ ;  $p = 0.001$ ).

Table 1 summarizes the OHN morphological changes and RNFL thickness progression during follow-up in both groups. RNFL thickening and BMO at baseline were significantly larger in group 2 compared with group 1 ( $p = 0.041$  and  $p = 0.007$ , respectively). After CSFP lowering, a significant RNFL and BMO shrinking was observed in both groups, that was significantly larger in group 2 ( $p = 0.026$ ). The magnitude of LC movement was larger and in the opposite direction in group 2 (backward movement) compared to group 1 (forward movement) ( $-68.7$   $\mu\text{m}$  vs  $19.5$   $\mu\text{m}$ ;  $p = 0.016$ ).

#### Correlation between TLCD, RFNL thickness and functional parameters

RNFL thickness decreased significantly ( $p = 0.002$ ), whereas the mean MD, the mean PSD and the mean VFI improved ( $p = 0.004$ ,  $p = 0.008$  and  $p = 0.008$ ) after oedema resolution following ICP lowering.

Mean TLCD correlated with visual field indexes at baseline (MD:  $\rho_{\text{Spearman}}$   $0.73$ ;  $p = 0.005$  and VFI:  $\rho_{\text{Spearman}}$   $-0.72$ ,  $p = 0.012$ ). Mean average RNFL thickness at baseline inversely correlated with VFI at last visit ( $\rho_{\text{Spearman}}$ :  $-0.708$ ,  $p = 0.015$ ).

MD and VFI were worse in group 2 compared with group 1 at baseline ( $-3.1$  dB vs  $-9.2$  dB and  $94.6$  vs  $80.4$ , respectively;  $p = 0.03$ ).

### Discussion

Positional changes of the LC may be the result of the pressure gradient across the LC (TLCD). This gradient explains the backward bowing of the LC in glaucomatous neuropathy. In addition, several studies have reported a cupping reversal with anterior LC movement after IOP reduction in glaucoma [1–4].

In a previous report, we studied the morphological changes in OHN deep structures using EDI SD-OCT in NAION eyes. We found BMO enlargement and backward displacement of LC compared to healthy fellow eyes that progressively reversed with oedema resolution. We suggested that axons swelling at the level of OHN distends the optic canal and pushes the LC backward [8]. According to this finding, optic disc swelling in papilledema could have the same effect in the optic canal and LC position; however, in contrast to NAION in papilledema, CSFP is increased, and it could counterforce the abovementioned optic disc oedema's pushing effect on LC position, leading to a forward displacement or shallowing of LC.



**Table 1** ONH morphology and RNFL changes at acute and at the last visit

	<i>Acute</i>	<i>Oedema resolution</i>		<i>p</i>
	Mean (SD) $\mu\text{m}$	Mean (SD) $\mu\text{m}$	Difference $\mu\text{m}$ (%)	
Anterior relative LC position (LC depth)				
Overall ( $n = 12$ )	267.8 (91.2)	292.4 (59.7)	-24.6 (9.18)	0.34
Group 1 (TLCD < -9.2 mmHg)	327.6 (76.8)	308.1 (75.2)	19.5 (5.9)	0.345
Group 2 (TLCD > -9.2 mmHg)	208 (61.9)	276.7 (39.9)	-68.7 (33)	0.075
<i>p</i>	0.065	0.589	0.016*	
Prelaminar tissue thickness				
Overall	799.3 (147.2)	532.2 (130.4)	267.1 (33.4)	0.002*
Group 1 (TLCD < -9.2 mmHg)	819.9 (157.4)	610.8 (93.8)	209.9 (25.6)	0.028*
Group 2 (TLCD > -9.2 mmHg)	778.8 (148)	453.6 (117.5)	325.2 (41.7)	0.028*
<i>p</i>	0.589	0.15	0.066	
Bruch's membrane opening				
Overall	1618.0 (207.7)	1579.3 (212.2)	38.7 (2.39%)	0.18
Group 1 (TLCD < -9.2 mmHg)	1472.5 (171.9)	1443 (220)	29.5 (2)	0.463
Group 2 (TLCD > -9.2 mmHg)	1763.7 (120.6)	1715.6 (76.5)	48.1 (2.7)	0.344
<i>p</i>	0.007*	0.017*	0.026*	
Retinal nerve fiber layer thickness				
Overall	186.5 (48.7)	99.4 (14.2)	87.1 (46.8%)	0.002*
Group 1 (TLCD < -9.2 mmHg)	158.6 (50.4)	99.7 (14.1)	58.9 (37.2)	0.028*
Group 2 (TLCD > -9.2 mmHg)	214.3 (28.7)	99.2 (15.7)	115.1 (53.7)	0.028*
<i>p</i>	0.041*	0.589	0.026*	

TLCD Trans-laminar pressure difference. \*statistically significant

The only reference in the literature about LC displacement after CSFP lowering is a case-report of a woman diagnosed with idiopathic intracranial hypertension who underwent a bilateral optic nerve sheath fenestration [7]. A posterior displacement of LC was observed after the surgery in both eyes using EDI technology. The value of CSFP was not reported.

In the present study, we firstly analyzed the ONH morphological changes in 12 eyes along papilledema resolution following CSFP lowering. We found a significant correlation between TLCD and LC depth ( $\rho_{\text{Spearman}}: -0.739, p = 0.006$ ). This finding is in line with Villarruel's study who found an association between TLCD and anterior LC position in 11 eyes with idiopathic intracranial hypertension. The higher the CSFP was, the more anteriorly placed was the LC. However, his study was retrospective and data about LC position changing after edema resolution are lacking [6].

We also found that TLCD correlated with LC displacement after edema subsiding ( $\rho_{\text{Spearman}}: 0.844; p = 0.001$ ), indicating that backward displacement during oedema resolution is larger as much as the TLCD is increased.

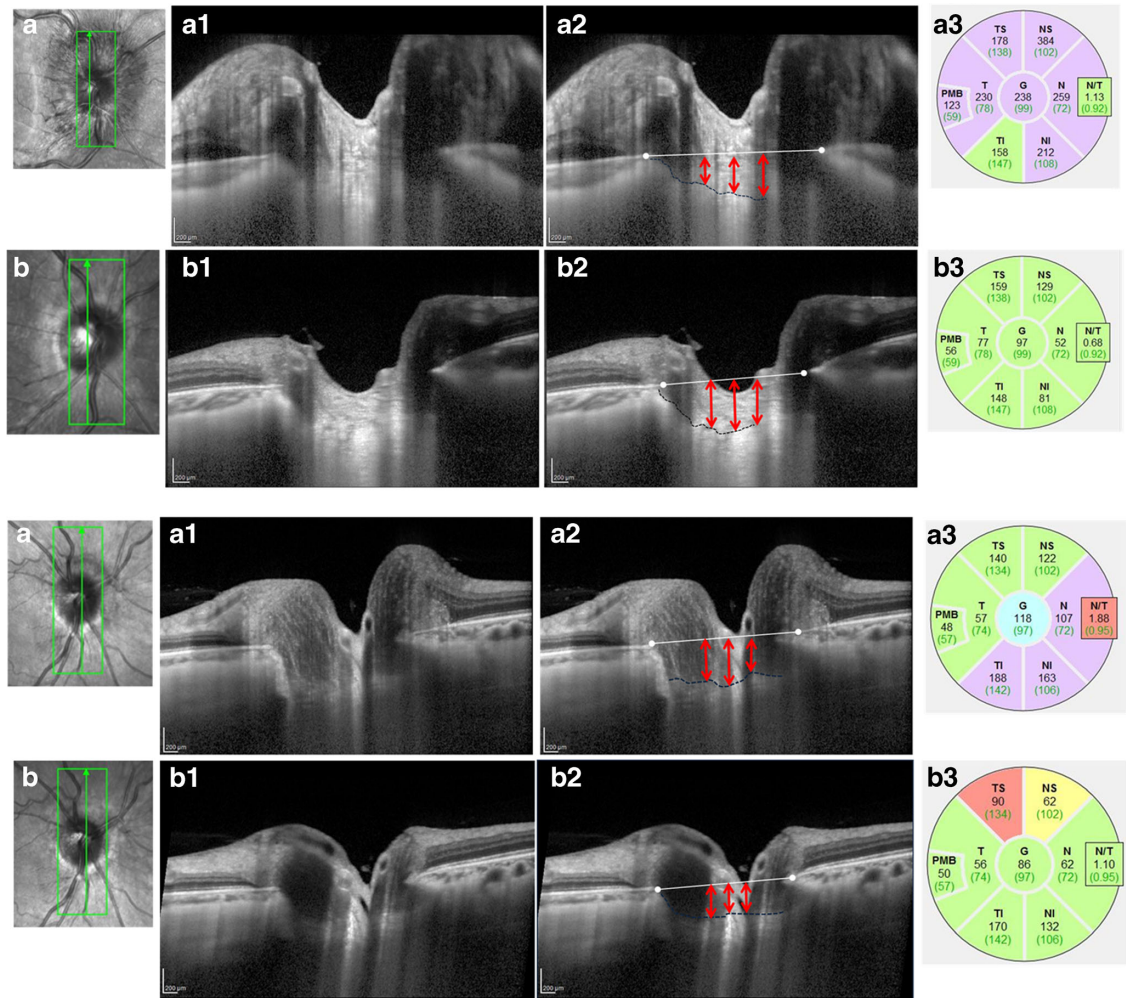
We found that LC position movement significantly differs in magnitude and direction between eyes with lower TLCD (group 1, TLCD < -9.2 mmHg) and eyes with higher TLCD (group 2, TLCD > -9.2 mmHg). LC displacement was significantly larger in group 2 compared to group 1 (-68.7 vs

19.5 mm;  $p = 0.016$ ). Eyes with higher TLCD (group 2) showed a backward LC movement during follow-up, and the opposite occurred in group 1. This could be because in group 1 the biomechanical effect of axonal swelling on the LC may be greater than the effect of low TLCD.

Figure 1 shows two representative cases of each group, in which the LC movement follows opposite directions, illustrating the difference in LC position depending on TLCD gradient across the LC.

Other morphological features differed between groups, such as BMO that was significantly larger in group 2 compared with group 1 at baseline ( $p = 0.007$ ). After CSFP lowering, BMO shrinking was significantly larger in group 2 ( $p = 0.026$ ). Sibony et al. described changes in peripapillary retinal pigment epithelium basement membrane contours in 23 patients with idiopathic intracranial hypertension resolved with medical treatment, lumbar puncture or cerebrospinal fluid shunt, but they did not found any significant change in BMO. However, in this study BMO was evaluated by Cirrus OCT without EDI technology [11].

We previously reported BMO expansion followed by BMO shrinking in NAION eyes [8]. We hypothesized that BMO enlargement was mainly due to optic disc swelling that distended the neural canal at onset, and it reversed as oedema was reduced. This explanation can be also applied in



**Fig. 1** Representative case showing opposite changes in the anterior lamina cribrosa surface depth (LCD) at acute and at edema resolution (A–B). Fundus image at acute and after edema resolution (A and B). Infrared fundus images and images obtained at the vertical scan, locations indicated by green arrows at acute and resolution (A1, B1). Same images as A2, B2, respectively, with labels. White glyphs: BM termination points; horizontal white lines: reference lines indicating the level of BMO; black line: anterior border of the LC; vertical red lines indicate the LCD measurements at three locations (inferior, middle and superior points). Retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness at acute, and at resolution (A3, B3). Case 1 (Upper row) TLCD:  $-35.7$  mmHg: The mean

BMO, average PTT and average LCD were as follows: (A) 1787, 541 and 141  $\mu\text{m}$  (inferior: 132, middle: 153 and superior: 139) and (B) 1623, 325 and 352  $\mu\text{m}$  (inferior: 322, middle 347 and superior 388), indicating a shallowing LC at baseline with backward movement after CSFP lowering. Case 2 (Lower row). TLCD:  $-2$  mmHg. The mean BMO, average PTT and average LCD were as follows: (A) 1692, 557 and 273  $\mu\text{m}$  (inferior: 301, middle: 271 and superior: 247) and (B) 1639, 434 and 231  $\mu\text{m}$  (inferior: 223, middle 247 and superior 223) Note that at acute, LCD was deeper (backward placed) and it moved anteriorly after edema resolution

papilledema, supported by the fact that BMO expansion was larger in group 2 where RNFL thickness at baseline and RNFL thinning at last visit was larger than in group 1 (214.3 vs 158.6  $\mu\text{m}$ ;  $p = 0.041$  and 115.1 vs 58.9  $\mu\text{m}$ ;  $p = 0.026$ , respectively).

Unsurprisingly, we found that average RNFL thickness at baseline inversely correlated with the VFI at last visit

( $\rho_{\text{Spearman}} = -0.708$ ,  $p = 0.015$ ). This data agrees with a previous report of we found that for every 10  $\mu\text{m}$  of mean RNFL thickness increase at baseline, there was a 0.6 dB decrease in MD at the last follow-up [12].

Our study has some limitations. First, it was limited by its uncontrolled nature and the small sample size, twelve eyes of seven patients, thereby it was not powerful enough to reach

the statistical significance in some of the parameters studied. Therefore, further studies with larger sample will be needed to reevaluate these parameters. Second, contour delineation of anterior borders of the LC is broadly less accurate in the presence of papilledema and meticulous manual segmentation is required. Furthermore, we analyzed one single vertical scan while the remaining peripheral scans were not evaluated as their visualization was incomplete. However, only the highest quality image and most centered vertical scan where borders were more clearly visible was evaluated. Whereas full information was not collected, we believe the selected B-scan can be representative of the structural changes and may be convenient for clinical practice due to its simplicity. Third, although reproducibility is expected to be worse in the presence of disc oedema, ICCs for all measurements were superior to 0.86 [8]. Fourth, IOP and CSFP are dynamic parameters that vary with changes in the body position and time. Therefore, estimation of the TLCD from the IOP measured in the seated position and CSFP measured in the lateral decubitus position may not reflect the true TLCD. IOP has been shown to be higher in the lateral decubitus posture than in the sitting posture, and IOP of the lower-sided eye in the lateral posture has been found to be higher than that measured in the supine posture in healthy subjects or glaucoma patients [13, 14]. Moreover, there is a view that CSF flow is not homogenous throughout all CSF spaces and CSF pressure. The lumbar CSFP may not equal to the intracranial CSFP, and the intracranial CSFP may differ from the pressure in the optic nerve subarachnoid space, because it may be buffered by the orbital tissue [15]. Finally, although the CSFP was measured once, OCT imaging was performed within 7 days after lumbar puncture.

In summary, OHN is a dynamic structure that may respond to changes in IOP, cerebrospinal fluid pressure and/or swelling on axons of ganglion cells. We have been able to show in vivo morphological changes in ONH deep structures in eyes with papilledema that significantly correlated with TLCD. Eyes with higher TLCD showed a significantly larger RNFL thinning, BMO shrinking and LC backward reversal movement compared to eyes with lower TLCD. It seems plausible that LC position, used as a surrogate for TLCD, could be implemented as a valuable diagnostic and monitoring tool for study of intracranial hypertension.

To the best of our knowledge, this is the first case series evaluating structural changes in the deep ONH tissues in eyes with intracranial hypertension. Further studies with a larger sample size will be needed to evaluate if these changes could be used as a new tool to monitoring CSFP drop and response to treatment in papilledema.

#### Compliance with ethical standards

**Funding statement** This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

**Conflict of interest statement** All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers' bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent-licensing arrangements), or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

**Contributorship statement** All authors have made substantive contribution to the realization of this study.

**Ethical approval** All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed consent** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

#### References

- Barrancos C, Rebolleda G, Oblanca N, Cabarga C, Munoz-Negrete FJ (2014) Changes in lamina cribrosa and prelaminar tissue after deep sclerectomy. *Eye (Lond)* 28(1):58–65
- Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN (2012) Reversal of lamina cribrosa displacement and thickness after trabeculectomy in glaucoma. *Ophthalmology* 119(7):1359–1366
- Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, Kim H (2013) Reversal of lamina cribrosa displacement after intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma. *Ophthalmology* 120(3):553–559
- Reis AS, O'Leary N, Stanfield MJ, Shuba LM, Nicoletta MT, Chauhan BC (2012) Lamina displacement and prelaminar tissue thickness change after glaucoma surgery imaged with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53(9):5819–5826
- Greenfield DS, Wanichwecharungruang B, Liebmann JM, Ritch R (1997) Pseudotumor cerebri appearing with unilateral papilledema after trabeculectomy. *Arch Ophthalmol* 115(3):423–426
- Villarruel JM, Li XQ, Bach-Holm D, Hamann S (2016) Anterior lamina cribrosa surface position in idiopathic intracranial hypertension and glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 16
- Perez-Lopez M, Ting DS, Clarke L (2014) Lamina Cribrosa displacement after optic nerve sheath fenestration in idiopathic intracranial hypertension: a new tool for monitoring changes in intracranial pressure? *Br J Ophthalmol* 98(11):1603–1604
- Rebolleda G, Garcia-Montesinos J, De Dompablo E, Oblanca N, Munoz-Negrete FJ, Gonzalez-Lopez JJ (2016) Bruch's membrane opening changes and lamina cribrosa displacement in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 1–7
- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Disorders (2004) The International classification of Headache disorders, 2nd edn. Cephalalgia ed, Oxford
- Friedman DI, Jacobson DM (2002) Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology* 59(10):1492–1495
- Sibony P, Kupersmith MJ, Honkanen R, Rohlf FJ, Torab-Parhiz A (2014) Effects of lowering cerebrospinal fluid pressure on the shape of the peripapillary retina in intracranial hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 55(12):8223–8231
- Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ (2009) Follow-up of mild papilledema in idiopathic intracranial hypertension with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 50(11):5197–5200

13. Lee JY, Yoo C, Jung JH, Hwang YH, Kim YY (2012) The effect of lateral decubitus position on intraocular pressure in healthy young subjects. *Acta Ophthalmol* 90:e68–e72
14. Lee TE, Yoo C, Lin SC, Kim YY (2015) Effect of different head positions in lateral decubitus posture on intraocular pressure in treated patients with open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 160:929–936
15. Pircher A, Remonda L, Weinreb RN, Killer HE (2016) Translaminar pressure in Caucasian normal tension glaucoma patients. *Acta Ophthalmol*. doi:[10.1111/aos.13302](https://doi.org/10.1111/aos.13302)



**Ganglion cell analysis at acute episode of nonarteritic anterior  
ischemic optic neuropathy to predict irreversible damage**

Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology

2016





## Ganglion cell analysis at acute episode of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy to predict irreversible damage. A prospective study

Elisabet De Dompablo<sup>1</sup> · J. García-Montesinos<sup>1</sup> · F. J. Muñoz-Negrete<sup>1</sup> · G. Rebolledo<sup>1</sup>

Received: 13 January 2016 / Revised: 21 March 2016 / Accepted: 22 June 2016 / Published online: 15 July 2016  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

### Abstract

**Purpose** To assess the capability of ganglion cell–inner plexiform layer (GCIPL) thickness analysis by optical coherence tomography (OCT) to detect early neuronal loss in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION).

**Methods** Sixteen patients with unilateral NAION participated in this prospective study. Complete ophthalmologic evaluation including visual acuity, visual field (VF) test, and spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) of peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) and GCIPL thickness were performed in the acute phase (within 1 week:  $2.7 \pm 2.1$  days) and at 2 weeks, 1 month, 3 and 6 months after diagnosis. The mean time elapsed from acute episode to irreversible damage detection by GCIPL and pRNFL analysis was registered. Correlations between the GCIPL thinning and functional parameters such as best-corrected visual acuity (BCVA) and visual field indices [mean deviation (MD) and visual field index (VFI)] in acute and chronic phase were also analyzed.

**Results** NAION eyes showed a significant thinning of the mean GCIPL minimum (min) compared to the unaffected eyes as early as 2.2 days after symptoms onset ( $p = 0.017$ ) and at each follow-up visit. ( $p \leq 0.003$ ). The mean GCIPL average (av) was also thinner in NAION eyes compared to uninvolved eyes at 1 ( $p = 0.003$ ), 3 ( $p = 0.002$ ) and 6 months ( $p < 0.001$ ). At the acute phase, 100 % of NAION eyes showed significant pRNFL thickening, while abnormal thinning was evident in GCIPLav, GCIPLmin, and GCIPL deviation map analysis in 31.3, 56.3, and 62.5 % of NAION eyes. The abnormal

thinning rates increased to 43.8, 75, and 81.3 % at 2 weeks and to 62.5, 100, and 100 % at 1 month, respectively. At 2 weeks, GCIPLmin thickness significantly correlated with both acute and chronic BCVA, MD, and VFI. Furthermore, the mean superior and inferior GCIPL thicknesses at 2 weeks associated with corresponding mean inferior and superior hemifield MD at 6 months.

**Conclusions** GCIPL analysis by SD-OCT can be considered as a useful biomarker to establish ganglion cell damage. GCIPL min and GCIPL deviation map are abnormally thinner in 56.3 % and 62.5 % of eyes at presentation, respectively. Therefore, both parameters are abnormally thinned in more than 50 % of eyes at presentation. At 2 weeks, GCIPL min thickness significantly correlated with chronic BCVA, MD and VFI; therefore, GCIPL min thickness can predict final visual dysfunction.

**Keywords** Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy · Macular ganglion cell layer · Optical coherence tomography · Diagnosis

### Introduction

Although peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) thickness changes by optical coherence tomography (OCT) has become one of the most valuable tools in neuro-ophthalmic practice, in disorders with optic disc swelling such as anterior ischemic optic neuropathy (AION), papillitis or papilledema, pRNFL thickening masks and prevents the assessment of axonal damage [1, 2].

