

Alicia Gavín Sancho

# Evaluación de las capas de la retina en el trastorno bipolar

Director/es

García Campayo, Javier  
Satué Palacián, María

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>





**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

**EVALUACIÓN DE LAS CAPAS DE LA RETINA EN  
EL TRASTORNO BIPOLAR**

Autor

**Alicia Gavín Sancho**

Director/es

García Campayo, Javier  
Satué Palacián, María

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
**Escuela de Doctorado**

2021



# *EVALUACIÓN DE LAS CAPAS DE LA RETINA EN EL TRASTORNO BIPOLAR*



**Universidad  
Zaragoza**

**TESIS DOCTORAL**

*Alicia Gavín Sancho*

***Directores:***

***María Satué Palacián y Javier García Campayo***

ALICIA GAVIN SANCHO

Universidad de Zaragoza. Facultad de Medicina. Departamento de Cirugía, Obstetricia y Ginecología. Servicio de Oftalmología.

Trabajo de Investigación presentado por la Licenciada en Medicina:  
Alicia Gavín Sancho; para optar al grado de doctora.

Directores:

- María Satué Palacián

Colaboradora docente de la Universidad de Zaragoza. FEA en oftalmología. Servicio de Oftalmología Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS).

- Javier García - Campayo

Profesor titular Universidad de Zaragoza. Servicio de Oftalmología Hospital Universitario Miguel Servet. Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS).

Tutor:

- Javier García – Campayo

TESIS DOCTORAL

EVALUACIÓN DE LAS CAPAS DE LA RETINA EN EL TRASTORNO BIPOLAR

ALICIA GAVIN SANCHO

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

A continuación, se detallan los cuatro artículos que constituyen el cuerpo de la tesis:

1. Polo V, Satué M, Gavín A, Vilades E, Orduna E, Ciprés M, García-Campayo, Navarro-Gil M, Larrosa JM, Pablo LE, García-Martín E. Ability of swept source OCT to detect retinal changes in patients with bipolar disorder. *Eye*. 2018; 33(4):549-556.
2. García-Martín E, Gavín A, García-Campayo J, Vilades E, Orduna E, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Satué M. Visual function and retinal changes in patients with bipolar disorder. *Retina*. 2019; 39(10):2012-2021.
3. Satué M, Gavín A, Orduna E, Vilades E, Rodrigo MJ, Obis J, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, García-Martín E. Reproducibility and reliability of retinal and optic disc measurements obtained with swept-source optical coherence tomography in a healthy population. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2019; 63(2):165-171.
4. Gavín A, García – Martín E, García – Campayo J, Vilades E, Orduna E, Satue M. Utilidad de la OCT en pacientes con trastorno bipolar. *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología*. 2020. En prensa.

## **ABREVIATURAS:**

**OCT:** Optical Coherence Tomography (Tomografía de Coherencia Óptica)

**BD [TB]:** Bipolar disorder [*Trastorno Bipolar*]

**DRI:** Deep Range Image [*Imagen de Rango Profundo*]

**GCL:** Ganglion Cell Layer [*Capa de Células Ganglionares*]

**GCC:** Ganglion Cell Complex [*Complejo de Células Ganglionares*]

**RNFL [CNFR]:** Retinal Nerve Fiber Layer [*Capa de Fibras Nerviosas de la Retina*]

**DSM:** Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders [*Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales*]

**YRMS:** Young Mania Rating Scale [*Escala de Young para la Evaluación de la Manía*]

**BCVA:** Best Corrected Visual Acuity [*Mejor Agudeza Visual Corregida*]

**GSK3:** Glycogen Synthase Kinase-3 [*Glucógeno Sintasa Quinasa-3*]

**IPL:** Inner Plexiform Layer [*Capa Plexiforme Interna*]

**INL:** Inner Nuclear Layer [*Capa Nuclear Interna*]

**COV:** Coefficient of Variation [*Coefficiente de Variación*]

**ICC:** Intra-Class Correlation [*Correlación Intraclase*]

**HD** High Definition [*Alta Definición*]

**IML:** Inner Limiting Membrane [*Membrana Limitante Interna*]

**ETDRS:** Early Treatment Diabetic Retinopathy Study [*Estudio del Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética*]

**CGI – BP – M:** Escala de Impresión Clínica Global para el Trastorno Bipolar Modificada

**EQZ:** Esquizofrenia

**RMN:** Resonancia Magnética Nuclear

**ERG:** Electroretinograma

**BA 17:** Área de Broadman 17

## ÍNDICE:

1. Resumen de la tesis (pág. 8)
  2. Introducción: trastorno bipolar (pág. 11)
  3. Relación de publicaciones que componen la tesis (pág. 19)
  4. Hipótesis y objetivos (pág. 26)
    - 4.1 Hipótesis (pág. 27)
    - 4.2 Objetivos (pág. 28)
  5. Metodología (pág. 30)
    - 5.1 Selección de sujetos (pág. 31)
    - 5.2 Protocolo exploratorio (pág. 32)
      - 5.2.1 Exploración psiquiátrica (pág. 32)
      - 5.2.2 Exploración oftalmológica (pág. 35)
        - 5.2.2.1 Evaluación de la función visual (pág. 35)
        - 5.2.2.2 Evaluación estructural (pág. 38)
    - 5.3 Variables (pág. 42)
    - 5.4 Análisis y recogida de datos (pág. 42)
  6. Aportaciones del doctorando (pág. 46)
  7. Resultados y discusión (pág. 50)
  8. Limitaciones del estudio (pág. 103)
  9. Conclusiones (pág. 106)
  10. Referencias bibliográficas (pág. 110)
- Apéndices (pág. 116)
- Apéndice I:** Email de aceptación en el caso de los artículos pendientes de publicación (pág. 117)
- Apéndice II:** Factor de impacto de las revistas y áreas temáticas (pág. 119)
- Apéndice III:** Renuncia de los coautores no doctores a presentar los trabajos citados en otra tesis doctoral (pág. 122)

# **1. RESUMEN DE LA TESIS**

El tema principal de las cuatro publicaciones que componen esta tesis se basa en el estudio de parámetros de la retina (espesor macular, capa de fibras nerviosas de la retina y capa de células ganglionares) en pacientes afectados por trastorno bipolar, como método para diagnosticar y monitorizar el progreso de la enfermedad.

Esta enfermedad psiquiátrica tiene un componente neurodegenerativo, que se manifiesta en los síntomas clínicos y en la discapacidad funcional consecuencia del mismo.

La retina es una parte del sistema nervioso central fácilmente accesible para el examen clínico. La capa de fibras nerviosas de la retina se compone de axones no mielinizados de las células ganglionares de la retina, por lo que las mediciones del espesor de las diferentes capas retinianas pueden proporcionar una evaluación relativamente directa de los axones y/o del daño neuronal.

En otras enfermedades neurodegenerativas como la esclerosis múltiple, la enfermedad del Alzheimer y el Parkinson, se ha demostrado un adelgazamiento de la retina macular, de la capa de fibras nerviosas de la retina y de la capa de células ganglionares mediante el análisis con tomografía de coherencia óptica (OCT).

Los artículos publicados en esta tesis doctoral tienen como objetivo cuantificar los parámetros estructurales de la retina en pacientes con trastorno bipolar, evaluar posibles alteraciones tanto estructurales como en parámetros de la función visual y su correlación con el tiempo de duración de la enfermedad. Estos resultados permitirían tal vez establecer el análisis de la función visual y de la estructura de las capas de la retina como un posible biomarcador para el trastorno bipolar.



## **2. INTRODUCCIÓN:** **TRASTORNO BIPOLAR**

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad mental crónica y progresiva, caracterizada por alteraciones en el estado de ánimo alternando entre episodios de manía o hipomanía y depresión. Se divide según la Asociación Americana de Psiquiatría en tipo I, definido por la presencia de un episodio de manía al que se le pueden sumar episodios de depresión mayor o hipomanía y en tipo II, definido por la presencia de un episodio de hipomanía y un episodio de depresión mayor en ausencia de episodios de manía.

### **Epidemiología:**

Se estima que la prevalencia (1) media de la enfermedad en la población está en torno a un 1%, aunque hay estudios que llegan a otorgarle hasta un 5%.

La edad media de inicio es sobre los 20 años y afecta de manera similar a hombres y mujeres.

### **Patogenia:**

Se trata de una enfermedad de origen multifactorial sin una patogenia claramente definida a día de hoy. Los principales factores son genéticos, biológicos (neuro-hormonales y de estructura cerebral) y psicosociales.

### **Genéticos:**

Hay una alta carga genética en esta enfermedad, los familiares de primer grado de un paciente con TB presentan un riesgo de entre el 5-10% de desarrollar la enfermedad y más del 50% de los pacientes tienen algún familiar de primer grado con un trastorno del estado del ánimo (2). Se han encontrado múltiples genes y polimorfismos relacionados con la enfermedad, pero ninguno de ellos presenta una alta penetrancia o un gran efecto por sí mismo, por lo que no hay patrones de herencia definidos (3).

