

Glokom Tanısında Heidelberg Retinal Tomografi

Heidelberg Retinal Tomography in Glaucoma Diagnosis

Ilgaz YALVAÇ¹, Muhsin ALTUNSOY², Maryo Cenk KOHEN³

Güncel Konu

Quest Editorials

ÖZ

Glokom sonuçta optik disk yapısında "çukurlaşma" ile beraber görme alanı kayıplarına yol açan retina gangliyon hücreleri ve bunların aksonlarında ilerleyici atrofiye neden olan bir optik sinir hastalığıdır. Heidelberg retinal tomografi (HRT) optik sinir başı ve arka kutbun üç boyutlu olarak incelenmesini sağlayan bir konfokal tarayıcı laser oftalmoskoptur. Bu derlemede, HRT aletinin teknik detayları ile beraber; glokom hastalarının tanı ve takibindeki duyarlılığı değerlendirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Heidelberg retinal tomografi, tarayıcı laser oftalmoskop, glokom, optik sinir başı.

ABSTRACT

Glaucoma is a disease of the optic nerve characterized by a specific pattern of progressive injury to retinal ganglion cells and their axons, which results in alteration of optic disc topography, commonly known as "cupping," and associated visual field loss. The Heidelberg retinal tomography (HRT) is a confocal scanning laser ophthalmoscope specifically designed to acquire three-dimensional images of the optic nerve head and posterior pole. In this review we evaluated technical details and sensitivity of the HRT machine in diagnosis and progression of glaucoma patients.

Key Words. Heidelberg retinal tomography, scanning laser ophthalmoscope, glaucoma, optic nerve head.

Glo-Kat 2009;4:1-9

Geliş Tarihi : 08/01/2009

Kabul Tarihi : 12/01/2009

Received : January 08, 2009

Accepted : January 12, 2009

- 1- Yeditepe Üniversitesi Göz Hastanesi, Oftalmoloji, İstanbul, Prof. Dr.
- 2- Yeditepe Üniversitesi Göz Hastanesi, Oftalmoloji, İstanbul, Yard. Doç. Dr.
- 3- Yeditepe Üniversitesi Göz Hastanesi, Oftalmoloji, İstanbul, Asist. Dr.

- 1- M.D. Professor, Yeditepe University Eye Hospital, Ophthalmology Department, İstanbul/TURKEY
YALVAÇ I., iyalvac@hotmail.com
 - 2- M.D. Assistant Professor, Yeditepe University Eye Hospital, Ophthalmology Department, İstanbul/TURKEY
ALTUNSOY M., maltunsoy@yahoo.com
 - 3- M.D. Resident, Yeditepe University Eye Hospital, Ophthalmology Department, İstanbul/TURKEY
KOHEN M.C., ckohen@yeditepe.edu.
- Correspondence:** M.D. Professor, Ilgaz S.YALVAÇ
Yeditepe University Eye Hospital, Ophthalmology Department, Şakir Kesebir Sokak
No:28 Balmumcu Beşiktaş İstanbul/TURKEY

GİRİŞ

Glokomatöz optik nöropati; optik sinir başında int-rapapiller, peripapiller ve retinal sinir lifi tabakasında morfolojik değişikliklere yol açar. Bu değişikliklerin dönüştürsüz olması nedeni ile glokomda optik disk bulguları hem tanı hem de hastalığın ilerleyişinin değerlendirilmesinde büyük önem taşır.^{1,2}

Direkt oftalmoskopinin bulunmasından beri optik disk yapısında glokom ile beraber ortaya çıkan değişiklikler ve özellikle çukurluk/disk oranının analizi klinik uygulamada tanı konulması, hastalığın evrelendirilmesi ve takibindeki ana parametrelerden birisidir. Oftalmolojik muayene sırasında optik diskin değerlendirilmesi subjektiftir ve stereofotografik görüntülerin analizi ise zaman alıcı olup gözlemciler arasında ciddi yorum farklılıklarına yol açmaktadır. Bu nedenle optik diskin glokom yönünden objektif olarak analizini yapacak yöntemlerin geliştirilmesi son 20 yılda büyük bir hız kazanmıştır.

Konfokal Lazer Tarayıcı Sistemleri

Konfokal (aynı odaklı) lazer görüntüleme işlemleri ilk defa 30 yıl önce biyolojik ve endüstriyel örneklerin optik kesitlerinin alınmasında geliştirilmiştir. Bu yöntem 1989 yılında Zinser ve ark. çalışmaları ile oftalmolojide kornea, retina ve özellikle optik sinir başının analizinde kullanılmaya başlanmıştır.³

Heidelberg retinal tomografi (HRT), gözde; üç-boyutlu görüntüleri almak ve analiz etmek için kullanılan bir konfokal lazer taramalı mikroskoptur. Dijital olarak konfokal görüntülerin elde edilebilmesi için retina üzerine 670 nm diod lazer ışını gönderilir. Optik aks (z aksı) boyunca gönderilen ışının yönü, aletin içinde salınım hareketi yapan aynalar tarafından belli aralıklarla saptırılarak optik eksene dik (x ve y aksı) olacak şekilde yön değiştirilerek, retina iki boyutlu kesitler halinde taranır. Her noktadan yansıyan ışın miktarı bir dedektör yardımı ile ölçülür. Konfokal optik sisteminde, dedektörün önüne küçük bir diyafram yerleştirildiği için; odak alanının dışına yansıyan ışınlar engellenirken, sadece odak düzleminde yansıyan ışınlar ölçülür. Odak düzleminin farklı yerlerinden bir dizi optik kesit görüntüsü alınarak, çok katmanlı üç-boyutlu görüntüler elde edilir. Üç boyutlu görüntülerde yansıyan ışının miktarının dağılımından retina yüzeyinin noktasal olarak yüksekliği saptanır. Sonuçta yükseklik ölçümlerini gösteren bir matriks haritası elde edilir. Bu matriks haritası retina yüzeyinin üç boyutlu özelliklerinin kantitatif olarak tespit edilmesini sağlar.

Bu optik prensiplere göre üretilen HRT; ilk tarayıcı lazer oftalmoskop olarak 1991 yılında glokom tanısında kullanılmaya başlandı. 1999; yılında Heidelberg Eye Explorer (HEYEX) bilgisayar programı ile HRT II üretimi başladı ve son olarak; 2005 yılında Advanced Glaucoma Analysis 3.0 sistemi ilavesi ile HRT3 glokom tanı ve takibinde yerini aldı.

Günümüzde kullanılan alet, 4 mm'lik derinlik alanında her 1 mm'de 16 olmak üzere toplam olarak 64

görüntü planı oluşturur. Optik disk muayenesinde incelenen bölge, merkezde optik disk olacak şekilde 15°x15° lik peripapiller alandır. Uzunlamasına görüş alanı 1 ile 4 mm arasındadır. Dijital olarak elde edilen görüntü alanını iki boyutlu görüntülemek için 384x384=147.456 piksel yaklaşık 25 ms'de elde edilirken 3 boyutlu görüntü analizine (384x384x16 voksel) yaklaşık 1-6 sn arasında ulaşılır. Dijital rezolüsyon transvers olarak 10-26 µm/piksel, longitudinal olarak ise 62 µm/piksel arasındadır. Odaklama aralığı ±12 Dioptri (D) dir.