In anterior optic neuritis, GCIPL (ganglion cell inner plexiform layer) thickness analysis provided more accurate information than pRNFL and it served as an early structural indicator of irreversible neuronal loss [3, 4]. Similar to anterior

✉ Elisabet De Dompablo  
elisabetdedompablo@gmail.com

<sup>1</sup> Department of Ophthalmology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Carretera de Colmenar Km 9.100, 28034 Madrid, Spain



optic neuritis, GCIPL thickness analysis can detect structural changes masked to pRNFL analysis in the acute phase of AION [5–8] and be considered as an early biomarker of persistent visual disability.

Data about GCIPL thickness in acute NAION are limited. The pattern of the GCIPL thickness changes during the first month is not clear and most papers are retrospective in nature [5–7]. One recently reported prospective study [8] compared GCIPL analysis and RNFL analysis from acute phase (within 7 days) and at 1, 3, and 6 months, but it did not include an intermediate evaluation at 2 weeks after NAION.

The purpose of the current study was to evaluate the changes observed in macular GCIPL and pRNFL thicknesses over time after an acute episode of NAION to set the earliest parameter that could detect the neuronal damage and to investigate their correlation with visual dysfunction.

## Methods

### Design

Patients with diagnosis of unilateral NAION admitted to the Department of Ophthalmology at Ramón y Cajal University Hospital, Madrid, Spain between April 2013 and March 2015 were prospectively evaluated for the study; a total of 20 participants were recruited. Four patients were excluded because of coexistence of ophthalmic or neurologic disease. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee, and conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

All participants underwent a comprehensive neuro-ophthalmic examination, which included measurement of the best-corrected visual acuity (BCVA) using a Snellen chart (decimal notation), slit-lamp biomicroscopy, and dilated stereoscopic fundus examination. Standard automated visual field testing (Humphrey Field Analyzer II 750; 24–2 Swedish interactive threshold algorithm; Carl-Zeiss Meditec, Dublin, CA) was also performed within 1 week of OCT testing and at 6 months after diagnosis. pRNFL, GCIPL, and macular thickness were measured with the Cirrus OCT system (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA) at baseline visit, defined as the initial visit to the casualty room, ( $2.19 \pm 2.11$  days after the first symptoms) and we repeated the examinations at the second week, and then at the first, third, and sixth months.

### Diagnosis of NAION

Diagnosis of NAION was made on the basis of a sudden loss of visual acuity (VA), relative afferent pupillary defect, disc edema on fundus ophthalmoscopy at onset, visual field defect consistent with NAION, erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein levels within normal values, with no signs or

symptoms suggestive of giant cell arteritis and resolution of disc edema within 2 months.

### Exclusion criteria

Exclusion criteria were a refractive error greater than 5.0 diopters (D) of spherical equivalent or 3.0 D of astigmatism in either eye, media opacities that would preclude OCT scanning, and coexistence of ophthalmic (other than uneventful cataract extraction) or neurologic disease. Patients whose first visits to our center were more than 1 week after the onset of visual disturbance and who could be followed up for less than 6 months were excluded.

### Optical coherence tomography scanning

The ganglion cell and inner plexiform layer (GCIPL) macular thickness, and pRNFL thickness were performed with SD-OCT (Cirrus-OCT, Carl-Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) at baseline visit, defined as the initial visit to the casualty room, ( $2.19 \pm 2.11$  days after the first symptoms) and we repeated the examinations within the second week, at the first, third, and sixth months. The ganglion cell analysis (GCA) provides thickness parameters of average and minimum GCIPL (GCIPLav and GCIPLmin), and six GCIPL sectors (superotemporal, superior, superonasal, inferonasal, inferior, and inferotemporal) for each eye and compares these parameters with a normative database. The GCIPLav, GCIPLmin, and the GCIPL sector thicknesses in the normal range are represented by green backgrounds. Those that are abnormal at the 5 % and at the 1 % levels are represented by yellow and red backgrounds, respectively. For the GCIPL thickness analysis, the average and minimum thickness data with a yellow or red color were defined as thinning (below normal values). The hypernormal (95th to 100th percentiles) GCIPL thicknesses are presented by a white color. In addition, the GCA algorithm generates a GCIPL deviation map, of which areas that are abnormal at the 5 % and at the 1 % levels are represented by yellow and red backgrounds, respectively, and uncolored areas indicate normal GCIPL thickness. The abnormal GCIPL deviation map was defined according to Kim's criteria as an area of contiguous color-coded pixels at least ten superpixels in area and more than a boundary of one superpixel away from the inner annulus [9].

SD-OCT provides pRNFL thickness parameters including average, four-quadrant, and 12 clock-hour sectors. pRNFL thickness in the normal range is represented by green backgrounds. Those that are abnormal at the 5 % and at the 1 % levels are represented by yellow and red backgrounds, respectively. The hypernormal (95th to 100th percentiles) pRNFL thicknesses are presented by a white color. The signal strengths were at least 6 (range 0 to 10). Scans with

misalignment, segmentation failure, or decentralization of the measurement circle were excluded from the analysis.

In order to evaluate the correlation between the area of GCIPL thinning and the affected visual field (VF) area, means of the three superior (supero nasal, superior, and supero temporal) and inferior (infero nasal, inferior, and infero temporal) values provided by the GCIPL thickness map were correlated with the corresponding superior and inferior mean deviation (MD) hemifields of the VF in the early phase and chronic phase (6 months after first visual symptoms).

### Visual field testing

Visual fields (VF) were performed using standard automated perimetry (Humphrey Field Analyzer II 750; 24–2 Swedish interactive threshold algorithm; Carl-Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA), mean deviation (MD), MD of the superior and inferior hemifields was calculated as the mean of the total deviation values from the superior and inferior hemifield respectively. MD, superior, and inferior hemifield MD and visual field index (VFI) were registered at diagnosis and 6 months later.

A reliable VF test was defined as one with fewer than 33 % fixation losses, false-positive responses, or false-negative responses. VF were classified in diffuse defect, inferior, and superior altitudinal defect [10].

### Statistical analysis

The qualitative variables were described in percentages, and quantitative variables were described with means and standard deviations or median, maximum, and minimum depending on their distributional characteristics. Spearman's coefficient was used to find correlations between OCT measurements and BCVA, pRNFL, and visual field parameters (VFI, MD). Mann–Whitney *U* test was used to detect significant changes between the patients with normal and abnormal values within the same variable. One-way repeated-measures analysis of variance (ANOVA) was used to compare GCIPL thickness of the affected eye at different time intervals. The agreement of axonal damage location between OCT-GCIPL and VF was evaluated with a Cohen's kappa test. Statistical analysis was performed with SPSS (version 20.0 software).

## Results

### Demographics and visual function

Sixteen eyes from 16 patients studied at average of  $2.7 \pm 2.1$  days after the first symptoms were included in the analysis. There was an equal distribution of gender (eight male and eight female). Mean age was  $69.4 \pm 15.7$  years. VF defects

were categorized as superior in one patient (6.25 %), inferior in four patients (25 %), and diffuse defect in 11 patients (68.75 %) at presentation and as superior in one patient (6.25 %), inferior in three patients (18.75 %) and diffuse defect in 12 patients (75 %) at 6 months. Data about Snellen BCVA (decimal notation) and VF parameters evolution are shown in Table 1. Mean BCVA and inferior hemifield MD significantly improved from the acute phase to 6 months by 0.1 ( $p = 0.02$ ) and 2.4 dB ( $p = 0.028$ ), respectively. Mean MD, superior hemifield MD, and VFI also improved slightly, but these changes were not significant.

### OCT measurements

Longitudinal NAION OCT analysis at each visit in the unaffected and NAION eyes is shown in Table 2.

### Peripapillary RNFL thickness

At diagnosis, the mean pRNFL thickness in NAION eyes was significantly thicker than unaffected fellow eyes ( $p = 0.001$ ). Abnormal pRNFL thickening color-coded classification (above normal limits, white color) was observed in all eyes. Similar findings were found at 2 weeks, so that significant thickening persisted in all patients and remained significantly increased compared to the fellow eye ( $p = 0.002$ ).

At 1, 3, and 6 months, the average pRNFL in the NAION eyes gradually decreased. At 1 month, just two NAION eyes (12.5 %) showed an average pRNFL classified as significantly thinned (yellow or red) (Fig. 1). At 3 and 6 months, the average pRNFL was significantly thinner compared to the unaffected contralateral eyes ( $p = 0.002$  and  $p < 0.001$ , respectively) (Table 2).

### GCIPL thickness analysis

Overall, NAION eyes showed a significant thinning of the GCIPLmin compared to the unaffected eyes at baseline ( $p =$

**Table 1** Comparison of mean BCVA, VFI, MD, hemi-superior and inferior MD between acute and chronic phases of patients with nonarteritic ischemic optic neuropathy (NAION)

	Time of follow-up		
	Baseline	6 months	<i>p</i>
BCVA	0.3 ± 0.3	0.4 ± 0.3	0.02
VFI (%)	59.1 ± 25.5	64.7 ± 20.5	0.594
MD (dB)	-14.6 ± 7.0	-12.5 ± 7.6	0.091
Hemi-superior MD (dB)	-10.5 ± 8.6	-9.6 ± 7.1	0.333
Hemi inferior MD (dB)	-15.9 ± 7.4	-13.5 ± 7.8	0.028

BCVA best-corrected visual acuity, VFI visual field index, MD mean deviation, dB decibels

**Table 2** Longitudinal comparison of pRNFL and GCIPL thicknesses between NAION and unaffected eyes at baseline, 2 weeks, 1 month, 3, and 6 months after diagnosis

	Baseline		Two weeks		One month		Three months		Six months		<i>p</i> *					
	Unaffected eyes	NAION eyes	Unaffected eyes	NAION eyes	Unaffected eyes	NAION eyes	Unaffected eyes	NAION eyes	Unaffected eyes	NAION eyes						
GCIPLmin	77.7 ± 5.3	67.7 ± 14.2	0.017	76.9 ± 6.1	60.8 ± 10.9	0.003	76.8 ± 5.4	53.5 ± 9.4	0.001	77.8 ± 5.4	43.7 ± 11.1	0.002	77.0 ± 5.3	43.4 ± 10.9	<0.001	0.000
GCIPLav	80.1 ± 4.3	75.4 ± 10.8	0.124	80.0 ± 5.5	72.1 ± 10.3	0.123	79.9 ± 4.6	66.2 ± 8.9	0.003	80.3 ± 4.3	57.9 ± 9.7	0.002	80.6 ± 6.1	57.8 ± 10.9	<0.001	<0.001
Superior GCIPL	80.2 ± 3.8	75.7 ± 11.9	0.281	80.4 ± 4.6	69.4 ± 11.2	0.005	79.6 ± 3.9	64.3 ± 9.3	0.004	79.9 ± 4.3	55.7 ± 11.8	0.002	79.9 ± 4.3	54.9 ± 10.7	0.001	<0.001
Inferior GCIPL	80.5 ± 3.5	76.2 ± 10.1	0.084	80.1 ± 3.6	69.5 ± 15.5	0.013	79.9 ± 3.8	66.7 ± 11.3	0.016	80.1 ± 3.5	60.8 ± 11.9	0.002	80.1 ± 3.2	60.6 ± 14.0	0.001	0.008
pRNFL	90.2 ± 5.3	195.1 ± 75.8	0.001	88.8 ± 5.9	164.6 ± 49.3	0.002	89.5 ± 4.7	92.7 ± 28.1	0.878	89.2 ± 4.8	66.9 ± 9.5	0.002	91.2 ± 5.7	64.3 ± 10.2	<0.001	<0.001

Values are expressed as mean ± SD (μm). GCIPLmin GCIPL minimum; GCIPLav GCIPL average; pRNFL peripapillary retinal nerve fiber layer  
*p*\* One-way repeated-measures analysis of variance (ANOVA) was used to compare GCIPL thickness of the affected eye at different time intervals

0.017) and at each follow-up visit. ( $p \leq 0.003$ ). We found significant superior and inferior GCIPL thinning from the 2 weeks until last follow-up in NAION eyes compared to unaffected eyes ( $p \leq 0.005$  and  $p \leq 0.016$ , respectively).

Thinning of the GCIPLav between NAION and unaffected eyes was also significant at 1, 3, and 6 months ( $p \leq 0.003$ ) (Table 2). GCIPLmin and av thinning stabilized after 3 months, with no significant change occurring between 3 and 6 months ( $p = 0.358$  and  $p = 0.355$ , respectively).

The percentages of eyes showing abnormal GCIPL thickness analysis at different time intervals are shown in Fig 1. At onset, GCIPLav, GCIPLmin, and GCIPL deviation map were classified as abnormal in 31.3, 56.3, and 62.5 % NAION eyes, respectively. These percentages increased to 43.8, 75, and 81.3 % at 2 weeks and to 62.5, 100, and 100 % at 1 month, respectively.

We found a significant 24.3-μm loss of thickness in GCIPL min from acute to 6 months ( $p = 0.000$ ). A repeated-measures ANOVA with a Greenhouse–Geisser correction showed that GCIPLav, hemi-superior, and hemi-inferior GCIPL significantly thinned from acute to 6 months ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$  and  $p = 0.008$ , respectively).

Overall, the percentage of thinning from the acute to the chronic phase in NAION eyes was pRNFL 67 %; GCIPL min 35.9 %, and GCIPL av 23.3 %. From presentation to 6 months, rates of thinning were 27.5 % and 20.5 % for superior GCIPL and inferior GCIPL, respectively.

At 6 months, significant correlations were observed between GCIPLav and BCVA ( $\rho = 0.709$ ,  $p = 0.002$ ), MD ( $\rho = 0.738$ ,  $p = 0.01$ ) and VFI ( $\rho = 0.601$ ,  $p = 0.050$ ).

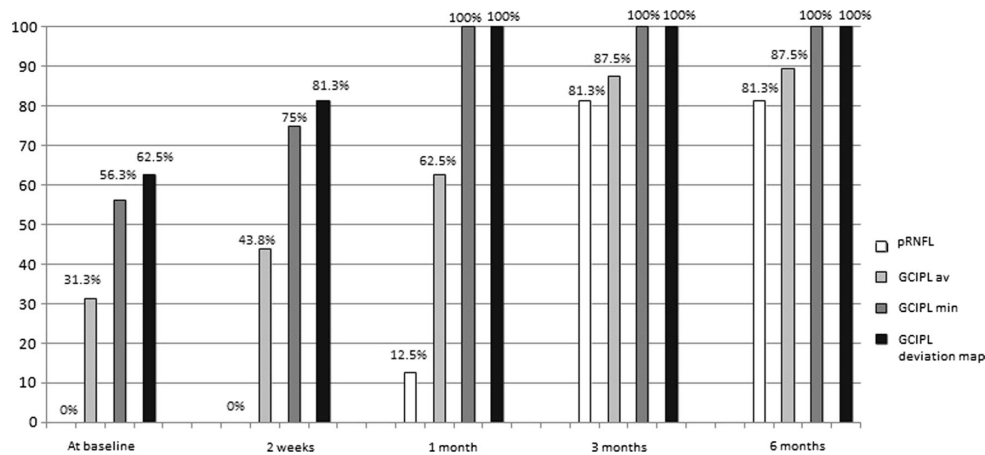
**GCIPL thickness and pRNFL thickness correlations**

We found a significant correlation between GCIPL min and GCIPL av at 3 months and final pRNFL ( $\rho = 0.734$ ,  $p = 0.006$  and  $\rho = 0.645$ ,  $p = 0.017$ , respectively). At 6 months, significant correlations were also observed between GCIPLmin and GCIPL av and pRNFL ( $\rho = 0.744$ ,  $p = 0.001$  and  $\rho = 0.893$ ,  $p = 0.000$ , respectively).

**GCIPL thickness and VF correlations**

We analyzed NAION eyes for any association between the BCVA and VF parameters and GCIPL thickness at different times.

GCIPL min at 2 weeks was significantly correlated with baseline and chronic BCVA ( $\rho = 0.702$ ,  $p = 0.011$  and  $\rho = 0.644$ ,  $p = 0.024$ , respectively), with baseline and chronic MD ( $\rho = -0.898$ ,  $p = 0.001$  and  $\rho = -0.805$ ,  $p = 0.016$ , respectively) and with baseline and chronic VFI ( $\rho = 0.877$ ,  $p = 0.002$  and  $\rho = 0.732$ ,  $p = 0.039$ , respectively). Eyes classified as abnormal thinning in GCIPLmin or GCIPL deviation map at 2 weeks had significant worse VFI at 6 months compared to



**Fig. 1** Percentage of NAION eyes with pRNFL, GCIPL average, GCIPL minimum, and GCIPL deviation map values below normal limits at diagnosis, second week, 1 month, 3, and 6 months after diagnosis

eyes with these GCIPL parameters within normal limits at the same time ( $p = 0.037$ ).

At 1 month, significant correlations were observed for GCIPLav with acute and chronic BCVA ( $\rho = 0.827$ ,  $p = 0.002$  and  $\rho = 0.833$ ,  $p = 0.001$ ), acute and chronic MD ( $\rho = 0.767$ ,  $p = 0.016$  and  $\rho = 0.738$ ,  $p = 0.037$ , respectively) and acute and chronic VFI ( $\rho = 0.736$ ,  $p = 0.024$  and  $\rho = 0.738$ ,  $p = 0.037$ , respectively).

At 6 months, significant correlations were also observed between GCIPLav and BCVA ( $\rho = 0.709$ ,  $p = 0.002$ ), MD ( $\rho = 0.738$ ,  $p = 0.01$ ) and VFI ( $\rho = 0.601$ ,  $p = 0.050$ ).

At 2 weeks, the mean superior and inferior GCIPL thickness significantly correlated with the corresponding VF location defects at 6 months ( $\rho = 0.881$ ,  $p = 0.004$  for inferior hemifield MD and  $\rho = 0.624$ ,  $p = 0.028$  for the superior one).

Agreement of damage location between GCIPL analysis at acute and VF at acute and chronic phases was not significant. Agreement of damage location between GCIPL analysis at 2 weeks and VF at 6 months was significant (Cohen kappa values of 0.379  $p = 0.021$ , respectively). There was a good agreement between OCT-GCIPL and VF damage location at 1 and 3 months (Cohen kappa values of 0.727 and 0.754; both,  $p < 0.001$ ), and a very good agreement at 6 months (Cohen kappa 0.872,  $p < 0.001$ ).

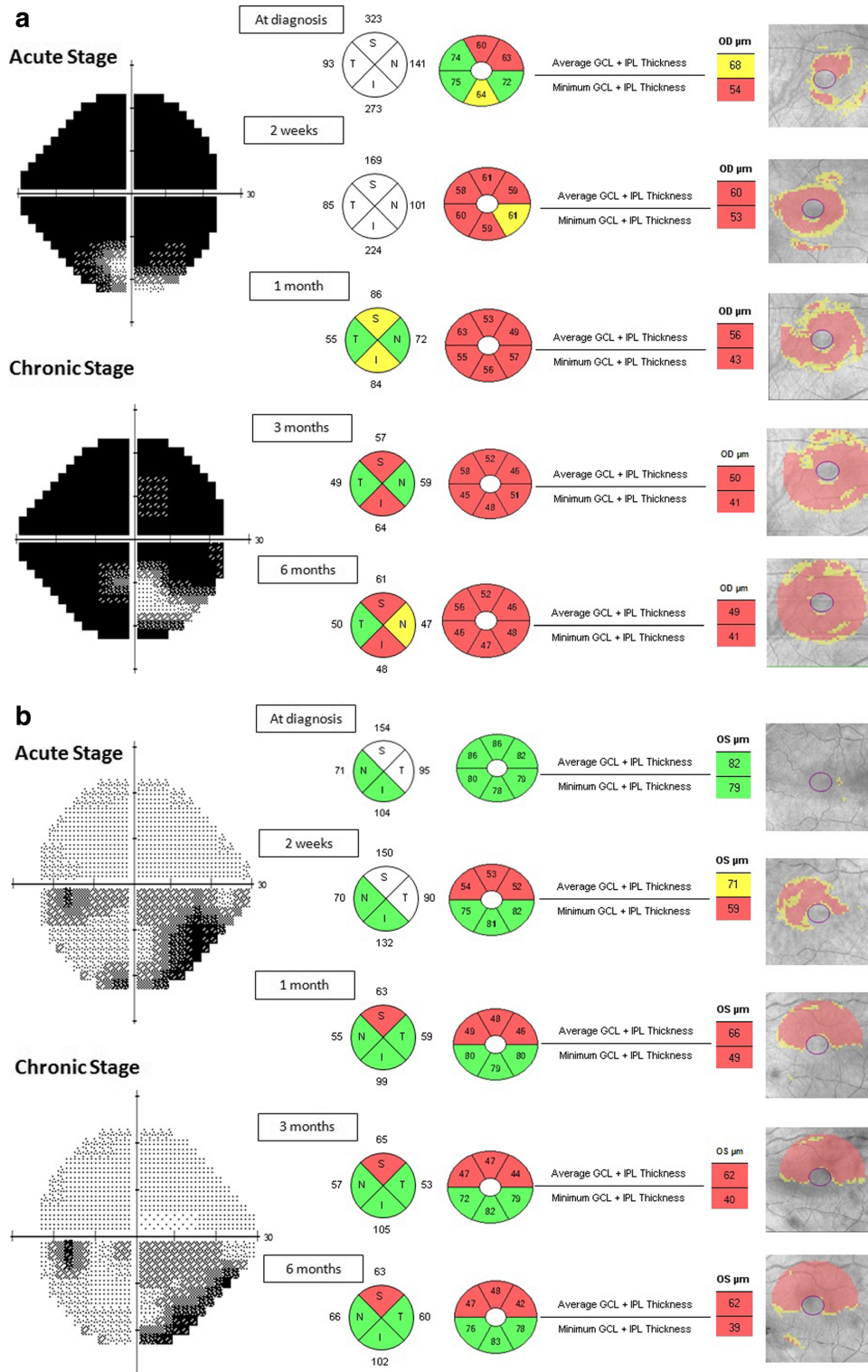
## Discussion

In the acute phase of NAION, optic disc swelling masked axonal damage using pRNFL analysis. Contrary to pRNFL evaluation, GCIPL changes are not influenced by the optic nerve edema and could be more useful to predict neuronal damage [1, 5, 7, 8].