### **Biológicos:**

Otros de los principales factores son los biológicos, principalmente los neuro-hormonales. El eje hipotalámico-pituitario-adrenal es el principal mediador de la

respuesta biológica al estrés (uno de los principales factores psicosociales desencadenantes de la enfermedad), y alteraciones en su funcionamiento pueden favorecer recaídas y empeoramientos en el curso clínico de estos pacientes. Presentan una hiperactividad del eje (4) con un aumento del cortisol basal, un aumento del cortisol tras estimulación con dexametasona y niveles elevados de hormona adrenocorticotropa, variando estas alteraciones según la fase del TB, siendo mayores en los episodios maníacos pero manteniendo niveles elevados de cortisol durante la fase eutímica. La secreción de melatonina también se ve alterada (4), lo que junto con la disregulación del cortisol genera una importante alteración del ritmo circadiano en los pacientes, con episodios de falta de sueño durante fases maníacas y de hipersomnia en fases depresivas.

También se han encontrado alteraciones en las neurotrofinas, especialmente el factor neurotrófico derivado cerebral, implicado en la modulación del sistema nervioso central a través de receptores tirosin-quinasa y en neurotransmisores como la dopamina, el glutamato y la serotonina. Así mismo han sido descritos fenómenos de disfunción mitocondrial, estrés oxidativo y procesos inflamatorios.

En cuanto a las alteraciones estructurales del cerebro en estudios realizados mediante Tomografía Computarizada (TC) y/o Resonancia Magnética Cerebral (RMN) (4) se ha encontrado un aumento del tamaño de los ventrículos (especialmente los ventrículos laterales y el tercer ventrículo) y una disminución del volumen cerebral total y de la sustancia blanca desde el primer episodio (5). También se han encontrado lesiones hiperintensas en la sustancia blanca subcortical. Las principales estructuras alteradas son aquellas implicadas en la regulación del estado de ánimo (6, 7) como la corteza prefrontal, el sistema límbico (hipocampo y amígdala), el tálamo y los ganglios basales. Se ha encontrado que la evolución de la enfermedad y el tratamiento con fármacos antipsicóticos se asocian con un menor volumen de sustancia gris, lo que hace sospechar que se trate de un proceso neurodegenerativo (8).

#### Psicosociales:

Los factores psicosociales (2) son los menos estudiados hasta la fecha en la etiopatogenia de la enfermedad, pero son fundamentales en su desarrollo. Son factores

predisponentes el estrés, el maltrato, la falta de apoyo social o el abuso en la infancia (9), este último además se ha visto que disregula el eje hipotalámico- pituitario – adrenal, lo que apoyaría la gran relevancia de los factores psicosociales en el desarrollo de la enfermedad.

Además, los eventos vitales pueden actuar como desencadenantes de la enfermedad, tanto lo negativos que favorecerían un episodio depresivo como los positivos que podrían precipitar uno maníaco.

### **Diagnóstico:**

El diagnóstico de TB se realiza en base a unos criterios clínicos definidos (*Apéndices 1, 2 y 3*). Las escalas clínicas más frecuentemente utilizadas en nuestro medio son la escala de Young para evaluación de la manía (YMRS) (10) y la escala de Impresión Clínica Global Modificada para el TB (CGI – BP - M) . A pesar de las alteraciones cerebrales, hormonales y bioquímicas conocidas ninguna de ellas es específica por lo que no existen biomarcadores.

Frecuentemente el inicio de la enfermedad se manifiesta en forma de depresión, lo que hace que erróneamente se diagnostique de depresión mayor unipolar. Todo esto genera que el retraso en el diagnóstico esté en torno a 10 años en el 35% de los pacientes (11), lo que puede generar un empeoramiento del paciente al emplear tratamientos no adecuados (12).

### **Curso clínico:**

Se trata de una enfermedad progresiva. En la mayoría de los pacientes se alcanza un estado eutímico entre episodios, mientras que algunos alternan entre episodios de manera inmediata; los cicladores rápidos son aquellos que presentan al menos cuatro episodios de alteración del estado de ánimo en doce meses.

Los episodios maníacos o depresivos pueden acompañarse de síntomas psicóticos, positivos en el caso de los maníacos (delirios de grandeza, alucinaciones...) o negativos en los depresivos (delirios de culpa, enfermedad o muerte). Los episodios hipomaníacos no se acompañan de síntomas psicóticos. Los pacientes con TB presentan comorbilidad asociada de manera muy frecuente, en forma de otro trastorno psiquiátrico (ansiedad, abuso de sustancias, trastorno por déficit de atención e

hiperactividad, trastornos de la conducta alimentaria y trastornos de la personalidad) o de enfermedad médica general (enfermedades cardiovasculares e hipotiroidismo, alteraciones neurocognitivas o infecciones por VIH y hepatitis C). La mortalidad está aumentada en estos pacientes tanto por las enfermedades asociadas (alto riesgo cardiovascular) como por el alto riesgo de suicidio que es entre 10 y 30 veces superior al de la población general (entre el 20 y el 60% de los pacientes con TB realizan algún intento a lo largo de su vida). El TB es la entidad psiquiátrica con mayor tasa de suicidios asociada (13). Los factores de riesgo principales son ser varón caucásico, menor de 35 años (con desarrollo precoz de la enfermedad) o mayor de 75, vivir solo, sin hijos, divorciado y sin empleo, el abuso de sustancia y las alteraciones en el sueño, también aumenta el riesgo el historial de intentos de suicidio o el historial familiar de suicidio, junto con depresión como predominante en su trastorno frente a la manía.

### **Tratamiento:**

El tratamiento de primera línea es el Litio. Disminuye el riesgo de suicidio y se asocia con una mejor recuperación cognitiva tras episodios de manía respecto a otros tratamientos, además de prevenir las recaídas (14).

Los anticonvulsivantes lamotrogina, ácido valproico y carbamazepina también son útiles en estos pacientes, principalmente en episodios maníacos y en aquellos pacientes resistentes al Litio o que no lo toleran. Se consideran fármacos eutimizantes o estabilizadores del ánimo.

Los fármacos antipsicóticos (quetiapina, aripiprazol, risperidona, clozapina y olanzapina) se utilizan por sus propiedades anti-maníacas, estabilizadores del ánimo y antidepresivas. Generalmente se utilizan en combinación con Litio o con anticonvulsivantes.

Durante el episodio maníaco agudo se suelen asociar antipsicóticos junto con eutimizantes como el litio, la carbamazepina o el ácido valproico.

En el episodio depresivo leve se utilizan estabilizadores del ánimo o los fármacos antipsicóticos por la poca eficacia de los antidepresivos clásicos, mientras que si el episodio es grave y hubiera que utilizarlos el de elección es la fluoxetina evitando siempre la monoterapia por el riesgo de inducir un episodio maníaco.

Frecuentemente es necesario un tratamiento de mantenimiento para prevenir las recaídas.

### **Trastorno bipolar y visión. Estado actual del tema:**

La utilidad de la evaluación de la retina mediante la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer (15), la esclerosis múltiple (16) y el Parkinson (17) o psiquiátricas como la esquizofrenia (18) ha sido ampliamente validada durante los últimos años.

Se ha visto que el análisis de las distintas subcapas de la retina mediante OCT puede ser un biomarcador de neurodegeneración (19) . En estas enfermedades mencionadas se han encontrado disminuciones significativas de la CFNR y el espesor macular, y en múltiples ocasiones ha sido posible correlacionar estos parámetros con las alteraciones de la función visual.

Hasta la fecha no se han encontrado alteraciones en la función visual de pacientes con trastorno bipolar, sin embargo, sí que se ha visto una afectación de la retina medida con OCT en estos pacientes en estudios llevados a cabo por distintos grupos.

El grupo de Mehraban et al. (20) fue el primero en publicar resultados de un estudio acerca de las alteraciones en la estructura de la retina, encontrando una disminución significativa de la CFNR peripapilar en los pacientes respecto a los controles sanos medida mediante una OCT de dominio espectral (modelo 3D OCT-1000 Topcon). Kalenderoglu et al. (21) utilizó el OCT de dominio espectral Heidelberg Engineering Spectralis y comparó no solo la CFNR si no también el volumen de la GCL encontrando espesores y volúmenes menores en los sujetos con TB en comparación con los controles sanos. Estos resultados fueron respaldados por el grupo de Khalil et al. (22) que mediante el OCT de dominio espectral Optovue RTVue halló una reducción del espesor global de la CFNR y del CCG. Tanto el grupo de Kalenderoglu et al. como el de Joe et al. (23) buscaron diferencias en el espesor coroideo de estos pacientes, pero los resultados fueron similares en todos los grupos.

Ninguno de los grupos ha encontrado alteraciones en la función visual de los pacientes respecto a sanos, pero tanto Mehraban como Kalenderoglu correlacionaron la duración de la enfermedad con el espesor de la CFNR (correlación negativa, a mayor

duración menor espesor de la CFNR), además Kalenderoglu encontró un menor espesor de la GCL y la CNFR cuanto mayor era el número de hospitalizaciones y las escalas de evaluación clínica YMRS y CGI.



**3. RELACIÓN DE LAS**  
**PUBLICACIONES QUE**  
**COMPONEN LA TESIS**

A continuación, se incluye una breve presentación de cada trabajo justificando su unidad temática.

