

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 544 585**

51 Int. Cl.:

A61B 3/10

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.06.2008** **E 08771080 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015** **EP 2162054**

54 Título: **Análisis de patrones de mapas retinales para el diagnóstico de enfermedades del nervio óptico por tomografía de coherencia óptica**

30 Prioridad:

15.06.2007 US 944449 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.09.2015

73 Titular/es:

**UNIVERSITY OF SOUTHERN CALIFORNIA
(100.0%)**

**USC STEVENS HUGHES CENTER SUITE EEB 131
3740 MCCLINTOCK AVENUE
LOS ANGELES, CA 90089-2561, US**

72 Inventor/es:

**HUANG, DAVID y
TAN, OU**

74 Agente/Representante:

LLAGOSTERA SOTO, María Del Carmen

ES 2 544 585 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Descripción**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

- 5 La invención se refiere al campo de la oftalmología. Más particularmente, la invención se refiere a métodos para la adquisición y análisis de imágenes de tomografía de coherencia óptica para detectar enfermedades del nervio óptico.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

- 10 Todas las neuropatías ópticas afectan principalmente a las capas internas de la retina. En particular, la capa de fibras nerviosas (NFL), la capa de células ganglionares (GCL) y la capa plexiforme interna (IPL) son las más afectadas. En contraste, la capa nuclear interna (INL) se ve menos afectada y las capas externas no se ven afectadas [1]. Debido a que cada una de las 3 capas internas de la retina contiene
- 15 diferentes partes de las células ganglionares de la retina (la NFL contiene los axones, la GCL contiene los cuerpos celulares, y la IPL contiene las dendritas), los métodos de diagnóstico que tienen en cuenta esta variación anatómica local tendrán generalmente una mejor especificidad de diagnóstico. Por ejemplo, aunque las mediciones del grosor global de la retina proporcionarán información de diagnóstico en general, las mediciones que se centran alrededor de la zona de la cabeza del nervio óptico (ONH, también llamada disco óptico) proporcionarán mucha más información de diagnóstico porque la NFL es
- 20 más gruesa en esta área. En la mácula (área alrededor de la fovea), las 3 capas internas aportan información de diagnóstico, por lo tanto, lo mejor es medir las capas de la retina interna combinadas que incluyen la NFL, la GCL y la IPL.

- 25 Aunque este principio es simple en teoría, no resulta fácil en la práctica. Tomemos el diagnóstico del glaucoma, por ejemplo. La neuropatía óptica glaucomatosa es el resultado de varias alteraciones progresivas en la anatomía ocular: pérdida de células ganglionares de la retina (RGC), adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina (NFL) y ahuecamiento de la papila. Por lo tanto, es lógico pensar que estos cambios anatómicos pueden ser utilizados como indicadores de diagnóstico para el glaucoma.
- 30 Desafortunadamente, en la práctica, este conocimiento no puede utilizarse con facilidad en métodos de diagnóstico. La pérdida de RGC no puede apreciarse en los exámenes oftálmicos de lámpara de hendidura convencionales. Del mismo modo, los defectos de conjunto de la NFL son difíciles de detectar en el examen clínico. Aunque la fotografía del fondo sin rojo es capaz de detectar cambios en el sistema vascular y en las fibras nerviosas de la retina, la técnica se utiliza muy poco en la práctica clínica. Por lo
- 35 tanto, el diagnóstico clínico de glaucoma se basa en la actualidad solamente en el ahuecamiento del nervio óptico característico, conjuntamente con pruebas de los déficits del campo visual correspondientes en el paciente.

- 40 Sin embargo, dado que puede producirse una pérdida significativa de población de RGC antes de que se produzcan déficits detectables del campo visual, y dado que esta pérdida estructural puede preceder a la pérdida de función detectable en hasta 5 años, los métodos actuales para el diagnóstico clínico de glaucoma no son adecuados para la detección temprana de la enfermedad. Aunque se han producido avances, particularmente en aquellos que emplean técnicas de formación de imagen de coherencia
- 45 óptica, los métodos para conseguir imágenes adecuadas y para analizar las imágenes con el fin de alcanzar información útil desde el punto de vista del diagnóstico todavía resultan inadecuadas. Por ejemplo, Schuman et al. (Ophtalmology, 1996 Nov.: 103(11): 1889-1898) describen un método que establece la tomografía de coherencia óptica como un medio fiable para determinar el grosor de la capa de la fibra del nervio. Sin embargo, Schuman no consiguió mostrar ningún método fiable de parámetros de diagnóstico por ordenador a partir de los datos de formación de imágenes. Por lo tanto, actualmente
- 50 existe una necesidad no satisfecha de métodos de detección y pronóstico que sean capaces de identificar y cuantificar los cambios en la población de RGC que también sean fáciles de administrar en entornos clínicos.

- 55 El documento US-A-2005/0018133 se refiere a métodos y sistemas para medir una característica de la subcapa retinal de un ojo. En este documento, se construye el grosor del mapa de la capa de las células ganglionares y pueden utilizarse parámetros de diagnóstico para caracterizar la pérdida de tejido neural en el ojo.

- 60 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un método para calcular parámetros de diagnóstico por ordenador utilizables para ayudar en la determinación del diagnóstico de neuropatía óptica en un sujeto.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

- 65 La **Figura 1** ilustra el patrón de escaneo Mapa Macular de 7 mm (MM7) de acuerdo con realizaciones de la presente invención. El escaneo de ejemplo mostrado en la figura escaneó 14,944 puntos en un área cuadrada de 7 mm en un intervalo de 0.58 segundos.

La **Figura 2** muestra una imagen OCT ejemplar de una sección transversal de la retina en la región macular. El complejo de células ganglionares (GCC), también llamado capa retiniana interna (IRL), consiste en la capa de fibras nerviosas (NFL), la capa de células ganglionares (GCL) y la capa plexiforme interna (IPL). La retina es más delgada en la depresión foveal, que sirve como punto de referencia para localizar el centro foveal.

La **Figura 3** muestra un mapa de grosor de GCC ejemplar de acuerdo con las realizaciones de la presente invención. La unidad es μm . El área foveal central (círculo negro), donde el GCC no se puede medir con fiabilidad se elimina del análisis.

La **Figura 4** muestra un conjunto de mapas de grosor de GCC de ejemplo y mapas derivados de acuerdo con realizaciones de la presente invención. Parte superior izquierda: mapa de grosor de GCC del ojo que se está probando, unidad: μm . Parte superior derecha: mapa grosor GCC normal medio, unidad: μm . Parte inferior izquierda: mapa de desviación (D), unidad: μm . Parte inferior derecha: mapa de desviación fraccional (FD), unidad: %.

La **Figura 5** muestra un mapa de GCC FD de ejemplo de un ojo glaucomatoso con áreas de pérdida focal estadísticamente significativa marcadas por el patrón de sombreado. La unidad es %.

La **Figura 6** muestra un conjunto de mapas de grosor de GCC de ejemplo y mapas derivados. Parte superior izquierda: mapa de grosor de GCC del ojo que está siendo sometido a prueba, unidad: μm . Parte superior derecha: patrón de mapa del ojo que está siendo sometido a prueba, unidad %. Parte inferior izquierda: patrón de mapa del ojo normal medio, unidad %. Parte inferior derecha: mapa de desviación del patrón (PD), unidad %.

La **Figura 7** muestra un mapa de GCC PD de ejemplo de un ojo glaucomatoso con áreas de adelgazamiento focal estadísticamente significativo marcadas por el patrón de sombreado. La unidad es %.

La **Figura 8** muestra un conjunto de mapas PD característicos de ejemplo para diversas neuropatías ópticas. Parte superior izquierda: glaucoma inferior (IG), 35 ojos, parte superior derecha: glaucoma uniforme (EG), 41 ojos. Medio izquierda: glaucoma superior (SG), 18 ojos, Medio derecha: neuritis óptica (ON), 22 ojos. Parte inferior izquierda: AION superior (SAION), 11 ojos. Parte inferior derecha: AION Inferior (IANON), 7 ojos. Las unidades son en %.

La **Figura 9** muestra un mapa de desviación ejemplar del grosor total de la retina en la mácula obtenida de un ojo glaucomatoso. La unidad es μm .

La **Figura 10** muestra un ejemplo de mapa de desviación fraccional de la relación de la reflexión GCC / ORC calculada obtenida a partir de un ojo glaucomatoso. La unidad es %.

La **Figura 11** muestra un mapa de grosor de NFL peripapilar normal de ejemplo.

La **Figura 12** muestra un conjunto de mapas para un caso de glaucoma perimétrico de ejemplo. Todos los parámetros de grosor de GCC macular (mGCCT) fueron anormales (media = $71 \mu\text{m}$, $p < 0.5\%$; volumen de pérdida focal = 12.6% , $p < 0.5\%$, volumen de la pérdida global = 26.5% , $p < 0.5\%$; coeficiente de patrón de variación = 21% , $p < 0.5\%$; diferencia superior-inferior = $17.0 \mu\text{m}$, $p < 0.5\%$). **(A)** muestra un mapa de mGCCT de ejemplo. **(B)** muestra un mapa de desviación fraccional de ejemplo con áreas de pérdida focal significativa marcados por el patrón de sombreado. **(C)** muestra un mapa de desviación del patrón de ejemplo. **(D)** muestra una foto del disco de ejemplo que muestra la pérdida del borde inferotemporal. **(E)** muestra un mapa (PD) de desviación del patrón del campo visual (VF) de ejemplo. El VF fue anormal (desviación del patrón estándar = 16.5dB , $p < 0.5\%$; la prueba del hemisferio del glaucoma se encontraba fuera de los límites normales. La línea discontinua elíptica muestra la zona correspondiente a los mapas mGCCT. El defecto de VF superior correspondió a la pérdida de células ganglionares inferiores y al adelgazamiento del borde del disco.

La **Figura 13** muestra una imagen ejemplar del mapa del promedio de desviación fraccional de los mGCCT de los ojos de PG. Esto representa el patrón característico de pérdida de células ganglionares en el glaucoma.

La **Figura 14** muestra imágenes de un caso ejemplar PPG de ejemplo. **(A)** Mapa mGCCT FD. Algunos de los parámetros de mGCCT eran anormales (AVG = $82.5 \mu\text{m}$, $p > 5\%$; FLV = 4.9% , $p < 0.5\%$, GLV = 13.2% , $p < 0.5\%$; PCV = 0.13 , $P > 5\%$; SID = $-12.1 \mu\text{m}$, $p < 0.5\%$;) **(B)** Fotografía del disco que muestra el adelgazamiento temprano leve del borde superotemporal. **(C)** mapa VF PD.

RESUMEN DE LA INVENCION

Brevemente, la presente invención proporciona un método para detectar y diagnosticar neuropatías ópticas en un sujeto, tal como se define en la reivindicación 1.

En los métodos de la presente invención, los inventores han descubierto que la calidad de los mapas maculares y la posterior construcción de los mapas de grosor dependen en gran medida de los patrones de escaneo empleados. En consecuencia, los inventores de la presente invención han ideado nuevos patrones de escaneo para lograr unas exploraciones maculares rápidas que pueden facilitar la construcción de mapas de grosor tridimensionales de alta calidad.

Una vez que se obtiene un mapa macular mediante el empleo de un patrón de escaneo de acuerdo con realizaciones de la presente invención, a continuación se puede construir un mapa de grosor de la zona macular en dos dimensiones, mediante la interpolación del mapa macular entre las exploraciones individuales. A partir de este mapa bidimensional de la región macular, a continuación se pueden construir varios mapas derivados y métodos de análisis de patrones aplicados para extraer información de diagnóstico útil para la detección y el diagnóstico de las neuropatías ópticas.

En una realización preferente, las imágenes de FD-OCT de la región macular de un sujeto se adquirieron primero mediante la ejecución de una serie de exploraciones de sección transversal de acuerdo con el patrón de escaneo MM7, tal como se muestra en la **Figura 1**. A continuación, se procesa este primer conjunto de exploraciones transversales en bruto y se interpola para construir un modelo tridimensional de la región macular del paciente. A partir de este modelo tridimensional, se pueden calcular el mapa de grosor de la retina y otros mapas derivados a continuación. Preferiblemente, un mapa de desviación fraccional se calcula a partir del mapa de grosor y se identifican áreas de grosor anormal de la retina. A continuación se calculan los parámetros de diagnóstico utilizando estos mapas. Preferiblemente, se calculan el parámetro de volumen focal de pérdida (FLV) y de volumen de pérdida global (GLV), tal como se define en la descripción detallada a continuación, y se utilizan para ayudar a la determinación de un diagnóstico.

Aunque la realización anteriormente descrita describe los pasos generales de la presente invención, se entenderá por parte de los expertos en la técnica que son posibles diversas modificaciones. Otros aspectos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones adjuntas.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Tal como se ha expuesto anteriormente, la presente invención describe métodos para la adquisición de imágenes de diagnóstico de la mácula y el posterior análisis de las imágenes para producir parámetros de diagnóstico que resultan útiles para realizar el diagnóstico. En particular, la presente invención proporciona métodos para generar mapas maculares (imágenes) utilizando técnicas de imagen no invasivas como la FD-OCT, y los métodos para el procesamiento y análisis de los mapas generados (imágenes). Mediante la medición y el seguimiento de los cambios en las estructuras anatómicas de la región macular a una alta resolución, se pueden detectar condiciones patológicas en las primeras fases, incluso antes de la manifestación de síntomas de la enfermedad. Los métodos de la presente invención son aplicables a todos los tipos de neuropatías ópticas que afectan a la región macular.

En general, la detección de neuropatía óptica y los métodos de diagnóstico de acuerdo con realizaciones de la presente invención tendrán las fases de: generar un mapa inicial centrado en la fóvea (mapa macular) o en la cabeza del nervio óptico (mapa peripapilar) utilizando tomografía de coherencia óptica de dominio Fourier (FD-OCT), en que dicho mapa inicial consiste en un patrón de escaneo formado por una pluralidad de exploraciones de sección transversal; construir un mapa de una propiedad de la retina en base al mapa inicial; construir un mapa derivado del mapa de la propiedad de la retina; aplicar un método de análisis de patrones en el mapa de la propiedad de la retina o en el mapa derivado para detectar áreas anormales; y determinar un parámetro de diagnóstico basado en los mapas, un mapa derivado, áreas anormales detectadas, o una combinación de los mismos, en que dicho parámetro de diagnóstico, dicho mapa de grosor y dicho mapa derivado puede ser utilizado solo o en combinación para diagnosticar y diferenciar diferentes tipos de neuropatías ópticas.

El patrón de escaneo utilizado para generar el mapa macular es preferiblemente uno que cubre una amplia área de la mácula. El mapa macular resultante debe tener preferentemente una resolución de al menos 10 μm . El escaneo se debe completar preferiblemente en aproximadamente 2 segundos. En una realización preferente, el patrón de escaneo es el patrón MM7 tal como se muestra en la **Figura 1**.