In this prospective study, we performed longitudinal measurements for pRNFL and GCIPL thicknesses at similar intervals for all patients including acute presentation, 2 weeks, 1, 3, and 6 months to establish more precisely the time where ganglion cell loss occurred. At presentation, 31.3, 56.3, and 62.5 % percentage of NAION eyes had abnormal GCIPLav, GCIPLmin, and GCIPL deviation map, respectively; in contrast, 100 % of eyes demonstrated significant pRNFL thickening. The rates of abnormal GCIPL thinning increased over time (Fig 1), so that at 2 weeks 43.8, 75, and 81.3 % had abnormal GCIPL av, min, and map deviation thinning. At 1 month, 100 % NAION eyes in our study were classified as abnormal for both GCIPL min and deviation map and 62.5 % for GCIPLav measurements.

In a retrospective study, Larrea et al. [5] found GCIPLav and GCIPLmin damage in 54.54 % and 77.27 % of NAION eyes, respectively, at acute episode, but they considered as acute any measurement recorded within 6 weeks after the ischemic episode. In the same way, Keller et al. [6] reported a significant decrease in GCIPL thickness ( $p < 0.001$ ) at 1 month after acute NAION compared with fellow eye. Akbari et al. [8] did not find any differences in the acute phase of NAION in all sector GCIPL thickness between the affected and unaffected eyes using OCT-Spectralis and they reported that GCIPL thinning was not detectable until 1 month after acute presentation. In contrast, we observed a significant GCIPLmin thinning at presentation (2.2 days after symptoms onset:  $p = 0.017$ ) and we included an intermediate evaluation within the first 2 weeks after NAION in order to detect the earliest damage. Furthermore, we used Cirrus-OCT that

**Fig. 2** Visual field, pRNFL, and GCIPL thickness analysis at baseline, second week, 1 month, 3, and 6 months after diagnosis in patients with NAION



provides a normative database to classify measurements as normal or abnormal.

The current results relating to early GCIPL damage detected by early SD-OCT measurements are in accordance with the experimental NAION models [11–13]. Fard et al. [13] found 43 % ganglion cell loss starting 8 days after ischemic optic neuropathy in rodent that continued for 2 weeks. In line with these findings, we have demonstrated ganglion cell loss within 2 weeks for more than a half of NAION eyes.

Similar to previous studies [7, 8], we observed serial GCIPL thinning from acute to 3 months that likely indicates permanent neuronal loss. Park et al. [7] observed that the GCIPLmin parameter thinned firstly (mean,  $32.5 \pm 12.1$  days after diagnosis), followed by a decrease in the GCIPLav thickness (mean,  $46.1 \pm 23.2$  days after diagnosis) in NAION eyes. Similarly, our study showed that GCIPLmin and GCIPL deviation map were the earliest parameters to detect ganglion cells damage in NAION patients followed by the GCIPLav thickness. GCIPL thinning occurs several weeks before RNFL thinning in NAION eyes. The most plausible explanation is axonal swelling, which masks the detection of RNFL loss after NAION. In fact, the greater percentage of thinning from the acute to the chronic phase in NAION eyes observed in pRNFL (67 %) compared to GCIPL min (35.9 %) and GCIPL av (23.3 %) was due to the resolution of optic disc edema.

The ability of GCIPL thickness analysis to predict visual dysfunction in NAION is very interesting [5–8] and it has been found in the current study. There was a significant correlation between GCIPL min at 2 weeks and several visual function parameters (BCVA, MD, VFI) in both acute and chronic stage, highlighting the predictive potential of GCIPL thickness. In fact, three eyes without damage in GCIPLav during the follow-up, had the best final visual acuities (0.93 vs. 0.25,  $p = 0.004$ ) GCIPL damage observed as early as 2 weeks within NAION presentation can predict visual field damage location at 6 months (Fig 2).

Larrea et al. [5] observed that GCIPL thinning in the acute phase showed a significant regional correlation with the location of the VF defect in the acute and chronic phases. In line with these findings, we found significant correlations in NAION eyes between structural and functional parameters in acute and chronic phase. Furthermore, good agreement was observed between OCT-GCIPL damage from the first month and final VF defect.

Our results are in accordance with previous studies where thinning of macular thickness [10] ganglion cell complex [14, 15], and inner retina [16] in chronic phase correlated with the residual visual deficit in magnitude and location. Furthermore, early GCIPL thickness analysis can predict irreversible functional loss. In fact, eyes showing abnormal thinning in GCIPLmin or GCIPL deviation map at 2 weeks had significant worse VFI at 6 months compared to eyes with these

GCIPL parameters within normal limits at the same time ( $p = 0.037$ ).

To our knowledge, there is no previous information about early GCIPL damage (2.2 days after the first symptoms) in NAION eyes. Despite the limited number of patients, given our statistically significant findings, the study demonstrates that early GCIPL thickness analysis can be considered as an early useful biomarker to establish ganglion cell loss and could predict visual dysfunction and final pRNFL damage in patients with NAION.

In summary, GCIPLmin and GCIPL deviation map seems to be the earliest parameters in detecting ganglion cells damage in NAION eyes, and their study within the first weeks after diagnosis may provide additional information of the visual damage.

#### Compliance with ethical standards

**Funding** No funding was received for this research.

**Conflict of interest** All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest, or non-financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

**Ethical approval** All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards.

**Informed consent** Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

#### References

1. Rebolleda G, Diez-Alvarez L, Casado A, Sánchez-Sánchez C, de Dompablo E, González-López JJ et al (2015) OCT: new perspectives in neuro-ophthalmology. *Saudi J Ophthalmol* 29(1):9–25
2. Rebolleda G, Negrete FM (2013) Macular segmentation in neuro-ophthalmology: descriptive or predictive? *Arch Soc Esp Oftalmol* 8(88):289–290, English Ed
3. Rebolleda G, de Dompablo E, Muñoz-Negrete FJ (2015) Ganglion cell layer analysis unmasks axonal loss in anterior optic neuritis. *J Neuroophthalmol* 35(2):165–167
4. Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, Ortiz-Perez S, Torres-Torres R, Andorra M et al (2015) Dynamics of retinal injury after acute neuritis. *Ann Neurol* 77(3):517–528
5. Larrea BA, Iztueta MG, Indart LM, Alday NM (2014) Early axonal damage detection by ganglion cell complex analysis with optical coherence tomography in nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 252(11):1839–1846
6. Keller J, Oakley JD, Russakoff DB, Andorrà-Inglés M, Villoslada P, Sánchez-Dalmau BF (2015) Changes in macular layers in the early course of non-arteritic ischaemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. doi:10.1007/s00417-015-3066-3

7. Park SW, Ji YS, Heo H (2015) Early macular ganglion cell–inner plexiform layer analysis in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. doi:10.1007/s00417-015-3230-9
8. Akbari M, Abdi P, Fard MA, Afzali M, Ameri A, Yazdani-Abyaneh A et al (2016) Retinal ganglion cell loss precedes retinal nerve fiber thinning in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol* 36(2):141–146
9. Kim KE, Jeoung JW, Park KH, Kim DM, Kim SH (2014) Diagnostic classification of macular ganglion cell and retinal nerve fiber layer analysis: differentiation of false-positives from glaucoma. *Ophthalmology* 122(3):502–510
10. Papchenko T, Grainger BT, Savino PJ, Gamble GD, Danesh-Meyer HV (2012) Macular thickness predictive of visual field sensitivity in ischaemic optic neuropathy. *Acta Ophthalmol* 90(6):e463–e469
11. Ho JK, Stanford MP, Shariati MA, Dalal R, Liao YJ (2013) Optical coherence tomography study of experimental anterior ischemic optic neuropathy and histologic confirmation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54(9):5981–5988
12. Zhang C, Guo Y, Slater BJ, Miller NR, Bernstein SL (2010) Axonal degeneration, regeneration and ganglion cell death in a rodent model of anterior ischemic optic neuropathy (rAION). *Exp Eye Res* 91(2):286–292
13. Fard MA, Fakhree S, Ameri A (2013) Posterior pole retinal thickness for detection of structural damage in anterior ischaemic optic neuropathy. *Neuro-Ophthalmology* 37:183–191
14. Aggarwal D, Tan O, Huang D, Sadun AA (2012) Patterns of ganglion cell complex and nerve fiber layer loss in nonarteritic ischemic optic neuropathy by Fourier-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53(8):4539–4545
15. Gonul S, Koktekir BE, Bakbak B, Gedik S (2013) Comparison of the ganglion cell complex and retinal nerve fibre layer measurements using Fourier domain optical coherence tomography to detect ganglion cell loss in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 97(8):1045–1050
16. Rebolleda G, Sánchez-Sánchez C, González-López JJ, Contreras I, Muñoz-Negrete FJ (2015) Papillomacular bundle and inner retinal thicknesses correlate with visual acuity in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 56(2):682–692

## 5.2 CARTAS AL EDITOR





**Re: Wang et al.: Acute peripapillary retinal pigment epithelium  
changes associated with acute intraocular pressure elevation**

Ophthalmology

2015



Ophthalmology Volume 123, Number 5, May 2016

4.4, the same as in the aflibercept group.<sup>2</sup> These data do not support the first assumption that focal/grid laser early in the course of branch RVO results in more rapid edema resolution and reduces anti-VEGF injection burden. Likewise, there are no data supporting the recommendation of focal/grid laser early in the course of central RVO.

The suggestions that the posterior retina should be treated before the anterior retina and/or complete scatter photocoagulation should be done in 1 session rather than in staged sessions also have no supporting data. Scatter photocoagulation reduces oxygen demand and thereby reduces hypoxia and production of VEGF.<sup>3,4</sup> There is no evidence suggesting that the order in which portions of hypoxic retina are treated or the time period over which treatment is completed have any impact. Because the posterior retina adjacent to the macula was ultimately treated and there was no effect on macular edema or injection burden, it is unlikely that treating the posterior retina first would have resulted in a different outcome. There are also no data suggesting that treating the entire retina outside the macula in 1 session would have a different effect than treating the same amount of retina in multiple sessions; on the contrary, for treatment of proliferative diabetic retinopathy, regression of neovascularization and stimulation of macular edema did not differ when scatter photocoagulation was done to the entire retina outside the macula in 1 session or the treatment was divided into 4 sessions.<sup>5</sup>

The question of whether scatter photocoagulation should be considered earlier in the course is valid and was discussed in our manuscript:

We cannot rule out the possibility that scatter photocoagulation given earlier in the course of RVO would provide a different outcome than that seen in our patient population; however, given the unequivocal results in the patients with mean disease duration of 12-18 months, the excellent outcomes that result from monthly injections of VEGF neutralizing proteins in patients with RVO of short duration, and the potential for exacerbation of edema by scatter photocoagulation, the rationale for conducting such a study is not compelling.<sup>1</sup>

Thus, we do not feel that an additional study in which patients with macular edema owing to RVO are randomized early in their course to receive anti-VEGF injections or complete scatter photocoagulation plus anti-VEGF injections is warranted.

PETER A. CAMPOCHIARO, MD  
GULNAR HAFIZ, MD  
TAHREEM A. MIR, MD  
ADRIENNE W. SCOTT, MD  
SHARON SOLOMON, MD  
INGRID ZIMMER-GALLER, MD  
AKRIT SODHI, MD  
ELIA DUH, MD  
HOWARD S. YING, MD, PhD  
ADAM S. WENICK, MD, PhD  
SYED MAHMOOD SHAH, MD  
DIANA V. DO, MD  
QUAN D. NGUYEN, MD  
SALEEMA KHERANI, MD  
RAAFAY SOPHIE, MD

*The Wilmer Eye Institute, Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland*

Financial Disclosure(s): The authors made the following disclosures: P.A.C.: Grants, Other — Genentech, Regeneron, Aerpio, Roche; Grants — Abbvie, Allergan, Clearside, GlaxoSmithKline, Genzyme, Oxford BioMedica, Santen; Personal Fees — AsclepiX, Advanced Cell Technologies, Eleven, Applied Genetic Technologies Corporation, Alimera, Allegro, Novartis, Kala, Graybug.

Correspondence:

Peter A. Campochiaro, MD, Maumenee 815, Johns Hopkins University School of Medicine, 600 N. Wolfe Street, Baltimore, MD 21287-9277. E-mail: [pcampo@jhmi.edu](mailto:pcampo@jhmi.edu).

## References

1. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: the 24-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 2015;122:538–44.
2. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept for macular edema following branch retinal vein occlusion: 52-week results of the VIBRANT study. *Ophthalmology* 2016;123:330–6.
3. Pournaras C, Tsacopoulos M, Strommer K, et al. Experimental retinal branch vein occlusion in miniature pigs induces local tissue hypoxia and vasoproliferative microangiopathy. *Ophthalmology* 1990;97:1321–8.
4. Pournaras CJ, Tsacopoulos M, Strommer K, et al. Scatter photocoagulation restores tissue hypoxia in experimental vasoproliferative microangiopathy in miniature pigs. *Ophthalmology* 1990;97:1329–33.
5. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Brucker AJ, Qin H, Antoszyk AN, et al. Observational study of the development of diabetic macular edema following panretinal (scatter) photocoagulation given in 1 or 4 sittings. *Arch Ophthalmol* 2009;127:132–40.

## Re: Wang et al.: Acute peripapillary retinal pigment epithelium changes associated with acute intraocular pressure elevation (*Ophthalmology* 2015;122:2022-8)



TO THE EDITORS: We read with great interest the study by Wang et al,<sup>1</sup> in which folding and/or centrifugal sliding of the peripapillary retinal pigment epithelium (RPE) were observed in 95% of eyes suffering an acute increase in intraocular pressure (of >15 mmHg) after a dark room prone provocative test. These morphologic changes reversed after intraocular pressure reduction and were not observed in control eyes.

These RPE features occurred at the end of the peripapillary Bruch's membrane and the authors hypothesize that centrifugal RPE movement may be caused by a push owing to a shift of neuroretinal tissue (thinning) from the optic nerve head.

We propose an alternative explanation where RPE morphologic changes were related to the expansion of Bruch's membrane opening (BMO) based on the following assumptions. First, anterior optic canal wall expansion has been described previously in

## Correspondence

monkey eyes.<sup>2</sup> Second, a recently proposed paradigm suggests that there are 2 components of intraocular pressure-induced deformation of the lamina cribrosa, one acting on the anterior lamina cribrosa surface contributing to the posterior displacement and another, which causes canal expansion and tautening or anterior lamina cribrosa movement.<sup>3,4</sup> Last, we recently found a significant enlargement of the BMO in 17 eyes during the acute episode of anterior ischemic optic neuropathy, followed by a significant BMO diameter shrinking at 2 months ( $P = 0.008$ ) with no change in the contralateral healthy unaffected eyes. Shrinking of the BMO correlated with progressive thinning of the retinal nerve fiber layer at 2 months ( $\rho_{\text{Spearman}} = 0.750$ ;  $P = 0.001$ ). Based on this finding, we speculated that BMO enlargement was mainly owing to optic disc swelling that distended neural canal at onset, and reversed as edema reduced.<sup>5</sup>

These findings suggest that the optic nerve head space is not as rigid as we might think and it may behave as a dynamic structure. Unfortunately, Wang's study lacked data about BMO diameter before and after the dark room prone provocative test. We would appreciate if the authors can give any information related to this topic. These data would be very helpful to better define associated factors and to correlate their RPE findings with changes in the diameter of the BMO.

GEMA REBOLLEDA, MD  
 JAVIER GARCÍA-MONTESINOS, MD  
 FRANCISCO JOSÉ MUÑOZ-NEGRETE, MD  
 JULIO JOSÉ GONZÁLEZ-LÓPEZ, MD

*Department of Ophthalmology, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, Spain*

Financial Disclosure(s): The authors have no proprietary or commercial interest in any materials discussed in this article.

## Correspondence:

Javier García-Montesinos, MD, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Department of Ophthalmology, Carretera de Colmenar Viejo, km. 9,100, 28034 Madrid, Spain. E-mail: [jmontesinos86@hotmail.com](mailto:jmontesinos86@hotmail.com).

## References

1. Wang YX, Jiang R, Wang NL, et al. Acute peripapillary retinal pigment epithelium changes associated with acute intraocular pressure elevation. *Ophthalmology* 2015;122:2022–8.
2. Bellezza AJ, Rintalan CJ, Thompson HW, et al. Anterior scleral canal geometry in pressurised (IOP 10) and non-pressurised (IOP 0) normal monkey eyes. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1284–90.
3. Crawford Downs J, Roberts MD, Sigal IA. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: a review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism. *Exp Eye Res* 2011;93:133–40.
4. Sigal IA, Wang B, Strouthidis NG, et al. Recent advances in OCT imaging of the lamina cribrosa. *Br J Ophthalmol* 2014;98(Suppl 2):ii34–9.
5. Muñoz-Negrete FJ, Rebolleda G, García-Montesinos J, et al. Changes in lamina cribrosa and prelaminar tissue in anterior ischemic optic neuropathy. Paper presented at: EVER 2015 Congress, October 8, 2015; Nice, France.

**REPLY:** We thank Rebolleda et al for their interest in our study, who proposed that the morphologic changes of the retinal pigment epithelium (RPE) seen after an acute increase in intraocular pressure (IOP) may be related to a potential increase in IOP associated expansion of Bruch's membrane opening.<sup>1</sup> As reported in another recent article, the increase in IOP observed in the dark room prone provocative test was associated with a widening and deepening of the optic cup, a decrease in neuroretinal rim width, and a thinning of the lamina cribrosa.<sup>2</sup> The diameter of Bruch's membrane opening, however, did not differ between the measurements taken at baseline and the measurements performed 2 hours later at a high IOP ( $1530 \pm 139$  vs  $1531 \pm 136$   $\mu\text{m}$ ;  $P = 0.873$ ). It suggests that the changes in the morphology of the RPE observed at the end of Bruch's membrane after the increase in IOP may not have been caused by a widening of Bruch's membrane opening. Also, if the Bruch's membrane opening had widened during the period of increased high IOP, one might have expected a shifting of the RPE toward the end of Bruch's membrane, or at least a constant distance between the end of the RPE and the end of Bruch's membrane. However, we observed that the distance between the RPE end and the end of Bruch's membrane enlarged during the phase of increased IOP.

YA XING WANG, MD<sup>1</sup>  
 JOST B. JONAS, MD<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Beijing Institute of Ophthalmology, Beijing Tongren Hospital, Capital University of Medical Science, Beijing Ophthalmology & Visual Sciences Key Laboratory, Beijing, China; <sup>2</sup>Department of Ophthalmology, Medical Faculty Mannheim of the Ruprecht-Karls-University Heidelberg, Seegartenklinik, Heidelberg, Germany

Financial Disclosure(s): The authors have no proprietary or commercial interest in any materials discussed in this article.

## Correspondence:

Ya Xing Wang, MD, Beijing Institute of Ophthalmology, 17 Hougou Lane, Chong Wen Men, 100005 Beijing, China. E-mail: [yaxingw@gmail.com](mailto:yaxingw@gmail.com).

## References

1. Wang YX, Jiang R, Wang NL, et al. Acute peripapillary retinal pigment epithelium changes associated with acute intraocular pressure elevation. *Ophthalmology* 2015;122:2022–8.
2. Jiang R, Xu L, Liu X, et al. Optic nerve head changes after short-term intraocular pressure elevation in acute primary angle-closure suspects. *Ophthalmology* 2015;122:730–7.

**Re: Freitas-Neto et al.: Increased submacular choroidal thickness in active, isolated, extramacular toxoplasmosis (Ophthalmology 2016;123:222-4)**

**TO THE EDITORS:** We read with interest the report of increased submacular choroidal thickness in active isolated extramacular toxoplasmosis.<sup>1</sup> We commend the authors' observation of significantly diffuse changes in choroidal thickness in both



**Is the Optic Nerve Head Structure Impacted by a Diagnostic  
Lumbar Puncture in Humans?**

Journal of glaucoma

2018



2. Arnalich-Montien F, Lara-Medina J, Muñoz-Negrete FJ, et al. The use of Xalacom and deterioration in cases of vitiligo. Is there a causal relationship? *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2004;79:315–316.
3. Mishima HK, Masuda K, Kitazawa Y, et al. A comparison of latanoprost and timolol in primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. A 12-week study. *Arch Ophthalmol*. 1996;114:929–932.
4. Ziai N, Dolan JW, Kacere RD, et al. The effects on aqueous dynamics of PhXA41, a new prostaglandin F2 alpha analogue, after topical application in normal and ocular hypertensive human eyes. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1993;111:1351–1358.
5. Sjöquist B, Stjernschantz J. Ocular and systemic pharmacokinetics of latanoprost in humans. *Surv Ophthalmol*. 2002;47 (suppl 1): S6–S12.
6. Peak AS, Sutton BM. Systemic adverse effects associated with topically applied latanoprost. *Ann Pharmacother*. 1998;32: 504–505.

## Is the Optic Nerve Head Structure Impacted by a Diagnostic Lumbar Puncture in Humans?

### To the Editor:

We read with great interest the study by Poli et al,<sup>1</sup> who evaluated whether a diagnostic lumbar puncture (LP) is followed by optic nerve head (ONH) and parapapillary anatomic changes in 16 eyes of 8 nonglaucomatous patients using a swept-source optical coherence tomography (OCT) device. They found that none of the evaluated structures, including the anterior surface of lamina cribrosa (LC) and Bruch membrane opening (BMO), showed any anatomic changes at any timepoint after LP.