- 1. Polo V, Satue M, Gavin A, Vilades E, Orduna E, Cipres M, García-Campayo J, Navarro-Gil M, Larrosa JM, Pablo LE, García-Martín E. Ability of swept source OCT to detect retinal changes in patients with bipolar disorder. *Eye (Lond)*. 2018;33(4) 549-56.**

Este trabajo se trata de un estudio transversal en el que se incluyeron 23 pacientes con TB y 23 controles sanos en los cuales se evaluó la capacidad de la OCT de dominio Swept source (SS-OCT), de reciente instauración en los hospitales, para detectar cambios en la retina de estos pacientes. Los pacientes con TB fueron diagnosticados por un psiquiatra especializado según los criterios de la DSM-IV.

Para realizar el estudio se realizó un análisis estructural de la retina mediante la tecnología swept-source con el OCT de Imagen de Rango Profundo (DRI) Triton.

Encontramos un adelgazamiento del espesor total de la retina, de las capas GCL+ y GCL++ en varios de los sectores ETDRS maculares y de los 6 sectores maculares de los pacientes con TB respecto a los controles sanos. Estos resultados son compatibles con estudios previos en los que se había analizado la CCG viendo que en diferentes sectores había una disminución significativa de la misma.

Respecto al análisis peripapilar también observamos una disminución del espesor medio de la retina en varios de los sectores (incluido el espesor medio), de la GCL+ y la GCL++ y la CFNR.

Creemos que las diferencias observadas en cuando a los sectores afectados respecto a publicaciones previas pueden deberse muy probablemente a los diferentes aparatos utilizados en cada uno de los trabajos y a la diferencia del tamaño muestral de los estudios.

El análisis en los sectores peripapilares muestra mayor afectación en la GCL++ que en el análisis de la CFNR o la GCL+ aisladas lo que resalta la importancia del uso de la segmentación puesto que su medida por separado y la combinación de varias de ellas puede añadir información importante acerca de los cambios que se producen en las distintas subcapas.

Este es el primer estudio publicado evaluando los cambios en la retina en estos pacientes utilizando el SS-OCT y presenta un análisis completo del espesor total de la retina, la CNFR, la GCL y el plexo coroideo en estos pacientes. El análisis de las subcapas que esta tecnología SS nos proporciona puede ser una herramienta útil para mostrar neurodegeneración y monitorizar la progresión.

**2. *García-Martín E, Gavín A, García-Campayo J, Vilades E, Orduna E, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Satué M. Visual function and retinal changes in patients with bipolar disorder. Retina 2019;39(10):2012-21***

Este trabajo es un estudio transversal realizado con el objetivo de evaluar la función visual (agudeza visual, sensibilidad al contraste y visión del color) y los cambios en las diferentes capas de la retina medidos mediante el OCT Spectralis en pacientes con TB y analizar una posible correlación entre estos cambios, los parámetros de función visual y la duración de la enfermedad.

Comparamos 30 pacientes con TB (diagnosticados por un psiquiatra especializado según criterios del DSM-IV) y 80 controles apareados por edad y sexo.

En el trastorno bipolar estudios previos habían encontrado diferencias significativas en la CFNR peripapilar e incluso una correlación positiva entre la CNFR y el número de episodios maníacos. El nuestro es el primer estudio que proporciona un análisis completo de las distintas capas de la retina en los pacientes con TB, con resultados acordes a estudios que habían visto un adelgazamiento en el espesor y el volumen de la GCL de los pacientes y de la CFNR. También encontramos que las capas externas de la retina no presentaban cambios, de la misma manera que tampoco lo hacen otras enfermedades neurodegenerativas.

Vimos que el espesor y el volumen de los sectores externos de la capa nuclear interna estaba aumentado en comparación con sujetos sanos, hallazgo que solo se había visto en pacientes con Parkinson, poniendo en valor la necesidad de nuevos estudios para encontrar una justificación fisiopatológica.

Respecto a la función visual encontramos un empeoramiento significativo de la visión del color medida con el test de Lanthony, que muestra una leve protanomalia en los pacientes con TB. También se muestra una asociación entre los parámetros de

función visual y los cambios en la retina de los pacientes con TB. En los parámetros de agudeza visual y sensibilidad al contraste no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Estos hallazgos y los vistos en estudios previos en esquizofrenia ponen de manifiesto la posibilidad de la presencia de un daño en el sistema nervioso central en enfermedades psiquiátricas, y específicamente en el caso de los pacientes con TB podría ayudar a diferencia de aquellos con episodios de depresión mayor unipolar en los que no se han encontrado hallazgos significativos hasta la fecha.

**3. *Satué M, Gavín A, Orduna E, Vilades E, Rodrigo MJ, Obis J, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, García-Martín E. Reproducibility and reliability of retinal and optic disc measurements obtained with swept-source optical coherence tomography in a healthy population. Japanese Journal of Ophthalmology. 2019;63(2):165–171***

En este estudio transversal observacional tratamos de analizar la reproducibilidad de las medidas de los espesores maculares y peripapilares y los datos morfométricos del nervio óptico obtenidos mediante el OCT Triton en población sana. El SS-OCT Triton es de reciente instauración en la clínica y en la investigación y no había hasta la fecha estudios de reproducibilidad en cuanto a medidas estructurales retinianas en población sana con este aparato. Este trabajo era necesario para poder sacar conclusiones de nuestros estudios con TB y otras enfermedades en las que usáramos el SS-OCT para evaluar el daño retiniano.

Para ello seleccionamos 108 ojos de 108 sujetos sanos y para el análisis estructural utilizamos el DRI SS-OCT Triton con los protocolos 3D(H) Macula + 5 LineCross, que proporciona una evaluación de las áreas macular y peripapilar.

Calculamos el COV para cada una de las variables para valorar su reproducibilidad y el ICC para evaluar la fiabilidad de las medidas repetidas.

En los resultados encontramos un buen COV y un ICC alto en todas las medidas. Los mejores valores para el COV fueron en las áreas maculares del ETDRS con valores menores del 5%, y los peores en los parámetros morfométricos de la cabeza del nervio óptico y en las áreas peripapilares en los que los valores fueron menores del 10%. En cuanto los valores del ICC los más altos los observamos en la GCL++ y el ETDRS,

encontrando en ambos unos valores de ICC mayores de 0,81 en todas sus áreas; la GLC+ y los valores morfométricos del disco presentan estos valores en casi todos sus apartados y en la CFNR el resultado de la fiabilidad es sustancial y en dos de los sectores alcanza también los valores considerados de fiabilidad perfecta.

Es el primer estudio que evalúa la fiabilidad del SS-OCT Triton en distintas subcapas (retina total, GCL, CFNR) y las medidas morfométricas de la cabeza del nervio óptico. Trabajos previos han comparado la reproducibilidad del SS-OCT con otros OCT de dominio spectral, pero no han calculado los COV e ICC de SS-OCT Triton.

Según nuestros resultados el OCT Triton es una herramienta excelente para la evaluación del espesor macular global y segmentado, resultados comparables a los encontrados para el OCT Spectralis, aunque la reproducibilidad del área peripapilar con el protocolo Wide es peor, por lo que serían necesarios nuevos estudios utilizando otros protocolos.

**4. Gavín A, García – Martín E, García – Campayo J, Vilades E, Orduna E, Satue M. Utilidad de la OCT en pacientes con trastorno bipolar. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. 2020. En prensa.**

Este trabajo se trata de una revisión acerca de los estudios publicados hasta la fecha sobre la utilidad de la OCT y otras herramientas de diagnóstico oftalmológico en los pacientes con trastorno bipolar.

Encontramos varios grupos que habían evaluado la CFNR en estos pacientes mediante dispositivos de OCT de dominio spectral, observándose en todos ellos una reducción estadísticamente significativa en varios sectores, también alguno de ellos halló una reducción significativa de la GCL. Ninguno de los grupos logró encontrar relación entre la edad de debut o la severidad de la enfermedad, aunque sí se ha observado que su duración está correlacionada negativamente con el espesor de la CFNR.

Se revisaron artículos acerca de los hallazgos encontrados en estudios realizados mediante RMN que apoyarían los resultados encontrados en los estudios hechos con OCT.

Para evaluar la función visual se revisaron también publicaciones acerca del estudio de los pacientes con TB mediante electroretinograma (ERG), una de las primeras pruebas utilizadas en estos pacientes. Finalmente, también se incluyeron aquellos estudios sobre el estado de la vasculatura del fondo de ojo, dada la mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares en estos pacientes y utilizando las imágenes obtenidas mediante retinografía como representación de la microvasculatura cerebral.



## 4. **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

#### **4.1 HIPÓTESIS:**

El trastorno bipolar es una enfermedad neuropsiquiátrica en la cual hay una pérdida neuronal detectable mediante el análisis de las distintas capas de la retina (espesor total, capa de células ganglionares y capa de fibras nerviosas de la retina) realizado con las tecnologías de la Tomografía de Coherencia Óptica swept - source y de dominio espectral.