Görüntü Alınması

Hasta alete oturup baş pozisyonu ayarlandıktan sonra 1 D üstünde astigmatizmatik kusuru var ise alete ait düzeltici lensler yerleştirilerek düzeltme yapılır. ±12 D arasındaki sferik refraksiyon kusurları için alet üzerindeki odaklama ayarları yapılarak görüntü netliği sağlanır. Bunun üstündeki değerlerde kontakt lens veya hastanın gözlüğü üzerinden ölçümler yapılabilir. Korneal kurtatür genellikle alet tarafından 7.7 mm olarak girilmiş olup bundan farklı durumlarda bilgilerin düzeltilmesi gereklidir. Pupilla 1 mm altında olmadıkça dilatasyonuna gerek yoktur fakat ortam opasitelerinde genişletmek gerekli olabilir. Kornea yüzey düzensizliklerinde yapay göz yaş damlalarından faydalanılabilir. Alet hastanın gözüne 10 mm'ye kadar (kirpiklerin hemen önünde) yaklaştırılır. Daha sonra yukarı- aşağı ve sağa-sola doğru ince ayarlamalar yapılarak kırmızı lazer ışığının tam pupilla ortasında yuvarlak bir halka oluşturması sağlanır. Halkanın düzgün olarak yerleştiği durumda hasta nazaldeki parlak yeşil fiksasyon noktasını görecektir. Kullanılan lazer sistemi "Sınıf 1" olarak kategorize edildiği için hasta açısından herhangi bir tehlikesi yoktur. Genellikle 7 sn içinde bir ön tarama ve üç adet konfokal tarama yapılır. Üç otomatik tarama serisi üç topografik analiz şemasına dönüştürülür. Tarama sırasında ekrandaki görüntü kalite çizgisinin mümkün olduğu kadar sağa kayacak şekilde yeşil renkte olması gereklidir. Kalite çizgisinin rengi kırmızı ise "Odaklama zayıf, Kamera gözden uzak, (> 10 mm)" veya sarı ise "Fiksasyon zayıf, Kötü imaj aydınlatması (Işık pupilla dışında)" anlamına gelmektedir.

İmajın topografik analizi için standard sapmanın (SD) kabul edilebilir değerlerde yani 40 µm altında olması gereklidir. Genel olarak SD; 10 µm altında Mükemmel; 10-20 µm Çok iyi; 20-30 µm İyi; 30-40 µm Kabul edilebilir; 40-50 µm Zayıf; ve 50 µm üstünde Çok zayıf olarak değerlendirilir. Kabul edilebilir SD değerlerinin altındaki imajların analizi yapılmamalıdır.

Topografik analizi yapılan imajın kalitesi üç alt grupta sınıflandırılır.

1. İyi (Good): İmaj kalite kayıtları uygun,
2. Kabul edilebilir (Acceptable): İmaj parlaklığı az, göz çok hareketli veya imaj aydınlatması zayıf,
3. Zayıf (Poor) Uyum bozuk, kamera uzaklığı yanlış, fiksasyon kaybı var olarak algılanmalıdır.

Görüntülerin Analizi

Alınan üç görüntü istendiği zaman analiz yapılmak üzere kaydedilir. Bu üç görüntü alet tarafından işlenerek ortalama topografik imaj haritası oluşturulur. Aslında laser monokromatik bir ışın olduğu için elde edilen görüntü de öncelikle monokromatiktir. İşlenen görüntü üzerinden iki tip harita oluşturulur.

Topografik Harita

Lokal yükseklik ölçümü $384 \times 384 = 147.456$ piksel alan üzerinden yapılır. Optik disk ve retinanın yüzey kontürünün yükseklik bilgilerine göre yalancı bir renk kodlama haritası oluşturulur. Karanlık alanlar kabarıklık bölgeleri, aydınlık alanlar ise derin bölgeleri ifade eder. Buna göre optik disk çukurluğu en aydınlık bölgedir. Bu yalancı renk kodlamasına göre yüksek alanlar koyu kırmızı, derin alanlar ise açık sarı renktedir. Optik diskin topografik görüntüsü üç boyutlu olarak da izlenebilir.

Yansıma (Reflectance) Haritası

Işığın retina yüzeyinden yansıma derecesine göre yalancı bir renk kodlaması oluşturulur. $384 \times 384 = 147.456$ piksel alan üzerinden yüksek yansıma gösteren alanlar açık renk, düşük yansıma gösteren alanlar ise koyu renk olarak derecelendirilir. Buna göre yüksek yansıma gösteren optik disk çukurluğu açık renk iken düşük yansıma gösteren retinal yüzey daha koyu renktedir. Yansıma imajı özellikle kontür çiziminde kullanılır.

Kontür Çizimi

Yansıma haritası üzerinde optik sinirin kenarlarının belirlenmesi işlemine "kontür çizimi" denir. Kontürün düzgün çizilmesi ölçümlerin doğru çıkmasında en önemli basamaklardan birisidir. Kontür noktaları skleral halkanın iç kenarına (Elschnig Halkası) yerleştirilmelidir. Kontür noktası olarak öncelikle üst, alt, nazal ve temporal bölgeler işaretlenir. Genellikle 4-6 arasında ve en fazla 8 nokta işaretlenmelidir. Kontür çizgisinin skleral halkanın dışına konulmamasına dikkat edilmelidir. Özellikle nazal bölgede damar yapılarının daha yoğun olması bu çizimi zorlaştırabilir. Bu durumda üç boyutlu analiz, interaktif ölçüm şeması, damarların kıvrım yerleri ve papiller atrofi görünümüne dikkat edilerek kontürün doğruluğu belirginleştirilebilir.

Kontür çizgisi kabul edildikten sonra retina yükseklik değişim şekli (retinal height variation contour) oluşur. Topografik ve yansıma imajlarının altında yer alır ve yeşil bir çizgi şeklinde optik disk kenarındaki kontür çizgisi boyunca sinir lifi tabakası kalınlığını verir. Bu yeşil çizginin altında kırmızı renkte referans çizgisi yer alır. Yeşil kontür çizgisi daima kırmızı referans çizgisinin üstünde kalır ve bu şekilde değil ise kontür çizgisi düzgün pozisyonda değil demektir. Normal retinal sinir lifi tabakası kalınlık dağılımı ISNT kuralına uyar, yani alt ve üstte daha kalın ola-

cak şekilde çift hörgüç (double hump) yapısındadır. Glokomda retinal sinir lifi tabakası incelendiğinde retinal kontür çizgisi düzleşerek kırmızı referans çizgisine doğru yaklaşır. Çizgi her zaman temporalden (0°) başlar.