We have recently reported significant ONH changes by enhanced depth imaging OCT in a prospective longitudinal study, including 12 eyes newly diagnosed of papilledema. Translaminar pressure difference (TLPD), calculated as intraocular pressure (IOP) minus the lumbar cerebrospinal fluid pressure (CSFP), was inversely correlated with anterior LC position at baseline, and directly with LC reversal movement after lowering CSFP and

edema resolution. Eyes with higher TLPD showed apart from a significantly larger backward LC movement, a larger BMO shrinking after lowering CSFP compared with eyes with lower TLPD.<sup>2</sup> A similar relationship between TLPD and LC position has been reported in a retrospective study by Villarruel et al<sup>3</sup> in 11 eyes with idiopathic intracranial hypertension.

Poli and colleagues concluded that diagnostic LP, with a median cerebrospinal fluid extracted volume of 1.65 mL, was a safe procedure regarding deep ONH structures in nonglaucomatous subjects. However, the authors did not mention any data about the CSFP, IOP, or the TLPD. Differences in the design and purpose between our study and Poly and colleagues study are evident (a LP in healthy subjects vs. patients treated with papilledema), but it seems reasonable, according to the above-mentioned findings, to hypothesize that a PL in patients with papilledema could also significantly affect to ONH structures, above all if we keep in mind that there is a linear relationship between the volume of CSF removed and the amount of CSF pressure relieved.<sup>4</sup> Therefore, we want to stress that the conclusion by Poly and colleagues cannot be extrapolated to patients with intracranial hypertension.

In Poli and colleagues study, a bed rest in the prone posture was recommended for 2 hours to minimize post-LP headache. However, OCT scanning was repeated at 5 and 60 minutes, so patient had to be seated at least twice during this postpuncture period. This point must be clarified, so both IOP and CSFP reduced when moving from supine to sitting.<sup>5</sup> Furthermore, the level of both CSF pressure and TLPD should be taken into account in future research.

**Javier García-Montesinos, MD\*†**  
**Francisco J. Muñoz-Negrete, MD\***  
**Elisabet De Dompablo, MD\***  
**Gema Rebollada, MD\***

\*Department of Ophthalmology, Ramón y Cajal University Hospital, Madrid  
 †Qvision, Department of Ophthalmology Vithas Virgen del Mar Hospital Almería, Spain

### REFERENCES

1. Poli M, Denis P, Sellem E, et al. Is the optic nerve head structure impacted by a diagnostic lumbar puncture in humans? *J Glaucoma*. 2017;26:1036–1040.
2. García-Montesinos J, Muñoz-Negrete FJ, de Juan V, et al. Relationship between lamina cribrosa displacement and translaminar pressure difference in papilledema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255:1237–1243.

3. Villarruel JM, Li XQ, Bach-Holm D, et al. Anterior lamina cribrosa surface position in idiopathic intracranial hypertension and glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2017;27:55–61.
4. McLaren SH, Monuteaux MC, Delaney AC, et al. How much cerebrospinal fluid should we remove prior to measuring a closing pressure? *J Child Neurol*. 2017;32: 356–359.
5. Lindén C, Qvarlander S, Jóhannesson G, et al. Normal-tension glaucoma has normal intracranial pressure: a prospective study of intracranial pressure and intraocular pressure in different body positions. *Ophthalmology*. 2017: 32096-1. [Epub ahead of print].

## In Reply: Is the Optic Nerve Head Structure Impacted by a Diagnostic Lumbar Puncture in Humans?

### In Reply:

We thank García-Montesinos and associates for their interest in our work<sup>1</sup> and we appreciate their comments. The authors point out certain similarities between our recent work and their previous publication: in a prospective case series study including 12 eyes of 7 patients suffering from intracranial hypertension (ICH), they assessed morphologic changes in deep structures of optic nerve head (ONH) after reducing ICH and papillo-edema by mean of medical or surgical intervention.<sup>2</sup> As expected, they reported a significant reduction of both retinal nerve fiber layer and prelaminar tissue thicknesses. Nevertheless, they did not find any significant change in Bruch membrane opening diameter, nor in anterior relative lamina cribrosa position: a nonsignificant posterior or anterior bowing of this structure being observed depending on the level of initial ICH.

First, García-Montesinos and associates remark that they did not find in our study any mention about cerebrospinal fluid pressure (CSFP), intraocular pressure (IOP) or translaminar

None of the authors do not declare any source of support that require acknowledgment nor any disclosure of funding received for this work from any of the following organizations: National Institutes of Health (NIH); Wellcome Trust; Howard Hughes Medical Institute (HHMI); and other(s).  
 Disclosure: The authors declare no conflict of interest.  
 DOI: 10.1097/IJG.0000000000000881

Disclosure: The authors declare no conflict of interest.  
 DOI: 10.1097/IJG.0000000000000880



pressure difference. We would point out that as mentioned in our study, for ethical reasons, we could not measure CSFP, bearing in mind that none of our patients were suffering from ICH. We reported, however, baseline IOP for each eye included in the study but did not repeat this measure after lumbar puncture (LP), assuming the fact that short-term fluctuations of IOP may not affect deep ONH position (the time duration of our study was about 360 min vs. 3.5 to 10.9 mo in Garcia-Montesinos' one).

Secondly, the authors hypothesize from their study and our results that a LP in patients with papillo-edema could also significantly affect deep ONH structures. As both studies did not find any significant difference in lamina cribrosa position and Bruch membrane opening diameter after resolution of papillo-edema or LP and considering the point that none of our studies evaluated the effect of LP in patients suffering from papillo-edema, we could not address such a conclusion. Indeed, although Garcia-Montesinos and colleagues suspect "a linear relationship between the volume of CSF removed and the amount of CSF pressure relieved," we would like to point out that this relationship, as well as the determination of translaminar pressure difference (defined in their study as "equal to IOP minus IC pressure"), is not as linear and simple in its determination. Indeed, Killer et al<sup>3</sup> recently demonstrated that the sub-arachnoid space surrounding the ONH was divided into distinct compartments by anatomic arrangement related to trabeculae, septa and stout pillars made of

cytoplasmic bridges arranged between the arachnoid and the meningeal pia layers. This optic nerve sheath compartment syndrome<sup>4</sup> (or optic nerve chamber syndrome<sup>5</sup>) may offer the possibility that a 1-way valve mechanism explains local entrapment as well as reduced influx of CSF, buffering acute variations of spinal CSFP among deep ONH structures.

Third, Garcia-Montesinos and associates note that immediately after LP, patients were asked to stay in a supine position between optical coherence tomography scans, pointing out that CSFP as well as IOP levels differs between supine and sitting position. As optical coherence tomography and IOP measurements were only done in sitting position in our real life study, we believe that this transient supine position did not made any difference in IOP nor CSFP values once the sitting position restored, the only parameter impacting CSFP being then the natural restoration of CSF and/or the potential existence of a CSF leakage.

Finally, the aim of our study was to evaluate if diagnostic LP, one of the most commonly performed invasive tests with 280,000 procedures each year in France, was a safe procedure regarding deep ONH structures in normal patients, and we never aimed to extrapolate our results to patients with ICH.

We praise Garcia-Montesinos and associates for their important results and we trust we have answered the authors' comments satisfactorily.

**Muriel Poli, MD, PhD\***  
**Philippe Denis, MD, PhD†**

**Eric Sellem, MD‡**  
**Serge Aho-Glele, PhD§**  
**Alain M. Bron, MD||¶**

\*Eye Center Pôle Vision Val d'Ouest, Ecully  
†Department of Ophthalmology, Croix-Rousse  
University Hospital

‡Eye Center Kleber, Lyon  
§Epidemiology Department, University  
Hospital

||Department of Ophthalmology, Dijon  
University Hospital

¶Eye and Nutrition Research Group, CSGA  
UMR 1324 INRA, 6265 CNRS, Burgundy  
University, Dijon, France

#### REFERENCES

1. Poli M, Denis P, Sellem E, et al. Is the optic nerve head structure impacted by a diagnostic lumbar puncture in humans? *J Glaucoma*. 2017;26:1036–1040.
2. Garcia-Montesinos J, Munoz-Negrete FJ, de Juan V, et al. Relationship between lamina cribrosa displacement and translaminar pressure difference in papilledema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017; 255:1237–1243.
3. Killer HE, Laeng HR, Flammer J, et al. Architecture of arachnoid trabeculae, pillars, and septa in the subarachnoid space of the human optic nerve: anatomy and clinical considerations. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:777–781.
4. Killer HE, Jaggi GP, Flammer J, et al. Cerebrospinal fluid dynamics between the intracranial and the subarachnoid space of the optic nerve. Is it always bidirectional? *Brain*. 2007;130:514–520.
5. Hou R, Zhang Z, Yang D, et al. Intracranial pressure (ICP) and optic nerve subarachnoid space pressure (ONSP) correlation in the optic nerve chamber: the Beijing Intracranial and Intraocular Pressure (iCOP) study. *Brain Res*. 2016; 1635:201–208.

**Bruch's membrane opening on optical coherence tomography  
in pediatric papilledema and pseudopapilledema**

Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and  
Strabismus

2018



## References

1. Archer SM. The effect of medial versus lateral rectus muscle surgery on distance-near incomitance. *J AAPOS* 2009;13:20-26.
2. Kushner BJ, Fisher MR, Lucchese NJ, Morton GV. Factors Influencing Response to Strabismus Surgery. *Arch Ophthalmol* 1993;11:75-9.

<https://doi.org/10.1016/j.jaaapos.2018.04.001>

*J AAPOS* 2018;22:246-247.

Copyright © 2018, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.  
1091-8531/\$36.00

- illedema compared with pseudopapilledema. *J Neuroophthalmol* Feb 22, 2018. Epub ahead of print.
4. Fard MA, Fakhree S, Abdi P, Hassanpoor N, Subramanian PS. Quantification of peripapillary total retinal volume in pseudopapilledema and mild papilledema using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 2014;158:136-43.

<https://doi.org/10.1016/j.jaaapos.2018.02.001>

*J AAPOS* 2018;22:247.

Copyright © 2018, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.  
1091-8531/\$36.00

### BRUCH'S MEMBRANE OPENING ON OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY IN PEDIATRIC PAPILLEDEMA AND PSEUDOPAPILLEDEMA

*To the Editor:* I read with interest the article by Thompson et al<sup>1</sup> reporting wide diameter of Bruch's membrane opening in mild papilledema compared to a narrow diameter in pseudopapilledema on optical coherence tomography (OCT). They also reported that papillary height in subjects with mild papilledema was similar to pseudopapilledema. I would like to raise two points regarding this report. First, because the geometrical shape of Bruch's membrane opening area is irregular, it is necessary to measure area instead of a single diameter.<sup>2</sup> We recently compared Bruch's membrane opening area in papilledema and pseudopapilledema subjects, and area was similar in papilledema ( $1.83 \pm 0.34 \text{ mm}^2$ ), pseudopapilledema ( $1.85 \pm 0.37 \text{ mm}^2$ ), and controls ( $1.85 \pm 0.32 \text{ mm}^2$ ).<sup>3</sup> Second, it is necessary to quantify the volumetric parameter of optic disk elevation using three-dimensional images; measuring papillary height along a single line is subject to artifact because of the variable thickness caused by the edema. We previously reported that outer peripapillary total retinal volume had more diagnostic value than inner volume for distinction of papilledema from pseudopapilledema.<sup>4</sup>

Masoud Aghsaei Fard, MD, FICO  
Eye Research Center  
Farabi Eye Hospital  
Teban University of Medical Sciences  
Teban, Iran

## References

1. Thompson AC, Bhatti MT, El-Dairi MA. Bruch's membrane opening on optical coherence tomography in pediatric papilledema and pseudopapilledema. *J AAPOS* 2018;22:38-43.
2. Moghimi S, Afzali M, Akbari M, et al. Crowded optic nerve head evaluation with optical coherence tomography in anterior ischemic optic neuropathy. *Eye (Lond)* 2017;31:1191-8.
3. Aghsaei Fard M, Okhravi S, Moghimi S, Subramanian PS. Optic nerve head and macular optical coherence tomography measurements in pap-

*To the Editor:* We read with interest the study by Thompson and colleagues,<sup>1</sup> who found that eyes with mild papilledema had greater Bruch's membrane opening (BMO) and retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness than those with drusen related-pseudopapilledema. They concluded that BMO and RNFL thickness can be used together to help distinguish mild papilledema from pseudopapilledema due to optic nerve head (ONH) drusen in children. We have three comments.

First, in line with the authors, we reported significant ONH changes, including BMO expansion and lamina cribrosa displacement, in a prospective longitudinal study including eyes with newly diagnosed of papilledema.<sup>2</sup> Further, we found that the translaminal pressure difference (TLPD) had a significant influence on these ONH changes. We would appreciate the authors providing additional information about the influence of the TLPD on their BMO measurements. On the other hand, BMO expansion followed by BMO shrinking is not unique for papilledema.<sup>3</sup>

Second, used together, cut-offs of BMO  $>1718 \mu\text{m}$  and RNFL  $>131 \mu\text{m}$  maximized the sensitivity and specificity for discriminating papilledema from drusen. We note that the newest enhanced-depth imaging and swept source OCT technologies allow us to visualize and measure with detail buried optic nerve drusen.<sup>4</sup> A comparison with these techniques seems advisable to determine more precisely the approach with the highest diagnostic accuracy.

Third, in their study, 6 of 19 eyes (31%) developed hyperreflective material in the ONH following resolution of disk edema. Birnbaum and colleagues<sup>5</sup> previously reported a high prevalence (19%) of optic disk drusen following papilledema resolution, suggesting that optic disk drusen formation can be a sequela of papilledema. This association further complicates the differentiation between the two entities.

Javier García-Montesinos, MD  
Department of Ophthalmology  
Hospital Universitario Ramón y Cajal  
Madrid, Spain  
QVision  
Department of Ophthalmology

*Hospital Vithas Virgen del Mar  
Almería, Spain*

*Francisco J. Muñoz-Negrete, MD*

*Elisabet De Dompablo, MD*

*Gema Rebolleda, MD*

*Department of Ophthalmology*

*Hospital Universitario Ramón y Cajal*

*Madrid, Spain*

#### References

1. Thompson AC, Bhatti MT, El-Dairi MA. Bruch's membrane opening on optical coherence tomography in pediatric papilledema and pseudopapilledema. *J AAPOS* 2017;22:38-43.
2. García-Montesinos J, Muñoz-Negrete FJ, de Juan V, Rebolleda G. Relationship between lamina cribrosa displacement and trans-laminar pressure difference in papilledema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017;255:1237-43.
3. Rebolleda G, García-Montesinos J, De Dompablo E, Oblanca N, Muñoz-Negrete FJ, González-López JJ. Bruch's membrane opening changes and lamina cribrosa displacement in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol* 2017;101:143-9.
4. Rebolleda G, Kawasaki A, de Juan V, Oblanca N, Muñoz-Negrete FJ. Optical coherence tomography to differentiate papilledema from pseudopapilledema. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2017;17:74.
5. Birnbaum FA, Johnson GM, Johnson LN, Jun B, Machan JT. Increased prevalence of optic disc drusen after papilloedema from idiopathic intracranial hypertension: on the possible formation of optic disc drusen. *Neuroophthalmology* 2016;40:171-80.

<https://doi.org/10.1016/j.jaapos.2018.03.001>

*J AAPOS* 2018;22:247-248.

Copyright © 2018, American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus. Published by Elsevier Inc. All rights reserved.  
1091-8531/836.00

#### REPLY

We appreciate the opportunity to respond to the comments of Dr. Aghsaei Fard and of Drs. García-Montesinos and Muñoz-Negrete on our article. Since the publication of our article, Aghsaei Fard and colleagues<sup>1</sup> reported that his group detected no significant difference in the area of Bruch's membrane opening (BMO) in eyes with papilledema, pseudopapilledema, and healthy controls in an adult Iranian population. He also suggests that it is necessary to compare volumetric assessments of the optic nerve head (ONH) rather than papillary height. The crux of his argument is that measurements of area and volume are necessary because they take into account irregularities in the geometric shape of the optic nerve head.

We agree that evaluation of the BMO area and the ONH volume may be useful metrics. As technology advances, children with conditions affecting the optic nerve should be evaluated using the latest and most sophisticated techniques. However, even if volumetric and area scans better describe the entire shape of the optic nerve or BMO, the maximum dimension in the BMO diameter

can still be predictive of papilledema, as our study showed. Also, there may be certain drawbacks to automated measurements of more complex shapes. If the geometric shape of the ONH is irregular, as he states, then segmentation errors may be more numerous on volume and area scans and may also be more difficult to correct manually, and definitely more time consuming. We were able to manually correct any segmentation errors that occurred on the peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) scan, which is a single line scan and not a serial volume, as is the optic nerve area scan. The maximum dimension in the BMO diameter is easy to measure in a busy clinic, whereas the volume scan might be more complicated to interpret in a clinical setting.

Other systematic differences in the design of these two studies may also have contributed to the differences in our study conclusions. The study of Aghsaei Fard and colleagues<sup>1</sup> included eyes with both mild and moderate papilledema, whereas we limited our study to eyes with low-grade papilledema. Therefore, the results are not directly comparable. Moreover, we evaluated only pediatric eyes, whereas his study evaluated adult eyes. Pediatric eyes may differ from adult eyes in important ways, including the relative flexibility of the ocular tissues. For example, it is well-documented that infants with congenital glaucoma will show increases in axial length and corneal diameter in response to elevated intraocular pressure, whereas adults eyes with glaucoma do not increase in size. We believe it is possible that the BMO enlarges in pediatric but not in adult eyes with papilledema because ocular tissues are more flexible in younger subjects. If such is the case, then one might find measurements of the BMO to be of greater diagnostic value in children than adults.

We agree with García-Montesinos and Muñoz-Negrete that use of newer enhanced-depth imaging and swept-source technologies are potentially helpful when trying to detect the presence of ONH drusen.<sup>2</sup> We used spectral domain-optical coherence tomography (SD-OCT) to identify drusen in eyes with pseudopapilledema, but we also used other diagnostic tests, such as fundus autofluorescence and B-scan ultrasound, to confirm that these were in fact buried calcific drusen.

We were careful to note whether hyperreflective material was observed under the ONH after resolution of papilledema on SD-OCT. Whether this post-papilledema hyperreflective material truly represents an ONH drusen or is a distinct post-edema sequela that mimics the appearance of drusen cannot be definitively determined without pathology. Similar to the cited work by Birnbaum and colleagues,<sup>3</sup> imaging was performed *after* the onset of papilledema in our study, not beforehand; thus, we cannot know whether the buried hyperreflective material seen after resolution of papilledema was in fact new. By extension, when patients first present with papilledema, we also cannot know whether their eyes will develop hyperreflective material under the

## 6. DISCUSIÓN



En la presente tesis doctoral hemos analizado los cambios morfológicos que se producen en las estructuras que conforman la cabeza del nervio óptico (CNO) en dos clases de neuropatías ópticas que cursan con edema de papila en fase aguda. En un primer estudio prospectivo hemos estudiado dichos cambios en la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA) desde la fase aguda hasta la fase crónica de atrofia óptica, comparándolos con los ojos adelfos no afectados.

En un segundo estudio hemos analizado los cambios en la CNO durante la resolución del papiledema de forma prospectiva, estudiando la relación entre estos cambios con la diferencia de presión translaminar (DPTL).

Por último, en un tercer estudio prospectivo, hemos analizado longitudinalmente los cambios en el grosor de la capa de células ganglionares-plexiforme interna (CCG-PI) macular en la NOIA-NA para estudiar si pueden ser de utilidad en la detección del daño axonal precoz y como factor pronóstico en esta patología.

## **6.1 Estudio de la cabeza del nervio óptico en neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica**

La neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA) es la neuropatía óptica aguda más frecuente y constituye una importante causa de morbilidad visual en pacientes mayores de 50 años. Se produce por una insuficiencia circulatoria a nivel de la CNO, pero la etiología concreta y los mecanismos fisiopatológicos íntimos aún no se conocen por completo(34, 39).

Actualmente se considera que la región laminar de la CNO es el lugar donde se produce la lesión axonal en el glaucoma y en otras neuropatías ópticas, de forma que, su deformación y/o compresión podría dañar los axones de las células ganglionares mediante varios mecanismos(15, 20). Se ha demostrado que el aumento de la excavación papilar en el glaucoma se produce por un adelgazamiento en el tejido



prelaminar (TP) y una deformación posterior de la LC(19, 20). Estudios clínicos, histológicos y en modelos experimentales han mostrado que el aumento de la PIO induce un adelgazamiento del TP y desplazamiento posterior de la LC(30, 94, 95). Por otro lado, se ha descrito un desplazamiento anterior de la LC y engrosamiento del TP con la reducción de la PIO en pacientes con glaucoma(26-29).

Por tanto, el estudio de la CNO, y en concreto de la LC, puede ayudarnos a entender mejor la fisiopatología de la NOIA-NA y como se produce el daño axonal en esta entidad.

En este estudio observacional longitudinal prospectivo hemos estudiado los cambios morfológicos en la CNO mediante SD-OCT con tecnología EDI en pacientes afectados de NOIA-NA desde la fase aguda de edema de papila hasta la fase de atrofia óptica a los 6-8 meses: medimos la posición relativa o profundidad de la lámina cribosa (PLC) respecto a un nivel de referencia (línea que une los bordes de la terminación de la membrana de Bruch), la amplitud del canal óptico o apertura de la membrana de Bruch (AMB) y el espesor del TP. Los ojos adelfos no afectados los utilizamos como controles.

Es el primer estudio que evalúa “in vivo” las estructuras profundas del nervio óptico en una neuropatía óptica que cursa con edema de papila en fase aguda, y los cambios que se producen durante la resolución del mismo.

En fase aguda, en los ojos afectados de NOIA-NA observamos un engrosamiento significativo del TP, acompañado de una profundización o retroposición de la LC y un ensanchamiento de la AMB con respecto a los ojos controles no afectados. Durante la resolución del edema de papila observamos en los ojos afectados un adelgazamiento significativo del TP, un movimiento de anteriorización significativo de la PLC y una contracción significativa de la AMB.