El mapa de grosor se construye a partir del mapa macular bruto compuesto de una pluralidad de imágenes en sección transversal de la mácula. Mediante la alineación de cada una de las exploraciones de sección transversal contiguas e interpolando entre las secciones transversales, puede obtenerse una

- imagen tridimensional de la mácula de la recogida de escaneos axiales en dos dimensiones en el mapa macular. Mediante la identificación de los límites estructurales en la imagen y la medición de las distancias y los tamaños de las estructuras anatómicas, se pueden asignar grosores de las capas de la retina para obtener un mapa de grosor. Dependiendo de la estructura de interés, se pueden construir diversos mapas de grosor, incluyendo el grosor total de la retina, el grosor del complejo de células ganglionares (o capa retiniana interna), el grosor de la capa de fibra nerviosa, el grosor de la capa de células ganglionares, el grosor de la capa plexiforme interna, pero no se limitan a los citados.
- La construcción del mapa de grosor está automatizada preferentemente mediante software, pero también puede hacerse manualmente.
- El mapa de propiedad puede además estar restringido a una localización espacial particular de la retina, por ejemplo, la región peripapilar (área próxima a la papila óptica).
- Una vez contruidos los mapas de propiedad, se puede obtener una amplia variedad de mapas derivados mediante la aplicación de un algoritmo de transformación de datos en los mapas de propiedad. Los mapas derivados de ejemplo pueden incluir un mapa de desviación, un mapa de desviación fraccional, un mapa de desviación de patrones, o una combinación de los mismos, pero no se limita a éstos.
- Para detectar áreas de anomalía en los mapas, se puede aplicar una variedad de algoritmos de análisis de patrones a los mapas de propiedad o a los mapas derivados. Los algoritmos de análisis de patrones son algoritmos basados en estadísticas. Los algoritmos de análisis de patrones estadísticos de la presente invención incluyen la comparación de la desviación estándar, y además, el promedio general, la media superior, la media inferior, o una combinación de los mismos, pero no se limitan a éstos. La selección del algoritmo de análisis de patrón dependerá del objeto de análisis.
- Una vez que se han identificado las áreas de anomalía, se definen los parámetros de diagnóstico y se calculan a partir de los mapas y el conocimiento de las áreas anormales.
- Los parámetros de diagnóstico incluyen al menos uno entre el volumen de pérdida focal (FLV), el volumen de pérdida global (GLV), el volumen de pérdida focal de desviación fraccional (FD FLV) y el volumen de pérdida focal de desviación de patrón (PD FLV).
- Los parámetros de diagnóstico son útiles ya sean solos o en conjunción con otros parámetros, en la toma de determinaciones de diagnóstico. Los ejemplos de neuropatías ópticas que son aplicables a los métodos de la presente invención pueden incluir glaucoma, neuritis óptica, neuropatía óptica isquémica anterior (AION), pero no se limitan a los citados.
- Cuando los mapas están correlacionados con otros mapas de referencia característicos de ciertas neuropatías ópticas, se puede calcular un parámetro de correlación. Una mayor correlación entre mapa del sujeto de prueba con un mapa de referencia de la enfermedad indica, sugiere una mayor probabilidad de que el sujeto pueda sufrir la enfermedad.
- Para ilustrar adicionalmente los principios de funcionamiento y las ventajas de la presente invención, vamos a considerar en primer lugar el diagnóstico del glaucoma.
- Tal como se indica en los antecedentes, una de las características definitorias del glaucoma es la pérdida de RGC. Es conocido en la técnica que una proporción significativa de la población de RGC reside en la mácula, por lo tanto, el grosor de la mácula proporciona una medida de diagnóstico útil para detectar y pronosticar el glaucoma. La reducción del grosor macular en el glaucoma fue descrita inicialmente por Zeimer et al. (ref. 6) utilizando el Analizador de Grosor de Retina de escaneo de hendidura (RTA, Talia Technology Ltd., Neve Ilan, Israel). Desde la introducción de la tomografía de coherencia óptica (OCT) por parte de uno de los inventores de esta invención (Huang) y sus compañeros de trabajo, la tecnología ha demostrado ser útil para medir el grosor de la capa de fibras nerviosas circumpapilares (cpNFLT) que ha demostrado ser un parámetro útil para la detección del glaucoma. Sin embargo, la medición del grosor total de la retina macular (mRT) utilizando OCT no ha sido un parámetro de diagnóstico tan preciso como la cpNFLT. Los primeros sistemas de OCT de retina empleaban la tecnología de dominio temporal (TD) más lenta, que sólo puede proporcionar unas pocas imágenes de sección transversal de la retina en unos pocos segundos. Por ejemplo, el sistema Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, Calif.) sólo puede escanear 6 secciones transversales meridianas de la mácula en 2 segundos, lo que se traduce en un mapa de grosor retiniano de baja resolución. Estos mapas de baja resolución son inadecuados para fines diagnósticos precisos.
- Recientemente, ya se encuentra disponible una nueva generación de sistemas de retina OCT que utilizan la tecnología de la tomografía de coherencia óptica (FD-OCT) de dominio Fourier. La FD-OCT es mucho más rápida que la TD-OCT. Por ejemplo, el sistema RTVue FD-OCT (Optovue, Inc., Fremont, Calif.) es 65 veces más rápido que el Stratus TD-OCT. La velocidad de escaneo mucho mayor de la FD-OCT permite

el mapeo de la retina de mayor densidad en un área mayor en un período de tiempo más corto. El tiempo de escaneado más corto reduce el error de movimiento y la mayor densidad y área de escaneado permiten un análisis de patrón más detallado.

Sin embargo, la velocidad de escaneo más rápida de la FD-OCT no se traduce directamente en un diagnóstico más preciso. Sin métodos apropiados para descifrar las imágenes escaneadas, el potencial de esta nueva tecnología no puede aprovecharse plenamente. En vista de las necesidades no satisfechas de la técnica y de la brecha técnica que no se ha cubierto, los inventores de la presente invención han ideado nuevos patrones de escaneo de OCT y métodos de análisis para realizar el potencial de la FD-OCT a la hora de medir con precisión el grosor de la retina y diagnosticar las neuropatías ópticas.

En general, los métodos de acuerdo con realizaciones de la presente invención tendrán las fases de (1) adquisición de imágenes; (2) procesamiento, transformación y análisis de imágenes; (3) cálculo del parámetro de diagnóstico; y (4) determinación del diagnóstico.

Dado que los métodos de la presente invención se basan en tecnologías de imagen no invasivas, se espera que no se limiten a los seres humanos, sino que también sean aplicables a animales distintos de los seres humanos. En consecuencia, el término "sujeto" tal como se usa en el presente documento se refiere ampliamente a cualquier organismo con un ojo o con ojos similares a los ojos humanos. Se entenderá por parte de un experto en la técnica que cualquier organismo que tiene un ojo u ojos con estructuras anatómicas similares a los ojos humanos puede ser considerado como sujeto aplicable en procedimientos de la presente invención.

1. Adquisición de Imágenes

Durante la primera etapa, se usa preferiblemente una técnica de imagen no invasiva para generar una imagen inicial de la región macular o la región peripapilar del/de los ojo (s) del sujeto. Aquí la región macular se centra en la fóvea y la región peripapilar se centra en la cabeza del nervio óptico. Las tecnologías de imagen adecuadas deben ser capaces de crear imágenes de las regiones a una resolución y velocidad suficientemente altas para que las imágenes resultantes tengan la calidad suficiente para finalidades de diagnóstico. La técnica es capaz de crear imágenes de un área no menor que aproximadamente 6 mm x 6 mm en la mácula o 4 mm x 4 mm en el disco óptico, y a una velocidad no inferior a aproximadamente 2 segundos por imagen. En algunas realizaciones preferentes, se utiliza FD-OCT para generar el mapa macular inicial.

Se entenderá por parte de los expertos en la técnica que, aunque las realizaciones ejemplares descritas en el presente documento se basan en FD-OCT, otras tecnologías de formación de imágenes, incluyendo tecnologías de imagen desarrolladas en el futuro, también se puede utilizar siempre y cuando las tecnologías sean capaces de generar imágenes que satisfagan los criterios proclamados en este documento. Por ejemplo, un nuevo tipo de TD-OCT que utiliza una matriz bidimensional de detectores que funcionan en paralelo para acelerar la adquisición de imágenes, tales como la descrita por (ref 7) puede ser utilizada potencialmente.

Sin embargo, cuando se utiliza la FD-OCT como tecnología de imágenes, la presente invención proporciona, además, nuevos patrones de escaneo que son capaces de facilitar la adquisición y generación de imágenes tridimensionales. Debido a que las imágenes de OCT son imágenes de escaneo de la sección transversal, la construcción de un modelo tridimensional requiere la alineación de las exploraciones transversales individuales e interpolando entre las exploraciones para juntar la representación final tridimensional. La alineación de las exploraciones individuales es una tarea que consume tiempo y que resulta difícil, ya que cada escaneo se toma de forma independiente, tanto cronológica como espacialmente. La desalineación de las exploraciones de sección transversal dará lugar a una representación inexacta de la región de la mácula, lo que limitará el poder de diagnóstico del método.

Para resolver este problema, los inventores han ideado patrones de escaneo nuevos que son capaces de facilitar alineaciones rápidas y precisas. Haciendo referencia a la Figura. 1, se muestra un patrón de escaneo de ejemplo que comprende una pluralidad de líneas de escaneo vertical con una línea de escaneo horizontal que cruza la pluralidad de las líneas de escaneo vertical. La pluralidad de líneas de escaneo verticales están separadas preferiblemente por la misma distancia. La línea de escaneo horizontal intersecta preferiblemente la pluralidad de líneas de escaneo verticales en un ángulo perpendicular. Esta línea de escaneo horizontal proporciona un punto de referencia común para la alineación de todas las líneas de escaneo verticales, lo que facilita en gran medida el proceso de alineación e interpolación.

Para medir la pérdida de GCC macular causada por el glaucoma, un patrón de lectura más amplia, especialmente en la dirección vertical, puede ayudar a encontrar la pérdida de células ganglionares en las regiones parafovea y perifovea. Dado que la prueba de función del campo visual cubre un área mucho

más amplia que el actual patrón de lectura macular de la OCT, el patrón de escaneo más amplio de la OCT también ayuda a encontrar la correlación entre la pérdida de función y los daños estructurales. En comparación con el escaneo radial, el escaneo reticular o el escaneo de trama, puede crear mapas de grosor del GCC con una resolución transversal más alta en las regiones parafovea y perifovea.

En la realización particular mostrada en la Figura 1, el patrón de escaneo se refiere en el presente documento como patrón de escaneo del Mapa Macular de 7 mm (MM7). La imagen de FD-OCT se obtiene utilizando el sistema RTVue FD-OCT. El patrón de escaneo ejemplar contiene 16 secciones transversales verticales y 1 sección transversal horizontal de la retina. Sin embargo, el número de líneas de escaneo no está particularmente limitado. Dependiendo del área de escaneo y de la resolución que se deseen, también pueden utilizarse adecuadamente otros números de líneas de escaneo.

2. Proceso, Transformación y Análisis de Imágenes

En la segunda fase, los datos de imágenes en bruto obtenidos en la etapa anterior se procesan para generar un modelo tridimensional más refinado de la región macular. Dependiendo de la tecnología utilizada para adquirir los datos en bruto, puede ser necesaria una cantidad distinta de proceso de imagen para transformar los datos de imagen en bruto en un formato adecuado para su posterior análisis. Por ejemplo, si la tecnología de imagen adquiere los datos en bruto en formato analógico, es preferible que los datos se procesen y se transformen en formato digital para facilitar su posterior análisis.

Haciendo referencia a la **Figura 2**, se muestra una imagen en sección transversal de la retina de ejemplo. Esta imagen procesada permite la medición del grosor de la retina y de la capa retiniana interna. Las fases de proceso de imágenes para medir la retina y el grosor de la capa retiniana interna ya son conocidos por los expertos en esta técnica (véanse las referencias 1-2, el contenido de las cuales se incorpora aquí como referencia). El centro de la depresión foveal se identifica en las secciones transversales verticales y horizontales que cruzan la fovea. Las exploraciones se obtienen con el ojo del sujeto fijado en un objetivo visual. Sin embargo, el punto de fijación puede desviarse ligeramente del objetivo. El centro de la depresión foveal sirve como punto de referencia anatómico para centrar los mapas de grosor.

En una realización preferente en la que los datos en bruto consisten en las exploraciones de sección transversal de la OCT de la región macular, se puede construir un mapa de grosor de GCC ejemplar (Fig. 3) por interpolación entre las secciones transversales de la OCT. Preferiblemente, el mapa se recorta para conservar sólo el área circular central de 7 mm porque las mediciones no son tan fiables en las zonas de esquina. El mapa se centra preferentemente en la depresión foveal basándose en el mapa de grosor de la retina. Tal como puede verse en la **Figura 3**, el grosor de GCC es muy fino o totalmente inexistente en la fovea. De esta manera, se elimina el área foveal de un análisis más detallado del GCC. Se podría utilizar la región foveal si el análisis se realiza en todo el grosor de la retina.

Una vez que los datos brutos de imagen se procesan y se colocan en un formato adecuado, se pueden diseñar diversos algoritmos de análisis de patrón, y aplicarse a los datos para extraer una variedad de información útil. A partir de estos datos de imagen procesados, se pueden derivar parámetros de diagnóstico útiles para ayudar al diagnóstico de las condiciones de la enfermedad.

Una realización ejemplar de la presente invención es la medición de la pérdida de tejido de la retina dentro de un área anormalmente delgada de la retina. Este parámetro se refiere en el presente documento como el volumen de pérdida focal (FLV). En las siguientes secciones, primero describiremos un cálculo ejemplar de FLV basado en el mapa de pérdidas fraccionarias y el mapa de desviación de patrón del GCC macular. A continuación, describiremos con más detalle formas de realización alternativas de la invención.

Mapa de Desviación Fraccional

En una realización preferida, un mapa nuevo derivado, referido en este documento como "mapa de desviación fraccional", se calcula a partir del mapa de grosor de GCC. Para calcular el mapa desviación fraccional, se requiere una referencia normativa.

En una realización ejemplar, se utilizaron 46 sujetos normales en el estudio "Advanced Imaging for Glaucoma Study (Formación de Imágenes Avanzada para el Estudio del Glaucoma) (AIGS)" como referencia normativa. Se entenderá por parte de los expertos en la técnica que éste es un procedimiento estadístico y que otro conjunto de datos adecuado también puede ser usado.

Los procedimientos de contratación de sujetos y pruebas se definen en el Manual de Procedimientos AIGS (MOP), que se encuentra disponible en la página web del estudio AIG [3]. Los mapas de grosor de GCC se miden a partir de un grupo de ojos normales que no tienen glaucoma, enfermedad del nervio

óptico ni enfermedad de la retina. Los mapas de grosor de GCC de la población de referencia normal se promedian para obtener el mapa medio normal (**Figura 4**).

A continuación se calcula el mapa de desviación (D) restando el mapa del GCC que está siendo probado por el mapa de media normal.

$$D_map = Map - Normal_mean_map$$

El mapa de desviación fraccional (FD) se calcula dividiendo el mapa D por el mapa de media normal.

$$FD_map = D_map / Normal_mean_map$$

3. Cálculo de parámetros de diagnóstico

En la tercera etapa, se define un parámetro de diagnóstico y se calcula a partir de los datos de imagen obtenidos en las dos primeras etapas. Tal como se ha mencionado anteriormente, se pueden definir y calcular varios parámetros de diagnóstico para ayudar al diagnóstico de las condiciones de la enfermedad. En una realización preferente, se calcula el parámetro de volumen de pérdida focal (FLV).

Preferiblemente, las áreas de adelgazamiento de GCC anormales se detectan utilizando un criterio estadístico. Un criterio ejemplar es detectar el adelgazamiento por debajo de un 5% de la población de la muestra normal. El cálculo estadístico punto por punto se realizó en los mapas de FD de la población normal para obtener el mapa de desviación estándar (SD). Los valores por debajo del 5% de la distribución normal (media -1.64 SD) se consideran significativamente anormales. El área de adelgazamiento anormal podría calcularse a partir de mapas del grosor del GCC, D o FD y los resultados son exactamente los mismos. En una realización ejemplar, las áreas anormales de pérdida focal se identifican en el mapa de FD (**Figura 5**) y los valores de FD en el área anormal se suman (área integral) para obtener el volumen de pérdida focal (FLV). Cuando el FLV está totalmente definido por el FD, se denomina FD-FLV. Preferiblemente, el FD-FLV se normaliza dividiendo el área del mapa de modo que el FD-FLV se pueda expresar como un porcentaje. De esta manera FD_FLV de un 9% indicaría una pérdida del 9% de las células ganglionares.