Referans planı

Kontür çizgisi kabul edildikten sonra referans planı alet tarafından oluşturulur. Referans planı; papillomaküler demet (350° - 356°) bölgesinde kontür çizgisi hizasında peripapiller retina yüzeyinden $50 \mu\text{m}$ derinde alet tarafından çizilen yatay bir çizgidir. Teorik olarak papillomaküler bölgenin glokomdan en geç etkilenen bölge olması bu bölgede ölçümün yapılmasına neden olmaktadır. Bundan sonra alet stereometrik parametreler ve Moorfields Regresyon Analizi (MRA) işlemlerini yapar.

Stereometrik Parametreler

Kontür çizgisi kabul edildikten ve referans planı oluşturulduktan sonra alet tarafından stereometrik parametreler hesaplanır. Standart yazılımda 22 adet stereometrik parametre vardır. Bunlar:

1. Disk Alanı (Disc Area): Kontür çizgisi içindeki disk alanıdır. Normal popülasyonda disk alanı çok önemli varyasyonlar gösterir. Bu da glokom tanısının konulmasını zorlaştıran bir durumdur. Stereometrik parametrelerin değerlendirilmesi sırasında daima disk alanı göz önünde tutulmalıdır. Küçük optik diskler glokomlu olsalar bile çukurluk alanı normalden daha düşük olabilir ve büyük optik disklerde de çukurluk alanı fazla olmasına rağmen glokomatöz harabiyet oluşmamış olabilir. Disk alanına göre disk boyutunun sınıflaması şu şekildedir.

Küçük disk: 1.6 mm^2 altında; Normal (average) disk: 1.6 - 2.6 mm^2 ; Büyük disk: 2.6 mm^2 üstünde şeklinde yorumlanır.

2. Çukurluk alanı (Cup area): Optik disk çukurluğunu ifade eder ve kontür çizgisi ile çevrelenmiş, referans planının altındaki kısımdır. Referans planı altındaki kırmızı bölge olarak renklendirilmiştir.

3. Nöroretinal Halka Alanı (Rim Area): Kontür çizgisi ile çevrelenmiş referans planı üstündeki bölgedir. Eğimli bölge mavi ve yatay bölge yeşil olarak renklendirilmiştir.

4. Çukurluk Disk oranı (Cup/Disc area ratio): Optik disk alanı ile disk çukurluğu alanı arasındaki orandır.

5. Nöroretinal halka disk alanı oranı (Rim/Disc area ratio): Nöroretinal halka ile disk alanı arasındaki orandır.

6. Çukurluk Hacmi (Cup Volume): Optik disk çukurluğunun hacmidir. Kontür çizgisi ile çevrili ve referans planı altında kalan alandır.

7. Nöroretinal Halka Hacmi (Rim Volume): Referans planı üstünde ve kontür çizgisi içinde kalan alanın hacmidir. Topografik imajda yeşil (yatay) ve mavi (eğimli) bölgeler olarak belirtilirler.

8. Ortalama Çukurluk Derinliği (Mean Cup Depth): Kontür çizgisi içinde optik disk çukurluğunun ortalama derinliğidir.

9. Maksimum Çukurluk Derinliği (Maximum Cup Depth): Kontür çizgisi içinde optik disk çukurluğunun maksimum derinliğidir.

10. Yükseklik Değişim Şekli (Height Variation Contour): Kontür çizgisi boyunca retinal yüzey yükseklik değişimleri veya en yüksek ve düşük noktalar arasındaki farktır. Referans planından bağımsızdır.

11. Çukurluk Şekil Ölçümü (Cup Shape Measure): Optik disk çukurluğunun üç boyutlu şeklinin ölçümüdür. Matematiksel olarak (-) değer normal, (+) değer ise glokom ihtimalini gösterir.

12. Ortalama Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı (Mean RNFL Thickness): Kontür çizgisi boyunca ortalama retina sinir lifi tabakası kalınlığıdır. Yani referans planı ile retinal yüzey arasındaki mesafedir.

13. Retina Sinir Lifi Tabakası Çapraz Kesit Alanı (RNFL Cross Sectional Area): Kontür çizgisi boyunca retina sinir lifi tabakası kalınlık alanını ifade eder.

14. Lineer çukurluk/disk oranı (Linear Cup/Disc Ratio) : Ortalama çukurluk/disk çap oranıdır. Başka bir deyişle çukurluk/disk alan oranının kare köküdür.

15. Maksimum kontür yüksekliği (Maximum contour elevation): Kontür çizgisi boyunca peripapiller retinal yüzeyinin ortalama yüksekliğine bağımlı olarak saptanan en yüksek retinal yüzeyi ifade eder.

16. Maksimum kontür düşüklüğü (Maximum Contour Depression): Kontür çizgisi boyunca retina yüzeyinde peripapiller retinal yüzeyin ortalama yüksekliğine bağımlı olarak saptanan en düşük yerdir.

17. Şekil çizgisi modülasyonu (Contour Line Modulation-CLM) Temporal-Superior): Temporal kadran ile temporal superior oktant (dairenin 1/8 i) bölgeleri boyunca retina yüzey çizgisi ortalama yükseklik farklılıklarını ifade eder.

18. Şekil çizgisi modülasyonu (Contour Line Modulation-CLM) Temporal-Inferior: Temporal kadran

ile temporal inferior oktant boyunca retina yüzey çizgisi ortalama yükseklik farklılıklarıdır.

19. FSM Ayrımlı Fonksiyon Değeri (FSM Discriminant Function Value): Ister ve ark tarafından bulunan çok değişkenli ayırım analizidir. (4, 5) Pozitif değer saptandı ise optik sinir bulguları normaldir. Aşağıdaki formüle göre analiz edilir.

$$A = (RV \times 1.951) + (HVC \times 30.125) - (\text{corrected CSM} \times 28.521) - 10.083$$

$$B = (-9.039 \times RV) + (HVC \times 37.370) - (\text{corrected CSM} \times 15.442) - 7.4211$$

RV: Rim volume; HVC: Height Variation Contour; CSM: Cup Shape Measure

A>B ise optik sinir normal (+) değer

A<B optik sinir glokomatöz (-) değer

20. RB Ayırım Fonksiyon Değeri (RB Discriminant Function Value): Burk ve ark. tarafından bulunan çok değişkenli ayırım analizidir.⁶ Pozitif değer saptandı ise optik sinir bulguları normaldir. Aşağıdaki formüle göre analiz edilir.

$$A = (4.197 [TS - \text{Temp}] MHC) + (5.642 [TI - \text{Temp}] MHC) - (3.885 TS \text{ CSM}) - 0.974$$

TS: Temporal superior; TI: Temporal inferior, MHC: Mean Height Contour, CSM: Cup Shape Measure

A>0 ise optik sinir normal

A<0 optik sinir glokomatöz

21. Ortalama Değişkenlik (Average Variability-SD) : Kontür çizgisi içinde bulunan tüm noktaların ortalama değişkenlikleridir.

22. Referans Yüksekliği (Reference Height): Peripapiller retinal yüzey ortalama yüksekliğine göre referans planının lokalizasyonunu verir.

Tüm bu parametreler içinde en önemli 5 parametre ve normal değerleri Tablo 1. de gösterilmiştir.