## **4.2 OBJETIVOS**

- I. Evaluar si el trastorno bipolar causa una reducción del espesor total de la retina y sus distintas subcapas en el área macular y peripapilar de los pacientes en comparación con sujetos sanos de su misma edad y sexo.
- II. Analizar si el trastorno bipolar causa una neurodegeneración cuantificable mediante el análisis de las capas de la retina medidas con la Tomografía de Coherencia Óptica de dominio espectral (Spectralis) y de dominio swept-source (Triton).
- III. Analizar si el trastorno bipolar causa alteraciones en la función visual, incluyendo como parámetros la medición de la agudeza visual, de la sensibilidad al contraste y de la visión del color, respecto a individuos sanos.
- IV. Analizar la correlación entre parámetros de función visual y alteraciones estructurales de la retina medidas con la Tomografía de Coherencia Óptica Spectralis en pacientes con trastorno bipolar.
- V. Analizar la correlación entre los cambios estructurales de la retina medidos con la Tomografía de Coherencia Óptica Spectralis y la duración de la enfermedad de los pacientes con trastorno bipolar.
- VI. Analizar la reproducibilidad y la fiabilidad de las medidas del espesor retiniano macular y peripapilar y sus distintas subcapas obtenidas con la Tomografía de Coherencia Óptica Triton en población sana.
- VII. Realizar una revisión de las herramientas oftalmológicas utilizadas hasta la fecha para evaluar el trastorno bipolar y su relación con los hallazgos cerebrales conocidos por resonancia magnética nuclear.



## **5. METODOLOGÍA**

Los artículos que conforman esta tesis doctoral son el resultado de varios estudios transversales que se llevaron a cabo por el servicio de oftalmología con la colaboración del servicio de psiquiatría del Hospital Universitario Miguel Servet.

El diseño del estudio ha seguido los principios de la declaración de Helsinki y el protocolo se aprobó por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Aragón (CEICA).

### 5.1 SELECCIÓN DE SUJETOS:

Se propuso la participación en el estudio a aquellos pacientes afectados de TB que acudieron a seguimiento de su patología en el servicio de psiquiatría del Hospital Miguel Servet.

El diagnóstico de trastorno bipolar había sido llevado a cabo por un psiquiatra basándose en los criterios del DSM-IV y todos ellos se encontraban en estado eutímico en el momento de la exploración según los criterios del YMRS. Se registró el hábito tabáquico, los tratamientos prescritos y la duración de la enfermedad.

Para el estudio publicado en la revista *Eye* se incluyeron 23 pacientes y 23 controles sanos, mientras que para el publicado en *Retina* se incluyeron 30 pacientes con TB y 80 controles. En el trabajo de *Japanese Journal of Ophthalmology* se incluyeron 108 controles sanos.

Los criterios de inclusión fueron:

- Agudeza visual >20/50 según escala de Snellen (<0,4 LogMAR)
- Presión intraocular < 21 mmHg

Los criterios de exclusión:

- Error refractivo significativo (>5 dioptrías de equivalente esférico o 3 de astigmatismo)
- Presión intraocular  $\geq$  21 mmHg
- Enfermedades oftalmológicas concomitantes
- Historia de glaucoma o patología retiniana
- Opacidad de medios

- Condiciones sistémicas que pudieran afectar al sistema visual (neuropatías isquémicas, diabetes mellitus, etc...)
- Para el estudio publicado en *Japanese Journal of Ophthalmology* se consideró criterio de exclusión una excavación >0.5

Los individuos sanos fueron voluntarios procedentes de personal trabajador del hospital, familiares de los mismos y familiares de los pacientes que participaron en el estudio. No presentaban los ninguno de los criterios de exclusión mencionados anteriormente ni historia o evidencia de ninguna enfermedad neurológica o visual. Todos ellos fueron pareados a los casos por edad y sexo. La agudeza visual era >20/30 según la escala de Snellen ( $\leq 0,2$  Log MAR).

A los sujetos incluidos en el estudio se les solicitó la firma de un consentimiento informado en el que se detallaban las características del estudio y sus objetivos, previamente explicados. Dicho consentimiento informado era imprescindible para su inclusión en la investigación.

## 5.2 PROTOCOLO EXPLORATORIO:

El protocolo constó de exploración psiquiátrica y exploración oftalmológica.

### 5.2.1 Exploración psiquiátrica:

La valoración psiquiátrica fue llevada a cabo por el servicio de psiquiatría y proporcionó la siguiente información:

- Duración de la enfermedad
- Tratamientos prescritos
- Hábito tabáquico

Se confirmó el estado eutímico del paciente según la escala de la manía de Young (YMRS) (imagen 1) (10) y la escala de Hamilton (24) para evaluación de la depresión (Ham-D).

La YMRS se utiliza para evaluar los síntomas de la manía. Hace referencia a las últimas 48 horas del paciente según su relato subjetivo y la observación clínica. Cuenta con once ítems de cinco respuestas cada uno, puntuados entre 0 y 4 y otros entre 0 y 8, siendo mayor la gravedad cuanto más alta es la puntuación. El resultado es la suma de

la puntuación de los once ítems; se considera eutimia menor o igual a 6, episodio mixto entre 7 y 20 y episodio maníaco mayor de 20.

La Ham-D (imagen 2) se utiliza para medir la gravedad de la depresión, consta de 17 ítems, algunos con 3 respuestas puntuadas entre 0 y 2 puntos y otros con 5 respuestas puntuadas entre 0 y 4. Una puntuación entre 0 y 7 indica estado no deprimido, entre 8 y 13 depresión menor, entre 14 y 18 moderada, entre 19 y 22 severa y mayor de 23 muy severa.

<b>1.EUFORIA</b>	<b>7.TRASTORNOS DEL CURSO DEL PENSAMIENTO Y EL LENGUAJE</b>
1. Posible o moderada, sólo cuando se le pregunta	1. Circunstancialidad, distraibilidad moderada, aceleración del pensamiento
3. Elevada e inapropiada	3. Fuga de ideas, tangencialidad, discurso difícil de seguir, rimas, ecolalia
<b>2.HIPERACTIVIDAD</b>	<b>8.TRASTORNOS DEL CONTENIDO DEL PENSAMIENTO</b>
0. Ausente	0. Ausentes
1. Subjetivamente aumentada	2. Planes discutibles, nuevos intereses
2. Vigoroso/a, hipergestual	4. Proyectos especiales, misticismo
3. Energía excesiva, hiperactividad fluctuante, inquietud (puede ser calmado)	6. Ideas grandiosas o paranoides, ideas de referencia
4. Agitación o hiperactividad constante (no puede ser calmado)	8. Delirios, alucinaciones
<b>3.IMPULSO SEXUAL</b>	<b>9.AGRESIVIDAD</b>
0. Normal, no aumentado	0. Ausente, colaborador/a
1. Posible o moderadamente aumentado	2. Sarcástico/a, enfático/a, lacónico/a
2. Claro aumento al preguntar	4. Querulante, pone en guardia
3. Referido como elevado de forma espontánea, contenido sexual del discurso, preocupación por temas sexuales	6. Amenaza al entrevistador/a, habla a gritos, entrevista difícil
4. Actos o incitaciones sexuales evidentes (hacia pacientes, personal o entrevistador)	8. Claramente agresivo/a, destructivo/a, entrevista imposible
<b>4.SUEÑO</b>	<b>10.APARIENCIA</b>
0. No reducido	0. Higiene e indumentaria apropiadas
1. Disminución en menos de una hora	1. Ligeramente descuidada
2. Disminución en más de una hora	2. Mal arreglado/a, moderadamente despeinado/a, indumentaria sobrecargada
3. Refiere disminución de la necesidad de dormir	3. Despeinado/a, semidesnudo/a, maquillaje llamativo
4. Niega necesidad de dormir	4. Completamente desaseado/a, adornado/a, indumentaria bizarra
<b>5.IRRITABILIDAD</b>	<b>11.CONCIENCIA DE ENFERMEDAD</b>
0. Ausente	0. Presente, admite la enfermedad, acepta tratamiento
2. Subjetivamente aumentada	1. Según él/ella, posiblemente enfermo/a
4. Irritabilidad fluctuante durante la entrevista, episodios recientes de rabia o enfado	2. Admite cambio de conducta, pero niega enfermedad
6. Predominantemente irritable durante la entrevista, brusco y cortante	3. Admite posible cambio de conducta, niega enfermedad
8. Hostil, no colaborador/a, entrevista imposible	4. Niega cualquier cambio de conducta
<b>6.EXPRESION VERBAL (ritmo y cantidad)</b>	
0. No aumentada	
2. Sensación de locuacidad	
4. Aumentada de forma fluctuante, verborrea ocasional	
6. Claramente aumentada en ritmo y cantidad, difícil de interrumpir, intrusiva	

Imagen 1: Tabla con los ítems de la escala para la evaluación de la manía de Young.