Aunque el ejemplo FD-FLV anterior se calcula a partir del mapa de FD del grosor de GCC, los expertos en la técnica reconocerán que también puede ser calculado a partir del mapa D. Otros tipos de mapas tales como mapa de reflectancia y el mapa peripapilar NFL también podrían utilizarse como base para el cálculo del FD-FLV. Calcular el FLV a partir del mapa PD es menos directo, pero ofrece la mejor capacidad de diagnóstico.

Estas realizaciones alternativas se describen brevemente más abajo.

Volumen de pérdida focal de desviación del patrón (PD_FLV)

En una realización alternativa, se puede utilizar otro parámetro de diagnóstico a modo de ejemplo al que se hace referencia en este documento como el volumen de pérdida focal de desviación del patrón (PD_FLV). Su cálculo se describe tal como sigue.

1. Derivar el mapa de desviación del patrón

El mapa patrón se deriva a partir del mapa de grosor de GCC dividiendo el mapa por su valor medio (**Figura 6**).

$$Pattern_map = Map / Average$$

Al mapa patrón del ojo que se está probando se le resta a continuación el mapa de patrón promedio de la población de referencia normal para obtener el mapa de desviación del patrón (PD) (**Figura 6**).

$$PD_map = Pattern_map - Normal_mean_pattern_map$$

2. Calcular el volumen de pérdida focal del volumen de desviación del patrón (PD_FLV)

Las áreas anormales de adelgazamiento de GCC se identifican utilizando el mapa de grosor de GCC, D o FD tal como se describe en la sección anterior. Las áreas anormales se identifican en el mapa de PD (**Figura 7**), y los valores negativos de PD en el área anormal se suman (área integral) para obtener el volumen de pérdida focal de desviación del patrón (PD_FLV). Este procedimiento es ligeramente distinto de la computación de FLV a partir de mapas de D o FD en que los valores positivos de PD se ponen a

cero (se ignoran de forma efectiva) en el procedimiento de suma. Preferiblemente, el PD_FLV se normaliza dividiendo el área del mapa de manera que se pueda expresar como un porcentaje.

- 5 Aunque el ejemplo del PD-FLV anterior se calcula a partir del mapa de grosores de GCC, también puede calcularse a partir de otros tipos de mapas como por ejemplo el mapa de reflectancia. El mapa peripapilar de NFL también podría utilizarse como base para el cálculo del PD-FLV.

Volumen de pérdida focal (FLV) y volumen de pérdida global (GLV)

- 10 Para combinar el mapa de FD-FLV y PD-FLV, el volumen de pérdida focal (FLV) se define como la suma de la desviación de la Fracción negativa en el área anormal identificada por la desviación del patrón. Por lo general, el FLV se normaliza dividiendo el área del mapa por lo que se puede expresar como un porcentaje.

- 15 El FLV es más específico que el FD_FLV y el PD-FLV, ya que sólo resume las áreas donde el se adelgaza el GCC tanto en términos absolutos como relativos.

- 20 El volumen de pérdida global (GLV) se define como la suma de la desviación de la fracción negativa en toda la zona. Por lo general, el GLV se normaliza dividiendo el área del mapa, de manera que se puede expresar como un porcentaje.

El GLV tuvo mejor repetibilidad que el FLV, ya que requiere menos criterio en el cálculo.

- 25 Aunque el FLV y el GLV indicados más arriba se calculan a partir del mapa de grosores de GCC, también pueden calcularse a partir de otros tipos de mapas tales como el mapa de reflectancia o el mapa de grosor de fibra nerviosa. El mapa peripapilar de NFL también podría utilizarse como base para el cálculo del FLV y el GLV.

Otros tipos de análisis de patrones para la detección de anomalías

- 30 *Promedio*

Los promedios generales y seccionales se pueden calcular en el mapa de grosor, en el mapa de desviación o en el mapa de FD.

- 35 El **promedio general** se calcula a partir de todas las regiones válidas del mapa.
El **promedio superior** se promedia a partir de todas las regiones válidas en el hemisferio superior del mapa.
El **promedio inferior** se promedia a partir de todas las regiones válidas en el hemisferio inferior del mapa.

- 40 *Asimetría*

- 45 El glaucoma afecta a la mitad inferior del ojo con mayor gravedad en la mayoría de los casos. Pero en una minoría de casos, también puede afectar a la mitad superior del ojo con mayor gravedad. Por lo tanto, para finalidades de detección de glaucoma es preferible calcular la desviación absoluta de lo normal a partir de las diferencias superior-inferior (SID).

$$SID = Superior_average - Inferior_average$$

- 50 La desviación absoluta de la diferencia superior-inferior (ADSID) es el valor absoluto de la diferencia entre la SID en el ojo de prueba y el ojo normal medio.

$$AD_SID = Abs (SID - normal_mean_SID)$$

- 55 *Coefficiente de patrón de variación (valor cuadrático medio)*

- El coeficiente de patrón de variación (PCV), o valor cuadrático medio (RMS), podría calcularse a partir del mapa de desviación, el mapa de FD y los mapas de PD. Es más útil para el mapa de PD y proporciona un resumen de desviación del patrón normal. Por ejemplo, el parámetro de la desviación del patrón del valor cuadrático medio (RMS-PD) se calcula mediante la siguiente fórmula:

60

$$RMS_PD = (1 / A) * (\int PD^2 dx dy)^{1/2}$$

- 65 donde A es el área del mapa, PD es el valor de la desviación del patrón en el mapa, x es la dimensión horizontal del mapa, e y es la dimensión vertical del mapa.

Otros Tipos de Mapas

También se podrían utilizar mapas de retina distintos de los descritos anteriormente para calcular los parámetros de diagnóstico, tal como se describe anteriormente.

Otros mapas de grosores

El mapa de grosor total de retina (**Figura 9**) y el mapa de grosor de NFL, GCL, IPL, INL y todas sus combinaciones posibles podrían ser utilizados para el diagnóstico del glaucoma mediante el cálculo de parámetros de patrón de acuerdo con la presente invención. El grosor medio de estas combinaciones se ha explorado en el diagnóstico de glaucoma [1-2].

Mapas de ratio de reflectancia

El glaucoma no sólo provoca el adelgazamiento de las capas de la retina interna, sino que también reduce la amplitud de la señal reflejada desde estas capas. Por lo tanto, los mapas de reflectancia de la retina interna son también de interés. Preferiblemente, la variación de reflectancia debida a factores extrínsecos a la retina (enfoques pobres, opacidad de los medios) se elimina tomando el ratio de la media de la señal dentro de la capa retiniana interna y dividiéndolo por la media de la señal a partir de una capa de referencia. La capa de referencia podría ser el segmento interior y el segmento exterior del fotorreceptor brillante y su unión (IS-OS), el epitelio retiniano del pigmento (RPE), la coriocapilaris, o alguna combinación de los mismos. La combinación de IS-OS y RPE se denomina complejo de la retina externo (ORC). Las señales reflejadas desde estas capas podrían resumirse o promediarse para proporcionar información de diagnóstico. Se denominan mapa de suma de relación de reflectancia (Figura 10) y mapas de promedio de ratio de reflectancia, respectivamente. Se prefiere el mapa de desviación fraccional del ratio de la suma de reflectancia.

Mapas peripapilares

El mapa de la NFL o grosor de la retina alrededor de la cabeza del nervio óptico (peripapilar) también proporciona información para el diagnóstico del glaucoma. También se pueden utilizar los mapas de ratio de reflectancia peripapilar de la NFL. Se podrían aplicar todos los parámetros de patrones descritos en la presente invención. En el sistema RTVue OCT, el mapa de grosor de la NFL (**Figura 11**) se mide utilizando preferentemente el patrón de escaneo de 4 mm (ONH4) de la Cabeza del Nervio Óptico.

4. Determinación del diagnóstico

En la cuarta etapa, se determina un diagnóstico basándose en el parámetro de diagnóstico computarizado. En esta etapa, se puede emplear beneficiosamente la comparación con otros datos de referencia. En una realización ejemplar, se realizó un análisis de correlación cruzada para diferenciar entre diferentes tipos de neuropatías ópticas.

Patrón de correlación cruzada para diferenciar entre distintos tipos de neuropatía óptica

Los diferentes tipos de enfermedades del nervio óptico provocan diferentes patrones de adelgazamiento de GCC. El glaucoma evita relativamente el área centrocecal y tiene predominio superior o inferior variable (generalmente inferior). La neuropatía óptica isquémica anterior (AION) generalmente afecta ya sea a la mitad superior (en la mayoría de los casos) o a la mitad inferior de la mácula. La neuritis óptica está a menudo relacionada con la esclerosis múltiple (MS). Produce una pérdida difusa. Preferiblemente se utiliza la comparación de patrones utilizando una relación cruzada para distinguir entre estos tipos de neuropatía óptica.

El análisis podría realizarse utilizando mapas de D, FD o PD. Preferiblemente se utiliza el mapa de PD. Los mapas característicos para los siguientes tipos de neuropatías ópticas (**Figura 8**) se han recopilado mediante un promedio de los mapas de los ojos dentro de cada categoría de enfermedad.

1. Glaucoma Inferior (IG): mapa promedio de glaucoma perimétrico con valor SID > media + 1 SD de lo normal.
2. Glaucoma Uniforme (EG): mapa promedio de glaucoma perimétrico con valor SID de ± 1 SD de lo normal.
3. Glaucoma Superior (SG): mapa promedio de glaucoma perimétrico con valor SID < media - 1 SD de lo normal.
4. Neuritis óptica (ON): mapa promedio de casos de neuritis óptica.
5. AION Superior (SA): mapa promedio de ojos AION con SID < normal.
6. AION Inferior (IA): mapa promedio de ojos AION con SID > normal.

También se pueden derivar mapas característicos para otros tipos de neuropatía óptica de manera similar. Por ejemplo la neuropatía óptica tóxica, metabólica y nutricional debe producir una pérdida de GCC central o centrocecal.

El valor del patrón de correlación cruzada (PCC) se calcula por correlación cruzada del mapa que está siendo sometido a prueba con los mapas característicos de todas las neuropatías ópticas caracterizadas. A continuación se selecciona un diagnóstico basado en el valor de PCC más alto. El PCC puede definirse a partir de uno de los mapas, como por ejemplo el mapa de desviación de fracción, el mapa de patrón de desviación y el mapa de desviación. Por ejemplo, PD-PCC se puede definir como:

$$PCC = \int_A (PD * CPD) / \left[\left(\int_A PD * PD \, dx \, dy \right)^{1/2} \left(\int_A CPD * CPD \, dx \, dy \right)^{1/2} \right]$$

donde A es el área del mapa, PD es la desviación patrón del ojo que se está probando, CPD es la desviación patrón característica de la enfermedad considerada, x es la dimensión horizontal del mapa, e y es la dimensión vertical del mapa. Utilizando el mapa de FD y D, podemos crear unos parámetros similares llamados FD-PCC y D-PCC. Para un mapa de GCC, preferimos utilizar el mapa de desviación de fracción para calcular el PCC para el análisis del glaucoma. Para el mapa peripapilar de la NFL, preferimos utilizar el mapa de desviación para calcular el PCC para el análisis del glaucoma.

Comparación de la Capacidad de Diagnóstico

Para evaluar la capacidad de diagnóstico de los parámetros derivados de GCC, utilizamos el área bajo la curva característica que opera bajo el receptor (AROC), que resume la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico sobre el intervalo total de los umbrales de diagnóstico aplicables. Los datos fueron los de los AIGS que utilizan el subconjunto de sujetos con glaucoma normal y perimetral que se habían sometido a pruebas, tanto pruebas RTVue como Stratus. La Tabla 1 muestra que muchos parámetros derivados de GCC son superiores a la media de grosor de la retina. Un análisis de patrón más sofisticado es superior al promedio simple. El mejor rendimiento se obtuvo con PD_FLV. La capacidad de diagnóstico casi equivalente también se obtuvo a partir de mapas de FLV calculados a partir de cualquier mapa de desviación o de desviación fraccionaria.

Se proporciona el siguiente ejemplo específico para ilustrar adicionalmente la presente invención.

EJEMPLO: Detección de Pérdida de Células Ganglionares Maculares en Glaucoma

Métodos

1. Estudio Clínico

Se incluyeron los participantes en el Estudio de Imagen Avanzada para el Glaucoma (AIGS) prospectivo entre los periodos de 2003 y 2007. Estos participantes fueron clasificados en cuatro grupos: normal (N), glaucoma perimétrico (PG), sospechosos de glaucoma (GS) y glaucoma pre-perimétrico (PPG). Solamente se utilizaron los datos de la visita inicial. El grupo GS no se utilizó en este estudio porque el estado del glaucoma de los miembros era indeterminado. Utilizamos solamente los datos de los centros de AIGS que emplearon FD-OCT durante el período de estudio. Los criterios de elegibilidad para los tres grupos analizados se describen brevemente a continuación.

Los participantes del grupo N tenían una presión intraocular (IOP) de menos de 21 mm Hg para ambos ojos, un campo visual Humphrey SITA 24-2 (VF) normal [desviación media (MD) y la desviación estándar de patrón (PSD) dentro del 95% de los límites de la referencia normal y una prueba de hemis campo de glaucoma (GHT) dentro de los límites del 97%], un grosor corneal central $\geq 500 \mu\text{m}$, una cabeza del nervio óptico de aspecto normal, una capa de fibras nerviosas normal, un ángulo de la cámara anterior abierto, y ningún historial de uso crónico de corticosteroides oculares o sistémicos.

Los participantes del grupo PG tenían al menos un ojo que cumplía los siguientes criterios: pérdida de VF glaucomatosa (anormal) [PSD ($P < 0,05$) o GHT ($P < 1\%$) fuera de los límites normales en un patrón consistente en ambas calificaciones de VF] y cambios en la cabeza óptica del nervio (CNO) como adelgazamiento difuso o localizado del borde, hemorragia (astilla) de disco, relación copa / disco vertical superior al otro ojo $\geq 0,2$, hendidura en el borde, o documentación fotográfica previa de la excavación progresiva del disco, adelgazamiento progresivo del borde neurorretiniano o defectos de NFL visibles en la biomicroscopía con lámpara de hendidura, o pérdida progresiva de NFL.

Los participantes del grupo PPG tenían los mismos criterios para el cambio de ONH que se definen en el grupo PG. Pero el VF de los ojos de los participantes PPG no cumplía los criterios de elegibilidad para el grupo PG.

Los criterios de exclusión para todos los grupos en los AIGS son: agudeza visual mejor corregida peor de 20/40; edad <40 o >79 años; error refractivo equivalente esférico > 3.00 D o <-7.00 D; retinopatía diabética u otras enfermedades que podrían causar la pérdida del campo visual o anomalías de los discos ópticos; o cirugía intraocular anterior que no sea una extracción de cataratas sin complicaciones con implantación de IOL en la cámara posterior.

La investigación se llevó a cabo de conformidad con la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes después de haberse debatido los objetivos del estudio y las consecuencias de la participación. La junta de revisión institucional de cada institución involucrada en el estudio aprobó el protocolo de investigación. Se puede encontrar una descripción más detallada del Protocolo de estudio AIG en el Manual de Procedimiento AIGS (el manual está disponible para su descarga desde el sitio web de AIG Study, cuyo contenido se incorpora aquí como referencia).