Comparando las diferentes estructuras de la CNO, encontramos que en la fase aguda el TP fue significativamente más grueso (315,9 micras, un 37%) en los ojos afectados que en los controles. Este engrosamiento del TP se siguió de un adelgazamiento significativo durante la resolución del edema de papila en los ojos afectados. A los 2 y 6 meses el espesor del TP fue inferior en los ojos afectados, pero las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas.

Análogamente, observamos un engrosamiento en el grosor promedio, los cuadrantes y sectores y el haz papilo-macular de la CFNRp en los ojos afectados con respecto a los controles no afectados en la fase aguda de la NOIA-NA ( $p < 0,05$ ). Durante la resolución del edema de papila, en los ojos afectados, se produjo un adelgazamiento significativo en estos parámetros de la CFNRp a 2 y 6 meses. En la fase atrófica, a los 6 meses, los parámetros de la CFNRp fueron significativamente menores respecto a los ojos controles.

En el contexto de una NOIA-NA, este aumento del TP se explicaría por el edema en los axones de las células ganglionares, que a nivel peripapilar produce un aumento del espesor de la CFNRp, y a nivel del canal óptico produciría un engrosamiento del TP, que hemos podido constatar con el análisis de las imágenes EDI SD-OCT. Esto se ve reforzado con que encontramos una correlación significativa entre el grosor del TP y el grosor de la CFNRp en fase aguda, así como entre el adelgazamiento del TP y de la CFNRp durante la resolución del edema de papila en el seguimiento a 2 y 6 meses.

Cuando comparamos otras estructuras de la CNO entre los ojos afectados y los adelfos, encontramos una mayor profundidad en la LC (42.7 micras, un 11%) y una mayor amplitud en la AMB (107,6 micras, un 7%) en la fase aguda de la NOIA-NA, pero dichas diferencias no fueron significativas ( $P=0,196$  y  $P=0,146$  respectivamente), posiblemente por el pequeño tamaño muestral.

Sin embargo, durante la resolución del edema de papila en los ojos afectados de NOIA-NA, sí observamos un movimiento de anteriorización o superficialización significativo, de la LC de 30 micras (7,6%) a los 2 meses y de 50 micras (12,6%) a los 6 meses. Además, durante este periodo, observamos también una contracción significativa de la AMB en los ojos afectados de NOIA-NA de 107,6 micras (7%) a 2 meses y de 80,2 micras (5,2%) a 6 meses.

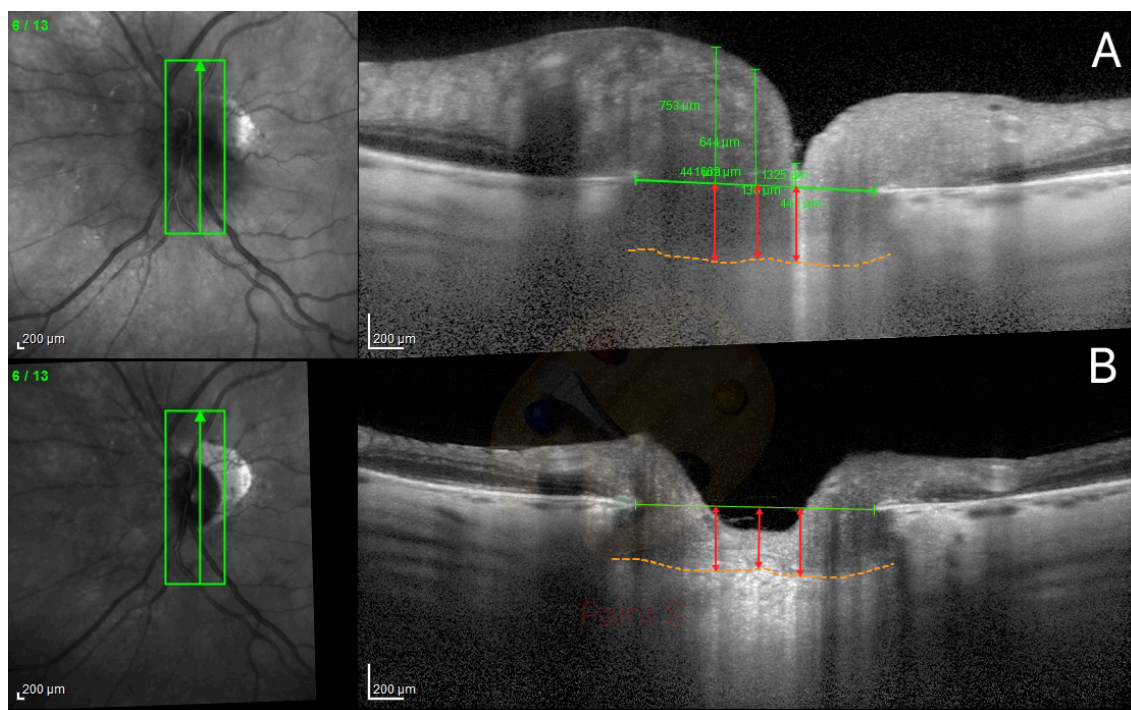
No hubo diferencias significativas en el grosor de la LC entre los ojos afectados y los controles, ni detectamos cambios significativos en el grosor de la LC durante el seguimiento.

Estos hallazgos se explicarían por el hecho de que la CNO es una estructura dinámica que sufre cambios morfológicos y/o biomecánicos en respuesta al aumento de volumen de las fibras nerviosas por el edema axonal. De esta forma, el aumento de volumen de las fibras nerviosas en la CNO empujaría la LC hacia atrás y ensancharía el canal óptico. Por tanto, en la fase aguda de edema de papila, en la NOIA-NA la LC aparecería más profunda (retroposicionada) y el canal óptico ensanchado con respecto a su posición en estado basal. Posteriormente, durante la resolución del edema de papila, como consecuencia de la historia natural de la enfermedad, la progresiva desedematización de los axones del nervio óptico, relajaría la presión sobre estas estructuras de la CNO produciéndose un movimiento de anteriorización de la LC y de contracción del canal óptico hasta la fase de atrofia óptica, en la que la CNO quedaría de nuevo estabilizada.

El hecho de que los cambios en la CNO (TP, PLC y AMB) y en la CFNRp fueran más acusados en el periodo desde el inicio a los 2 meses, coincidiendo con el de máxima resolución del edema de papila (2 primeros meses), que en el periodo de los 2 a 6 meses, refuerza esta idea. Mientras tanto, en el grupo control no observamos cambios significativos en las estructuras de la CNO, ni en la CFNRp.

El paradigma biomecánico propone que la CNO forma una frontera entre el espacio subaracnoideo y el espacio intraocular, cada uno con su propia presión de fluido contrapuesta. Cualquier cambio en el DPTL va a suponer un estrés y una tensión que puede alterar la estructura de la LC y la esclera peripapilar. Debido a las propiedades viscoelásticas de la CNO la configuración de la LC y su respuesta al estrés mecánico no solo dependerá de los cambios en la PIO y la PIC, sino también de la geometría, volumen y propiedades físicas de los demás tejidos de la CNO como la esclera peripapilar o el TP(15, 19, 20, 96). En nuestro estudio, el grosor del TP y de la CFNR se correlacionaron entre sí. En cambio, la posición de la LC y la AMB no se correlacionaron con el grosor de la CFNRp. Sin embargo, el movimiento de contracción del canal óptico si se correlacionó significativamente con el adelgazamiento de la CFNRp a 2 y 6 meses, y además observamos una correlación significativa en el movimiento de anteriorización de la LC y el adelgazamiento de la CFNRp en el punto de medición inferior a 2 y 6 meses. Por tanto, en línea con este paradigma, estos hallazgos nos indican que el grosor del TP influiría en la posición de la LC y en la amplitud del canal óptico a través de un efecto compresivo

lateral y anteroposterior sobre la CNO, con una reversión de estos cambios durante la resolución del edema de papila.



**Figura 12.** Escáneres de la CNO mediante SD-OCT con tecnología EDI de un caso representativo de NOIA-NA en el que se aprecian los cambios en la CNO en fase aguda (A) respecto a la fase de atrofia (B). Durante la resolución del edema de papila en la NOIA-NA se produce un movimiento anterior de la LC, una contracción de la AMB y un adelgazamiento del TP como consecuencia de la desedematización de las fibras nerviosas a nivel de la CNO.

Desde este punto de vista biomecánico se han propuesto dos fenómenos de deformación que el aumento de PIO induce sobre la LC. Por un lado, el aumento de la PIO sobre la superficie anterior de la CNO produciría un efecto de profundización sobre la LC. Por otro lado, la acción de la PIO sobre la esclera peripapilar induciría un ensanchamiento a nivel del canal óptico (*hoop stress*). Este ensanchamiento escleral produciría un estiramiento de la LC, que se encuentra insertada al canal óptico, induciendo un movimiento de anteriorización de la misma(15, 19, 20). En el presente estudio observamos a la vez una profundización de la LC y un ensanchamiento del canal óptico en la fase aguda que ceden durante la resolución del edema. Por tanto, los cambios en la posición de la LC no son atribuibles a los cambios en canal óptico, sino que ambos son independientes y se deben al aumento de volumen de las fibras nerviosas en la CNO.

Debemos tener en cuenta que los cambios morfológicos de la CNO en respuesta al edema de papila en la NOIA-NA, podrían ser diferentes en otras neuropatías ópticas que cursan también con edema de papila debido a la diferente configuración preexistente de la propia CNO, y que juega un papel fisiopatológico fundamental en su desarrollo. La NOIA-NA clásicamente se asocia a discos ópticos con una excavación papilar pequeña o ausente, con un mayor apilamiento de las fibras nerviosas en el canal óptico, aunque no necesariamente con un tamaño de disco menor(97, 98). En varios estudios, se ha visto además que los ojos que habían sufrido una NOIA-NA y sus adelfos presentan una LC más superficial, una mayor anchura del anillo neuroretiniano-AMB y un mayor espesor en la coroides peripapilar que ojos controles sanos(43, 99, 100). Todos estos factores, suponen un compromiso de espacio al paso de las fibras nerviosas a su paso por la CNO, y predisponen a sufrir la NOIA-NA. El aumento de volumen de las fibras nerviosas por el edema de papila en un canal óptico con poco espacio por una LC superficial y una excavación papilar pequeña podría tener mayor tendencia a expandir el propio canal óptico y a desplazar posteriormente a la LC en la NOIA-NA.

En el caso de una excavación papilar amplia, las fibras nerviosas podrán expandirse hacia su interior sin comprimir las demás estructuras de la CNO. De hecho, el edema de papila asintomático ha sido descrito por Hayreh y Zimmerman como el signo clínico más precoz en la NOIA-NA(5). Por otro lado, estos autores han descrito una variante llamada NOIA-NA presintomática, que se presenta como un edema de papila que comparte todas las características clínicas con la NOIA-NA excepto la afectación visual. Esta forma de NOIA-NA puede progresar a una NOIA-NA clásica o resolverse sin producir afectación visual(5). Por tanto, la compresión de las estructuras de la CNO a causa del edema de papila inicial podría jugar un papel fisiopatológico fundamental en el desarrollo de la afectación visual en la NOIA-NA y explicar la ausencia de afectación visual inicial en la NOIA-NA clásica y en la NOIA-NA presintomática. Este efecto compresivo sobre la CNO se puede demostrar a través de los cambios estructurales en la CNO que hemos observado en nuestro estudio.

Como hemos comentado, existen diferencias en los cambios en la CNO en las diferentes neuropatías ópticas. El aumento de la excavación papilar a nivel de la CNO típica de la neuropatía óptica glaucomatosa tiene dos componentes fisiopatológicos: un

componente prelaminar, por compresión y/o pérdida de axones de las células ganglionares del TP; y un componente laminar, por deformación permanente posterior de la LC y de la esclera peripapilar por alteración tisular o remodelamiento inducido por la PIO(20). Aunque existen excepciones, como la NOIA-arterítica(101), el daño isquémico, inflamatorio o compresivo sobre la CNO, el nervio óptico orbitario o el quiasma óptico resulta en atrofia y palidez de la CNO con un mínimo o ausente aumento de la excavación papilar(20, 101). En un estudio con retinografía estereoscópica en ojos afectados de NOIA-NA no se encontraron cambios significativos en los diámetros papilares, los cocientes excavación/papila (E/P) y las áreas de atrofia peripapilar alfa y beta(92). En varios estudios transversales se ha visto que los ojos con glaucoma primario de ángulo abierto(43, 102) y glaucoma normotensivo(103) presentan una LC más profunda que los ojos con NOIA-NA en fase atrófica.

En nuestro estudio el desplazamiento posterior de la LC que observamos en la fase aguda fue revirtiendo conforme lo hizo el edema de papila, lo que sugiere que el desplazamiento posterior permanente de la LC es una característica exclusiva de la neuropatía óptica glaucomatosa. No encontramos diferencias significativas en el espesor del TP al final del seguimiento entre los ojos afectados y los no afectados. En un estudio transversal, tampoco se observaron diferencias en el grosor prelaminar entre ojos con NOIA-NA en fase atrófica y sus ojos adelfos(43).

Por último, pretendimos estudiar si los cambios en los parámetros de la CNO analizados guardaban alguna relación con parámetros visuales funcionales.

Durante el estudio, los ojos afectados de NOIA-NA mostraron una AV y parámetros de CV significativamente peores que los ojos no afectados. Sin embargo, no hubo diferencias significativas en la AV, DM del campo visual, DSP, VFI y DM del hemisferio superior e inferior en los ojos afectados entre la visita inicial y al final del seguimiento.

Al igual que en otros estudios previos, varios parámetros relativos a la CFNRp se correlacionaron con la AV y con parámetros de campo visual en los ojos con NOIA-NA(77).

En fase aguda el valor promedio de la CFNRp inicial se correlacionó positivamente con la AV final (LogMAR) a los 6 meses de evolución en los ojos afectados de NOIA-NA:  $\rho_{\text{Spearman}} 0,621$ ,  $P=0,017$ , aunque no con la AV inicial. También encontramos correlaciones significativas positivas entre el grosor de la CFNRp inicial en los sectores inferior, nasal, ínfero-nasal, ínfero-temporal y el haz papilo-macular con la AV final a los 6 meses.

A los 6 meses, encontramos correlaciones significativas negativas entre grosor promedio de la CFNRp tanto con la AV inicial ( $\rho_{\text{Spearman}} -0,734$ ,  $P=0,002$ ) como con la AV final ( $\rho_{\text{Spearman}} -0,624$ ,  $P=0,016$ ). Encontramos correlaciones significativas en el mismo sentido entre la CFNRp en los sectores inferiores e ínfero-temporales y en el haz papilo-macular con la AV inicial y final y entre CFNR-p en el sector temporal y la AV inicial.

En cuanto a los parámetros de campo visual, en fase aguda de NOIA-NA, solo encontramos correlación negativa significativa entre el grosor del sector inferior de la CFNRp y el VFI:  $\rho_{\text{Spearman}} -0,591$ ,  $P=0,042$ . En fase de atrofia a los 6 meses, el grosor promedio de la CFNR-p se correlacionó positivamente con la DM:  $\rho_{\text{Spearman}} 0,768$ ,  $P=0,003$ ; con el VFI:  $\rho_{\text{Spearman}} 0,809$ ,  $P=0,001$ ; con el defecto en hemicampo superior:  $\rho_{\text{Spearman}} 0,737$ ,  $P=0,006$ ; y con el defecto en hemicampo inferior:  $\rho_{\text{Spearman}} 0,772$ ,  $P=0,003$ .

En el presente estudio, no observamos diferencias significativas en la histéresis corneal ni en el factor de resistencia corneal entre los ojos afectados y sanos. En un reciente estudio transversal, Uysal et al. no encontraron diferencias en la histéresis corneal y el factor de resistencia entre ojos afectados de NOIA-NA y sus ojos adelfos no afectados, sin embargo, estos parámetros fueron significativamente inferiores respecto a ojos controles sanos(104).

En series previas se ha visto que el sector más afectado del nervio óptico en la NOIA-NA es el sector superior(77), en concordancia con una mayor frecuencia de daño campimétrico inferior(5, 77, 105). En nuestro estudio el grosor de la CFNRp en los sectores superior, nasal-superior y temporal-superior fue significativamente menor al de los sectores inferior, nasal-inferior y temporal-inferior respectivamente a los 2 y 6 meses. Del mismo modo, el defecto medio en el hemicampo inferior fue significativamente peor que en el hemicampo superior, tanto en fase aguda, como a los

6 meses de seguimiento. Once ojos (64,7%) presentaron un defecto difuso del campo visual y seis ojos (35,3%) un defecto altitudinal inferior. Ningún ojo presentó defecto altitudinal superior.

En la fase aguda la LC se situó más profunda en el punto superior (411,1 micras) que en el punto medio (376,1 micras,  $p=0,007$ ) e inferior (383,5 micras,  $p=0,016$ ). Estas diferencias dejaron de ser significativas a los 2 y 6 meses, observándose un mayor desplazamiento anterior en el sector superior que en el sector inferior de la LC durante la resolución del edema, sobre todo desde el periodo inicial hasta los 2 meses.

Del mismo modo, al inicio del cuadro observamos un mayor engrosamiento del TP en el sector superior 933,8 micras versus 854,7 micras en el sector inferior,  $P=0,093$ . Durante la resolución del edema de papila, el adelgazamiento del TP en el sector superior fue mayor al del sector inferior, aunque las diferencias no fueron significativas.

En línea con el paradigma biomecánico de la CNO, estos hallazgos podrían contribuir a explicar con mayor precisión la fisiopatología del daño axonal en la NOIA-NA: los sectores donde se producen mayores cambios morfológicos/biomecánicos de la CNO en fase aguda (sector superior), se correlacionan con los sectores con un menor espesor de la CFNRp en fase crónica, y de forma funcional, con las zonas más deprimidas en el campo visual (hemicampo inferior). Anatómicamente el mayor apertotamiento de fibras nerviosas en los polos superior e inferior de la CNO por la distribución arqueada de los axones de las células ganglionares podría explicar por qué estas regiones son más susceptibles al daño axonal en la NOIA-NA.

Como hemos comentado, durante el edema de papila las fibras nerviosas incrementan su volumen y teniendo que adaptarse al espacio en el canal óptico. Esto producirá un ensanchamiento del canal óptico y un movimiento de retroposición de la LC. Estas alteraciones morfológicas en la CNO podrían contribuir a aumentar el daño axonal por una alteración mecánica directa sobre las fibras nerviosas o por un compromiso vascular por efecto compresivo sobre de los capilares que irrigan la CNO. Posteriormente, durante la resolución del edema de papila los movimientos de signo contrario que observamos reflejan la liberación de presión en el canal óptico como consecuencia de la disminución de volumen de las fibras nerviosas.



Sería interesante estudiar a pacientes con NOIA-NA y defectos campimétricos de tipo altitudinal superior para ver si estos cambios en la CNO se producían con mayor intensidad en los sectores inferiores de la CNO. Por desgracia en nuestra serie ningún paciente presentó un defecto campimétrico altitudinal superior.

Por tanto, se requerirán futuros estudios para conocer con exactitud la relación entre los cambios en la CNO y el daño axonal en la NOIA-NA, para determinar si estos cambios en la CNO contribuyen a causar mayor daño axonal allí donde se producen con mayor intensidad a causa de una configuración preexistente de la CNO, o si por el contrario son el reflejo de un mayor insulto isquémico en una determinada zona de la CNO en la NOIA-NA.

### **Limitaciones**

El presente estudio tiene algunas limitaciones: primero, el pequeño tamaño muestral no nos ha permitido obtener la suficiente potencia para alcanzar la significación estadística en todos los parámetros estudiados, como la diferencia en la profundidad de la LC y la AMB entre ojos afectados y sanos en fase aguda.

Segundo, en el análisis practicado solo evaluamos un corte vertical, mientras que el resto de cortes no fue evaluado, con lo que parte de la información se pierde. Sin embargo, seleccionamos el corte vertical más próximo al centro de la cabeza del nervio óptico que presentara una excelente visualización de los bordes de la LC y con ausencia de los vasos principales retinianos. Pensamos que el análisis de este corte seleccionado es representativo de los cambios morfológicos en la CNO y más adecuado para su aplicación en la practica clínica por su simplicidad.

Tercero, la detección del borde anterior y, más aún, del borde posterior de la LC en presencia de edema de papila reviste una mayor dificultad. Por ello, fue necesario una cuidadosa segmentación manual. Aunque los coeficientes de reproducibilidad fueron buenos en general, fueron algo peores para el borde posterior de la LC que para el borde anterior de la LC o el espesor del TP. Consideramos que el borde anterior de la LC es un parámetro representativo y más fiable de la posición de la misma. En nuestro análisis no

encontramos ninguna diferencia ni correlación significativa en el grosor de la LC, que es el único parámetro que se ve influenciado por la medición del borde posterior de la LC.

Por último, todos los ojos incluidos en el estudio eran afectados de NOIA-NA, por tanto, las conclusiones del mismo no pueden ser extrapoladas a otras neuropatías ópticas con diferente fisiopatología y rango de edad y en las que la configuración anatómica de la CNO puede ser distinta.

## 6.2 Estudio de la cabeza del nervio óptico en el papiledema

El papiledema es el edema de papila que se produce por el bloqueo del transporte axoplásmico como consecuencia del aumento de la presión de líquido cefalorraquídeo (PLCR) transmitida a través del espacio subaracnoideo perióptico. La LC constituye una frontera anatómica entre el espacio subaracnoideo perióptico, presurizado por la PLCR, y el espacio intraocular, presurizado por la PIO. La diferencia de presiones entre ambos espacios,  $PIO - PLCR$ , determina la diferencia de presión translaminar (DPTL).

La retroposición de la LC en el glaucoma como consecuencia del aumento de PIO ha sido ampliamente documentada(20), al tiempo que se ha descrito un movimiento de anteriorización de la LC en respuesta a la bajada de la PIO(26-29). Además, se ha observado que una mayor DPTL ( $PIO - PLCR$ ) se asocia a una posición de la LC más profunda en ojos sanos(106).