<b>Humor depresivo (tristeza, desesperanza, desamparo, sentimiento de inutilidad)</b>	<b>Agitación psicomotora</b>
0 - Ausente	0 - Ninguna
1 - Estas sensaciones las expresa solamente si le preguntan como se siente	1 - Juega con sus dedos
2 - Estas sensaciones las relata espontáneamente	2 - Juega con sus manos, cabello, etc.
3 - Sensaciones no comunicadas verbalmente (expresión facial, postura, voz, tendencia al llanto)	3 - No puede quedarse quieto ni permanecer sentado
4 - Manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal espontáneamente	4 - Retuerce las manos, se muerde las uñas, se tira de los cabellos, se muerde los labios
<b>Sentimientos de culpa</b>	<b>Ansiedad psíquica</b>
0 - Ausente	0 - Ausente
1 - Se culpa a sí mismo, cree haber decepcionado a la gente	1 - Ligera
2 - Tiene ideas de culpabilidad o medita sobre errores pasados o malas acciones	2 - Moderada
3 - Siente que la enfermedad actual es un castigo	3 - Severa
4 - Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales de amenaza	4 - Incapacitante
<b>Suicidio</b>	<b>Síntomas somáticos gastrointestinales</b>
0 - Ausente	0 - Ninguno
1 - Le parece que la vida no vale la pena ser vivida	1 - Pérdida del apetito pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen
2 - Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse	2 - Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales
3 - Ideas de suicidio o amenazas	<b>Síntomas somáticos generales</b>
4 - Intentos de suicidio (cualquier intento serio)	0 - Ninguno
<b>Insomnio precoz</b>	1 - Pesadez en la extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, mialgias. Fatigabilidad y pérdida de energía.
0 - No tiene dificultad	2 - Cualquiera de los síntomas anteriores se puntúa como 2 si está muy bien definido
1 - Dificultad ocasional para dormir, por ej. más de media hora el conciliar el sueño	<b>Síntomas genitales como pérdida de la libido y trastornos menstruales</b>
2 - Dificultad para dormir cada noche	0 - Ausentes
<b>Insomnio intermedio</b>	1 - Débiles
0 - No hay dificultad	2 - Graves
1 - Esta desvelado e inquieto o se despierta varias veces durante la noche	<b>Hipocondría</b>
2 - Esta despierto durante la noche, cualquier ocasión de levantarse de la cama se clasifica en 2 (excepto por motivos de evacuar)	0 - Ausente
<b>Insomnio tardío</b>	1 - Preocupado de sí mismo
0 - No hay dificultad	2 - Preocupado por su salud
1 - Se despierta a primeras horas de la madrugada, pero se vuelve a dormir	3 - Se lamenta constantemente, solicita ayuda
2 - No puede volver a dormirse si se levanta de la cama	<b>Pérdida de peso</b>
<b>Trabajo y actividades</b>	0 - Pérdida de peso inferior a 500 gr. en una semana
0 - No hay dificultad	1 - Pérdida de más de 500 gr. en una semana
1 - Ideas y sentimientos de incapacidad, fatiga o debilidad (trabajos, pasatiempos)	2 - Pérdida de más de 1kg en una semana
3 - Disminución del tiempo actual dedicado a actividades o disminución de la productividad	<b>Conciencia de la enfermedad (insight)</b>
4 - Dejó de trabajar por la presente enfermedad. Solo se compromete en las pequeñas	0 - Se da cuenta de que está deprimido y enfermo
<b>Inhibición psicomotora (lentitud de pensamiento y lenguaje, facultad de concentración disminuida, disminución de la actividad motora)</b>	1 - Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, necesidad de descanso, etc.
0 - Palabra y pensamiento normales	2 - No se da cuenta de que está enfermo
1 - Ligero retraso en el habla	
2 - Evidente retraso en el habla	
3 - dificultad para expresarse	
4 - incapacidad para expresarse	

Imagen 2: Tabla con los ítems de la escala para la depresión de Hamilton

### 5.2.2 Exploración oftalmológica:

La evaluación oftalmológica fue llevada a cabo por el servicio de oftalmología y constó de las siguientes exploraciones:

- Mejor agudeza visual corregida (MAVC) con optotipos ETDRS con un contraste del 100%, 2,50% y 1,25%
- Sensibilidad al contraste con el test de Pelli-Robson.
- Visión del color mediante el programa Color Vision Recorder: test de Farnsworth D15 y Lanthony D15.
- Pupilometría
- Exploración del segmento anterior
- Exploración funduscópica
- Evaluación del espesor total de la retina y de sus capas en las zonas macular y peripapilar.

Estas exploraciones se realizaron con los siguientes dispositivos:

OCT Spectralis: protocolo Fast Macular y RNFL Glaucoma

OCT Triton: protocolos 3D Macula(H), 3D Disc, 3D(H) + 5LineCross y 3D Wide

#### *5.2.2.1. Evaluación de la función visual:*

La agudeza visual se define como la capacidad para distinguir dos elementos separados de un objeto e identificarlos como un todo, y se cuantifica como el ángulo mínimo de separación entre dos objetos que permite distinguirlos como estímulos separados, lo que se define como el umbral de resolución (25) . La agudeza visual evalúa la función macular e informa de la precisión del enfoque retiniano, de la integridad de los elementos neurológicos del ojo y de la capacidad interpretativa del cerebro.

Para su medición pueden utilizarse diferentes escalas y optotipos. En el trabajo publicado en *Japanese Journal of Ophthalmology* utilizamos el optotipo de Snellen, en el cual se expresa como resultado la relación entre la última letra que el paciente ha

visto y la distancia a la que debería verla si la AV fuera del 100%, es la escala más utilizada en la práctica clínica habitual.

Para los estudios de la revista *Eye* y *Retina* empleamos el optotipo ETRDS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) (imagen 3), el *Gold Standard* en investigación por ser el más preciso, estandarizado y reproducible. Se basa en las cartas de Bailey y Lovie (26) las cuales se diseñaron con los principios de que todas las letras tienen que tener la misma legibilidad, en cada fila debe haber el mismo número de letras (cinco) que tienen el mismo tamaño y una separación entre ellas igual a este y entre fila y fila la distancia es igual a la altura de la fila más pequeña, mientras que la disminución del tamaño entre las filas sigue una progresión geométrica que se mide en unidades logarítmicas (LogMAR), el logaritmo en minutos de arco del mínimo ángulo de resolución. LogMAR 0.00 es el equivalente a una agudeza visual del 20/20, y LogMAR 1.00 equivale a 20/200. Cada línea equivale a 0.10 unidades logarítmicas de agudeza visual, pudiendo contabilizar cada letra por separado con el valor de 0.02 unidades logarítmicas para cada una de ellas.

En este estudio evaluamos la AV con tres contrastes, al 100% (con las cartas del ETRDS), el 2,50% y el 1,25% (con las cartas de bajo contraste de Sloan, Precision Vision, LaSalle, IL). El porcentaje indica el nivel de contraste en cada caso, siendo en el 100% letras negras sobre un fondo blanco y en el 1.25% letras de color gris claro sobre un fondo blanco. Las medidas se realizaron en visión monocular con la mejor corrección, y bajo condiciones de luz controladas (fotópica).



Imagen 3: Optotipo ETRDS al 100% de contraste en la primera ilustración, 2.50% de contraste en la segunda y 1.25% en la tercera.

La sensibilidad al contraste es la capacidad de un sujeto de diferenciar un objeto del fondo que lo rodea, evalúa la calidad de la visión y es un indicador más sensible de la función visual que la AV. El test que utilizamos para evaluarla en este estudio es el test de Pelli-Robson (27,28). El objetivo de este test es medir el umbral logarítmico de contraste que el sujeto es capaz de distinguir. Se presentan letras con la tipología Sloan organizadas en tripletes a lo largo de ocho líneas en cada una de las cuales hay dos de ellos. El tamaño es constante mientras que el contraste va disminuyendo por triplete de arriba abajo y de izquierda a derecha. Para pasar al siguiente grupo el sujeto ha tenido que distinguir dos de las tres letras y finaliza cuando ve una o ninguna de uno de los tripletes.

El test se realiza de forma binocular y monocular, con su corrección a un metro de distancia y en condiciones fotópicas. El primer grupo (arriba a la derecha) se corresponde con un contraste del 100% (cero unidades logarítmicas), mientras que el último (abajo a la izquierda) con el 0,6%.



**Imagen 4: Test de Pelli-Robson**

La visión del color fue evaluada con el programa Color Vision Recorder (CVR, Optical Diagnosis, Inc., Beusichem, The Netherlands) un software diseñado para Windows que analiza la discriminación cromática a través de la clasificación de colores, mediante los protocolos Farnsworth D15 y Lanthony D15 (29).

El test Farnsworth D-15 (30) detecta defectos severos y permite identificar pérdidas rojo-verde y azul-amarillo. Consiste en 15 fichas que el sujeto debe colocar en orden sucesivo de tonalidad. El test desaturado de Lanthony D-15 permite identificar sujetos con discromatopsias leves. El funcionamiento es igual que el Farnsworth D-15 pero las fichas son mucho más pálidas y claras, de manera que pueden parecer prácticamente blancas. La mayoría de sujetos con una visión normal del color pueden completar ambos test en apenas un minuto.

Se analizaron los siguientes parámetros de salida: índice de confusión ajustado por edad (AC CCI, representa la relación entre el radio o la distancia entre picos), el ángulo de confusión (representa el eje de la deficiencia del color) y el S-index (índice Scatter, representa el paralelismo de los vectores de confusión con el ángulo de confusión personal). Los test se llevaron a cabo en visión monocular con la mejor corrección y condiciones fotópicas. Estos parámetros evalúan la severidad de la discromatopsia, de manera que cuanto mayor es la puntuación mayor es la severidad de esta.