2. Tomografía de coherencia óptica de dominio Fourier

Los pacientes fueron escaneados utilizando el sistema RTVue FD-OCT (Optovue, Inc. Fremont, Calif.), que adquiere 26,000 tomografías axiales (a-scan) por segundo y tiene una resolución de 5 μm de profundidad (media-máxima de ancho completo). En comparación, el sistema Stratus TD-OCT estándar (Carl Zeiss Meditec, Dublín, Calif.) adquiere 400 a-scan por segundo y tiene una resolución de 10 μm . Aprovechando la velocidad más alta de la FD-OCT, ideamos escaneos tridimensionales de la región macular llamados escaneos de 7 mm del mapa macular (MM7) que toman muestras de la mácula uniformemente en un área cuadrada de 7 mm (**Figura 1**). El centro del protocolo MM7 se desplaza 0.75 mm temporalmente para mejorar la toma de muestras de la periferia temporal. El patrón MM7 consta de 14,928 a-scans de una línea horizontal y 15 líneas verticales con intervalos de 0.5 mm. El tiempo de ciclo para el patrón MM7 es de 0.6 segundos. Se adquirieron tres escaneos MM7 en la visita inicial de cada participante de AIGS. Los datos brutos fueron exportados para su posterior proceso de imágenes.

3. Proceso de Imágenes

Desarrollamos software automatizado para mapear mGCCT. En primer lugar, las 15 imágenes de la sección transversal de la OCT vertical (ver **Figura 2** para una imagen transversal ejemplar) fueron alineadas a la imagen horizontal de correlación cruzada para construir una imagen de conjunto en tres dimensiones (3D) registrada. Las imágenes fueron suavizadas con una combinación de filtro de mediana y de filtro de Gauss a una resolución más baja para suprimir el ruido de fondos y las manchas. A continuación, fueron re-muestreados a una menor definición para acelerar el cálculo. Los pasos siguientes utilizaron imágenes en diversas resoluciones y definiciones seleccionadas para optimizar la robustez y velocidad de proceso. La banda del complejo del epitelio pigmentario fotorreceptor (PPC), que incluye las bandas brillantes de la unión del segmento interior y el segmento exterior de los fotorreceptores (IS / OS) y el epitelio pigmentario de la retina, se detectó como el segundo (contando desde el lado interior) pico máximo en una imagen de baja resolución. A continuación, la unión IS / OS fue detectada como el primer pico de intensidad máxima en el PPC. Pequeñas partes de la PPC tenían una señal baja debido a la sombra de los vasos sanguíneos superiores; estos a-scans sombreados fueron reemplazados por los a-scan adyacentes para evitar la interrupción de la detección de límites. Las imágenes fueron alineadas en la unión IS / OS para facilitar el suavizado lateral. La membrana de limitación interna (ILM) fue identificada como el primer pico de gradiente positivo de cada a-scan. Se utilizan la restricción adyacente y un modelo de conocimiento para distinguir el pico ILM del ruido espurio o la cara vítrea individual. A continuación, se identificó el límite exterior de la capa plexiforme interna (IPL). Para mejorar la robustez de la detección de límites, se aplicó un procedimiento de refinamiento progresivo. El procedimiento se inicia con la detección de límite en un conjunto de datos 3D de resolución baja (filtrada a paso muy bajo) y luego refina progresivamente el límite en datos de resolución cada vez más alta. El grosor del GCC se midió desde la ILM hasta el límite exterior de la IPL. El grosor de la retina se midió desde la ILM hasta la unión de IS / OS. Los mapas de mGCCT y mRT se calcularon por interpolación de los perfiles de grosor de las 16 imágenes de corte transversal de OCT en el conjunto de datos MM7 3D. La posición de la depresión foveal se identificó en el mapa mRT y se utilizó para volver a centrar la posición vertical de los mapas. Los mapas fueron recortados para eliminar las zonas periféricas, donde la segmentación era menos fiable. Las áreas restantes son las que se encuentran dentro de un círculo de 7 mm de diámetro y dentro de 3 mm de la línea horizontal central. Para el mapa de mGCCT, también se excluyó el área dentro de 0.5 mm del centro foveal (círculo de diámetro 1 mm) debido a que el GCC es demasiado delgado para ser medido con fiabilidad.

4. Derivación de Parámetros de Diagnóstico

La **Figura 12** muestra un conjunto de mapas para el caso del glaucoma perimétrico (PG). Hemos calculado varios parámetros de diagnóstico de glaucoma basados en el mapa de mGCCT (**Figura 12A**). El más simple es el grosor medio general (mGCCT-AVG). Como el glaucoma tiende a producir un daño

más inferior, también calculamos la diferencia entre las medias de los hemisferios superior e inferior (mGCCT-SID).

Para extraer todavía más información de diagnóstico a partir del mapa de mGCCT, hemos desarrollado métodos de análisis del patrón de pérdida de mGCCT. Para ello, hemos calculado mapas de pérdida de mGCCT: el mapa de desviación fraccional (FD) y el mapa de desviación del patrón (PD). En primer lugar se promediaron los mapas del GCC de todos los ojos normales, punto por punto, para crear un mapa de referencia normal. El mapa de FD (**Figura 12B**) es el mapa de mGCCT que está en consideración menos el mapa normal de referencia dividido por el mapa de referencia normal. El mapa patrón es el mapa de grosor de GCC normalizado (dividido) por su propia media global. El mapa de desviación del patrón (PD) (**Figura 12C**) es el mapa del patrón considerado menos el patrón de referencia normal. El mapa de FD muestra el porcentaje de pérdida de GCC. El mapa de PD muestra cómo el patrón mGCCT difiere de lo normal.

A continuación se calcularon tres parámetros de diagnóstico basados en patrones a partir de los dos mapas derivados. El volumen de pérdida focal (FLV) es la suma de FD en la región donde hay pérdida focal significativa. La pérdida focal significativa se define como FD más de 1.65 desviaciones estándar (SD) por debajo de la media normal (por debajo del quinto percentil de la distribución normal). El volumen de pérdida global (GLV) es la suma de FD en las zonas donde la FD es negativa. El coeficiente de variación de patrón (PCV) es la raíz cuadrada media del mapa de PD.

El proceso de imágenes y los cálculos de los parámetros de diagnóstico se programaron en MATLAB 7.0.

5. Tomografía de Coherencia Óptica de Dominio Temporal

Todos los participantes también fueron escaneados por Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc, Dublín, Calif.), utilizando el escaneo rápido de la capa de fibras nerviosas de la retina estándar (CFNR) y el escaneo rápido del mapa de grosor macular. Los promedios globales de cpNFLT y mRT se calcularon utilizando el software estándar Stratus 4.0.

6. Análisis estadístico

Se analizaron los dos ojos de cada participante. La correlación entre los ojos se contabilizó en las pruebas estadísticas mediante el uso de un planteamiento de ecuación de estimación generalizada (GEE) o modelo lineal mixto.

Se utilizaron la correlación intraclase, la SD agrupada, y el coeficiente de variación (CV) para evaluar la reproducibilidad de los parámetros de diagnóstico. Estos índices se calculan a partir de los modelos lineales mixtos en los que se utilizaron los componentes de la varianza de sujetos y de los ojos para dar cuenta de las mediciones repetidas y de la correlación inter-ojo, respectivamente.

Se utilizó la curva del área bajo la característica de funcionamiento del receptor (AROC) para comparar la capacidad de diagnóstico. Para tener en cuenta la correlación entre los ojos, la AROC se calcula en base a la fórmula de Obuchowski, que extendió el método no paramétrico de DeLong et al. tal como se aplica a los datos agrupados. El mismo método se ha utilizado en estudios previos en oftalmología para gestionar la correlación entre ojos.

Para ajustar el desequilibrio de edad entre los grupos N, PG y PPG, se utilizó un modelo de regresión logística GEE con la edad y el parámetro de diagnóstico en covariables para generar el AROC. Este método de compensación del desequilibrio de edad se ha utilizado en un estudio de oftalmología anterior.

Para comparar las medias se utilizó la prueba t para los parámetros que siguió una distribución normal. Se encontraron varios parámetros de diagnóstico para seguir la distribución de probabilidad Gamma (una distribución no normal). Los promedios de estos parámetros se compararon mediante la prueba de Wald con modelos lineales generalizados para la distribución Gamma apropiada. Se utilizó un ajuste de GEE para la correlación entre el ojo para las pruebas. Las pruebas se realizaron en forma unilateral, dado que tenemos la hipótesis de que los promedios en los grupos de enfermos son más bajos que en el grupo normal.

Los cálculos de AROC fueron introducidos en el software MATLAB 7.0 y el resto de cálculos estadísticos se realizaron con el programa SAS 9.1. El nivel alfa crítico de significación estadística se fijó en 0,05.

Resultados

Un total de 180 participantes (328 ojos) fueron identificados con escaneos RTVue FD-OCT MM7 y escaneos Stratus TD-OCT disponibles válidos a partir de la base de datos central de AIG. Quince ojos de 14 participantes fueron excluidos debido a la segmentación visiblemente inexacta para las tres

exploraciones MM7 repetidas. Se analizaron los restantes 313 ojos elegibles de 179 participantes. La información demográfica y clínica para cada grupo se resume en la **Tabla 1**. Los participantes de glaucoma pre-perimetral y los participantes de PG eran de mayor edad que los participantes N ($P < 0.0001$). El desequilibrio de edad fue gestionado adecuadamente en los análisis posteriores, tal como se indica en la sección de métodos. Había más caucásicos en el grupo N en comparación con el grupo PG. Sin embargo, no hubo diferencia significativa entre los grupos raciales en términos de los parámetros de diagnóstico medios en el grupo N. Como era de esperar en la clasificación del estado del ojo, los ojos de N tuvieron un mejor desempeño en las pruebas de FV que los ojos de PPG y PG en términos de las mediciones de MD y PSD. Los ojos N tenían una menor presión intraocular y un grosor corneal central (CCT) más grueso que los ojos de PPG y PG. La diferencia es significativa en la IOP de los ojos PPG y en la CCT de los ojos de PG.

Para clasificar los ojos de PG en diferentes etapas de glaucoma basándose en la MD, 79 ojos (70.5%) tenían principios de glaucoma ($MD \geq -6.0$ dB), 25 ojos (22.3%) tenían glaucoma moderado (MD entre -6.01 — -12.0 dB), y 8 ojos (7.1%) tenían glaucoma avanzado ($MD < -12$ dB).

La **Tabla 2** resume las estadísticas de distribución de cada parámetro de diagnóstico por grupo. Todos los parámetros fueron significativamente peores en los grupos de PPG y PG en comparación con el grupo N ($P < 0.001$). Dado que SID, PCV, FLV y GLV tenían distribuciones no normales (distribuciones Gamma), estos parámetros se compararon mediante la prueba de Wald tal como se describe en la sección de métodos.

El patrón característico de la pérdida de mGCCT en el glaucoma es bi-arqueado, con un mayor defecto inferior (**Figura 13**).

La repetibilidad se evaluó mediante tres mediciones: ICC, SD agrupada y CV de mediciones repetidas (**Tabla 3**) tomadas en la misma sesión. La repetibilidad en los grupos de PPG y PG es importante porque proporciona una indicación de lo bien que un parámetro puede realizar un seguimiento de la progresión a través de las etapas de la enfermedad. En general, los promedios de FD-OCT, mGCCT y mRT y el GLV tuvieron una excelente repetibilidad ($ICC = 0.99$ y $CV < 1.3\%$ en los grupos de PG y PPG). Aunque los promedios de TD-OCT mRT y de cpNFLT también tuvieron una buena repetibilidad, no fueron tan buenos como los parámetros FD-OCT comparables.

El AROC proporciona una medición de la capacidad de diagnóstico (**Tabla 3**). El promedio de mRT medido por FD-OCT y TD-OCT tiene un AROC equivalente. Al aislar la retina interna, el mGCCT-AVG mejoró el diagnóstico de PG ($AROC = 0.90$). Esto es significativamente mejor que para el mRT ($P = 0.01$). Los parámetros basados en patrones FLV y GLV funcionaron incluso mejor en el diagnóstico de PG. El aumento fue significativo ($P = 0.01$) para GLV. Los parámetros maculares mGCCT-AVG, mGCCT-FLV, mGCCT-GLV tuvieron una capacidad de diagnóstico comparable a cpNFLT-AVG. Para el diagnóstico de PPG (en comparación con N), no encontramos ninguna ventaja para los parámetros de mGCCT sobre mRT.

El cociente de probabilidades (intervalo de confianza del 95%) de tener glaucoma por cada $10 \mu m$ de pérdida de tejido fue de 7.43 (4.13, 13.36) para mGCCT-AVG, 4.88 (2.64, 9.03) para cpNFL y 2.68 (1.96, 3.65) y 2.48 (1.83, 3.35) para FD-OCT y TD-OCT mRT, respectivamente. Tenemos en cuenta que para cada pérdida de $10 \mu m$ de tejido, la pérdida del GCCT-AVG tiene aproximadamente 1.5 veces las probabilidades de tener glaucoma que la pérdida de cpNFL-AVG.

La correlación de los hallazgos de mGCCT con disco de fotografía y VF se muestran en los casos de ejemplo de PG y PPG. En ambos casos, el mapa de mGCCT FD mostró un patrón bi-arqueado típico de pérdida. En el caso de PG, la pérdida de GCC predominantemente inferior se correlaciona bien con la pérdida del borde de disco inferior y los defectos del VF superior. En el caso del PPG, la pérdida de GCC fue focal, y la anormalidad fue recogida por los parámetros basados en el patrón, pero no el promedio.

55 Conclusión

En este Ejemplo, hemos mostrado la aplicación de parámetros de diagnóstico novedosos de acuerdo con la presente invención para buscar glaucoma en la mácula. La velocidad más rápida de FD-OCT (65x Stratus TD-OCT) permite el escaneo de alta densidad sobre una amplia región de la mácula con menos artefacto de movimiento. La resolución del dispositivo RTVue FD-OCT es también dos veces mejor que OCT de dominio temporal convencional (por ejemplo, Stratus TD-OCT). La combinación de una más alta definición (muestreo denso) y una mayor resolución mejora la precisión y robustez de la medición de mGCCT.

También descubrimos en este Ejemplo que los promedios de mGCCT medidos por RTVue FD-OCT fueron significativamente mejores en el diagnóstico de glaucoma en el grupo PG, en comparación con el promedio de mRT medido por FD-OCT o TD-OCT. Por lo tanto, el aislamiento del GCC de la retina

externa mejoró la capacidad de diagnóstico. Aunque no se pretende estar limitado por ninguna teoría o explicación particular, creemos que esto podría explicarse por el hecho de que la retina externa, que no está muy afectada por glaucoma, ocupa entre un 65% y un 70% del grosor total de la retina y, por lo tanto, podría contribuir a la variación en el grosor que disminuye la capacidad de discriminación. La capacidad de diagnóstico de mGCCT también fue mayor que la de mRT en la discriminación entre ojos PPG y N, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Esto podría explicarse por el tamaño reducido del grupo PPG, y la posibilidad de que algunos ojos en el grupo PPG puedan no tener glaucoma en realidad (los ojos PPG tuvieron un VF normal o límite).