Por otro lado, la disminución de la PIO puede desencadenar papiledema unilateral en pacientes con HTIC. En 1997 Greenfield describió el primer caso de papiledema unilateral por HII que se desencadenó tras la normalización de la PIO por una trabeculectomía en un ojo y suspensión del tratamiento con acetazolamida sistémica a los dos meses de la cirugía(22). Abegg et al. publicaron un caso de papiledema unilateral tras trabeculectomía en un ojo con una DPTL de  $-12,5$  mmHg que se resolvió con acetazolamida sistémica(23). Se han observado casos de papiledema asimétrico en pacientes con diferencia de PIO entre ambos ojos(107). Recientemente se ha publicado otro caso de papiledema unilateral a los 6 meses de una trabeculectomía, refractario a tratamiento médico con acetazolamida, y que se resolvió tras fenestración de la vaina del nervio óptico(24).

Estos hallazgos ponen de manifiesto que los cambios en la relación de presiones entre la PIO/PLCR a través de la LC, la DPTL, juegan un papel fundamental en el desarrollo del papiledema en la HTIC. Pero además el aumento de la DPTL negativa, como consecuencia del aumento de la PLCR, podría inducir también cambios morfológicos en la CNO que podemos cuantificar mediante SD-OCT. El estudio de estos cambios sería de

gran interés en el papiledema, ya que podrían reflejar indirectamente cambios en la DPTL.

En este estudio observacional hemos evaluado por primera vez de forma prospectiva los cambios morfológicos en la CNO mediante SD-OCT con tecnología EDI durante la resolución del papiledema correlacionándolos con la DPTL: medimos la posición relativa o profundidad de la lámina cribosa (PLC) respecto a un nivel de referencia (línea que une los bordes de la terminación de la membrana de Bruch), la amplitud del canal óptico o apertura de la membrana de Bruch (AMB) y el espesor del tejido prelaminar (TP).

Calculamos la DPTL\* como la diferencia de la presión intraocular (PIO) menos la presión de líquido cefalorraquídeo (PLCR) medida durante la punción lumbar (PL) (cmH<sub>2</sub>O). Para poder comparar ambos parámetros la PLCR fue convertida de cmH<sub>2</sub>O a mmHg a razón de 1 mmHg = 1,36 cmH<sub>2</sub>O. El GPTL medio fue de  $-16 \pm 14,1$  mmHg.

*\* Nota: tener en cuenta que en papiledema la PLCR superará a la PIO. Por tanto, la DPTL = PIO – PLCR, será un valor con signo negativo. Sin embargo, a lo largo de este trabajo, para facilitar la comprensión de las relaciones entre la DPTL y otras variables estudiadas, cuando decimos que aumenta la DPTL, nos estamos refiriendo a que aumenta su magnitud, es decir, que se hace más negativa. Del mismo modo, cuando digamos que existe una correlación directa entre la DPTL y otra variable, nos referimos que cuanto más negativa (mayor magnitud) es la DPTL mayor es la otra variable.*

Durante el seguimiento observamos un adelgazamiento significativo del grosor de la CFNRp y del TP desde la fase de edema clínico hasta la resolución del mismo. Además, el adelgazamiento en la CFNRp y en el TP se correlacionaron significativamente entre sí durante la resolución del papiledema.

La DPTL se correlacionó positivamente tanto con el grosor promedio de la CFNRp en fase de edema de papila como con el adelgazamiento promedio de la CFNRp durante la resolución del mismo. Sin embargo, la DPTL no se correlacionó con el grosor del TP ni con el adelgazamiento del TP durante la resolución del papiledema.

Cuando estudiamos globalmente la PLC y la AMB en nuestro estudio no hubo diferencias significativas entre la fase de edema y la resolución del mismo. Sin embargo, analizando los casos individualmente apreciamos que en unos casos (6 ojos, 50% de la muestra) se producía un movimiento de anteroposición de la LC, al igual que ocurría en nuestra serie de NOIA-NA, pero en otros casos (otros 6 ojos) se observaba un movimiento en sentido contrario, de retroposición de la LC con la resolución del edema.

Para analizar estas diferencias en función de la DPTL dividimos la muestra en dos grupos de 6 ojos de acuerdo a la mediana de DPTL, -9,2 mmHg:

- Grupo 1 o grupo de baja DPTL:  $DPTL > -9,2$  mmHg.
- Grupo 2 o grupo de alta DPTL:  $DPTL < -9,2$  mmHg.

No hubo diferencias significativas en la presión intraocular entre ambos grupos.

En el grupo de alta DPTL (grupo 2) el grosor promedio de la CFNRp en fase de edema de papila fue 55,7 micras mayor que en el grupo de baja DPTL,  $p=0,041$ . Durante la resolución del edema de papila observamos un adelgazamiento significativo de la CFNRp en ambos grupos, aunque significativamente mayor en el grupo de alta DPTL,  $p=0,026$ .

Por contra, no encontramos diferencias significativas entre los dos grupos en el espesor del TP tanto en fase de edema ni al final del seguimiento. El adelgazamiento del TP durante el seguimiento fue mayor en el grupo de alta DPTL, pero las diferencias entre ambos no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,066$ ).

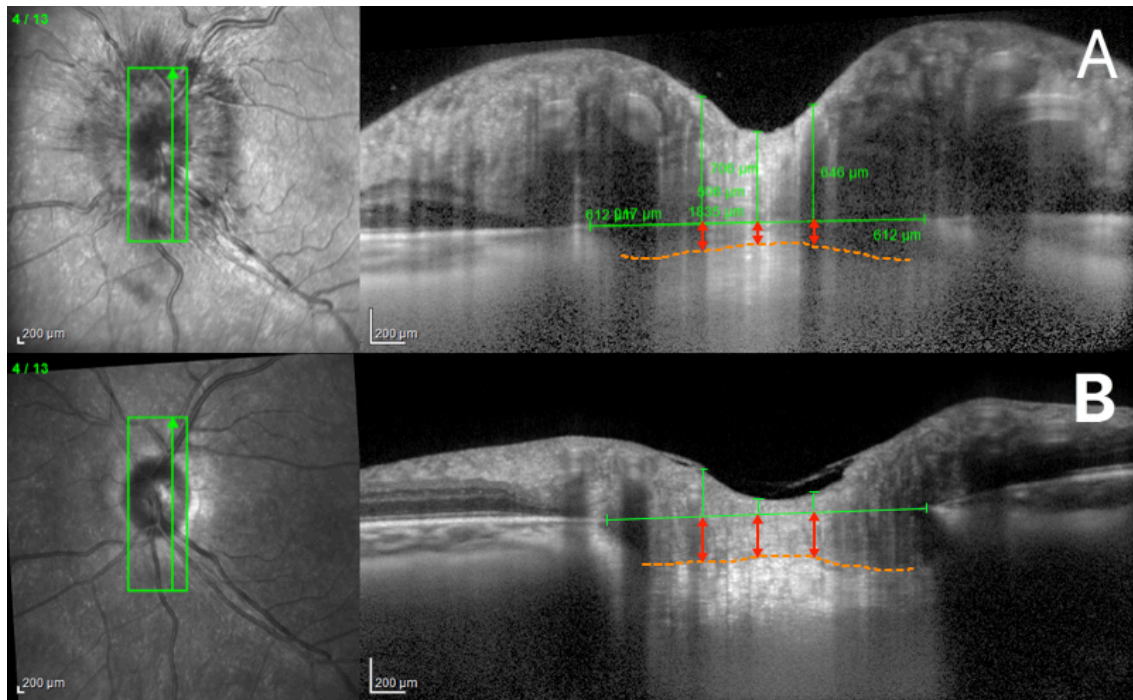
Observamos una mayor AMB en la exploración inicial en el grupo de alta DPTL. La contracción de la AMB fue mayor en el grupo de alta DPTL,  $p=0,026$ . Sin embargo, los cambios en la AMB durante la resolución del edema fueron de escasa cuantía y no significativos en ambos grupos. La DPTL no se correlacionó con la AMB.

En un estudio retrospectivo en pacientes pediátricos en los que se evaluaba la AMB y la CFNRp mediante SD-OCT como parámetros diagnósticos para diferenciar el papiledema leve (grado 1-2 de la escala de Frisén) del pseudopapiledema por drusas de nervio óptico, Thompson et al. encontraron que los ojos con papiledema presentaban una AMB

mayor que los ojos con pseudopapiledema y los controles sanos ( $p < 0,05$ ). En este estudio la AMB disminuyó significativamente con la resolución del papiledema con el tratamiento: 1893 versus 1582 micras,  $p = 0,0003$ . Sin embargo, debemos tener en cuenta que este estudio se realizó en pacientes pediátricos, cuyos tejidos oculares son más flexibles y pueden responder de forma diferente al aumento de PLCR que en ojos adultos, y además no se utilizó tecnología EDI-OCT y ni se calculó la DPTL(108). Sin embargo, otros estudios no encuentran cambios significativos en la AMB en el papiledema en ojos adultos(109-111). En un reciente estudio transversal en el que se evaluó el área de la AMB mediante SD-OCT con tecnología EDI no se observaron diferencias significativas entre ojos con papiledema, pseudopapiledema y en controles sanos(112).

En la fase de edema, la PLC se situó más superficial en el grupo de alta DPTL, 208,0 micras, que en el grupo de baja DPTL, 327,6 micras, pero las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas,  $p = 0,065$ . Villarruel et al. en un estudio transversal con EDI SD-OCT encontraron que la PLC era significativamente menor en 11 ojos con hipertensión intracraneal benigna que en controles sanos. En ese mismo estudio, la PLC en 20 ojos con GPAA fue significativamente mayor que en ojos con glaucoma normotensivo y que en controles sanos. No se aportaron datos de la AMB entre los diferentes grupos(113).

En el presente estudio observamos que la magnitud del movimiento de la LC durante la resolución del papiledema fue significativamente mayor y de sentido contrario en el grupo de alta DPTL (figura 13): -68,7 micras en el grupo de alta DPTL (movimiento de retroposición de la LC) versus 19,5 micras en el grupo de baja DPTL (movimiento de anteriorización de la LC). El cambio neto en la PLC durante la resolución del papiledema estuvo cerca de alcanzar la significación estadística el grupo de alta DPTL ( $p = 0,075$ ).



**Figura 13.** Escáneres de la CNO mediante SD-OCT con tecnología EDI de un caso representativo de papiledema del grupo de alta DPTL en el que se aprecian los cambios en la CNO en fase aguda (A) respecto a la fase de resolución del papilema(B). Se observa como se produce un movimiento de retroposición del borde anterior de la LC y una disminución del TP conforme se resuelve el papiledema gracias a la normalización de la PIC.

Hasta la fecha, la única referencia en la literatura de cambios en la posición de la LC con la disminución de la PLCR es una comunicación de un caso de una paciente con hipertensión intracraneal benigna sometida a fenestración de vaina de nervio óptico en la que se observó un desplazamiento posterior de la LC mediante SD-OCT con tecnología EDI en el primer día de postoperatorio(114). Sin embargo, en este caso no se aportaron datos del nivel de PLCR ni DPTL.

En un estudio observacional en pacientes oftalmológicamente sanos, Poli et al. no encontraron cambios en la posición de estructuras peripapilares y en la CNO (entre ellas PLC, TP y AMB) analizadas mediante OCT *Swept-Source* antes y a los 5, 60 y 360 minutos tras una punción lumbar diagnóstica. Sin embargo, los 8 pacientes incluidos no presentaban HTIC y en este estudio no se midió la PLCR ni se calculó la DPTL, por lo que estos resultados no se pueden extrapolar a los pacientes con papiledema que presentan una elevada PLCR(115).

En el papiledema la PLCR elevada ejercería una presión desde el tejido retrolaminar subaracnoideo empujando hacia adelante la LC en la fase aguda. Este hecho se infiere de que en nuestro estudio encontramos que al inicio del cuadro la DPTL se correlacionó significativamente con la PLC, es decir, a mayor DPTL inicial más superficial se situó la LC. En línea con nuestros resultados, Villarruel et al. encontraron que la PLC se correlaciona inversamente con la DPTL,  $r=0.96$ ,  $p<0.001$ . Sin embargo, su estudio es retrospectivo transversal y no aporta información acerca de los cambios en la PLC con la normalización de la DPTL(113). En un estudio transversal con EDI SD-OCT en pacientes sanos, Lee et al. encontraron también que la DPTL y la posición de la LC central se correlacionan entre sí(106). En nuestro estudio la DPTL se correlacionó, además, significativamente con el movimiento de la LC, es decir, el movimiento de retroposición de la LC durante la resolución del papiledema fue mayor cuanto más negativa fue la DPTL inicial, lo que refuerza la relación entre la DPTL y los cambios en la LC en esta patología.

En línea con el paradigma biomecánico de la CNO, estos hallazgos vienen a corroborar que los cambios en la relación de presiones entre la PIC y la PIO a través la DPTL producen cambios en las estructuras de la CNO como la posición de la LC, el TP o los bordes del canal óptico.

Como hemos comentado previamente, según el modelo biomecánico, el aumento agudo de la PIO sobre la CNO induce un movimiento de retroposición de la LC, pero al mismo tiempo también un ensanchamiento del canal óptico que tensa la LC y contrarresta este movimiento(15, 19, 20). Este es el motivo por el cual algunos estudios clínicos con EDI SC-OCT y en estudios en modelos experimentales no encuentran cambios significativos en la posición de la LC con un aumento agudo de la PIO(16, 116). Sin embargo, el aumento sostenido de la PIO sí produce un desplazamiento posterior de la LC como consecuencia de una remodelación de los tejidos por el cambio en el “ambiente biomecánico” en la CNO. Este desplazamiento de la LC junto con el adelgazamiento del TP contribuyen a producir el aumento de excavación de la neuropatía óptica glaucomatosa(19, 96). Por último, se ha comprobado que estos cambios revierten parcialmente con la disminución de la PIO(26-29).



Sin embargo, en el caso de un aumento de PLCR en el espacio subaracnoideo perióptico las fuerzas de estrés estarían confinadas al reborde del canal óptico en vez de a toda la pared del globo ocular, como en el caso de la PIO. Como consecuencia no se produciría este ensanchamiento del tejido escleral peripapilar, y el aumento agudo de la PIC induciría un movimiento neto de anteriorización de la LC acompañado de un desplazamiento anterior del tejido escleral peripapilar y de los bordes del canal óptico. En modelos experimentales con tomografía laser confocal se ha observado que se produce un mayor desplazamiento anterior de la LC con el aumento de la PLCR, que desplazamiento posterior de la misma en respuesta al correspondiente aumento de la PIO(117). La diferencia en la distribución de las fuerzas sobre el tejido escleral peripapilar explicarían las diferencias en la magnitud del desplazamiento y la sensibilidad a los cambios de la DPTL en la LC en el glaucoma y en el papiledema. De hecho, en un estudio observacional prospectivo en ojos sanos se observó, mediante EDI SD-OCT, un desplazamiento anterior significativo de la LC (36 micras) durante la maniobra de valsalva, sin cambios significativos en la AMB, en el grosor coroideo subfoveal y peripapilar o en las características anatómicas de la CNO. Este desplazamiento sería debido a la inversión de la DPTL durante la maniobra de valsalva(118).

Otros autores han estudiado los cambios en los bordes del canal óptico en el papiledema. Sibony y Kupersmith analizaron retrospectivamente mediante morfometría geométrica con SD-OCT los bordes del epitelio pigmentario de la retina (EPR)-membrana de Bruch (BM) a nivel del canal óptico en pacientes con papiledema y en sujetos sanos. Los pacientes con papiledema presentaban una morfología del borde EPR-BM de "U"-invertida hacia el vítreo, mientras que sujetos normales presentaban una morfología de "V" de estos bordes hacia el espacio orbitario. Los ojos con NOIA-NA y neuritis óptica presentaban una angulación similar a la de los ojos normales, lo que indicó que el edema de papila, per se, no era la causa del desplazamiento hacia la cavidad vítrea de los bordes del EPR-BM, sino el aumento de la PLCR en los casos de papiledema. Con la disminución de la PLCR mediante punción lumbar, dispositivos de derivación o tratamiento médico en los pacientes con papiledema se produjo un movimiento significativo posterior del EPR-BM, asemejándose al patrón de "V"

observado en sujetos sanos. No se observaron cambios significativos en la AMB con la disminución de la PLCR. Aunque en su estudio no analizaron la posición de la LC, estos autores postulan que el desplazamiento de los bordes del canal óptico hacia el espacio intraocular por el aumento de la PLCR se tiene que acompañar de un desplazamiento anterior de la LC(109-111). Sin embargo, en nuestra serie, analizando los casos cualitativamente, no observamos el patrón en “U” invertida que describen Sibony y Kupersmith en la fase aguda. Pero en línea con sus hallazgos, durante la resolución del papiledema sí observamos un pequeño desplazamiento posterior en los bordes de la BM en los 6 casos del grupo de alta DPTL y en un caso del grupo de baja DPTL. El diferente dispositivo de OCT utilizado, el análisis de cortes verticales y la no utilización del análisis geométrico podrían explicar estas diferencias.

En nuestro estudio no en todos los ojos observamos un movimiento hacia atrás de la LC con la resolución del edema de papila. De hecho, en el grupo de baja DPTL observamos un pequeño movimiento hacia adelante de la LC (19,5 micras de media) que fue significativamente menor que el movimiento de retroposición observado en el grupo de alta DPTL.

Ya hemos visto que en la NOIA-NA en la fase aguda, como consecuencia del edema de papila, se produce un movimiento profundización de la LC y un ensanchamiento de la AMB, que revierten durante la resolución del edema de papila. La diferencia fisiopatológica fundamental entre la NOIA-NA y el papiledema es que en el último existe una DPTL elevada. Por tanto, en el papiledema intervienen dos fuerzas de sentido contrario sobre la CNO. Por un lado, el aumento de la PLCR empujaría la LC hacia adelante, como acabamos de comentar. Por otro lado, el edema de las fibras nerviosas induciría un movimiento hacia atrás, de profundización, de la lámina cribosa, de modo similar a lo que observamos en el grupo de NOIA-NA.

Sin embargo, debemos tener en cuenta las diferencias anatómicas en la CNO en las diferentes neuropatías ópticas. Sabemos que un nervio óptico con una excavación pequeña y una LC superficial predispone a padecer una NOIA-NA por un compromiso de espacio al paso de las fibras nerviosas a través del canal óptico. El comportamiento de la CNO ante la presencia del edema de papila puede ser diferentes en la NOIA-NA que

en el papiledema precisamente por su diferente anatomía de la CNO, con una posible menor respuesta al edema de las fibras nerviosas en el papiledema.

El comportamiento de la CNO durante el papiledema se registraría predominantemente, aunque probablemente no sólo, por la magnitud de la DPTL: el efecto de anteriorización de la LC por la presión aumentada de LCR superaría al efecto de retroposición de la LC por el aumento de volumen de las fibras nerviosas. De esta forma, durante la resolución del papiledema en ojos con una elevada DPTL, observaríamos un movimiento de retroposición de la LC conforme se normaliza el PLCR y que será mayor cuanto mayor sea la DPTL inicial. En ojos con niveles más bajos de DPTL podríamos observar un movimiento de anteriorización de la LC de menor cuantía conforme se resuelve el edema axonal.

Con respecto a los parámetros visuales funcionales, con la resolución del papiledema en respuesta a la disminución de la PIC se produjo una mejoría significativa en los índices de campo visual estudiados: defecto medio, -5,87 a -1,92 dB ( $p=0,004$ ); desviación estándar del patrón, 4,81 a 2,69 ( $p=0,008$ ); índice de campo visual, 88,18 a 96,72% ( $p=0,007$ ).

Al igual que en estudios previos(65), el grosor promedio de la CFNRp al inicio se correlacionó inversamente con el defecto medio y el VFI:  $\rho_{\text{Spearman}}$ : 0,662;  $p=0,026$  y  $\rho_{\text{Spearman}}$ : -0,708;  $p=0,015$  respectivamente.

En el presente estudio la DPTL se correlacionó inversamente con defecto medio y el VFI al en fase de edema:  $\rho_{\text{Spearman}}$ : 0,731,  $p=0,005$  y  $\rho_{\text{Spearman}}$ : -0,727,  $p=0,012$ . En el mismo sentido, Villarruel et al. encontraron que la DPTL se correlaciona inversamente con el defecto medio del campo visual,  $r=0,88$ ,  $p<0,001$ (113). Además, los parámetros de campo visual, defecto medio ( $p=0,009$ ), la desviación estándar del patrón ( $p=0,03$ ), y el VFI ( $p=0,03$ ), fueron significativamente peores en el grupo de alta DPTL. Por tanto, la DPTL puede ser útil como factor pronóstico de afectación visual en el papiledema.

La monitorización de la PIC resulta fundamental en el manejo y seguimiento de los pacientes con HTIC. Sin embargo, los métodos que la miden con mayor precisión son invasivos y no están exentos de eventos adversos. Por ello, los métodos no invasivos

que permiten estimar cambios en la PIC, como la CFNRp o el estudio funduscópico del nervio óptico resultan de gran importancia y utilidad clínica en el manejo de la HTIC. La posición de la LC puede ser útil como un nuevo parámetro indirecto no invasivo del nivel de DPTL y sus cambios en tiempo pueden aportar información de la respuesta al tratamiento del papiledema. Utilizar parámetros morfológicos de la CNO, como la PLC, en la monitorización y seguimiento del papiledema tendría ventajas con respecto a utilizar la CFNRp: una respuesta más rápida a los cambios de PIC que la CFNRp, y además nos permitiría monitorizar los cambios en la CNO en ojos con atrofia óptica previa que no desarrollan papiledema o lo desarrollan en menor grado.