#### 5.2.2.2 *Evaluación estructural*

El estudio estructural de las distintas capas de la retina se llevó a cabo mediante las técnicas de análisis digital de la imagen de última generación: tomografía de coherencia óptica (OCT) de alta definición (HD) Spectralis y Triton.

La adquisición de las imágenes fue realizada por el mismo explorador experimentado y no se llevaron a cabo modificaciones posteriores de las mismas.

La OCT fue ideada en 1991 por Huang et al. (31) y nos permite obtener imágenes de cortes histológicos de la retina y medir cuantitativamente in vivo el espesor de la CFNR y de las distintas capas de la retina en el área macular y peripapilar.

Este dispositivo se basa en el principio físico de la interferometría de baja coherencia, la cual utiliza fuentes de luz de banda ancha de baja energía. Se basa en hacer recorrer a un mismo rayo de luz previamente separado en dos haces de luz, dos caminos distintos; uno es el brazo de referencia (conocido) y otro el brazo de prueba, que se dirige hacia el medio de estudio. Cuando estos vuelven a ser reflejados en un mismo punto se comparan las interferencias que ha sufrido el brazo de prueba

con respecto a las del brazo de referencia, lo que permite inferir las modificaciones que se han producido en nuestro haz de luz en el medio recorrido, y nos permite calcular la intensidad y el retardo de la luz reflejada, generando la imagen final.

La OCT es por tanto una técnica de imagen no invasiva que nos permite evaluar estructuras como la retina, la coroides y el nervio óptico. Podemos analizar de manera objetiva la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), donde se encuentran los axones de las células ganglionares de la retina carentes de mielina y que forman el nervio óptico; la capa de células ganglionares (CCG) con el soma de estas neuronas y la capa plexiforme interna (IPL) en la que están sus dendritas.

Se ha visto que el espesor de la CFNR es un marcado fiable del daño axonal producido en enfermedades neurodegenerativas.

En nuestro estudio se utilizaron dos dispositivos de OCT con tecnologías diferentes: el Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Alemania) basado la tecnología de dominio espectral (SD) y el Deep Range Imaging (DRI) OCT Triton (Topcon, Japón) basado tecnología Swept-Source.

### OCT Spectralis

Hasta ahora la tecnología de dominio espectral era la más utilizada, sus dispositivos permiten realizar el escaneo de la retina a una velocidad de 50000 A-scans por segundo utilizando una longitud de onda de 840nm y sus softwares de segmentación automática permiten el análisis individual de las diferentes capas de la retina (32).

El OCT Spectralis está formado por un oftalmoscopio láser confocal y un OCT de dominio espectral con un sistema de “eye tracking”, que permite mantener el rayo de prueba en la posición precisa en todo momento a pesar del movimiento del paciente usando un sistema de guiado por láser que toma puntos de referencia en el fondo del ojo, lo que hace que la imagen sea de mayor calidad. Estos puntos de referencia son guardados por el sistema (AutoRescan) para sucesivas exploraciones, lo que confiere al aparato un alto nivel de reproducibilidad. El sistema de tratamiento digital de imagen Heidelberg Noise Reduction TM que lleva incorporado permite mejorar su resolución hasta en unas 5 micras.

### OCT Triton

El OCT Triton se basa en la “tecnología swept- source” (SS-OCT) o, traducido del inglés, tecnología de barrido. Mediante el rango de imagen profundo (*Deep Range Imaging*, DRI) la SS-OCT es capaz de realizar un escáner de la retina a 100.000 A-scans por segundo utilizando un láser sintonizable como fuente de luz para proporcionar una longitud de onda de 1050 nm. Esta longitud de onda cercana al infrarrojo permite llegar a tejidos más profundos como la coroides y obtener imágenes de alta definición en distintos planos (33), al atravesar con mayor facilidad estructuras de alta reflectividad como el epitelio pigmentario que atenúa el láser de longitudes de onda menores utilizado en los OCTs de dominio espectral. La luz emitida experimenta una menor dispersión lo que permite una mayor penetración de la onda de luz, pudiendo atravesar medios opacos como una catarata.

Este OCT tiene la capacidad de realizar barridos de 12 mm de ancho abarcado el área macular y el disco óptico en la misma exploración.

*Los protocolos empleados en este estudio para la medición de los diferentes parámetros fueron los siguientes:*

OCT SPECTRALIS	Protocolo Fast para espesores maculares
	Protocolo RNFL aplicación glaucoma para CFNR
OCT TRITON	Protocolo 3D(H) Macula + 5 Line Cross

#### **1. Protocolo Fast Macular del OCT Spectralis**

Este protocolo proporciona un mapa de espesores de las 9 áreas maculares del ETDRS. Las áreas ETDRS están definidas a partir de 3 círculos concéntricos de 1, 3 y 6 mm de diámetro alrededor de la fovea. El área 1 es el círculo central de 1mm, las áreas 2, 3, 4 y 5 forman el anillo interno y las áreas 6, 7, 8 y 9 forman el anillo externo adyacente al interno. Estos dos últimos círculos se dividen a su vez en cuatro cuadrantes: superior, inferior, nasal y temporal.

Los parámetros recogidos en nuestro estudio fueron los espesores máximos y mínimo centrales, el volumen macular y el espesor de cada una de las capas de la retina obtenidas mediante la herramienta de segmentación del OCT Spectralis para cada una de las áreas. Estas fueron 1) espesor total de la retina (desde la membrana limitante

interna hasta la membrana de Bruch), 2) CFNR, 3) GCL, 4) IPL, 5) capa nuclear interna (INL), 6) capa plexiforme externa (OPL), 7) capa nuclear externa (ONL), 8) epitelio pigmentario de la retina (EPR) 9) capa interna de la retina (desde la membrana limitante interna (MLI) hasta la membrana limitante externa (MLE)) y 10) capa externa (desde la membrana limitante externa hasta la membrana de Bruch). Se calculó el espesor medio para cada una de las capas.

## **2. Protocolo RNFL (Retinal Nerve Fiber Layer) de la aplicación de Glaucoma del OCT Spectralis**

Este protocolo mide el espesor de la CFNR en el área peripapilar con un diámetro de 3,5 mm. Registra el espesor medio y el espesor de los seis sectores (superonasal, nasal, inferonasal, inferotemporal, temporal y superotemporal).

Para el análisis de imágenes adquiridas mediante este dispositivo con cualquiera de los protocolos mencionados se seleccionaron aquellas imágenes cuya calidad era al menos de 25 en un rango entre 0 —40 (siendo 0 la peor calidad y 40 excelente).

## **3. Protocolo 3D(H) Macula + 5 Line Cross del OCT Triton**

Este protocolo realiza un escáner 3D de 12 x 9 mm más un escáner radial de 9 mm (con una superposición de ocho líneas de escáner en el centro) de la mácula y del área peripapilar, proporcionando una evaluación completa de un área muy amplia de la retina en una sola captura.

El resultado del área macular analizada con este protocolo se presenta en las nueve áreas del ETDRS previamente comentadas en las que se incluyen las medidas del espesor total de la retina y del plexo coroideo y en seis sectores maculares (superotemporal, temporal, inferotemporal, superonasal, nasal e inferonasal) en los que se obtienen las medidas de la capa de células ganglionares (CCG+ entre la CFNR y la INL, CCG++ entre la MLI y la INL).

El área peripapilar se evalúa con el escáner TSNIT en el cual se presentan las medidas en seis sectores (superonasal, superotemporal, nasal, temporal, inferonasal, e inferotemporal), en cuatro cuadrantes (superior, nasal, inferior, y temporal) y en los doce sectores horarios, aunque para estudio estos últimos no fueron analizados. En todo

ellos se obtiene el espesor total de la retina, la CFNR, la CCG+, CCG++ y el espesor coroideo. Además, proporciona información morfométrica de la cabeza del nervio óptico, como el área del disco, de la copa y del anillo, el volumen de la copa y del anillo, la ratio copa – disco y el diámetro del disco.

Este protocolo fue el utilizado en los trabajos publicados en las revistas *Eye* y *Japanese Journal of Ophthalmology*, en este último dedicado a evaluar la reproducibilidad y fiabilidad de este aparato, la adquisición de imágenes se repitió tres veces, todas ellas por el mismo explorador pero separadas en tiempo y variando la posición de la cabeza para tener que ajustar nuevamente los parámetros.

Para el análisis de las imágenes adquiridas mediante este dispositivo se utilizaron aquellas cuya calidad era de al menos 55 puntos en una escala entre 0 y 50, siendo 0 la peor calidad y 100 excelente.

### 5.3 VARIABLES

Una vez realizado el protocolo exploratorio se seleccionaron para nuestro estudio las siguientes variables:

*Variables de valoración psiquiátrica:* duración de la enfermedad, tratamiento prescrito, presencia de hábito tabáquico.