Por otra parte, el mRT por FD-OCT o Stratus TD-OCT fue un parámetro menos sensible para la detección del glaucoma (con AROC inferiores) que el grosor de cpNFL Stratus. Otros investigadores, incluyendo Wollestein et al. [4] y Guedes et al. [5] también han reportado AROC más altos para el grosor de Stratus cpNFL en comparación con Stratus mRT para la detección del glaucoma. En el estudio actual, la FD-OCT no ofrece ninguna ventaja significativa sobre la TD-OCT para la medición del grosor macular total. A diferencia de la detección de límite para GCC, que requiere una mayor resolución y detalle proporcionados por la FD-OCT debido a la necesidad de la segmentación capa de la retina, la detección de límites para mRT se puede realizar por Stratus TD-OCT de baja resolución dado que los límites de la ILM y de la unión IS / OS están bien definidos.

Un muestreo más amplio y más afinado de las regiones maculares resultó posible por la mayor velocidad de la FD-OCT. Esto facilitó el análisis de los patrones de pérdida de GCC. Hemos diseñado varios parámetros basados en patrones que se fijan en diferentes aspectos del patrón de pérdida de GCC y que se pueden utilizar de forma complementaria. El parámetro SID fue diseñado para detectar casos en los que la pérdida de GCC es asimétrica, basado en la observación de que el glaucoma a menudo tiene una asimetría inferior dominante. Los parámetros de GLV y FLV resumen el volumen de pérdida de GCC en la mácula con diferentes niveles de especificidad. El parámetro de FLV es más específico porque sólo calcula la pérdida en las regiones donde el GCC es delgado, tanto en términos absolutos (GCCT <normal) como relativos (PD <5 percentil). El parámetro PCV se basa puramente en el mapa PD y detecta cualquier cambio en el patrón de GCCT. Hemos encontrado que FLV y GLV tuvieron mayor capacidad de diagnóstico que la media simple para el diagnóstico de PG. Esto podría explicarse por la inclusión de algunos casos en los que el ojo puede haber comenzado con un GCCT por encima de la media general; por lo tanto, fijándonos en la media general sólo se podía detectar el glaucoma en una etapa posterior. En estos casos, buscar anomalías en el patrón de GCCT podría detectar el glaucoma con anterioridad. Un caso de este tipo se presentó en la **Figura 14**, en que la media mGCCT era normal, pero los parámetros basados en patrones eran anormales. Este ojo probablemente tenía un grosor por encima del promedio de GCC antes de que desarrollase el glaucoma, ya que el GCCT a lo largo del haz maculapapular seguía siendo superior a la media (**Figura 14**). Este ojo tenía unas áreas focales en las que el mGCCT era un 30% más delgado de lo normal, lo cual fue suficiente para ser identificado como pérdida focal anormal por nuestro software. Esta área corresponde a un área en la VF en que el PD era de entre -3 y -4 dB, todavía dentro del intervalo normal de variación. Este caso ilustra la utilidad del análisis de patrón de mGCCT como un método de detección temprana para el diagnóstico de glaucoma antes de que el paciente desarrolle defectos de VF definidos. También muestra que el patrón de mGCCT podría ser un correlato útil en los casos en que los defectos de VF se encuentran en el límite. El lector debe tener en cuenta que cada milímetro en la retina corresponde a aproximadamente 3.5° en la VF. Por lo tanto el mapa MM7 mGCCT (7 mm x 6 mm) subtiende unos 11° superior e inferiormente, 10° nasalmente, y 15° temporalmente. Cubre aproximadamente la mitad del área de la norma Humphrey 24-2 VF (**Figuras 12E y 14C**), y, por supuesto, está invertido de arriba abajo con relación a la VF debido a la proyección óptica en el ojo.

En resumen, hemos demostrado un amplio patrón de escaneo macular de acuerdo con realizaciones de la presente invención que utiliza la mayor velocidad y resolución de la FD-OCT. También hemos desarrollado software de mapas de GCC, y nuevos parámetros de diagnóstico basados en patrones. Los nuevos parámetros de mGCCT fueron capaces de diferenciar glaucoma de no glaucoma con mayor sensibilidad y especificidad en comparación con los parámetros derivados del grosor total de la retina. Por su parte, la capacidad de diagnóstico de los parámetros mGCCT fue similar a los parámetros de cpNFL y pueden ser utilizados de manera complementaria. El mapa de mGCCT se puede correlacionar directamente con la parte central del mapa VF. Algunos parámetros de mGCCT fueron altamente reproducibles, y por lo tanto, resultan útiles en el seguimiento de la progresión del glaucoma.

Aunque la presente invención ha sido descrita en términos de ejemplos y realizaciones ejemplares específicos, se apreciará que las realizaciones descritas en el presente documento son para fines ilustrativos solamente y pueden realizarse varias modificaciones y alteraciones por parte de los expertos en la técnica sin apartarse del espíritu y alcance de la invención tal como se expone en las siguientes reivindicaciones.

REFERENCIAS

1. Tan O, Li G, Lu A., et al, Mapping of Macular Substructures with Optical Coherence Tomography for Glaucoma Diagnosis, Ophthalmology 2008;115(6):949-56
2. Ishikawa H, Stein D, Wollstein G, et al., Macular segmentation with optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci 2005;46:2012-7.
3. URL= <http://www.aigstudy.net/>
4. Wollstein G, Schuman JS, Price LL, et al., Optical coherence tomography (OCT) macular and peripapillary retinal nerve fiber layer measurements and automated visual fields. Am J Ophthalmol 2004;138(2):218-25.
5. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, et al., Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. Ophthalmology 2003;110(1):177-89.
6. Zeimer R, Asrani S, Zou S, et al. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. A pilot study. Ophthalmology 1998;105(2):224-31.
7. Watanabe Y, Sato M. Quasi-single shot axial-lateral parallel time domain optical coherence tomography with Hilbert transformation. Opt Express 2008;16(2):524-34.

5

Tabla 1: Características de las Poblaciones de Estudio

Parámetro/ Grupo	Normal (N)	Glaucoma Preperimétrico (PPG)	P*	Glaucoma Perimétrico (PG)	P**
# de Participantes***	65	52	-	79	-
# de Ojos	125	76	-	112	-
Edad (años)****	52.9 ±8.9	60.4±9.7	<0.0001	60.5±8.4	<0.0001
Mujeres (% total)	68%	56%	0.2	57%	0.2
Raza % de caucasianos	88%	79%	0.2	73%	0.03
MD (dB) ****	-0.1±1.0	-0.5±1.4	0.01	-4.6±4.3	<0.0001
PSD (dB) ****	1.5±0.2	1.9±1.0	0.001	5.9±4.3	<0.0001
IOP (mmHG) ****	14.7±2.5	16.4±3.3	0.004	15.1±3.5	0.3
CCT (µm) ****	561.3±36.8	560.0±32.4	0.7	542.7±35.9	0.007

10

Abreviaturas:

MD = desviación media del campo visual; PSD = desviación estándar del patrón de campo visual;

IOP = presión intraocular; CCT = grosor corneal central.

P * valores de P para comparar los grupos N y PPG

P** valores de P para comparar los grupos N y PG

15

*** Algunos participantes tienen un ojo diagnosticado como PPG y el otro ojo diagnosticado como PG.

**** Media ± desviación estándar

Tabla 2: Distribución de los Parámetros de Diagnóstico por Grupo

Parámetros de Diagnóstico	N		PPG		PG	
	Media (SD)	Intervalo	Media (SD)	Intervalo	Media (SD)	Intervalo
RTVue						
mGCCT-AVG (μM)	94.8 (7.5)	76.6,119.8	87.0 (9.3)	68.6,114.6	79.5(10.3)	53.6,99.1
mGCCT-FLV (%)	-0.7 (1.9)	-17.0,0.0001	-2.3 (2.7)	-12.5,0.0001	-6.3 (4.3)	-14.5,0.0001
mGCCT-GLV (%)	-4.3 (4.3)	-21.1,0.001	-10.2 (7.0)	-26.6,-0.1	-17.4 (9.7)	-42.1,-1.0
mGCCT-PCV	0.076 (0.036)	0.041,0.360	0.090 (0.034)	0.051,0.240	0.133 (0.046)	0.051,0.227
mGCCT-SID (μM)	3.4 (2.9)	0.02,15.8	4.2 (4.0)	0.1,21.5	7.2 (6.0)	0.1,24.9
mRT-AVG (μM)	228.5 (13.2)	203.1,261.6	218.9 (12.1)	194.9,252.3	212.4 (12.4)	180.9,237.0
Stratus						
cpNFLT-AVG(μM)	98.9 (8.3)	79.5,131.4	87.7(13.1)	60.2,114.4	77.3 (14.6)	43.5,127.5
mRT-AVG(μM)	238.3 (13.0)	208.0,264.2	229.1(14.5)	205.3,269.7	221.8 (14.7)	180.0,252.5

Abreviaturas:

- 5 SD = desviación estándar; mGCCT = grosor complejo de células ganglionares macular; AVG = Media; SID = diferencia superior-inferior; PCV = coeficiente patrón de variación; FLV = volumen de pérdida focal; GLV = volumen de pérdida global; mRT = grosor de la retina macular; cpNFLT = grosor de la capa de fibras nerviosas de circumpapilares.

10

TABLA 3: Repetibilidad de los Parámetros de Diagnóstico

Parámetros de Diagnóstico	N			PPG			PG		
	ICC	SD	CV	ICC	SD	CV	ICC	SD	CV
RTVue									
mGCCT-AVG (μM)	0.98	1.03	1.08	0.99	1.06	1.23	0.99	0.99	1.26
mGCCT-FLV (%)	0.91	0.37	-	0.96	0.59	-	0.95	1.00	-
mGCCT-GLV (%)	0.98	0.67	-	0.99	0.90	-	0.99	1.02	-
mGCCT-PCV	0.85	0.01	-	0.92	0.01	-	0.93	0.01	-
mGCCT-SID (μM)	0.94	1.12	-	0.95	1.24	-	0.97	1.60	-
mRT-AVG (μM)	0.99	1.19	0.52	0.99	1.06	0.49	0.99	1.37	0.66
Stratus									
cpNFLT-AVG (μM)	0.96	1.69	1.71	0.99	1.52	1.74	0.98	2.27	2.93
mRT-AVG (μM)	0.97	2.16	0.90	0.93	3.66	1.60	0.96	3.07	1.38

Abreviaturas:

ICC = correlación intraclase; CV = coeficiente de variación; las abreviaturas de los parámetros de diagnóstico son los mismos que en la Tabla 2.

15

Tabla 4: Capacidad de Diagnóstico de los Parámetros

	AROC(SE)	AROC(SE)
Parámetros de Diagnóstico	N vs PG	N vs PPG
RTVue		
mGCCT-AVG (μM)	0.90 (0.02)	0.78 (0.05)
mGCCT-FLV (%)	0.92 (0.02)	0.73 (0.05)
mGCCT-GLV (%)	0.91 (0.02)	0.79 (0.04)
mGCCT-PCV	0.90 (0.02)	0.72 (0.05)
mGCCT-SID (μM)	0.80 (0.04)	-*
mRT-AVG (μM)	0.84 (0.03)	0.76 (0.05)
Stratus		
cpNFLT-AVG (μM)	0.92 (0.02)	0.80 (0.05)
mRT-AVG (μM)	0.84 (0.03)	0.76 (0.05)

Abreviaturas:

- 5 AROC = área bajo la curva de funcionamiento del receptor; SE = error estándar; las abreviaturas de los parámetros de diagnóstico son las mismas que en la Tabla 2.

* La AROC no se generó porque mGCCT-SID no fue significativo en el modelo de regresión logística de ecuación de estimación generalizada (valor $P = 0.11$)

Reivindicaciones

- 5 1. Un método para calcular parámetros de diagnóstico utilizable para ayudar en la determinación del diagnóstico de neuropatía óptica en un sujeto, en que dichos parámetros de diagnóstico se seleccionan entre volumen de pérdida focal (FLV), volumen de pérdida global (GLV) o ambos, en que dicho método comprende:
 - 10 (1) generar un mapa inicial seleccionado entre el grupo que consiste en un mapa macular centrado en la fovea y un mapa peripapilar centrado en la cabeza del nervio óptico utilizando una tomografía de coherencia óptica (OCT), en el que dicho mapa inicial consiste en un patrón de escaneo de trama o de rejilla, y en que dicho mapa macular cubre un área de al menos aproximadamente 6 mm x 6 mm, y dicho mapa peripapilar cubre un área de al menos aproximadamente 4 mm x 4 mm;
 - 15 (2) construir de un mapa de grosor del complejo de células ganglionares basado en dicho mapa inicial;
caracterizado porque el método también comprende las fases de
 - (3) calcular un mapa derivado del mapa de dicho grosor del complejo de células ganglionares;
 - 20 (4) aplicar un método de análisis de patrón que es un método estadístico para dicho mapa derivado para detectar áreas anormales, en que dicho método estadístico comprende una comparación de desviación estándar de una comparación punto por punto en la cual se identifica como anormal un punto de datos que tiene un valor porcentual predeterminado por encima o por debajo de lo normal, en que dicho valor porcentual predeterminado se selecciona a partir de un intervalo de entre aproximadamente un 0.5% a aproximadamente un 5%; y
 - 25 (5) calcular un valor para uno o más parámetro(s) de diagnóstico basado(s) en el análisis del mapa derivado; en que dicho(s) parámetro(s) de diagnóstico incluye(n) al menos uno seleccionado entre el volumen de pérdida focal (FLV), el volumen de pérdida global (GLV), el volumen de pérdida focal de desviación fraccional (FD_FLV) y el volumen de pérdida focal de desviación de patrón (PD_FLV) de la pérdida de tejido retinal.
- 30 2. El método de la Reivindicación 1, en que dicha OCT es una seleccionada entre tomografía de coherencia óptica de dominio Fourier (FD-OCT) o tomografía de coherencia óptica de dominio temporal (TD-OCT).
3. El método de la Reivindicación 1, en que dicho patrón de escaneo es un mapa macular de 7mm (MM7).
4. El método de la Reivindicación 1, en que la fase de construir un mapa del grosor del complejo de células ganglionares comprende interpolar entre las líneas de escaneo del mapa inicial para formar un modelo tridimensional de la zona escaneada.
- 35 5. El método de la Reivindicación 1, en que el mapa derivado es uno seleccionado entre un mapa de desviación (D), un mapa de desviación fraccionada (FD), o un mapa de desviación de patrón (PD)
6. El método de la Reivindicación 1, en el que dicho valor de porcentaje predeterminado es de aproximadamente un 5 por ciento.