Sin embargo, serán necesarios nuevos estudios con mayor tamaño muestral para determinar con mayor exactitud la relación entre la DPTL y la posición de la LC y validar su utilidad en la monitorización de la PIC y la respuesta al tratamiento en el papiledema.

### **Limitaciones**

Este estudio presenta algunas limitaciones: primero, los resultados están limitados por la ausencia de grupo control y por el pequeño tamaño muestral (6 ojos en cada grupo, 12 ojos en total) que no nos permitió alcanzar la significación estadística en todos los parámetros estudiados. Como por ejemplo, la diferencia en la posición de la LC al inicio del papiledema entre el grupo de alto y baja DPTL: 208 versus 327,6 micras,  $p=0,065$ ; el movimiento de retroposición de la LC durante la resolución del papiledema en el grupo de alta DPTL: 208 versus 276,7 micras,  $p=0,075$ ; o la diferencia en el adelgazamiento del TP entre ambos grupos: 325,2 micras en el grupo de alta DPTL versus 209,9 micras en el grupo de baja DPTL,  $p=0,066$ . Se precisan estudios con mayor tamaño muestral para reevaluar estos parámetros, y dar mayor solidez a nuestros hallazgos.

Segundo, limitaciones similares a las comentadas en el estudio de la NOIA-NA acerca del análisis de un sólo corte vertical de SD-OCT y la detección de la LC en presencia de edema de papila.

Tercero, la PIO y la PLCR son parámetros dinámicos que pueden variar en función de la hora a la que se miden y de la posición del cuerpo. La DPTL estimada a través de la PLCR en decúbito lateral y la PIO en posición sentada podría no reflejar con exactitud la

verdadera DPTL. En pacientes sanos y con glaucoma, se ha visto que la PIO es más alta en decúbito lateral que en posición sentada o en decúbito supino y además la posición en decúbito lateral aumenta la PIO en el ojo que queda más bajo(119, 120). Además, la presencia septos en el espacio subaracnoideo del nervio óptico puede influir en la dinámica del LCR. Este hecho junto a posible efecto tamponador de los tejidos orbitarios podría hacer que la PLCR no sea homogénea en todos los niveles del sistema ventricular. Esto podría significar que la medición de la PLCR a nivel lumbar mediante PL no reflejara con exactitud la PIC a nivel craneal y esta a su vez tampoco la presión a nivel del espacio subaracnoideo perióptico. Esto implicaría una inexactitud en el cálculo de la DPTL a través de la PLCR lumbar que debe ser tenida en cuenta. La verdadera DPTL solo podría ser calculada como la diferencia entre la PIO y la PLCR en el espacio subaracnoideo retrolaminar, la cual no es actualmente cuantificable(21, 106, 121-123).

Por último, la PLCR se midió solo una vez durante la punción lumbar. Habría sido interesante conocer la DPTL una vez el edema de papila se ha resuelto gracias a la disminución de la PLCR con el tratamiento, pero esto es algo que requiere de pruebas invasivas como la PL y no sería ético realizarlo en todos los casos. La punción lumbar tiene un efecto de disminución posterior sobre la PLCR que podría producir cambios sobre la LC. Por ello la primera SD-OCT con tecnología EDI de la CNO se realizó dentro de los primeros 7 días desde la PL.

### **6.3 Estudio de la capa de células ganglionares-plexiforme interna macular en neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica**

La OCT es una herramienta de gran utilidad en el diagnóstico, seguimiento y pronóstico en la neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOIA-NA), ya que nos permite cuantificar de forma fiable y reproducible el edema de papila en la fase aguda y monitorizar la pérdida en la CFNRp y los cambios en la CNO a lo largo del tiempo(74). Los cambios en la CFNRp se correlacionan con la disfunción visual(77, 124).

Sin embargo, el análisis de la CFNRp tiene limitaciones. En la fase aguda de NOIA-NA el edema axonal a nivel de la CNO enmascara el daño estructural en los axones de las células ganglionares en el análisis del espesor de la CFNRp. Se ha observado que en los pacientes que sufren una NOIA-NA se produce un adelgazamiento en el espesor macular que es además un buen indicador de la disfunción visual(83, 102, 125). Esto es debido a que la NOIA-NA induce la apoptosis de las células ganglionares de la retina(37, 38). Los nuevos algoritmos de segmentación en OCT nos permiten analizar subpoblaciones celulares retinianas y estudiar específicamente las células ganglionares y sus dendritas. Por tanto, una alternativa a la CFNRp sería utilizar el análisis de la capa de células ganglionares-plexiforme interna (CCG-PI) macular, que tiene la ventaja de verse menos influenciada por el edema de papila en la fase aguda de la enfermedad o por anomalías anatómicas en la CNO(74, 126).

Varios estudios han mostrado que en la NOIA-NA(86, 87), la neuritis óptica(127) o el papiledema(112) la disminución en la CCG-PI macular puede predecir la disfunción visual en presencia de engrosamiento en la CFNRp por el edema de papila. Además, en la fase de atrofia óptica en la NOIA-NA el análisis de la CFNRp y del complejo de células ganglionares son comparables para detectar la pérdida de células ganglionares(124, 128).

Por ello, el objetivo de nuestro estudio fue evaluar la utilidad del análisis de la capa de células ganglionares-plexiforme interna (CCG-PI) macular en la detección del daño

neuronal precoz en la NOIA-NA de forma prospectiva durante el curso de la enfermedad y su correlación con la CFNRp y con parámetros visuales funcionales.

Al igual que en estudios previos(77), en la visita inicial apreciamos un engrosamiento significativo en la CFNRp promedio en los ojos afectados de NOIA-NA de 104,9 micras, lo que supuso un aumento del 116% con respecto al basal de los ojos adelfos no afectados. Este engrosamiento en la CFNRp se mantuvo en la revisión de las dos semanas. Hasta ese momento el 100% de los ojos afectados de NOIA-NA presentaron un engrosamiento por encima de lo normal en la CFNRp. No fue hasta el mes cuando la CFNRp empezó a disminuir, y las diferencias entre ambos grupos dejaron de ser significativas. Sin embargo, en la revisión del mes solo 2 de 16 ojos (12,5%) mostraron un grosor medio de la CFNRp por debajo de los límites normales. En la visita de los 3 meses se produjo un adelgazamiento significativo de la CFNRp promedio en los ojos afectados de NOIA-NA de 22,3 micras (25% respecto a los ojos no afectados), aumentando el porcentaje de ojos con una CFNRp por debajo de límites normales hasta el 81,3%. A los 6 meses la CFNRp fue 26,9 micras (29,4%) menor en los ojos afectados de NOIA-NA,  $P < 0,001$ .

En cambio, desde la exploración inicial el 31,3%, 56,3% y 62,5% de los ojos mostraban un grosor en la CCG-PI promedio (CCG-PI av), CCG-PI mínima (CCG-PI min) y mapa de desviación de la CCG-PI (CCG-PI map) por debajo de los valores normales. Además, observamos un adelgazamiento significativo en CCG-PI min en los ojos afectados en comparación con los ojos sanos en la exploración inicial y en todas las exploraciones durante el seguimiento.

El porcentaje de ojos con alteraciones en los parámetros de la CCG-PI estudiados se fue incrementando progresivamente a lo largo de las sucesivas visitas. A las 2 semanas el 43,8%, 75,0% y 81,3% de los ojos presentaba un CCG-PI av, CCG-PI min y CCG-PI map alterados. Al mes estos porcentajes se incrementaron al 62,5%, 100% y 100% para CCG-PI av, CCG-PI min y CCG-PI map respectivamente. A partir del tercer mes el 87,5%, 100% y 100% de los ojos presentaron un CCG-PI av, CCG-PI min y CCG-PI map alterados, permaneciendo estable desde entonces. Desde la visita del mes hasta el final del seguimiento CCG-PI min, CCG-PI av y CCG-PI en los hemisferios superior e inferior fueron significativamente peores en el grupo NOIA-NA con respecto al grupo control.

Otros autores han estudiado la CCG-PI en la fase aguda de la NOIA-NA. Park et al. en un estudio retrospectivo en 13 ojos con NOIA-NA en fase aguda observaron que el primer parámetro en experimentar adelgazamiento fue CCG-PI min seguido de CCG-PI av, a los 32 y 46 días de media desde el inicio de los síntomas respectivamente, mientras que el adelgazamiento en la CFNRp se produjo a los 72 días de media. El adelgazamiento en CCG-PI se correlacionó con el defecto del campo visual solo en la fase aguda(87). Larrea et al. en un estudio retrospectivo encontraron que el 54,5% y 77,27% de 22 ojos con NOIA-NA presentaba alteración en CCG-PI av y CCG-PI min respectivamente entre la segunda y la sexta semana desde el inicio de los síntomas. El CCG-PI se correlacionó con la localización del defecto campimétrico y con el defecto medio y el VFI del campo visual en la fase aguda y a los 6 meses(86). Keller et al. en otro estudio retrospectivo, encontraron un adelgazamiento en el grosor de la CCG-PI al mes en los ojos afectados en comparación con los ojos adelfos no afectados. El adelgazamiento en CCG-PI se correlacionó con la AVMC y los parámetros de campo visual al mes de seguimiento(79). Akbari et al. en un estudio prospectivo en 24 ojos con NOIA-NA en que se analizó la CCG-PI en los primeros 7 días, 1, 3 y 6 meses con Spectralis SD-OCT, no encontró diferencias en la CCG-PI promedio entre ojos sanos y afectados en fase aguda, a los 7 días, y detectó que el adelgazamiento en la CCG-PI se producía a partir del primer mes y se estabilizaba a los 3 meses, sin cambios significativos desde entonces(80). Kupersmith et al. analizaron los cambios en la CCG-PI y en la CFNRp en pacientes con NOIA-NA de forma prospectiva utilizando Cirrus SD-OCT mediante dos métodos diferentes de segmentación. Encontraron que el adelgazamiento en la CCG-PI se empieza a producirse desde la segunda semana en la NOIA-NA y se estabiliza a los 3 meses, y que se correlaciona significativamente con la agudeza visual y el defecto del campo visual(129). En nuestro estudio detectamos un adelgazamiento en CCG-PI min desde el comienzo del cuadro. El *software* de segmentación de Cirrus SD-OCT incluye una base normativa para clasificar el espesor de la CCG-PI como normal/anormal. Además, descartamos manualmente las imágenes de OCT en las que se producían fallos en la segmentación e incluimos una exploración intermedia a las 2 semanas. Al igual que en otros estudios



previos el adelgazamiento en la CCG-PI promedio (CCG-PI av) en nuestro estudio no se observó hasta el mes de seguimiento.

A lo largo del seguimiento durante nuestro estudio se produjo un adelgazamiento significativo en CCG-PI min, CCG-PI av, CCG-PI sup y CCG-PI inf que se estabilizó al tercer mes, lo que indica pérdida neuronal progresiva desde el inicio del cuadro. De hecho, CCG-PI min y CCG-PI av se correlacionaron significativamente con la CFNRp a los 3 y 6 meses.

Los hallazgos de nuestro estudio confirman que el daño axonal y la pérdida de células ganglionares se produce de forma precoz en la NOIA-NA. El daño isquémico sobre los axones del nervio óptico a nivel de la CNO produce degeneración neuronal retrógrada con apoptosis de las células ganglionares que se demuestra por un adelgazamiento en CCG-PI y que precede en varias semanas al adelgazamiento en la CFNRp. Mientras que durante las primeras 2 semanas el 100% de los ojos presentaron un grosor en la CFNRp por encima de los valores normales que impedía detectar pérdida de fibras nerviosas, sin embargo, desde 2,2 días de media desde el inicio del cuadro el CCG-PI min fue significativamente inferior en los ojos afectados. El parámetro más precozmente afectado en nuestro estudio en fase aguda fue, sin embargo, CCG-PI map, seguido de CCG-PI min y CCG-PI av. La explicación más probable a este hecho es que el edema axonal durante el edema de papila impide detectar la pérdida de fibras nerviosas a través del análisis de la CFNRp. De hecho, el mayor porcentaje de adelgazamiento observado en la CFNRp (67%) durante el estudio con respecto a CCG-PI min (35,9%) o CCG-PI (23,3%) nos indica que la mayor parte del adelgazamiento se debió a la resolución del edema axonal en vez de a pérdida axonal. En cambio, el porcentaje de adelgazamiento que se observa en la CFNRp en fase de atrofia en los ojos afectados con respecto a los ojos no afectados (28.7%) se asemeja más al observado en la CCG-PI.

Estudios histopatológicos en modelos murinos de NOIA-NA indican que se produce un adelgazamiento gradual en la CCG-PI desde los primeros días que se estabiliza a las 2-3 semanas. Este adelgazamiento se acompaña histológicamente de pérdida de somas de las células ganglionares, lo que demuestra que el adelgazamiento en la CCG-PI se debe a pérdida neuronal(130-132).

En nuestro estudio un importante porcentaje de casos presentaron adelgazamiento en la CCG-PI por debajo de valores normales desde el inicio del cuadro (2,2 días de media desde el inicio de los síntomas), que aumentó en la visita de las 2 semanas. Estos hallazgos podrían tener implicaciones en la búsqueda de un posible tratamiento efectivo para la NOIA-NA, ya que si la pérdida de células ganglionares maculares se produce desde el inicio del cuadro, cualquier tratamiento que se ensayara para prevenir el daño axonal y la posterior pérdida de estas neuronas debería administrarse de forma urgente desde el inicio de los síntomas y la CCG-PI podría utilizarse como parámetro precoz para monitorizar su efectividad.

Otra utilidad importante del análisis de la CCG-PI en la fase aguda de la NOIA-NA es que permite predecir la disfunción visual precozmente en estos pacientes. En nuestro estudio el CCG-PI min a las 2 semanas se correlacionó significativamente con la AVMC y el DM y el VFI del campo visual al inicio del cuadro y a los 6 meses. En el mismo sentido, el CCG-PI av al mes se correlacionó significativamente con la AVMC y el DM y el VFI del campo visual al inicio del cuadro y a los 6 meses. En cambio, en la fase de edema de papila la CFNRp inicial no se correlacionó con la AV o el defecto del campo visual(77).

El análisis precoz del espesor de la CCG-PI puede predecir la pérdida neuronal irreversible y una mayor morbilidad visual, sirviendo como factor pronóstico en la NOIA-NA. Los pacientes que a las 2 semanas presentaban un CCG-PI min o CCG-PI map alterado tuvieron un VFI significativamente peor a los 6 meses que los pacientes que tenían dichos parámetros dentro de los límites normales ( $P=0,037$ ). En cambio, los ojos que no mostraron alteración en CCG-PI av en nuestro estudio tuvieron una AVMC significativamente mejor a los 6 meses.

A los 6 meses CCG-PI av se correlacionó significativamente con AVMC, DM y VFI a los 6 meses.

El acuerdo entre la localización del daño en la CCG-PI y la localización de la afectación del campo visual fue significativa a las 2 semanas, 1, 3 y 6 meses: coeficientes Kappa de Cohen: 0,379,  $P=0,021$  a las 2 semanas; 0,727,  $P<0,001$  al mes; 0,754,  $P<0,001$  a los 3

meses; y 0,872,  $p < 0,001$  a los 6 meses. Estos resultados van en línea con los de estudios previos que encuentran concordancia anatómico-funcional entre el adelgazamiento del grosor macular(83, 84), CCG-PI(79, 86), complejo de células ganglionares(124, 133) y retina interna(125) con la afectación visual en magnitud y localización en la fase crónica de la NOIA-NA.

El análisis de CCG-PI tiene la limitación de que en los casos en los que existe edema macular asociado por contigüidad (12%), el análisis macular no va a ser útil por errores en la segmentación y perderá su capacidad predictiva. Igualmente, no es útil en presencia de cualquier otra patología macular concomitante.

## **7. CONCLUSIONES**



1. La cabeza del nervio óptico es una estructura dinámica que experimenta cambios morfológicos en respuesta a cambios agudos en la diferencia de presión translaminar y en el volumen de las fibras nerviosas de las células ganglionares.
2. Durante la fase aguda de la NOIA-NA el aumento de volumen de las fibras nerviosas produce un engrosamiento del tejido prelaminar, un ensanchamiento del canal óptico y una retroposición de la lámina cribosa. Estos cambios revierten durante la resolución del edema de papila.
3. El engrosamiento del tejido prelaminar y de la CFNRp se vinculan al edema axonal en la NOIA-NA y ambos parámetros y sus cambios evolutivos durante la resolución del edema de papila correlacionan significativamente entre sí.
4. En la NOIA-NA el espesor de la CFNRp en fase de atrofia se correlaciona con la AVMC, el DM, VFI y defecto en hemicampo inferior y superior del campo visual.
5. Durante la fase aguda, en la NOIA-NA la tumefacción de las fibras de nerviosas de las células ganglionares enmascara el daño axonal en el análisis de la CFNRp. El estudio del grosor de la capa de células ganglionares-plexiforme interna macular permite detectar el daño axonal de forma precoz, hasta 2 días desde el inicio de los síntomas, en más de la mitad de los ojos.
6. El adelgazamiento de la CCG-PI precede en varias semanas al adelgazamiento de la CFNRp y se estabiliza al tercer mes. A partir de los 3 meses ambos parámetros se correlacionan entre sí. Los parámetros relacionados con la CCG-PI que más precozmente se afectan en la NOIA-NA son el mapa de desviación de la CCG-PI seguido del grosor mínimo y, por último, el grosor promedio de la CCG-PI.
7. El análisis del grosor la capa de células ganglionares-plexiforme interna es útil como biomarcador para detectar el daño axonal precoz y predecir la afectación visual y campimétrica en la NOIA-NA. La afectación precoz del grosor mínimo y del grosor promedio de la CCG-PI tienen un valor predictivo pronóstico.

8. En el papiledema, la profundidad de la lámina cribosa se correlaciona inversamente con la diferencia de presión translaminar en fase aguda; posteriormente durante la resolución del edema de papila el movimiento de retroposición que se observamos en la LC se correlaciona directamente con la diferencia de presión translaminar inicial.
9. La diferencia de presión translaminar se correlaciona positivamente con el engrosamiento promedio de la CFNRp en el papiledema y con su adelgazamiento durante la resolución del edema de papila.
10. El adelgazamiento del tejido prelaminar y de la CFNRp durante la resolución del papiledema se correlacionan entre sí.
11. El cambio en la posición de la lámina cribosa puede utilizarse como un indicador indirecto de la disminución de la diferencia de presión translaminar y la respuesta al tratamiento en el papiledema.
12. La diferencia de presión translaminar se correlaciona inversamente con el defecto medio y el VFI del campo visual, por lo que constituye un factor pronóstico de la afectación visual en el papiledema.

# 8. BIBLIOGRAFÍA





1. Arruga J, Sanchez-Dalmau B. Neuropatías ópticas: diagnóstico y tratamiento. LXXVIII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología: Sociedad Española de Oftalmología; 2002.
2. Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. Protocolos en neuro-oftalmología. Mesa Redonda del 86 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología: Sociedad Española de Oftalmología; 2010.
3. Ghaffarieh A, Levin LA. Optic nerve disease and axon pathophysiology. *Int Rev Neurobiol.* 2012;105:1-17.
4. Gaasterland D, Tanishima T, Kuwabara T. Axoplasmic flow during chronic experimental glaucoma. 1. Light and electron microscopic studies of the monkey optic nervehead during development of glaucomatous cupping. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1978;17(9):838-46.
5. Hayreh SS. Ischemic optic neuropathy. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28(1):34-62.
6. Hayreh SS. Ischemic optic neuropathies - where are we now? *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013;251(8):1873-84.
7. Radius RL. Regional specificity in anatomy at the lamina cribrosa. *Arch Ophthalmol.* 1981;99(3):478-80.
8. Morrison JC, Dorman-Pease ME, Dunkelberger GR, Quigley HA. Optic nerve head extracellular matrix in primary optic atrophy and experimental glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 1990;108(7):1020-4.
9. Hernandez MR. Ultrastructural immunocytochemical analysis of elastin in the human lamina cribrosa. Changes in elastic fibers in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33(10):2891-903.
10. Hayreh SS. Anterior ischaemic optic neuropathy. I. Terminology and pathogenesis. *Br J Ophthalmol.* 1974;58(12):955-63.
11. Vallee RB, Bloom GS. Mechanisms of fast and slow axonal transport. *Annu Rev Neurosci.* 1991;14:59-92.
12. Hoffman PN, Lasek RJ. The slow component of axonal transport. Identification of major structural polypeptides of the axon and their generality among mammalian neurons. *J Cell Biol.* 1975;66(2):351-66.
13. Vallee RB, Williams JC, Varma D, Barnhart LE. Dynein: An ancient motor protein involved in multiple modes of transport. *J Neurobiol.* 2004;58(2):189-200.
14. McLeod D, Marshall J, Kohner EM. Role of axoplasmic transport in the pathophysiology of ischaemic disc swelling. *Br J Ophthalmol.* 1980;64(4):247-61.
15. Downs JC, Roberts MD, Burgoyne CF. Mechanical environment of the optic nerve head in glaucoma. *Optom Vis Sci.* 2008;85(6):425-35.
16. Agoumi Y, Sharpe GP, Hutchison DM, Nicolela MT, Artes PH, Chauhan BC. Lamellar and prelaminar tissue displacement during intraocular pressure elevation in glaucoma patients and healthy controls. *Ophthalmology.* 2011;118(1):52-9.
17. Jonas JB, Hayreh SS, Yong T. Thickness of the lamina cribrosa and peripapillary sclera in Rhesus monkeys with nonglaucomatous or glaucomatous optic neuropathy. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(5):e423-7.
18. Jonas JB, Berenshtein E, Holbach L. Anatomic relationship between lamina cribrosa, intraocular space, and cerebrospinal fluid space. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(12):5189-95.