Moorfields Regresyon Analizi

Optik sinir başındaki yapısal değişiklikler glokomatöz değişikliklerin erken belirtileri olarak saptanabilmektedirler. HRT optik sinir başında tüm (global) ve lokali-

Tablo: Heidelberg Retinal Tomografi ile ölçülen önemli stereometrik parametrelerin normal değerleri.

	Normal	Erken	Orta	İleri
Nöroretinal Halka Alanı (mm ²) (Rim Area)	1.489±0.291	1.393±0.340	1.260±0.415	0.817±0.334
Nöroretinal Halka Hacmi (mm ³) (Rim Volume)	0.362±0.124	0.323±0.156	0.262±0.139	0.128±0.096
Çukurluk Şekil Ölçümü (Cup Shape Measurement)	-0.181±0.092	-0.147±0.098	-0.122±0.095	-0.036±0.096
Yükseklik Değişim Şekli (mm) Height Variation Contour	0.384±0.087	0.364±0.100	0.330±0.108	0.256±0.090
Ortalama Sinir Lifi Kalınlığı (mm) Mean RNFL Thickness	0.244±0.063	0.217±0.076	0.182±0.086	0.130±0.061

ze (segmental) olarak aynı yaş grubunda normal olgular ile matematiksel olarak karşılaştırarak değerlendirme yapabilir. Wollstein ve ark global olarak ve optik diskin 6 segmentinde optik disk alanı ile nöroretinal halka (rim) alanının logaritması arasında lineer regresyon analizini aynı yaş normal grup ile karşılaştırarak Moorfields Regresyon Analizini HRT ölçüm parametreleri arasına sokmuşlardır.⁷ Hastanın nöroretinal halka alanı %95 uyumlu ise yeşil OK işareti olarak belirtilir ve normal sınırlar içindedir (Within Normal Limits). Yani, normal gözlerin %95'inin nöroretinal halka değeri bu interval çizgisinin üstünde yer almaktadır. %99 ile %95 arasına giriyorsa sarı ünlem işareti olarak belirtilir ve sınırda olgu anlamındadır (Borderline). Yani, normal gözlerin %99 unda nöroretinal halka değeri bu interval çizgisinin üstünde kalmaktadır. Bu değer, %99.9 ve üzerine giriyorsa kırmızı çarpı olarak belirtilir ve normal dışıdır (Outside Normal Limits). Yani, normal gözlerin %99.9 unda nöroretinal halka değeri bu interval çizgisinin üstünde kalmaktadır. Bu matematiksel analiz; çıktılarda yeşil ve kırmızı dikdörtgen çubuklar olarak gösterilir. Üstteki kırmızı kısım arttıkça, nöroretinal halkanın normal olma ihtimali düşmektedir.

Moorfields regresyon analizinin normal grup sayısı HRT3 aletinde sayısal olarak arttırılmıştır.⁸ Olgu sayısı 733 Beyaz ırk, 215 Afrikalı orijinli ve 104 Hintli gözü olarak değiştirilmiştir. Bu olguların hepsinin refraksiyon kusurları ± 6 D arasındadır ve optik disk alanları Beyaz ırkta 1.0 ile 3.6 mm², Afrika orijinlilerde 1.4 ile 3.4 mm² ve Hintliler arasında ise 0.9 ile 4.1 mm²'dir. Yani bu değerlerin dışındaki parametrelerde yani; yüksek refraksiyon kusurlarında, çok büyük, çok küçük disklerde ve özellikle eğik disklerde MRA yorumları sağlıklı olarak değerlendirilemeyecektir. Ayrıca MRA kontür çizgisine bağımlı bir analiz⁹⁻¹¹ olup kontür çizgisinde yapılacak hatalar yorumu direkt olarak etkileyecektir.

Glokom İhtimal Analizi (Glaucoma Probability Score-GPS)

Glokomatöz harabiyetin saptanmasında Moorfields Regresyon Analizine ilave olarak; Glokom İhtimal Analizi yeni sınıflama metodu olarak HRT3 aletine konulmuştur. Glokom İhtimal Analizinde; kontür çizgisi ve referans planına ihtiyaç duymadan; optik sinir başı ve peripapiller retina sinir lifi tabakasının şeklinin otomatik analizi yapılır. Swindale ve ark; normal ve glokomlu gözlerin ayırımı için optik sinir başı şeklinin matematiksel bir model olarak inceleyerek bu analiz tekniğini geliştirilmişlerdir.¹² Optik sinir başı morfolojisini model olarak tanımlamak için 10 parametre kullanılır. Başlıca; parapapiller retina horizontal ve vertikal kurvatürleri, çukurluk derinliği, çukurluk genişliği, çukurluk duvarı eğimi olmak üzere şekil parametrelerinin lineer ayırım fonksiyon analizini yaparak normal ve glokomlu diskler arasındaki ayırımı yapar. Gaussian kümülatif dağılım fonksiyonuna göre optik disk modeli ve kuadratık yüzey yapısına göre retina sinir lifi tabakası modeli oluşturulur. Bu, iki matematik-

sel fonksiyon analizine göre optik sinir başı topografisini tanımlayan bir model oluşturulur. Peripapiller RNFL yüzey analizinde, yüzey şeklinin parabolik, ellipsoid (oval), hiperbolik şekillerin hangisi ile uyum içinde olduğu değerlendirilir. Glokomlu gözlerde normal gözlerden farklı olarak peripapiller retinal sinir lifi tabakası düzleşmiştir.

Yine glokomlu gözlerde optik disk çukurluğu da normale göre daha derin, daha geniş ve daha diktir. Hem global olarak hem de 6 sektörde optik disk çukurluk boyutları oluşturulan model ile karşılaştırılır. Vektör Şekil Sınıflayıcı Anlamlılığı (Relevance Vector Machine Classifier) olarak adlandırılan bir sistem ile; alet tarafından muayene edilen gözün glokom ihtimal skorlaması hesaplanır.¹³ Burada da MRA analizinde olduğu gibi, yeşil OK, doğrulama işareti (Within Normal Limits-Normal Sınırlar İçinde), sarı ünlem (Borderline-Sınırdaki) ve kırmızı çarpı (Outside Normal Limits-Normal Dışı) olmak üzere sınıflama yapılır. Heidelberg retinal tomografinin GPS için normal olgu sayısında 146 beyaz ırk gözü ve 52 Afrika kökenli gözünün analizleri dahil edilmiştir. Bu nedenle veri bilgisi bu program için henüz sınırlıdır. Burada da çok büyük (3.5 mm² üstü) ve küçük (1.2 mm² altı) optik disk çapı olan gözlerde ve yüksek refraksiyon kusurlarında (± 6 D dışında) ve eğik disk yapısında yorum farklılıkları ortaya çıkabilir.