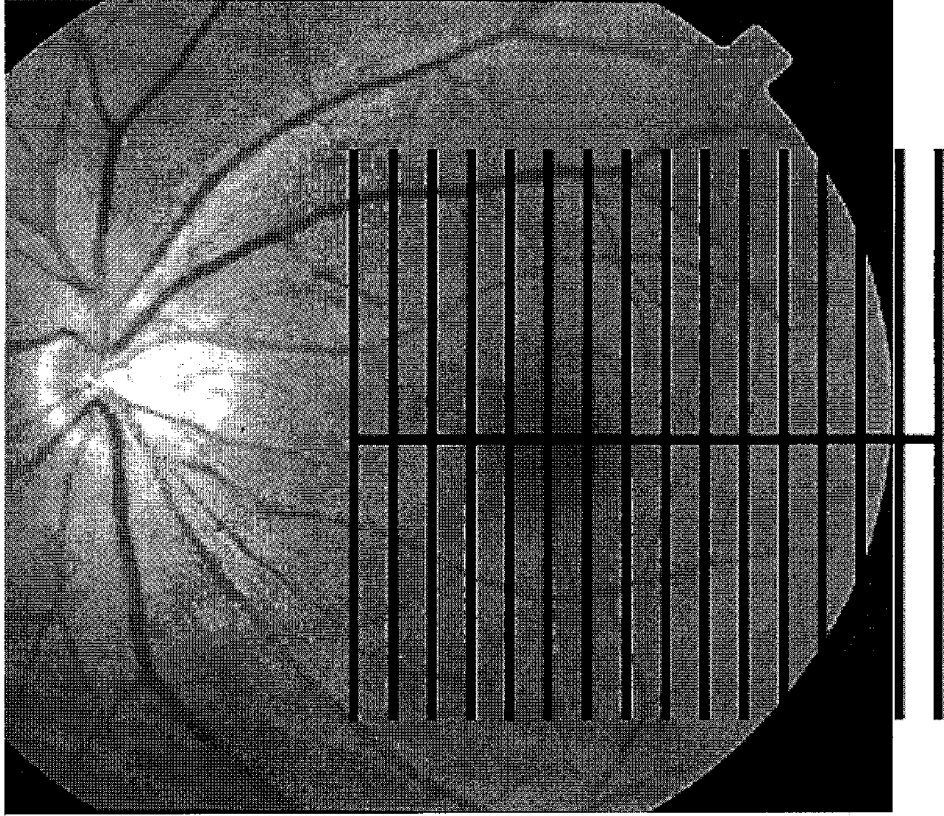


Figura 1

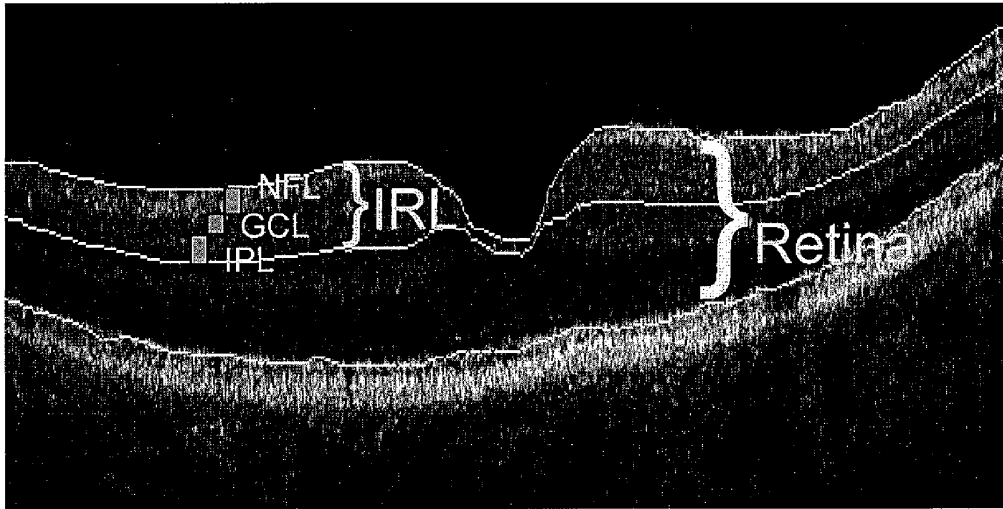


Figura 2

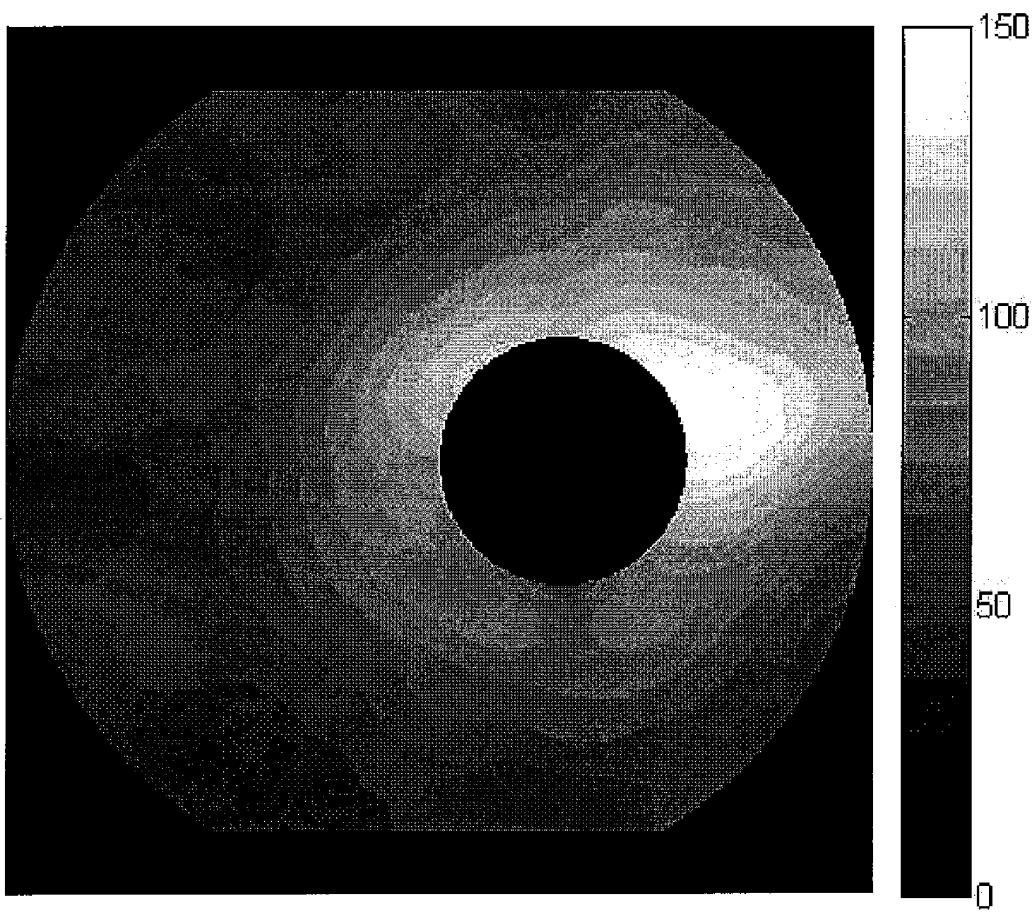


Figura 3

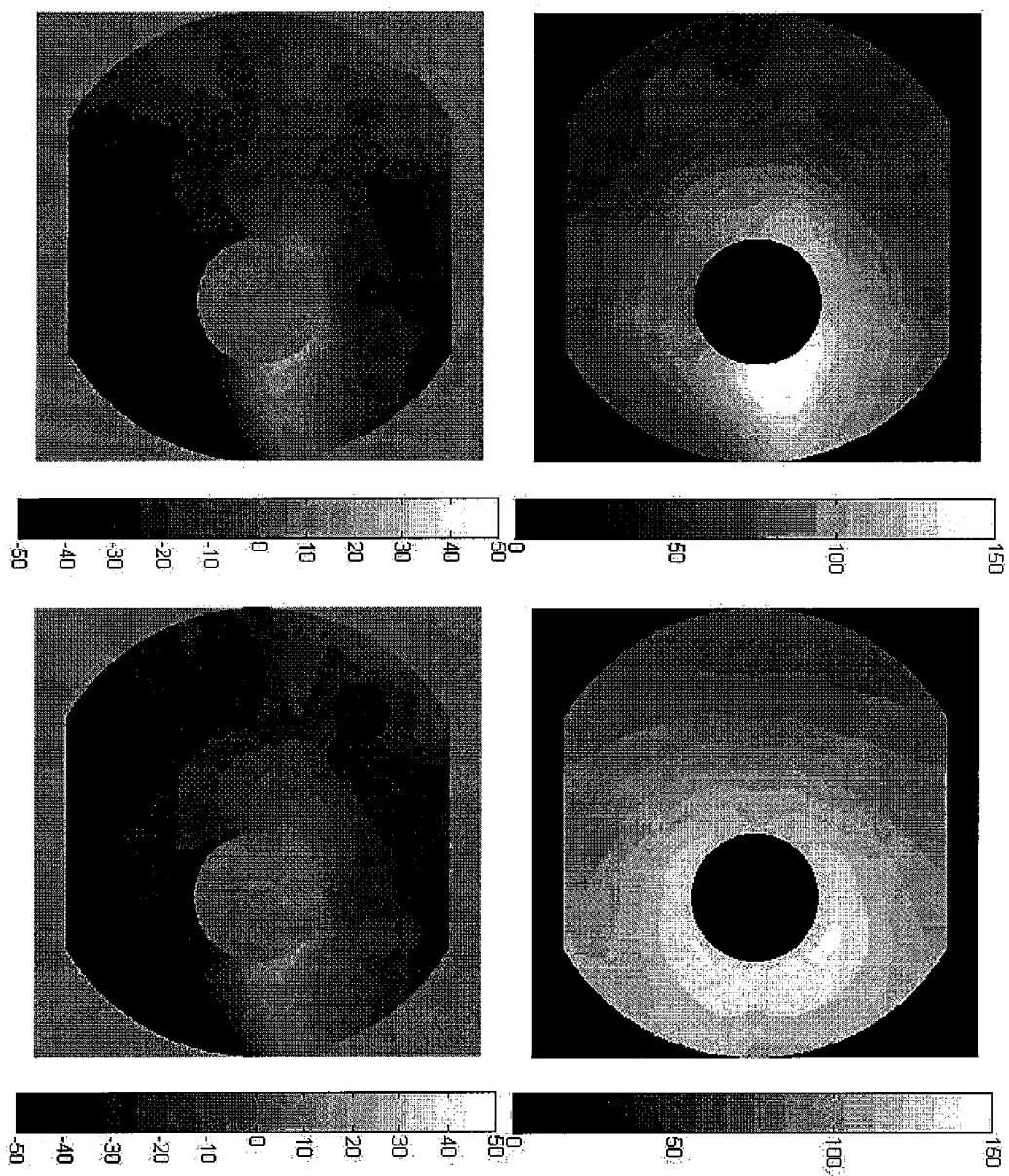


Figura 4

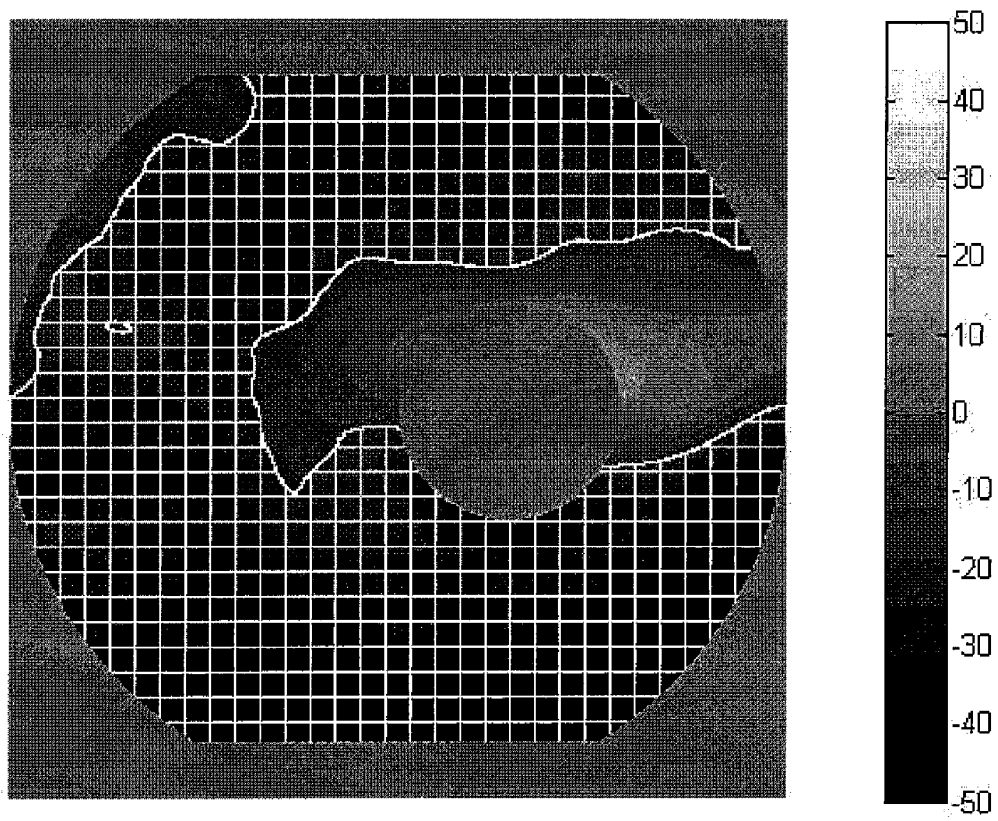


Figura 5

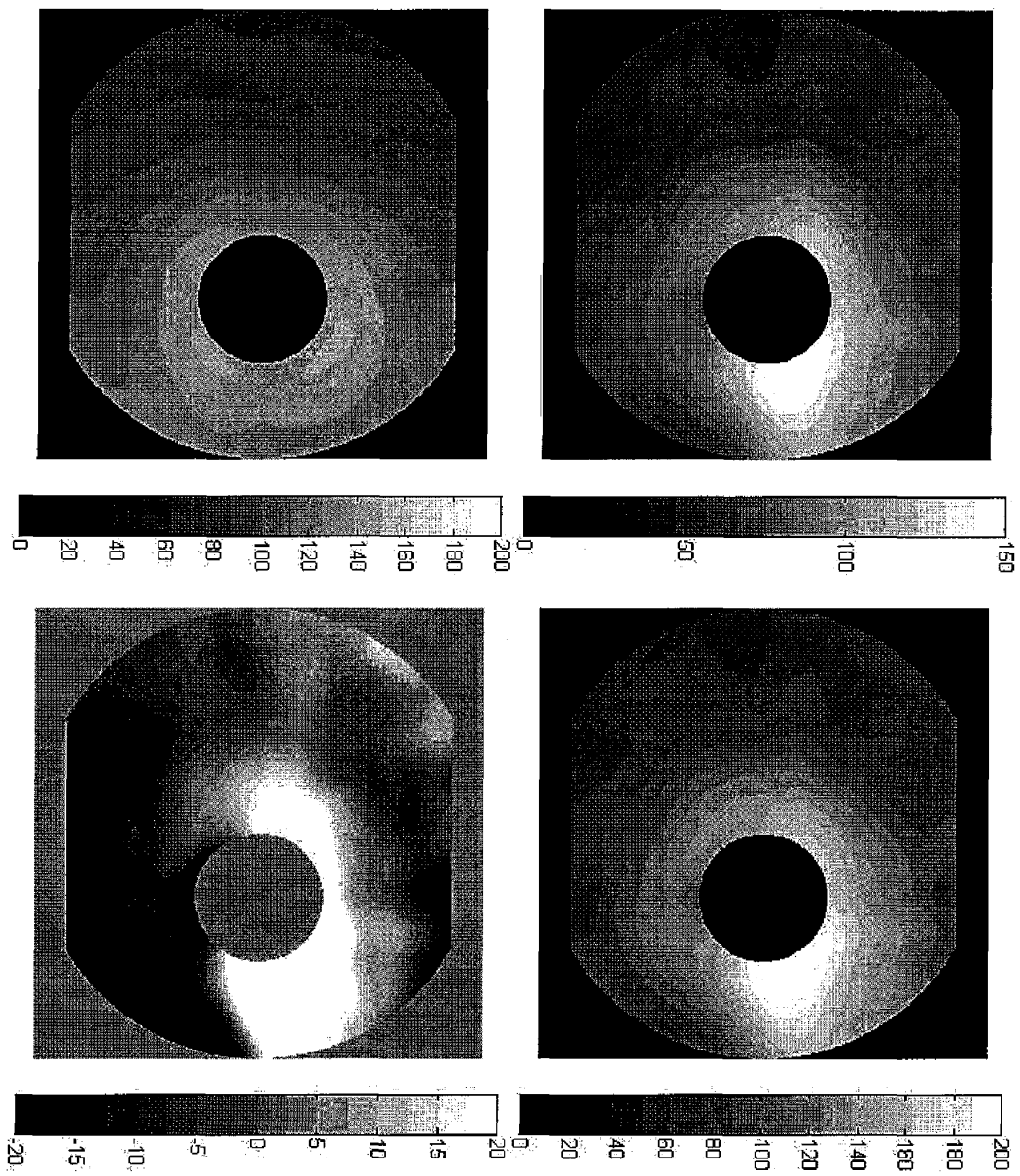


Figura 6