*Variables de valoración oftalmológica:* puntuación de AV (escala ETDRS de contrastes 100%, 2,5% y 1,25%), de SC (en test de Pelli-Robson), parámetros de los test de visión cromática Farnsworth 15D y Lanthony 15D (AC CCI, Conf angle, S-index), presión intraocular, espesores de la CFNR y de cada una de las capas de la retina en el área macular y espesor medio en el área peripapilar medidos con OCT Spectralis, espesores de la CFNR, de la CCG y de la coroides en el área macular y peripapilar, volumen macular y parámetros morfométricos del nervio óptico (área del disco, de la copa y del anillo, el volumen de la copa y del anillo, el ratio copa – disco y el diámetro del disco) medidos con el OCT Triton.

### 5.4 RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS

Todas las variables fueron registradas en una base de datos elaborada con el programa Excell de Microsoft Office.

Para los análisis estadísticos se utilizó el programa SPSS versión 20.0 (SPSS Inc., Chicago, United States).

Previamente al análisis de los datos se comprobó la normalidad mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. Se consideró significativo para los análisis estadísticos un nivel de  $p < 0.05$ , (salvo aplicación de la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples).

Para una mejor comprensión del análisis de los datos, se detalla la técnica estadística utilizada en los tres primeros trabajos de investigación. El cuarto artículo no se describe porque se trata de una revisión.

- 1. Polo V, Satue M, Gavin A, Vilades E, Orduna E, Cipres M, García-Campayo J, Navarro-Gil M, Larrosa JM, Pablo LE, García-Martín E. Ability of swept source OCT to detect retinal changes in patients with bipolar disorder. *Eye (Lond)*. 2018;33(4) 549-56.**

Se realizó un estudio transversal en el que se incluyeron 23 pacientes diagnosticados de trastorno bipolar y 23 sujetos sanos. Dada la normalidad en la distribución se utilizó el test t de Student para comparar las distintas evaluaciones entre pacientes y controles.

Se correlacionó la duración de la enfermedad y las medidas obtenidas mediante OCT Triton (espesor retiniano en las nueve áreas del ETDRS, espesor medio, volumen total, espesor de la CCG+ en los seis sectores maculares y espesor de la CFNR y CCG+ en los seis sectores peripapilares TSNIT) con el test de correlación de Pearson.

Se consideraron como factores de confusión la edad, el sexo, la PIO, el hábito tabáquico y los parámetros morfométricos de la cabeza del nervio óptico.

- 2. García-Martín E, Gavín A, García-Campayo J, Vilades E, Orduna E, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Satué M. Visual function and retinal changes in patients with bipolar disorder. *Retina* 0:1–10, 2018**

Se realizó un estudio transversal con 30 pacientes con trastorno bipolar y 80 controles sanos. Dada la normalidad de la distribución las diferencias entre los dos

grupos fueron evaluadas mediante el test t de Student. Los parámetros funcionales (AV, sensibilidad al contraste y visión del color) se correlacionaron linealmente con los parámetros estructurales (espesor de las distintas capas de la retina en el área macular según los sectores del ETDRS y espesor de la CNFR peripapilar según los seis sectores peripapilares) medidos con el OCT Spectralis mediante el coeficiente de correlación de Pearson. También se correlacionaron con este coeficiente los parámetros estructurales descritos con la duración de la enfermedad.

**3. *Satué M, Gavín A, Orduna E, Vilades E, Rodrigo MJ, Obis J, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, García-Martín E. Reproducibility and reliability of retinal and optic disc measurements obtained with swept-source optical coherence tomography in a healthy population. Japanese Journal of Ophthalmology. 2019;63(2):165–171***

Se realizó un estudio observacional con 108 ojos de pacientes sanos. Se calculó el coeficiente de variación (COV) para cada uno de los parámetros mediante dos métodos, el primero con la división de la desviación estándar entre la media del valor de cada una de las medidas, expresada como porcentaje; la segunda con la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de las desviaciones respecto a la media de las tres medidas obtenidas dividido entre la media de las medidas y expresado también como porcentaje. Un COV menor del 10% se considera altamente reproducible y un COV menor del 5% indica muy alta reproducibilidad.

Para evaluar la fiabilidad de las medidas repetidas se calculó el coeficiente de correlación intra-clase (ICC), que nos indica el acuerdo entre dos o más exploraciones de una variable. Consideramos que una fiabilidad casi perfecta si es mayor o igual a 0.81, buena fiabilidad entre 0.61 y 0.8, moderada entre 0.41 y 0.6, justa entre 0.21 y 0.4 y baja menor de 0.21.



**6. APORTACIONES DEL  
DOCTORANDO**

Los artículos de la presente tesis doctoral aportan a la comunidad científica unas herramientas inocuas, accesibles y fiables para mejorar el diagnóstico y la valoración del trastorno bipolar.

El diagnóstico y seguimiento de esta patología se ha basado tradicionalmente en criterios clínicos con escalas de valoración. La ausencia de pruebas de imagen o de laboratorio para confirmar su diagnóstico hace que el retraso diagnóstico sea habitual, confundiéndolo en muchas ocasiones con depresión mayor, lo que retrasa el inicio del tratamiento adecuado y empeora el pronóstico.

El estudio de la estructura de la retina mediante OCT es un procedimiento inocuo, no invasivo y sencillo, que permite realizar una evaluación precisa, reproducible, rápida y coste-efectiva del espesor de la retina, de la CNFR y de la CCG, lo que le permitiría postularse como biomarcador en enfermedades en las que se ha demostrado neurodegeneración como es el trastorno bipolar.

La afectación del complejo de células ganglionares encontrado en nuestro trabajo nos permite apoyar la cada hipótesis cada vez más extendida de que el trastorno bipolar se trata de una enfermedad neurodegenerativa.

Se ha encontrado una disminución del espesor total de la retina, de la CFNR, de la CCG y de la IPL medidos tanto con el OCT Spectralis como con el OCT Triton. Se ha encontrado un aumento del espesor de la INL con el OCT Spectralis que hasta la fecha solo se había visto en pacientes con enfermedad de Parkinson.

El estudio de fiabilidad y reproducibilidad del OCT Triton realizado en pacientes sanos, nos ha dado medidas altamente reproducibles, especialmente en el área macular y una muy alta fiabilidad.

Nuestros resultados sugieren que el análisis de las capas de la retina mediante OCT y el estudio de la función visual pueden ser una buena herramienta para el diagnóstico precoz del trastorno bipolar y para su diagnóstico diferencial de la depresión mayor, en la que hasta la fecha no se han encontrado alteraciones en los estudios realizados mediante OCT.

Estos hallazgos abren la puerta a futuros estudios en los que se evalúe cómo progresa esta afectación con el paso del tiempo y como varía en función de los distintos tratamientos.

Finalmente, estas investigaciones aportan un enfoque multidisciplinar de los pacientes con TB, basado en la colaboración entre psiquiatría y oftalmología, donde la evaluación neurooftalmológica jugaría un papel importante en la evaluación de la enfermedad.



## **7. RESULTADOS Y DISCUSIÓN**



## Ability of swept source OCT to detect retinal changes in patients with bipolar disorder

Vicente Polo<sup>1,2</sup> · Maria Satue<sup>1,2</sup> · Alicia Gavin<sup>1,2</sup> · Elisa Vilades<sup>1,2</sup> · Elvira Orduna<sup>1,2</sup> · Marta Cipres<sup>1,2</sup> · Javier Garcia-Campayo<sup>2,3</sup> · Mayte Navarro-Gil<sup>4</sup> · Jose M. Larrosa<sup>1,2</sup> · Luis E. Pablo<sup>1,2</sup> · Elena Garcia-Martin<sup>1,2</sup>

Received: 27 November 2017 / Revised: 15 May 2018 / Accepted: 4 June 2018  
© The Royal College of Ophthalmologists 2018

### Abstract

**Purpose** To evaluate the ability of swept source optical coherence tomography (SS-OCT) to detect retinal changes in patients with bipolar disorder (BD).

**Methods** Twenty-three patients with BD and 23 controls underwent retinal evaluation using SS deep range imaging (DRI) Triton OCT. Full retinal thickness, the ganglion cell layer (GCL), the retinal nerve fiber layer (RNFL), and choroidal thickness were evaluated with automated segmentation software.

**Results** Patients with BD were shown to have significant thinning of the macular full retinal thickness in the center ( $p = 0.049$ ), inner temporal ( $p = 0.045$ ), inner nasal ( $p = 0.016$ ), and inner inferior ( $p = 0.016$ ) of the ETDRS areas. The macular GCL layer was reduced in patients compared with controls (average,  $p = 0.002$ ; superior,  $p = 0.009$ ; superonasal,  $p = 0.009$ ; inferonasal,  $p = 0.003$ ; and inferior,  $p = 0.009$ ). Peripapillary reduction of full retinal thickness (average,  $p < 0.001$ ; superotemporal,  $p < 0.001$ ; superonasal,  $p = 0.003$ ; nasal,  $p = 0.005$ ; and inferotemporal,  $p = 0.033$ ), GCL (nasal,  $p = 0.025$ ), and RNFL thickness (average,  $p = 0.002$ ; superotemporal,  $p < 0.001$ ; and superonasal,  $p = 0.045$ ) was observed in patients compared with controls. No significant differences were observed in choroidal thickness measurements.