Topografik Değişim Analizi (Topographic Change Analysis-TCA)

Glokomun takibinde zaman içinde ortaya çıkan değişimlerin glokom yönünden yorumlanması önemlidir. Heidelberg retinal tomografi aletinin bir başka avantajı zaman içinde ölçümler arasında ortaya çıkan değişimlerin istatistiksel olarak analizinin yapılabilmesidir. Glokomda progresyonun tayininde Topografik Değişim Analizi (Topographic Change Analysis-TCA) alet tarafından geliştirilmiş bir istatistiksel programdır.¹⁴⁻¹⁸

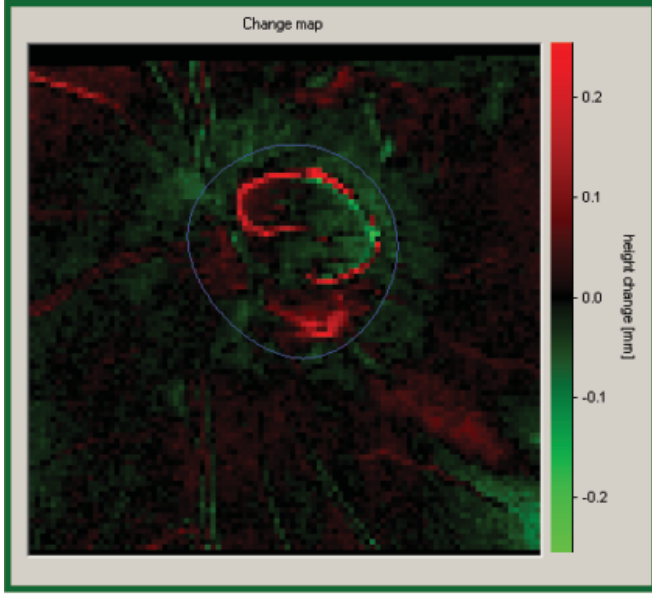
Değişim 2 türlü analiz edilir.

I. Zaman içinde lokal yüzey yükseklik değişim ihtimal analizi (Değişim İhtimal Harita Analizi-Change Probability Map Analysis).

II. Zaman içinde optik sinir başı stereometrik parametrelerin değişimi (Yönelim Analizi-Trend Analysis).

Değişim İhtimal Harita Analizi (Change Probability Map Analysis)

Temel olarak alınan 3 imaj ortalaması ve takip muayenesi için alınan ölçümler arasındaki fark hesaplanır. Analizler; referans planı ve kontür çizgisinden bağımsız olarak yapılır. Alan analizi için süper-piksel (4x4 piksel) olarak adlandırılan birimler kullanılır. Her bir süper-pikselde:48 temel muayene ve 48 takip muayene bulgularını yani 96 yükseklik ölçümünün varyans analizini (F-testi) yapar. Bu analiz ile değişimin lokalizasyonu yapılabilir.



Resim 1: Değişim haritasında yüzey farklılıklarının renk kodlamasına göre belirlenmesi.

Değişim Haritası (Change Map)

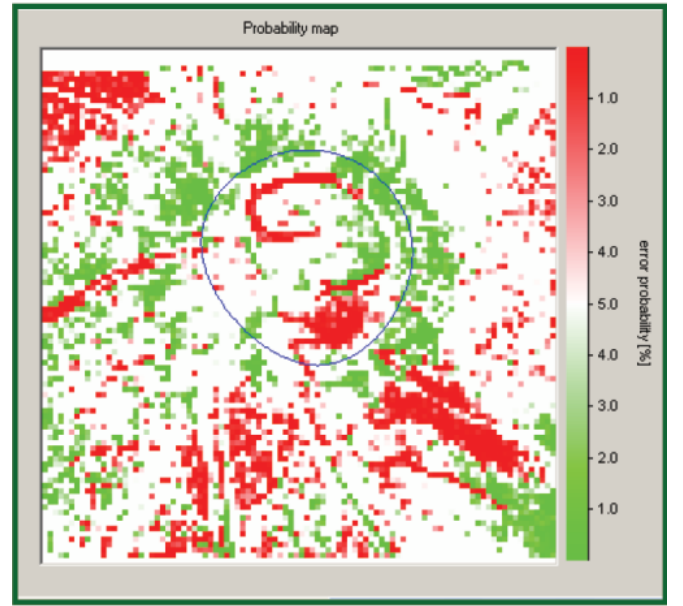
Değişim haritasında değişimin önemine bakılmaksızın yüzey farklılıkları gösterilir. Her bir süper-pikselde temel muayene bulgularına göre takipteki oluşan değişimleri gösterir. Takip muayenesi sırasında daha derinleşmiş bölgeler kırmızı, yükseklik artışı görülen bölgeler yeşil, ve değişim saptanmayan bölgeler siyah olarak kodlanır. Bu harita içinde kontür çizgisi istenirse mavi bir halka olarak görülebilir (Resim 1).

İhtimal Haritası (Probability Map)

Her bir süper-piksel içinde lokal yüzey değişiminin F testi ile hata ihtimal haritasını oluşturur. F testinde hata ihtimali 0.05 den anlamlı olanları önemli yükseklik değişimi olarak algılar. Kırmızı: Anlamlı Depresyon; yeşil: Anlamlı Elevasyon olarak kodlanırken, beyaz alanlar ise anlamlı değişimin olmadığını ifade eder. Yine bu harita içinde kontür çizgisi istenirse mavi halka şeklinde görülebilir. İşlemin yapılabilmesi için en az 2 takip muayenesi gereklidir (Resim 2).

Önem Haritası (Significance Map)

Bu haritada anlamlı değişimlerin zaman içinde tekrarlanabilirliği yansıma imajı üzerinden gösterilir. Bu anlamlı değişimler en az 2 takip muayenesinde gösterilebiliyorsa harita üzerinde anlamlılık değerleri oluşturulur. Yine bunun için en az 2 takip muayenesi gereklidir. Renk kodlaması daha öncekiler gibidir. Yani kırmızı depresyonu ve yeşil elevasyonu ifade eder. Yüzey değişimi arttıkça kırmızı ve yeşil saturasyonu da artar. Renk kodlaması olmayan alanlar değişimin olmadığı bölgelerdir. Piksel değişiminin renk kodlaması ihtimal haritasına ve renklerin yoğunluğu ise değişim haritasına bağlı olarak oluşturulur (Resim 3).



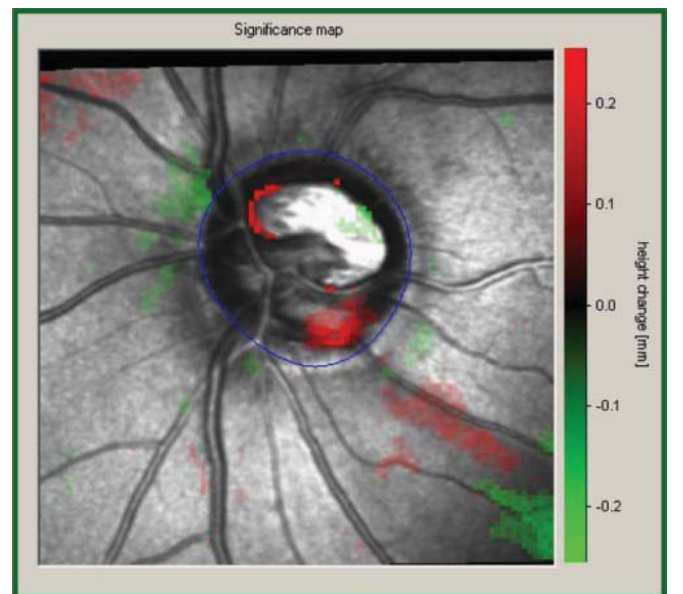
Resim 2: İhtimal haritasında F testine göre anlamlı yüksek (yeşil) ve anlamlı derin (kırmızı) bölgelerin gösterilmesi.