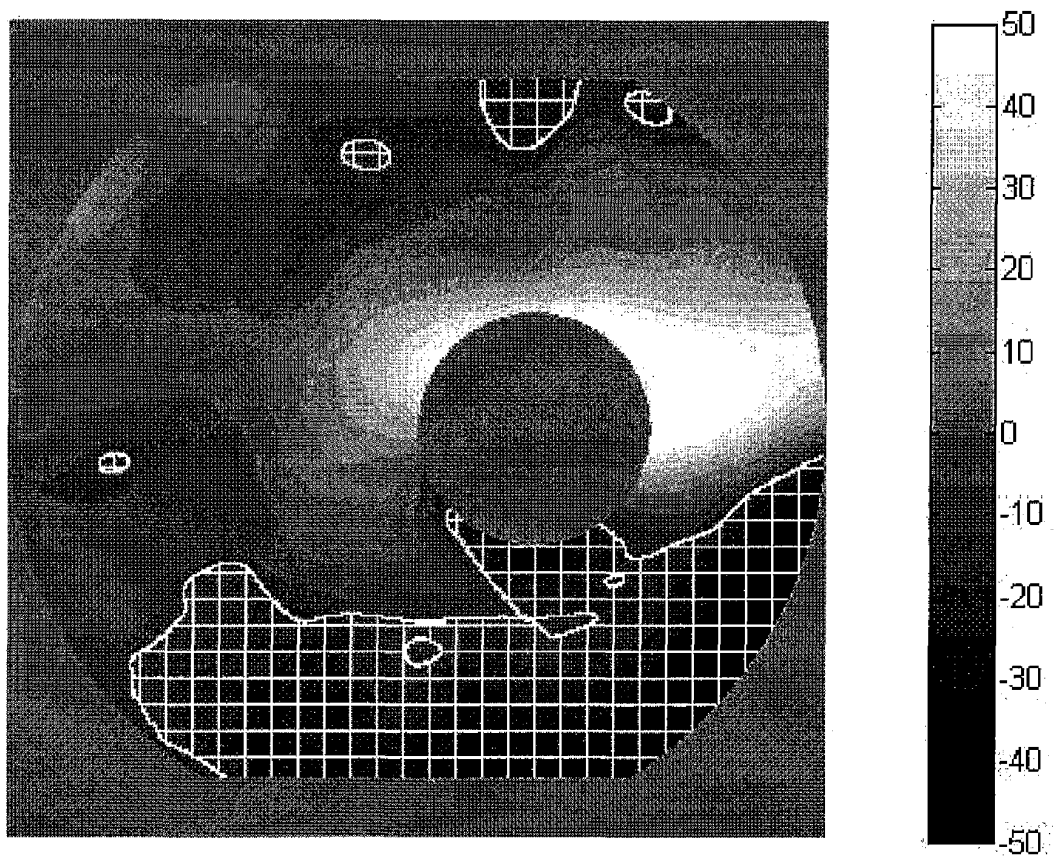


Figura 7

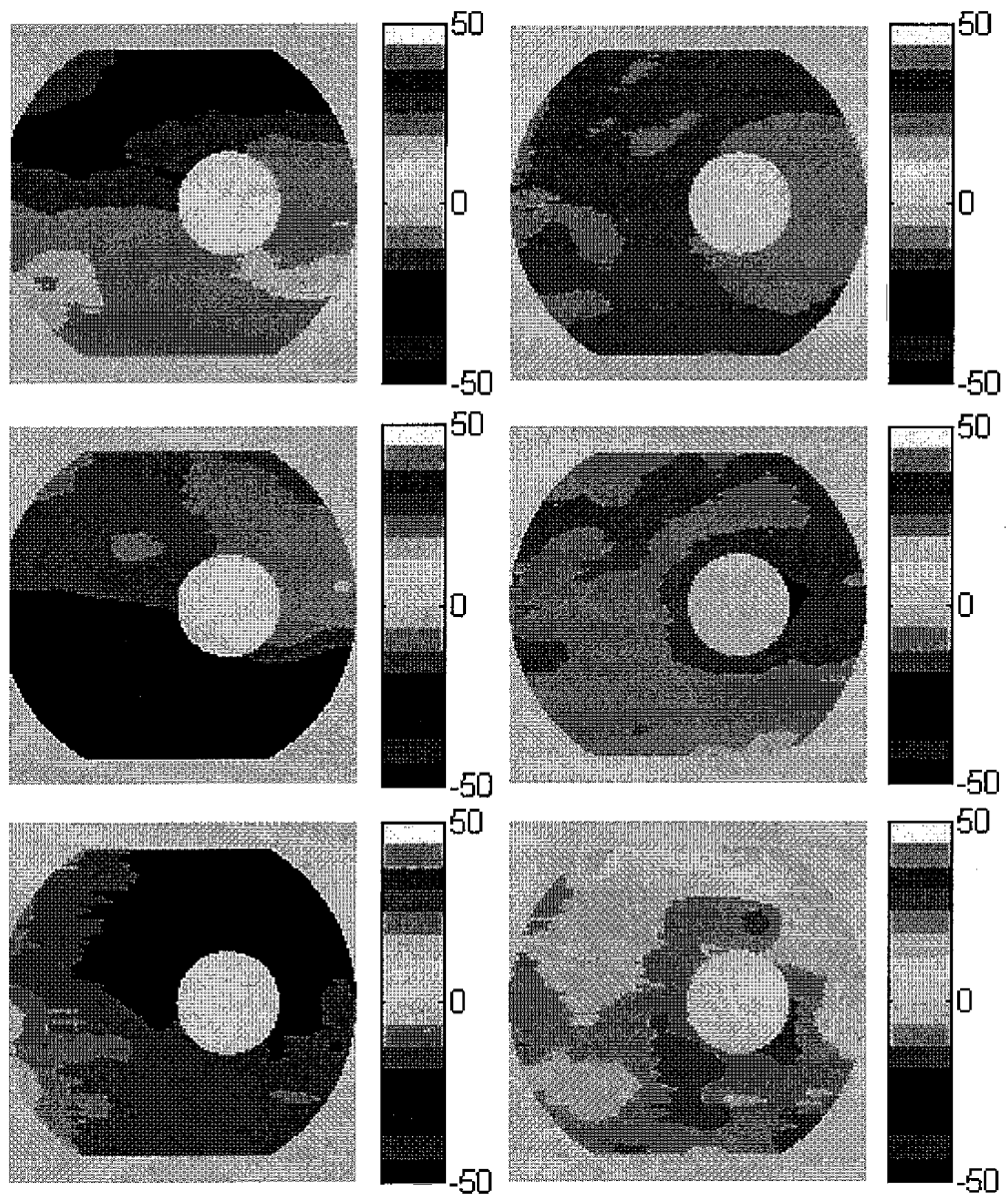


Figura 8

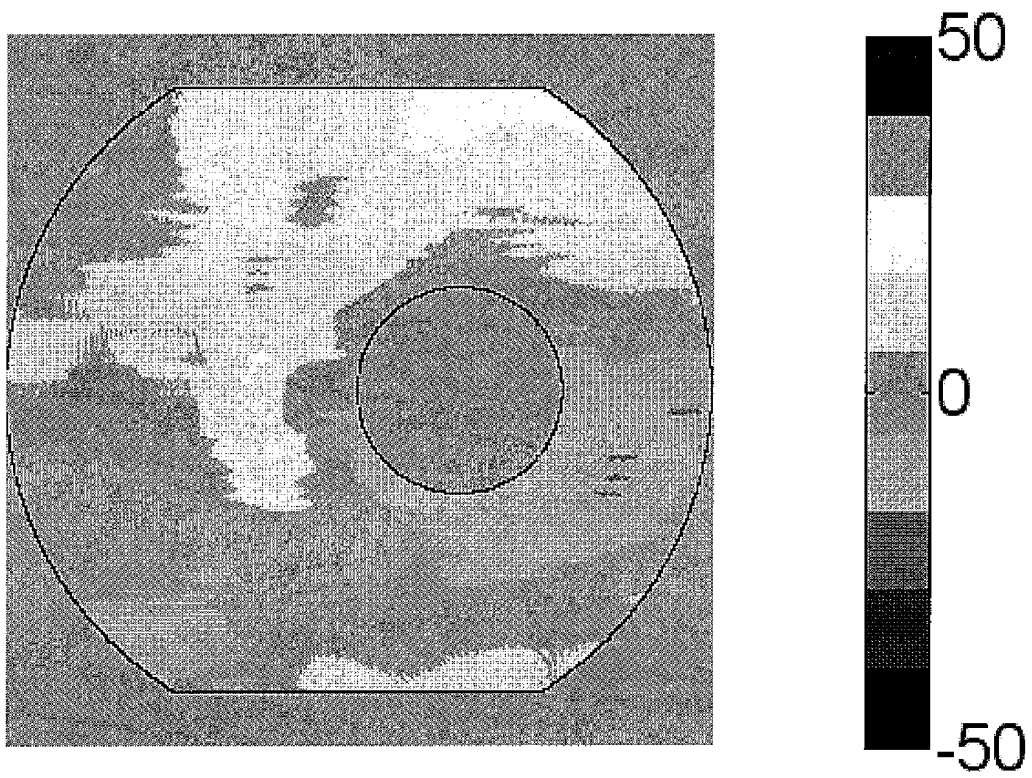


Figura 9

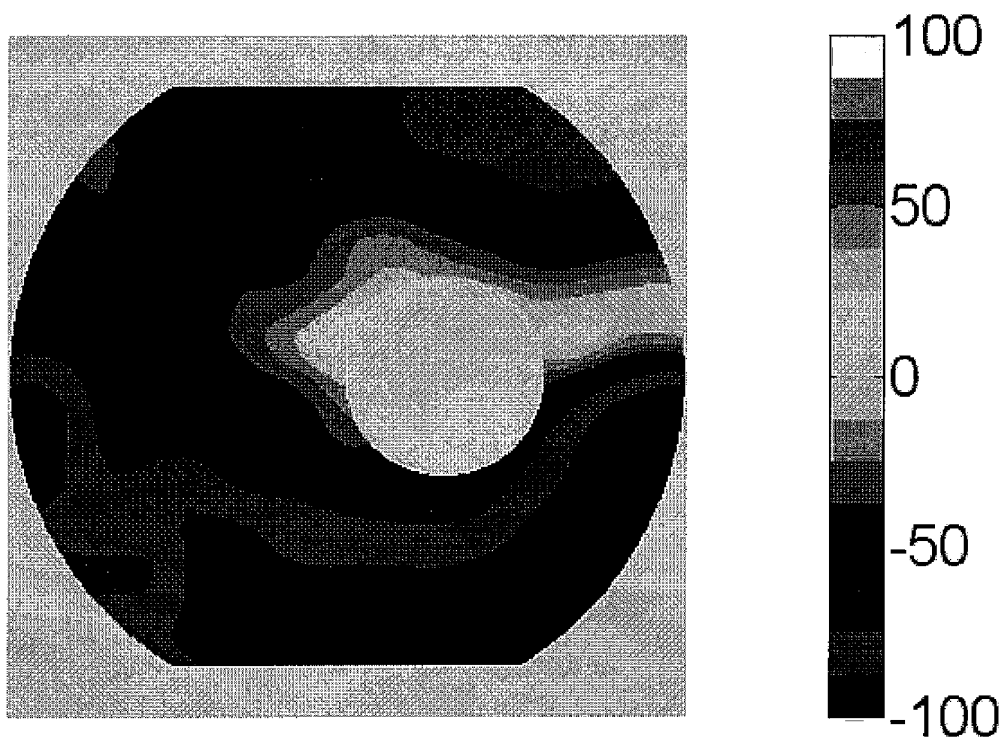


Figura 10

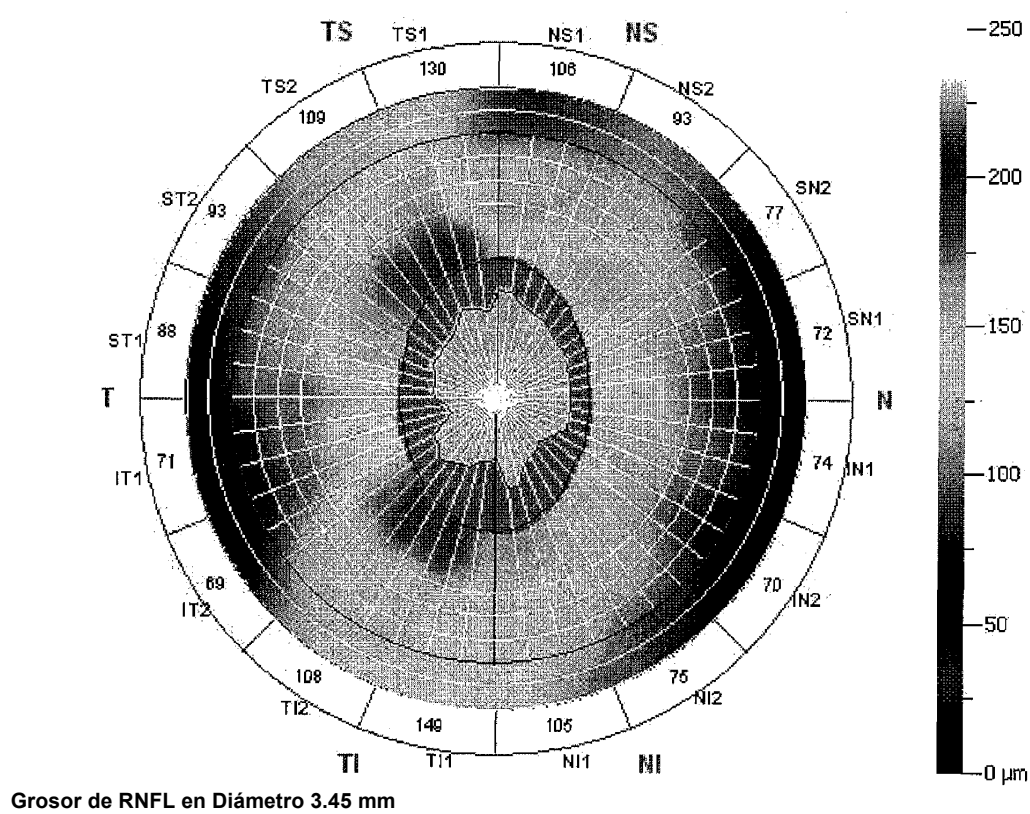


Figura 11

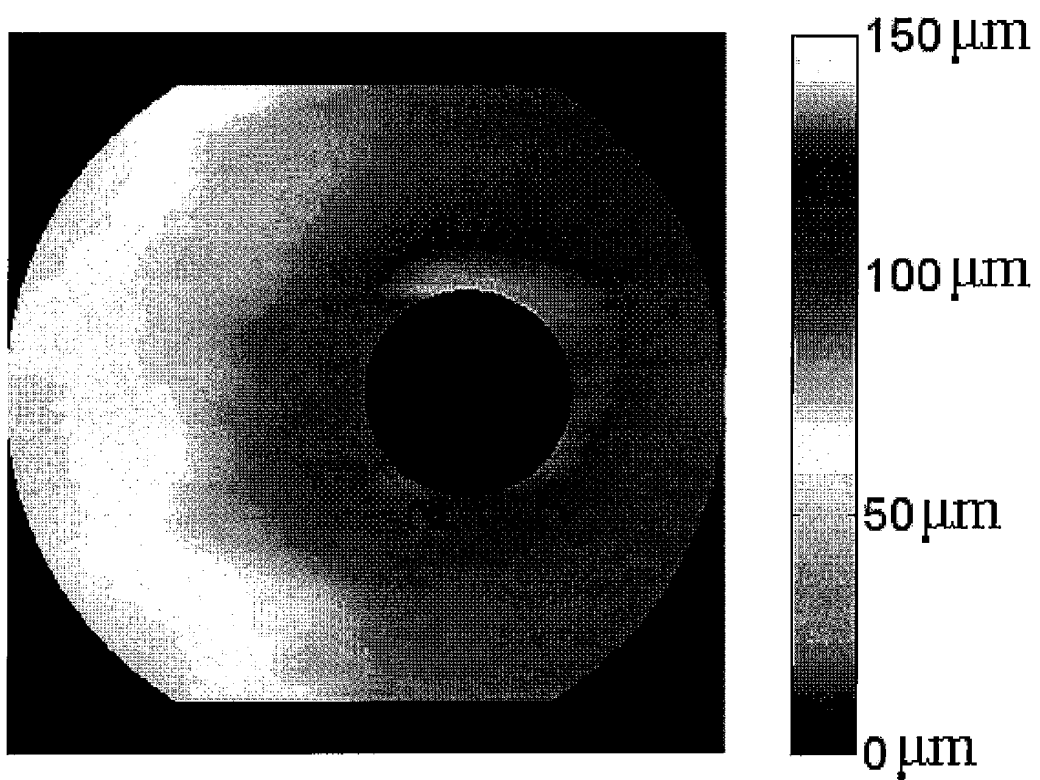


Figura 12A

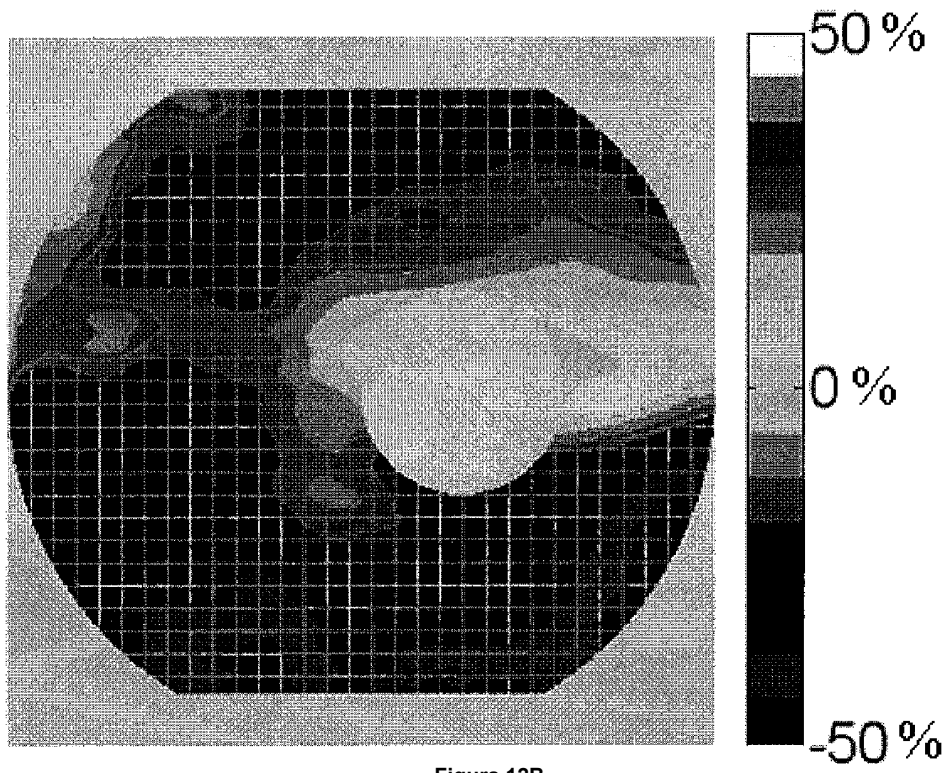