19. Crawford Downs J, Roberts MD, Sigal IA. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: a review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism. *Exp Eye Res.* 2011;93(2):133-40.
20. Burgoyne C. The morphological difference between glaucoma and other optic neuropathies. *J Neuroophthalmol.* 2015;35 Suppl 1:S8-S21.
21. Fleischman D, Allingham RR. The role of cerebrospinal fluid pressure in glaucoma and other ophthalmic diseases: A review. *Saudi J Ophthalmol.* 2013;27(2):97-106.
22. Greenfield DS, Wanichwecharungruang B, Liebmann JM, Ritch R. Pseudotumor cerebri appearing with unilateral papilledema after trabeculectomy. *Arch Ophthalmol.* 1997;115(3):423-6.
23. Abegg M, Fleischhauer J, Landau K. Unilateral papilledema after trabeculectomy in a patient with intracranial hypertension. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2008;225(5):441-2.
24. Radke PM, Rubinstein T, Hamilton S, Jamil A, Sires BS. The Translaminar Pressure Gradient: Papilledema after Trabeculectomy Treated with Optic Nerve Sheath Fenestration. *J Glaucoma.* 2018.
25. Furlanetto RL, Park SC, Damle UJ, Sieminski SF, Kung Y, Siegal N, et al. Posterior displacement of the lamina cribrosa in glaucoma: in vivo interindividual and intereye comparisons. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(7):4836-42.
26. Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, Kim H. Reversal of lamina cribrosa displacement after intraocular pressure reduction in open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2013;120(3):553-9.
27. Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN. Reversal of lamina cribrosa displacement and thickness after trabeculectomy in glaucoma. *Ophthalmology.* 2012;119(7):1359-66.
28. Reis AS, O'Leary N, Stanfield MJ, Shuba LM, Nicolela MT, Chauhan BC. Lamina displacement and prelaminar tissue thickness change after glaucoma surgery imaged with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(9):5819-26.
29. Barrancos C, Rebolleda G, Oblanca N, Cabarga C, Muñoz-Negrete FJ. Changes in lamina cribrosa and prelaminar tissue after deep sclerectomy. *Eye (Lond).* 2014;28(1):58-65.
30. Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, Park KH, Kim SH, Kim DM. Visualization of the lamina cribrosa using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(1):87-95.e1.
31. Bellezza AJ, Rintalan CJ, Thompson HW, Downs JC, Hart RT, Burgoyne CF. Deformation of the lamina cribrosa and anterior scleral canal wall in early experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44(2):623-37.
32. Minckler DS, Bunt AH, Johanson GW. Orthograde and retrograde axoplasmic transport during acute ocular hypertension in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1977;16(5):426-41.
33. Rebolleda G, Pérez-Sarriegui A, Muñoz-Negrete FJ. The « risk disk » of ischaemic optic neuropathy is not smaller, but shallower. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2018.
34. Miller NR, Arnold AC. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis and management of nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye (Lond).* 2015;29(1):65-79.
35. Miller NR. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis, and management of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol.* 2011;31(2):e1-3.

36. Cestari DM, Gaier ED, Bouzika P, Blachley TS, De Lott LB, Rizzo JF, et al. Demographic, Systemic, and Ocular Factors Associated with Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Ophthalmology*. 2016;123(12):2446-55.
37. Levin LA, Louhab A. Apoptosis of retinal ganglion cells in anterior ischemic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(4):488-91.
38. Bernstein SL, Johnson MA, Miller NR. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) and its experimental models. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30(3):167-87.
39. Arnold AC. Pathogenesis of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2003;23(2):157-63.
40. Hayreh SS. Ocular vascular occlusive disorders: natural history of visual outcome. *Prog Retin Eye Res*. 2014;41:1-25.
41. Gaier ED, Torun N. The enigma of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: an update for the comprehensive ophthalmologist. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27(6):498-504.
42. Hayreh SS, Zimmerman MB. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: natural history of visual outcome. *Ophthalmology*. 2008;115(2):298-305.e2.
43. Rebolleda G, Pérez-Sarriegui A, Díez-Álvarez L, De Juan V, Muñoz-Negrete FJ. Lamina cribrosa position and Bruch's membrane opening differences between anterior ischemic optic neuropathy and open-angle glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2018;1120672118782101.
44. Hayreh SS, Zimmerman MB. Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: role of systemic corticosteroid therapy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(7):1029-46.
45. Rebolleda G, Pérez-López M, Casas-LLera P, Contreras I, Muñoz-Negrete FJ. Visual and anatomical outcomes of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy with high-dose systemic corticosteroids. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2013;251(1):255-60.
46. Saxena R, Singh D, Sharma M, James M, Sharma P, Menon V. Steroids versus No Steroids in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy: A Randomized Controlled Trial. *Ophthalmology*. 2018;125(10):1623-7.
47. Rootman DB, Gill HS, Margolin EA. Intravitreal bevacizumab for the treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a prospective trial. *Eye (Lond)*. 2013;27(4):538-44.
48. Optic nerve decompression surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy ( NAION ) is not effective and may be harmful . The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group . *JAMA*. 1995;22(8):625-32.
49. Soheilian M, Koochek A, Yazdani S, Peyman GA. Transvitreal optic neurotomy for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Retina*. 2003;23(5):692-7.
50. Modarres M, Falavarjani KG, Nazari H, Sanjari MS, Aghamohammadi F, Homaii M, et al. Intravitreal erythropoietin injection for the treatment of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(7):992-5.
51. Arnold AC, Hepler RS, Lieber M, Alexander JM. Hyperbaric oxygen therapy for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 1996;122(4):535-41.

52. Salomon O, Huna-Baron R, Steinberg DM, Kurtz S, Seligsohn U. Role of aspirin in reducing the frequency of second eye involvement in patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye (Lond)*. 1999;13 ( Pt 3a):357-9.
53. Beck RW, Hayreh SS. Role of aspirin in reducing the frequency of second eye involvement in patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye (Lond)*. 2000;14 ( Pt 1):118.
54. Wirtschafter JD, Rizzo FJ, Smiley BC. Optic nerve axoplasm and papilledema. *Surv Ophthalmol*. 1975;20(3):157-89.
55. Zhang J, Foroozan R. Optic disc edema from papilledema. *Int Ophthalmol Clin*. 2014;54(1):13-26.
56. Tso MO, Hayreh SS. Optic disc edema in raised intracranial pressure. IV. Axoplasmic transport in experimental papilledema. *Arch Ophthalmol*. 1977;95(8):1458-62.
57. G R, FJ M-N. Papel de la OCT en el diagnóstico diferencial entre drusas ocultas del nervio óptico y papiledema. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2016;91(9):431-8.
58. Frisén L. Swelling of the optic nerve head: a staging scheme. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1982;45(1):13-8.
59. Frisén L. Swelling of the Optic Nerve Head: A Backstage View of a Staging Scheme. *J Neuroophthalmol*. 2017;37(1):3-6.
60. Friedman DI, Liu GT, Digre KB. Revised diagnostic criteria for the pseudotumor cerebri syndrome in adults and children. *Neurology*. 2013;81(13):1159-65.
61. Madriz Peralta G, Cestari DM. An update of idiopathic intracranial hypertension. *Curr Opin Ophthalmol*. 2018;29(6):495-502.
62. 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.
63. Dinkin MJ, Patsalides A. Venous Sinus Stenting in Idiopathic Intracranial Hypertension: Results of a Prospective Trial. *J Neuroophthalmol*. 2017;37(2):113-21.
64. Daniels AB, Liu GT, Volpe NJ, Galetta SL, Moster ML, Newman NJ, et al. Profiles of obesity, weight gain, and quality of life in idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri). *Am J Ophthalmol*. 2007;143(4):635-41.
65. Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. Follow-up of mild papilledema in idiopathic intracranial hypertension with optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(11):5197-200.
66. Friedman DI, Jacobson DM. Diagnostic criteria for idiopathic intracranial hypertension. *Neurology*. 2002;59(10):1492-5.
67. 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.
68. 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.
69. Chuman H, Maekubo T, Osako T, Kodama Y, Ishiai M, Nao-I N. Rodent model of nonarteritic ischemic optic neuropathy and its electrophysiological evaluation. *Jpn J Ophthalmol*. 2012;56(5):518-27.

70. Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. *Arch Ophthalmol.* 1981;99(4):635-49.
71. Park SC, Ritch R. High resolution in vivo imaging of the lamina cribrosa. *Saudi J Ophthalmol.* 2011;25(4):363-72.
72. Strouthidis NG, Grimm J, Williams GA, Cull GA, Wilson DJ, Burgoyne CF. A comparison of optic nerve head morphology viewed by spectral domain optical coherence tomography and by serial histology. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(3):1464-74.
73. Muñoz-Negrete FJ, Rebolleda G, Díaz-Llopis M. Tomografía de coherencia óptica. LXXXVII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología: Sociedad Española de Oftalmología; 2011.
74. Rebolleda G, Diez-Alvarez L, Casado A, Sánchez-Sánchez C, de Dompablo E, González-López JJ, et al. OCT: New perspectives in neuro-ophthalmology. *Saudi J Ophthalmol.* 2015;29(1):9-25.
75. Ho SF, Dhar-Munshi S. Nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19(6):461-7.
76. Noval S, Contreras I, Muñoz S, Oreja-Guevara C, Manzano B, Rebolleda G. Optical coherence tomography in multiple sclerosis and neuromyelitis optica: an update. *Mult Scler Int.* 2011;2011:472790.
77. Contreras I, Noval S, Rebolleda G, Muñoz-Negrete FJ. Follow-up of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy with optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2007;114(12):2338-44.
78. Rebolleda G, Noval S, Contreras I, Arnalich-Montiel F, García-Perez JL, Muñoz-Negrete FJ. Optic disc cupping after optic neuritis evaluated with optical coherence tomography. *Eye (Lond).* 2009;23(4):890-4.
79. Keller J, Oakley JD, Russakoff DB, Andorrà-Inglés M, Villoslada P, Sánchez-Dalmau BF. Changes in macular layers in the early course of non-arteritic ischaemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2016;254(3):561-7.
80. Akbari M, Abdi P, Fard MA, Afzali M, Ameri A, Yazdani-Abyaneh A, et al. Retinal Ganglion Cell Loss Precedes Retinal Nerve Fiber Thinning in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol.* 2016;36(2):141-6.
81. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol.* 1990;300(1):5-25.
82. Rebolleda G, Muñoz-Negrete F. Macular segmentation in neuro-ophthalmology: descriptive or predictive? *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2013;88(8):289-90.
83. Papchenko T, Grainger BT, Savino PJ, Gamble GD, Danesh-Meyer HV. Macular thickness predictive of visual field sensitivity in ischaemic optic neuropathy. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(6):e463-9.
84. Aghsaei Fard M, Fakhree S, Ameri A. Posterior Pole Retinal Thickness for Detection of Structural Damage in Anterior Ischaemic Optic Neuropathy. *Neuroophthalmology.* 2013;37(5):183-91.
85. Gabilondo I, Martínez-Lapiscina EH, Fraga-Pumar E, Ortiz-Perez S, Torres-Torres R, Andorra M, et al. Dynamics of retinal injury after acute optic neuritis. *Ann Neurol.* 2015;77(3):517-28.
86. Larrea BA, Iztueta MG, Indart LM, Alday NM. Early axonal damage detection by ganglion cell complex analysis with optical coherence tomography in nonarteritic

- anterior ischaemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(11):1839-46.
87. Park SW, Ji YS, Heo H. Early macular ganglion cell-inner plexiform layer analysis in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(5):983-9.
88. Kardon RH. Role of the macular optical coherence tomography scan in neuro-ophthalmology. *J Neuroophthalmol*. 2011;31(4):353-61.
89. Inoue R, Hangai M, Kotera Y, Nakanishi H, Mori S, Morishita S, et al. Three-dimensional high-speed optical coherence tomography imaging of lamina cribrosa in glaucoma. *Ophthalmology*. 2009;116(2):214-22.
90. Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):496-500.
91. Park SC, De Moraes CG, Teng CC, Tello C, Liebmann JM, Ritch R. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of deep optic nerve complex structures in glaucoma. *Ophthalmology*. 2012;119(1):3-9.
92. Jonas JB, Hayreh SS, Tao Y, Papastathopoulos KI, Rensch F. Optic nerve head change in non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy and its influence on visual outcome. *PLoS One*. 2012;7(5):e37499.
93. Kim KE, Jeoung JW, Park KH, Kim DM, Kim SH. Diagnostic classification of macular ganglion cell and retinal nerve fiber layer analysis: differentiation of false-positives from glaucoma. *Ophthalmology*. 2015;122(3):502-10.
94. Rebolleda G, Puerto B, de Juan V, Gómez-Mariscal M, Muñoz-Negrete FJ, Casado A. Optic Nerve Head Biomechanics and IOP Changes Before and After the Injection of Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(13):5688-95.
95. Yang D, Fu J, Hou R, Liu K, Jonas JB, Wang H, et al. Optic neuropathy induced by experimentally reduced cerebrospinal fluid pressure in monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(5):3067-73.
96. Wu Z, Xu G, Weinreb RN, Yu M, Leung CK. Optic Nerve Head Deformation in Glaucoma: A Prospective Analysis of Optic Nerve Head Surface and Lamina Cribrosa Surface Displacement. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1317-29.
97. Contreras I, Rebolleda G, Noval S, Muñoz-Negrete FJ. Optic disc evaluation by optical coherence tomography in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(9):4087-92.
98. González Martín-Moro J, Contreras I, Gutierrez-Ortiz C, Gómez-Sanz F, Castro-Rebolledo M, Fernández-Hortelano A, et al. Disc Configuration as a Risk and Prognostic Factor in NAION: The Impact of Cup to Disc Ratio, Disc Diameter, and Crowding Index. *Semin Ophthalmol*. 2019;34(3):177-81.
99. Rebolleda G, Pérez-Sarriegui A, Muñoz Negrete FJ. The «risk disk» of ischaemic optic neuropathy is not smaller, but shallower. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2018.
100. Pérez-Sarriegui A, Muñoz-Negrete FJ, Noval S, De Juan V, Rebolleda G. Automated Evaluation of Choroidal Thickness and Minimum Rim Width Thickness in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2018;38(1):7-12.
101. Danesh-Meyer HV, Savino PJ, Sergott RC. The prevalence of cupping in end-stage arteritic and nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Ophthalmology*. 2001;108(3):593-8.

102. Fard MA, Afzali M, Abdi P, Chen R, Yaseri M, Azaripour E, et al. Optic Nerve Head Morphology in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy Compared to Open-Angle Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(11):4632-40.
103. Lee EJ, Choi YJ, Kim TW, Hwang JM. Comparison of the Deep Optic Nerve Head Structure between Normal-Tension Glaucoma and Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *PLoS One.* 2016;11(4):e0150242.
104. Uysal BS, Yulek F, Nalcacioglu P, Sarac O, Yorgun MA, Cagil N. Can Corneal Biomechanical Properties Give Clues About Elasticity of Optic Nerve Scleral Component in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy? *J Neuroophthalmol.* 2016;36(3):285-9.
105. Cullen JF, Chung SH. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy (NA-AION): outcome for visual acuity and visual field defects, the Singapore scene 2. *Singapore Med J.* 2012;53(2):88-90.
106. Lee DS, Lee EJ, Kim TW, Park YH, Kim J, Lee JW, et al. Influence of translaminal pressure dynamics on the position of the anterior lamina cribrosa surface. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(5):2833-41.
107. Lawlor M, Zhang MG, Virgo J, Plant GT. Asymmetrical Intraocular Pressures and Asymmetrical Papilloedema in Pseudotumor Cerebri Syndrome. *Neuroophthalmology.* 2016;40(6):292-6.
108. Thompson AC, Bhatti MT, El-Dairi MA. Bruch's membrane opening on optical coherence tomography in pediatric papilledema and pseudopapilledema. *J AAPOS.* 2018;22(1):38-43.e3.
109. Sibony P, Kupersmith MJ, Rohlf FJ. Shape analysis of the peripapillary RPE layer in papilledema and ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(11):7987-95.
110. Kupersmith MJ, Sibony P, Mandel G, Durbin M, Kardon RH. Optical coherence tomography of the swollen optic nerve head: deformation of the peripapillary retinal pigment epithelium layer in papilledema. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52(9):6558-64.
111. Sibony P, Kupersmith MJ, Honkanen R, Rohlf FJ, Torab-Parhiz A. Effects of lowering cerebrospinal fluid pressure on the shape of the peripapillary retina in intracranial hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55(12):8223-31.
112. Aghsaei Fard M, Okhravi S, Moghimi S, Subramanian PS. Optic Nerve Head and Macular Optical Coherence Tomography Measurements in Papilledema Compared With Pseudopapilledema. *J Neuroophthalmol.* 2019;39(1):28-34.
113. Villarruel JM, Li XQ, Bach-Holm D, Hamann S. Anterior lamina cribrosa surface position in idiopathic intracranial hypertension and glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2017;27(1):55-61.
114. Perez-Lopez M, Ting DS, Clarke L. Lamina cribrosa displacement after optic nerve sheath fenestration in idiopathic intracranial hypertension: a new tool for monitoring changes in intracranial pressure? *Br J Ophthalmol.* 2014;98(11):1603-4.
115. Poli M, Denis P, Sellem E, Aho-Glélé LS, Bron AM. Is the Optic Nerve Head Structure Impacted by a Diagnostic Lumbar Puncture in Humans? *J Glaucoma.* 2017;26(11):1036-40.
116. Yang H, Downs JC, Sigal IA, Roberts MD, Thompson H, Burgoyne CF. Deformation of the normal monkey optic nerve head connective tissue after acute IOP elevation



- within 3-D histomorphometric reconstructions. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(12):5785-99.
117. Morgan WH, Chauhan BC, Yu DY, Cringle SJ, Alder VA, House PH. Optic disc movement with variations in intraocular and cerebrospinal fluid pressure. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43(10):3236-42.
118. Kim YW, Girard MJ, Mari JM, Jeoung JW. Anterior Displacement of Lamina Cribrosa during Valsalva Maneuver in Young Healthy Eyes. *PLoS One.* 2016;11(7):e0159663.
119. Lee JY, Yoo C, Jung JH, Hwang YH, Kim YY. The effect of lateral decubitus position on intraocular pressure in healthy young subjects. *Acta Ophthalmol.* 2012;90(1):e68-72.
120. Lee TE, Yoo C, Lin SC, Kim YY. Effect of Different Head Positions in Lateral Decubitus Posture on Intraocular Pressure in Treated Patients With Open-Angle Glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 2015;160(5):929-36.e4.
121. Pircher A, Remonda L, Weinreb RN, Killer HE. Translaminar pressure in Caucasian normal tension glaucoma patients. *Acta Ophthalmol.* 2017;95(7):e524-e31.
122. Killer HE, Jaggi GP, Flammer J, Miller NR, Huber AR, Mironov A. Cerebrospinal fluid dynamics between the intracranial and the subarachnoid space of the optic nerve. Is it always bidirectional? *Brain.* 2007;130(Pt 2):514-20.
123. Killer HE, Laeng HR, Flammer J, Groscurth P. Architecture of arachnoid trabeculae, pillars, and septa in the subarachnoid space of the human optic nerve: anatomy and clinical considerations. *Br J Ophthalmol.* 2003;87(6):777-81.
124. Gonul S, Koktekir BE, Bakbak B, Gedik S. Comparison of the ganglion cell complex and retinal nerve fibre layer measurements using Fourier domain optical coherence tomography to detect ganglion cell loss in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(8):1045-50.
125. Rebolleda G, Sánchez-Sánchez C, González-López JJ, Contreras I, Muñoz-Negrete FJ. Papillomacular bundle and inner retinal thicknesses correlate with visual acuity in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(2):682-92.
126. Lam BL. Retinal ganglion cell thickness to assess the optic nerve. *J Neuroophthalmol.* 2015;35(2):107-8.
127. Rebolleda G, de Dompablo E, Muñoz-Negrete FJ. Ganglion cell layer analysis unmasks axonal loss in anterior optic neuritis. *J Neuroophthalmol.* 2015;35(2):165-7.
128. Şahin M, Şahin A, Türkcü FM, Aslanhan H, Yüksel H. Peripapillary retinal nerve fiber layer and macular ganglion cell complex thickness in patients with chronic phase of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *Rom J Ophthalmol.* 2018;62(2):138-43.
129. Kupersmith MJ, Garvin MK, Wang JK, Durbin M, Kardon R. Retinal Ganglion Cell Layer Thinning Within One Month of Presentation for Non-Arteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(8):3588-93.
130. Ho JK, Stanford MP, Shariati MA, Dalal R, Liao YJ. Optical coherence tomography study of experimental anterior ischemic optic neuropathy and histologic confirmation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(9):5981-8.
131. Fard MA, Ebrahimi KB, Miller NR. RhoA activity and post-ischemic inflammation in an experimental model of adult rodent anterior ischemic optic neuropathy. *Brain Res.* 2013;1534:76-86.

132. Zhang C, Guo Y, Slater BJ, Miller NR, Bernstein SL. Axonal degeneration, regeneration and ganglion cell death in a rodent model of anterior ischemic optic neuropathy (rAION). *Exp Eye Res.* 2010;91(2):286-92.
133. Aggarwal D, Tan O, Huang D, Sadun AA. Patterns of ganglion cell complex and nerve fiber layer loss in nonarteritic ischemic optic neuropathy by Fourier-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(8):4539-45.



**Apéndice:**  
**Renuncia de los coautores no doctores a usar  
los artículos en su propia tesis doctoral**



Yo, Noelia Oblanca Llamazares, que figuro como coautora del artículo:

Rebolleda G, García-Montesinos J, De Dompablo E, Oblanca N, Muñoz-Negrete FJ, González-López JJ. Bruch's membrane opening changes and lamina cribrosa displacement in non-arteritic ischaemic optic neuropathy. Br J Ophthalmol. 2017;101(2):143-9.

Renuncio a presentar dicho trabajo como parte de mi tesis doctoral.

En Madrid a 7 de junio de 2019



Firmado: Noelia Oblanca Llamazares