Değişim (Change) seçilen bölgede mikron olarak ölçülen lokal yükseklik değişimini ifade eder. Negatif değer (-) ilk muayeneye göre takipte daha fazla elevasyon olduğunu gösterir. Pozitif değer ise depresyonu belirtir.

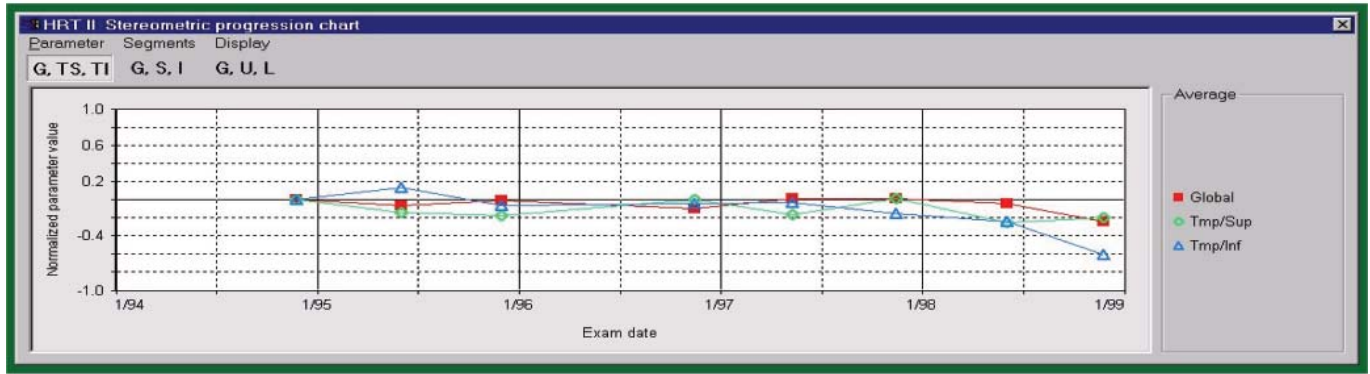
Birikmiş standart sapma (Pooled Standard Deviation- PSD); verideki lokal değişimi ifade eder.

Hata ihtimali (Error Probability); F-testine göre eşit değişimleri red eden hata ihtimalini verir. 0.05 ve az değer anlamlı olarak kabul edilir.

Demet (Cluster) birbiri ile bağlantılı en az 20 süper-piksel bölgesi olarak tanımlanır. Progresyon ise disk kenarı boyunca en az 20 veya daha fazla süper-pikselde ortaya çıkan anlamlı depresyon olarak algılanmalıdır.



Resim 3: Önem haritasında anlamlı değişimlerin zaman içinde tekrarlanabilirliğinin yansıma imajı üzerinde gösterilmesi.



Resim 4: Yönelim analizi ile belli sektörlerdeki parametrelerin ortalamalarının zaman içindeki değişimi görülmektedir.

Demet Hacmi (Cluster Volume): Demet içindeki değişimin toplam hacmini verir Burada da negatif değer elevasyonu ve pozitif değer depresyonu ifade eder.

Demet Alanı (Cluster Area): Çizilen bölge içindeki demetin alanını verir.

Demet hacim çizilen bölge içindeki tüm süper-piksel değerlerine göre hesaplanırken, demet alanı ise demet içindeki anlamlı süper-piksel alanını gösterir. Demet analizinin zaman içinde değişimi demet değişim şemasında (Cluster Change Graph) da gösterilebilir. Zaman içinde "demet boyutu" (Mavi) ve "demet hacmi" (Kırmızı) değişimleri bu grafikte renk kodlamasına göre belirtilir.

Yönelim Analizi (Trend Analysis)

Nöro-retinal halkadaki sektör alanının zaman içindeki değişiminin lineer regresyon analizidir. İlk muayene ve takip muayenesinde bulunan parametreler hesaplanır. Birden fazla görüntünün karşılaştırılabilmesi için görüntülerin perspektif, rotasyon, eğim ve büyüklük yönünden normalize edilmesi gereklidir. Pek çok parametre olması ve değişimin homojen olmaması nedeni ile tüm değişimler bir denklem haline getirilir. Kontür çizgisi takip muayenelerine transfer edilir ve aşağıdaki formüle göre imajların normalizasyonu yapılır. Böylece değişimin kantitatif ölçümü yapılabilir.

$\Delta P_{normalize} = P_{takip} - P_{ilk}$ muayene.

$P_{normal} = P_{glokom}$.

$\Delta P_{normalize} =$ Parametre değerlerinde değişimin normalleştirilmesi.

$P_{takip} =$ Takip muayenesinde ölçülen parametreler.

P_{ilk} muayene = İlk muayenede ölçülen parametreler.

$P_{normal} =$ Normal gözler için ortalama parametreler.

$P_{glokom} =$ İleri glokomlu gözler için ortalama parametreler.

Aşağıdaki parametreler kullanılarak ortalama normalize edilmiş değerler bir zaman değişim haritasında gösterilir.

-Nöroretinal halka alanı (Rim Area)

-Nöroretinal halka hacmi (Rim Volume)

-Çukurluk Hacmi (Cup Volume).

-Çukurluk Şekil Ölçümü (Cup Shape).

-Ortalama Retina Sinir Lifi Tabakası Kalınlığı (Mean RNFL Thickness).

-Ortalama Kontür Yüksekliği (Mean Height of Contour).

-Maksimum Kontür Yüksekliği (Maximum Contour Elevation).

-Temporal Şekil Çizgisi Modülasyonu (Contour Line Modulation Temporal).

-Ortalama Çukurluk Derinliği (Mean Cup Depth).

-Kontür İçinde Ortalama Yükseklik (Mean Height Inside Contour).

Bu parametreler tek olarak veya hepsinin ortalama (Average) değerleri alınarak gösterilebilir.

Glokomun optik disk başında yaptığı harabiyet özellikle üst ve alt yarıda daha fazla olduğu için, bu parametrelerin değişimlerini üç farklı sektörde ölçmek mümkündür (Resim 4).

Ölçüm yapılan sektörler şunlardır;

1. G, TS, TI: Global, Temporal Superior oktant (45° ile 90° arası); Temporal Inferior oktant (-90° ile -45° arası).

2. G, S, I: Global, Superior sektör (22.5° ile 112.5° arası), Inferior sektör (-112.5° ile -22.5° arası).

3. G, U, L: Global, Üst hemisfer (Upper; 0° ile 180°), Alt hemisfer (Lower; -180° ile 0° arası).

Bu denkleme göre değişiklik "yok" ise denklemin değeri 0'dır. Normal bir gözden ileri glokom yönüne doğru kayma var ise değişim -1'e doğru kayar. Şayet ortalama parametrelerde $\sim -0.05'$ den daha fazla düşüş varsa değişim anlamlıdır. Bu anlamlı değişim 2 ardıl muayene sırasında görülüyorsa progresyon şüphesi; 3 ardıl muayene sırasında görülüyorsa kesinleşmiş progresyon tanımı yapılabilir.