Figura 12B

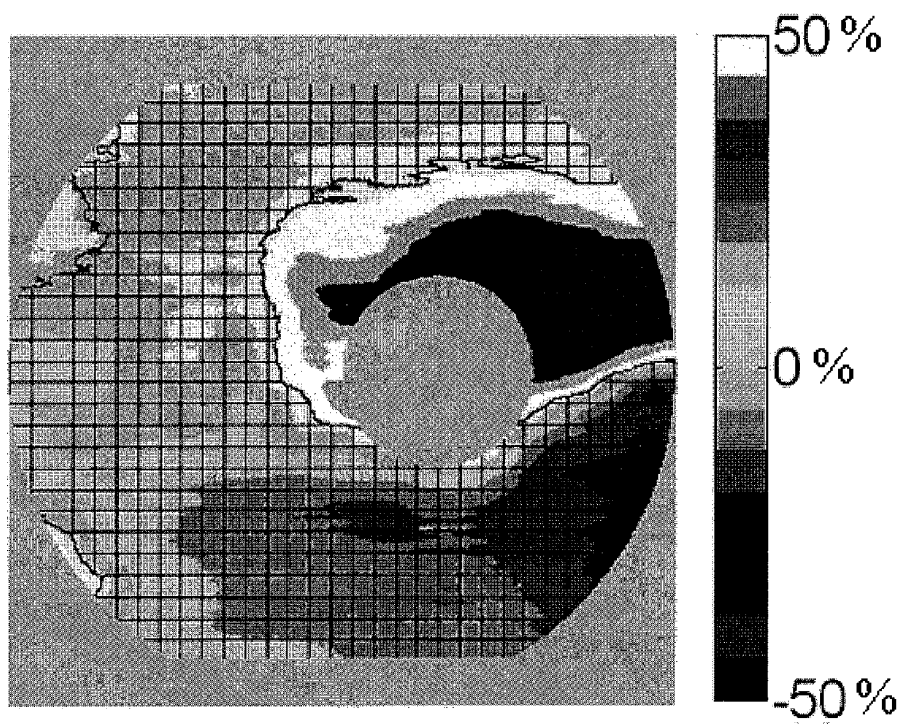


Figura 12C



Figura 12D

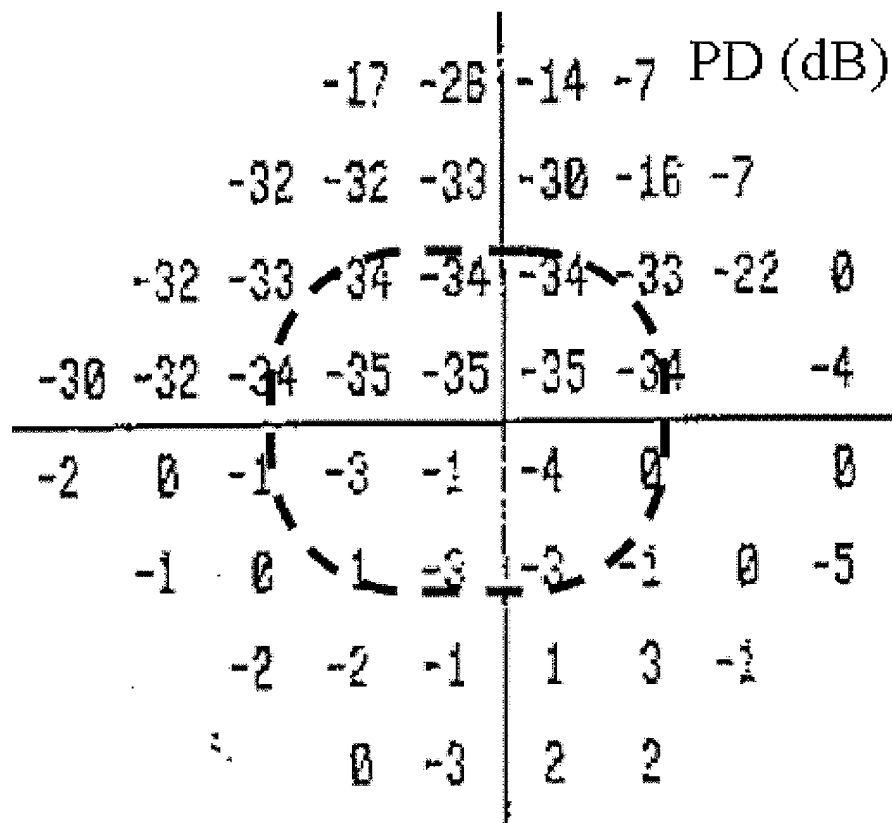


Figura 12E

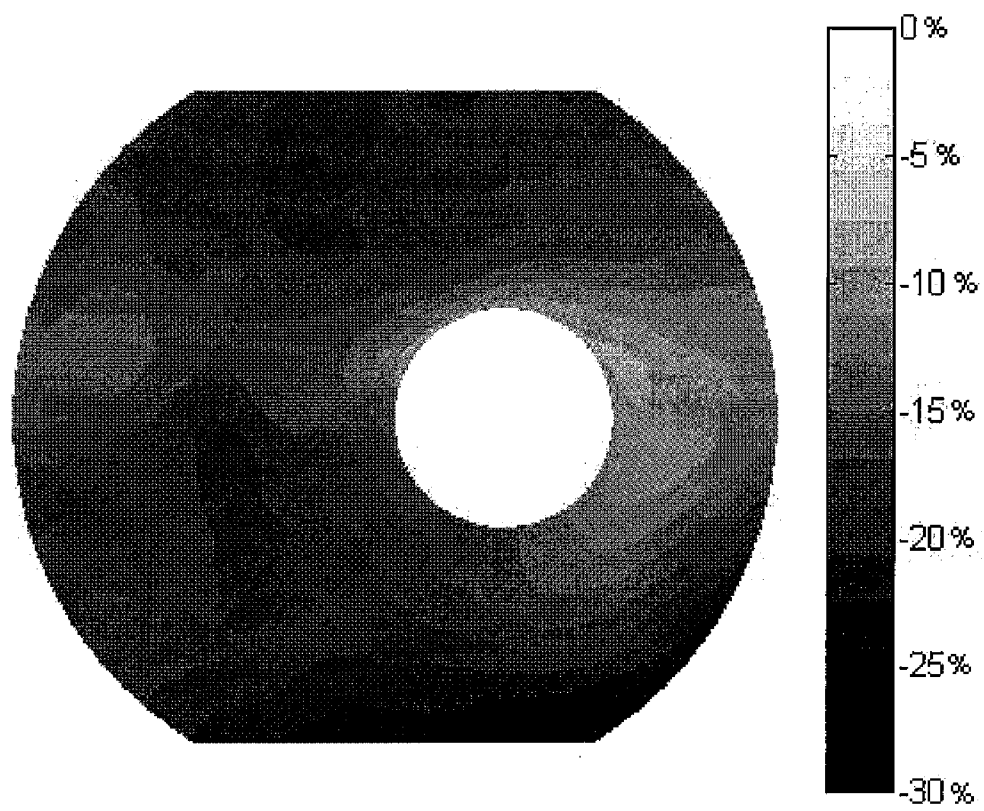


Figura 13

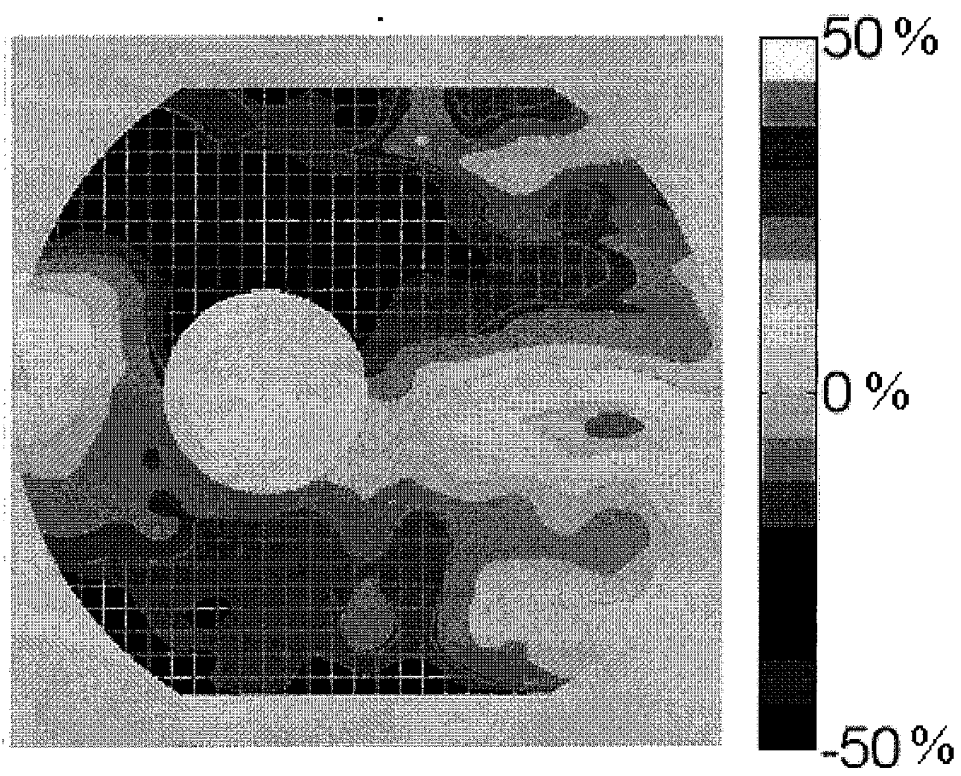


Figura 14A



Figura 14B

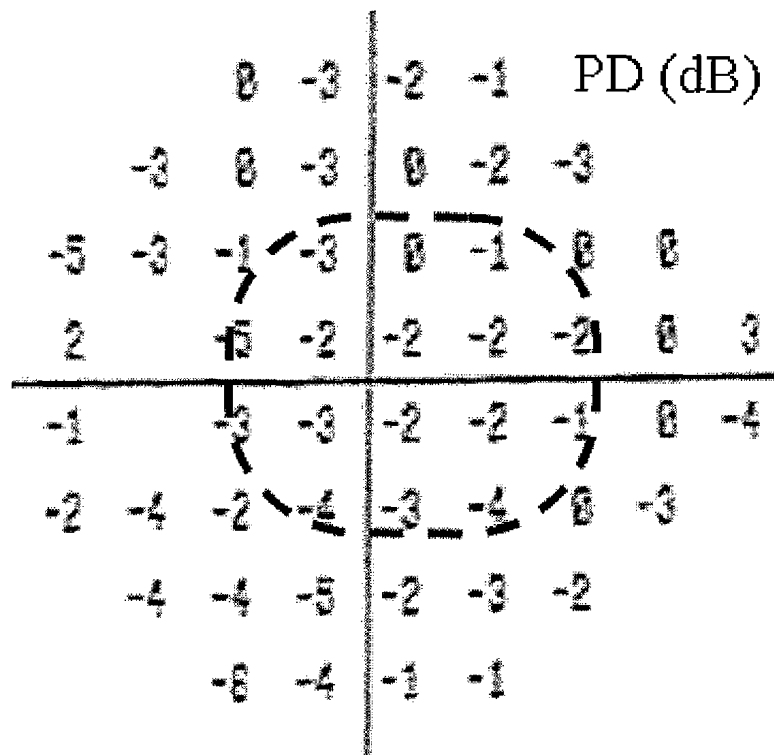


Figura 14C