HRT ile Glokom Tanı ve Takibindeki Etkinliği

Şimdiye kadar birçok çalışmada tarayıcı laser oftalmoskopi ile yapılan optik disk parametreleri ile görme alanı kayıpları arasındaki uyum incelenmiştir.¹⁹⁻³² Brigat-

ti ve Caprioli²⁵, HRT ile yapılan optik disk parametreleri ile görme alanı parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptamışlardır. Bunlar arasında özellikle optik disk çukurluk ölçüm parametrelerindeki anlamlılık en üst noktada bulunmuştur. Lester ve ark.^{5,26}; nöroretinal halka alanı ile görme alanı Mean Deviasyon (MD) arasında anlamlı uyum saptamışlardır. Buna ilave olarak üst ve alt yarıdaki optik sinir ölçümleri ile görme alanı parametreleri arasında anlamlı uyum gözlemişlerdir. Emdadi ve ark.²⁷; fokal glokomatöz görme alanı kayıpları olan hastalarda HRT ile optik disk topografisi uyumunu karşılaştırmışlardır. Olguların yarısında fokal görme alanı kayıpları ile beraber diffüz optik disk harabiyeti görülürken %25-35 arasında fokal optik disk kayıpları saptanmıştır. Olguların %15'inde ise herhangi bir fokal optik sinir harabiyeti saptanmamıştır. Bu çalışma; optik disk harabiyeti ile görme alanı kayıpları arasında her zaman bir uyumun saptanamayabileceğini göstermektedir. Öte yandan Anton ve ark.²⁸, fokal görme alanı kayıpları ile optik disk harabiyeti olan alanların birbiri ile uyumlu olduğu noktaları içeren bir haritalama sistemi geliştirmişlerdir.

Kamal ve ark.^{18,19}; glokoma dönüşen oküler hipertansiyonlu hastalarda HRT ile anlamlı optik disk değişiklikleri saptamışlardır. Zangwill ve ark.^{9,29}; Oküler Hipertansiyon Tedavi çalışmasında incelen hastaların glokom gelişme durumunun HRT optik disk parametreleri ile anlamlı olarak uyum gösterdiğini ve MRA skorları normal çıkan hastaların %92 ile 95 arasında takipleri sırasında glokom gelişmediğini göstermiştir.

Kısa dalga boyu perimetrisi (Short Wavelength Automated Perimetry SWAP) ile HRT optik disk sektörlerinin uyumu ile ilgili yapılan çalışmalarda görme alanı kayıpları ile nöroretinal halka sektörlerindeki harabiyet arasında anlamlı uyum saptanmıştır.^{30,31}

Tüm bu çalışmalarda fokal fonksiyonel kayıplar ile fokal optik sinir harabiyeti arasında kuvvetli bağlantılar gösterilmiş olsa bile glokomda belli oranda da nöroretinal halkada diffüz kayıpların olabileceği ve bu durumda yapısal ve fonksiyonel bağlantıların saptanamayabileceği de göz önünde tutulmalıdır.³²

Optik disk boyutları da HRT analizinin yorumunda önemli bir faktör olmaktadır. Özellikle normatif data grubu içindeki hasta gruplarında büyük ve küçük optik diskli hasta sayısının az olması bu zorluğu daha da arttırmaktadır. Lester ve ark.⁴; optik disk boyutlarının 2 mm² üstüne çıkması ile FSM ayırım analizinin sensitivite ve spesifitesinin arttığını göstermişlerdir. Günümüzde HRT3 programının kullanıma geçmesi ile imaj kalitesinde artış, normatif olgu sayısında artış ve kontür çizgisi ve referans planı gerektirmeyen GPS programının geliştirilmesi ile glokom tanı ve takibinde çok daha yüksek duyarlılık noktasına ulaşmıştır.³³⁻³⁹ Ferreras ve ark.³³; HRT³ ile yapılan çalışmada global stereometrik parametrelerden oluşturulan lineer ayırım fonksiyon analizi ile optik disk boyutlarından etkilenmeden daha kuvvetli tanı kriterlerine ulaştıklarını bildirmişlerdir.

Yine HRT3 ile yapılan bir başka çalışmada ise; MRA global sınıflama sisteminin sensitivitesi %73.9, spesifitesi %91.5 olarak bulunurken, GPS global sınıflamasının sensitivitesi %58.2, spesifitesi ise %94.4 olarak saptanmıştır.³⁴ Bu çalışmada görme alanında kayıp oranı düşük olan olgularda GPS duyarlılığı; MRA ya göre daha yüksek iken, orta ve ileri glokom olgularında MRA analizinin ayırım kapasitesinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yine optik disk boyutları küçük (<1.7 mm²) olan olgularda her iki sınıflama sisteminin de başarısız olduğu gözlenmiştir. Stereometrik parametreler, HRTII ve HRT³ aletlerinde karşılaştırıldığında farklılıklar daha belirgin olarak görülmektedir.³⁵ Bu durum; HRTII de görülen %4'lük yatay ölçüm hatasının HRT³'de düzeltilmesine bağlı olarak gelişmektedir. Özellikle disk alanı, nöroretinal halka hacmi, yükseklik değişim şekli ve retina sinir lifi tabakası çapraz kesit alanı anlamlı olarak HRT³'de daha küçük olarak ölçülmektedir. Her iki alet ile farklı zamanlarda alınan ölçümlerde bu noktaya dikkat edilmesi gerekmektedir.

SONUÇ

Glokom tanı ve takibinde son yıllarda önemli gelişmeler olmuştur. Bunlardan birisi de konfokal tarayıcı laser sistemleri ile yapılan optik sinir başı analizleridir. Heidelberg Retinal Tomografi, alet üzerinde yapılan yenilikler ile optik sinir başındaki glokomatöz harabiyetin saptanması ve progresyonun değerlendirilmesinde diğer tanı yöntemleri ile beraber önemli katkılar sağlamaktadır.

KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Jonas JB, Gusek Gc, Naumann GO.: Optic disc morphometry in chronic primary open-angle glaucoma. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 1988;226:522-530.
2. Quigley HA.: An evaluation of optic disc and nerve fiber layer examinations in monitoring progression of early glaucoma damage. Ophthalmology. 1992;99:19-23.
3. Kruse FE, Burk RO, Völcker HE, et al.: 3-dimensional biomorphometry of the papilla using a laser tomography scanning procedure-initial experiences with pathologic papillar findings. Fortschr Ophthalmol. 1989;86:710-713.
4. Lester M, Mikelberg FS, Drance SM.: The effect of optic disc size on diagnostic precision with the Heidelberg Retina Tomography. Ophthalmology. 1997;104:545-548.
5. Lester M, Swindale NV, Mikelberg FS.: Sector-based analysis of optic nerve head shape parameters and visual field indices in healthy and glaucomatous eyes. J Glaucoma. 1997;6:371-376.
6. Burk ROW, Noack H, Rohrschneider K, et al.: Perimetry Update. 1998/1999:463-46.
7. Wallstein G, Garway-Heath DF, Hitchings RA.: Identification of early glaucoma cases with the scanning laser ophthalmoscope. Ophthalmology. 1998;105:1557-1563.
8. Heidelberg Retina Tomography; Operating Instructions Version 3. 0-E, 2005.
9. Zangwill LM, Weinreb RN, Berry CC, et al.: Racial differences in optic disc topography: baseline results from the confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study. Arch Ophthalmol. 2004;122:22-28.
10. Raiser R, Artunay Ö, Yüzbaşıoğlu E. ve ark.: Eğik disk sendromunda Heidelberg Retinal Tomografisi ile optik disk görüntülemesi. Glo-Kat. 2008;3:33-36.

11. Mikelberg FS, Wijsman K, Schulzer M.: Reproducibility of topographic parameters obtained with the Heidelberg Retina Tomograph. *J Glaucoma*. 1993;2:101-103.
12. Swindale NV, Stjepanovic G, Chin A, et al.: Automated analysis of normal and glaucomatous optic nerve head topography images. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:1730-1742.
13. Zangwill LM, Chan K, Bowd C, et al.: Heidelberg Retina Tomograph measurements of the optic disc and parapapillary retina for detecting glaucoma analyzed by machine learning classifiers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45:3144-3151.
14. Chauhan BC, Blanchard JW, Hamilton DC, et al.: Technique for detecting serial topographic changes in the optic disc and peripapillary retina using scanning laser tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41:775-782.
15. Chauhan BC, McCormick TA, Nicoleta MT, et al.: Optic disc and visual field changes in a prospective longitudinal study of patients with glaucoma. Comparison of Scanning Laser Tomography with Conventional Perimetry and optic disc photography. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:1492-1499.
16. Artes PH, Chauhan BC.: Longitudinal changes in the visual field and optic disc in glaucoma. *Prog Retin Eye Res*. 2005;24:333-354.
17. Fayed T, Strouthidis NG, Garway-Heath DF.: Monitoring glaucomatous progression using a novel Heidelberg Retina Tomography Event Analysis. *Ophthalmology*. 2007;114:1973-1980.
18. Strouthidis NG, Garway-Heath DF.: New developments in Heidelberg Retina Tomography for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19:141-148.
19. Kamal DS, Garway-Heath DF, Hitchings RA, et al.: Use of sequential Heidelberg Retinal Tomography images to identify changes at the optic disc in ocular hypertensive patients at risk of developing glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:993-998.
20. Kamal DS, Viswanathan AC, Garway-Heath DF, et al.: Detection of optic disc change with the Heidelberg Retinal Tomography before confirmed visual field change in ocular hypertensives converting to early glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 1999;83:290-294.
21. Akin T, Akyan U, Yıldız TF; ve ark.: Normal tansiyonlu glokom olgularında konfokal tarayıcı lazer oftalmoskopi ölçümleri ve görme alanı indisleri arasındaki ilişki. *T Oft Gaz*. 2007;37:17-22.
22. Ocakoğlu Ö, Üstündağ C, Devranoğlu K; ve ark.: Erken glokomlu gözlerde optik disk topografik ölçümlerinin konfokal tarayıcı lazer oftalmoskopi yöntemi kullanılarak tespiti ve ve görme alanı indisleri ile ilişkisinin incelenmesi. *T Oft Gaz*. 2000;30:475-482.
23. Bayer A, Erdurman C, Uysal Y; ve ark.: Glokomlu olgularla normal olguları ayırt etmede konfokal tarayıcı lazer tomografi. *MN Oftalmol*. 2003;10:241-244.
24. Bathija R, Zangwill L, Berry CC, et al.: Detection of early glaucomatous structural damage with confocal scanning laser tomography. *J Glaucoma*. 1998;7:121-127.
25. Brigatti L, Caprioli J.: Correlation of visual field with scanning confocal laser optic disc measurements in glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:1191-1194.
26. Lester M, Mikelberg FS, Courtright P, et al.: Correlation between the visual field indices and Heidelberg retina tomography. *J Glaucoma*. 1997;6:78-82.
27. Emdadi A, Zangwill L, Sample PA, et al.: Patterns of optic disc damage in patients with early focal visual field loss. *Am J Ophthalmol*. 1998;126:763-771.
28. Anton A, Yamagashi N, Zangwill L, et al.: Mapping structural to functional damage in glaucoma with standard automated perimetry and confocal scanning laser ophthalmoscopy. *Am J Ophthalmol*. 1998;125:436-446.
29. Zangwill LM, Weinreb RN, Berry CC, et al.: The confocal scanning laser ophthalmoscopy ancillary study to the ocular hypertension treatment study: study design and baseline factors. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:219-227.
30. Yamagashi N, Anton A, Sample PA, et al.: Mapping structural damage of the optic disc to visual field defect in glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 1997;123:667-676.
31. Teesalu P, Vihanninjoki K, Airaksinen PJ, et al.: Correlation of blue-on-yellow visual fields with scanning confocal laser optic disc measurements. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:2452-2459.
32. Bozkurt B, Yılmaz PT, İrkeç M.: Relationship between Humphrey 30-2 SITA Standard Test, Matrix 30-2 Threshold Test and Heidelberg Retina Tomography in ocular hypertensive and glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2008;17:203-210.
33. Ferreras A, Pablo LE, Larossa JM, et al.: Discriminating between normal and glaucoma damaged eyes with the Heidelberg Retina Tomography 3. *Ophthalmology*. 2008;115:775-781.
34. Ferreras A, Pajarin AB, Polo V; et al.: Diagnostic Ability of Heidelberg Retina Tomography 3 Classification. *Glaucoma Probability Score versus Moorfields Regression Analysis*. *Ophthalmology*. 2007;114:1981-1987.
35. Gabriele ML, Wollstein G, Bilonick RA, et al.: Comparison of parameters from Heidelberg retina tomographs 2 and 3. *Ophthalmology*. 2008;115:673-677.
36. Yip LW, Mikelberg FS.: A comparison of the Glaucoma Probability Score to earlier Heidelberg Retina Tomography data analysis tools in classifying normal and glaucoma patients. *J Glaucoma*. 2008;17:513-516.
37. Hawker MJ, Ainsworth G, Vernon SA, et al.: Observer agreement using the Heidelberg Retina Tomography: The Bridlington Eye Assessment Project. *J Glaucoma*. 2008;17:280-286.
38. Burgansky-Eliash Z, Wollstein G, Bilonick RA, et al.: Glaucoma detection with the Heidelberg Retina Tomography. *Ophthalmology*. 2007;114:466-471.
39. De Leon-Ortega JE, Sakata LM, Monheit BE, et al.: Comparison of diagnostic accuracy of Heidelberg retina tomography II and Heidelberg retina tomography 3 to discriminate glaucomatous and nonglaucomatous eyes. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:525-532.