**Conclusions** BD patients were shown to have quantifiable thinning of full retinal thickness and the GCL in the macular area, as well as a peripapillary reduction of the RNFL and GCL thickness. The analysis of the retinal sublayers with SS-OCT may be a useful indicator to show degeneration and monitor disease progression in bipolar disorder.

### Introduction

In the last decade, the structural analysis of the retina using optical coherence tomography (OCT) has demonstrated to

be an excellent tool for detecting and monitoring axonal loss and neurodegeneration in patients with neurodegenerative diseases [1, 2]. Very recently, psychiatric disorders, such as fibromyalgia and schizophrenia have shown to cause objective retinal changes and axonal loss as observed with OCT [3, 4]. Based on these recent findings, OCT might also become an essential tool in the diagnosis and follow-up of patients with psychiatric diseases.

Bipolar disorder (BD) is a chronic psychiatric disorder that alternates episodes of mania with episodes of depression. The prevalence of BD is estimated at 1% of the general population. However, some recent studies have demonstrated a higher prevalence (>5%) [5], possibly explained by the long delay in diagnosis of this disorder [6]. Literature on the structural retinal analysis in BD patients is very recent and scarce. We could only find three published studies demonstrating axonal loss in the retina of these patients using spectral domain OCT, with somewhat contradictory results [7–9]. We could not find any published

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1038/s41433-018-0261-6>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Maria Satue  
mariasatue@gmail.com

<sup>1</sup> Department of Ophthalmology, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain

<sup>2</sup> Aragon Health Research Institute (IIS Aragon, IACS), Zaragoza, Spain

<sup>3</sup> Department of Psychiatry, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain

<sup>4</sup> Department of Psychology and Sociology, Faculty of Social and Human Sciences, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain

study on the applicability of swept source (SS) technology in the evaluation of retinal changes in psychiatric disorders.

The objective of the present study is to evaluate retinal changes in patients with BD using new SS-OCT technology, providing an analysis of the different retinal layers.

## Methods

Patients with confirmed BD were included in an observational cross-sectional study. The sample size was calculated in order to detect significant differences in the retinal nerve fiber layer (RNFL), assuming an  $\alpha$  error of 5% and a  $\beta$  error of 10%. Based on these calculations, the number of subjects needed was at least 20. A total of 23 patients with BD and 23 age- and sex-matched healthy individuals were recruited for the study. All procedures adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki, and the local ethics committee (CEICA, ethics committee for scientific research in Aragon) approved the experimental protocol. All participants provided informed consent to participate in the study.

The diagnosis of BD was established by a trained psychiatrist based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition (DSM-IV) criteria [10]. The Young Mania Rating Scale (YMRS) and the Hamilton Depression Rating Scale (Ham-D) (Hamilton, 1960) were applied to confirm euthymic status in all patients. Smoking habit, prescribed treatments, and disease duration were recorded.

Inclusion criteria were: confirmed BD diagnosis; best-corrected visual acuity (BCVA) of  $+0.4$  Log MAR or lower in each eye to allow for performance of the protocol; and intraocular pressure  $<21$  mmHg. Exclusion criteria were: the presence of significant refractive errors ( $>5$  diopters of spherical equivalent refraction or 3 diopters of astigmatism); intraocular pressure  $\geq 21$  mmHg; media opacifications; concomitant ocular diseases, including history of glaucoma or retinal pathology; and systemic conditions that could affect the visual system. Healthy controls had no history nor evidence of ocular or neurologic disease of any nature; their BCVA was  $\leq 0.2$  Log MAR. Only one eye per subject was randomly selected and included.

All subjects underwent a complete neuro-ophthalmic evaluation that included pupillary, anterior segment, and fundoscopic examination. Structural analysis of the retina was performed using SS-OCT technology with the deep range imaging (DRI) Triton OCT (Topcon, Japan). The Triton SS-OCT uses a tunable laser as a light source to provide a 1050 nm centered wavelength, reaching a scanning speed of 100,000 A-scans per s and yielding 8 and 20  $\mu\text{m}$  axial and transverse resolution in tissue, respectively.

In this study, we utilized the 3D(H) Macula+5 Line Cross protocol. This protocol performed a  $12.0 \times 9.0$  mm

3D scan plus a double 9.0 mm radial scan (with an overlap of eight linear scans in the center) of the macular and peripapillary area providing a fast and complete evaluation of a wide retinal area in a single scan capture. The results of the area analyzed by this protocol are displayed as measurements of the nine macular areas of the early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS scan, which includes a central 1 mm circle representing the fovea, inner and outer rings measuring 3 and 6 mm in diameter, respectively, central and average thickness plus macular volume), six macular sectors, and 4–12 sectors of the peripapillary area (TSINT scan: temporal–superior–inferior–nasal–temporal scan). The ETDRS scan includes measurements of the full retina and thickness of the choroidal plexus in the macular area. The six macular sectors provide additional data of the ganglion cell layer (GCL+, between the RNFL and the inner nuclear layer boundaries; GCL++, between the inner limiting membrane –ILM– and the inner nuclear layer boundaries) of six macular areas (superotemporal, temporal, inferotemporal, superonasal, nasal, and inferonasal). The peripapillary area evaluated by the TSNIT scan provides information of the different morphometric data of the optic disc head (disc, cup, and rim areas; cup and ring volume; cup-disc ratios and disc diameters) and measurements of the full retina, RNFL, GCL+, GCL++, and choroidal thickness of 4 quadrants (superior, nasal, inferior, and temporal), 6 sectors (superonasal, superotemporal, nasal, temporal, inferonasal, and inferotemporal), and 12-clock sectors. The 12-clock sector measurements were not analyzed in this study to avoid redundant data. The data corresponding to the 4-quadrant analysis will not be shown in the tables.

The DRI Triton SS-OCT provides a quality scale in the image to indicate the signal strength. The quality score ranges from 0 (poor quality) to 100 (excellent quality). All scans were obtained by the same experienced operator and only images with a score  $>55$  were analyzed in our study. Poor quality images prior to data analyses were rejected.

All data analyses were performed using SPSS software version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). The Kolmogorov–Smirnov test was used to assess sample distribution. Due to the normal distribution of the data, differences between evaluations of BD patients and healthy subjects were compared using the Student's *t*-test. The correlations between disease duration and OCT measurements (retinal thicknesses in nine ETDRS areas, average thickness, and total volume; GCL+ layer thicknesses in six macular sectors; and peripapillary RNFL and GCL+ layer thicknesses in six TSNIT sectors) were also evaluated, using Pearson's correlation test. Age, sex, intraocular pressure (IOP), the smoking habit, and the morphometric parameters of the optic disc head were considered as confounding factors. All data were treated based on intention-to-treat analysis. *p* values  $<0.05$  were considered to indicate statistical

significance. To avoid a high false-positive rate, the Bonferroni correction for multiple tests was calculated and the corrected *p* values were added to the previously calculated data. Results of calculations are reported as “mean” and “SD” (see all Tables).

### Results

Twenty-three eyes of 23 patients with a mean age of 49.67 years (SD = 8.75), and 23 eyes of 23 healthy individuals with a mean age of 49.03 years (SD = 9.44) were included in the study. There were no differences in age (*p* = 0.221) and intraocular pressure (*p* = 0.672). The male/female ratio was equal for both groups (8 males, 15 females). Mean spherical equivalent was 0.19 ± 1.76 D in the patients group and 0.18 ± 1.80 D in the control group (*p* = 0.578). The smokers rate was calculated for both groups; 60% of patients with BD were smokers (or had been for the past 5 years), 56.52% of the individuals in the control group were current (or had been for the past 5 years) smokers; (*p* = 0.065). No significant differences were observed in morphometric data of the optic disc head between patients with BD and controls (*p* > 0.05 in all parameters provided by the protocol used: disc, cup, and rim areas, cup and rim volumes, cup/disc area ratio, linear and vertical cup/disc ratios, vertical and horizontal disc diameters). In patients group, disease duration was 16.12 years (SD = 6.66), and the treatment analysis revealed that 78.2% were treated with lithium, 17.4% with valproate, and 4.3% were not under any current treatment.

#### ETDRS macular analysis

Patients with BD presented significant retinal thinning in the center (234.87 ± 15.72 μm in patients vs 255.83 ± 47.13 μm in controls, *p* = 0.049), inner temporal (293.06 ± 11.05 μm vs 306.20 ± 28.47 μm, respectively, *p* = 0.045), inner nasal (306.12 ± 10.06 μm vs 320.46 ± 25.67 μm, *p* = 0.016), and inner inferior (301.48 ± 15.62 μm vs 314.02 ± 18.19 μm, *p* = 0.016) of the ETDRS areas (Table 1, Fig. 1).

The analysis of the macular choroidal thickness showed no significant differences between patients with BD and healthy subjects.

#### Six macular sector analysis

Significant thinning of the macular GCL+ layer was observed in patients compared with controls, in the average (70.13 ± 3.40 μm in patients vs 74.30 ± 4.83 μm in controls, *p* = 0.002), superior (69.66 ± 4.71 μm vs 74.60 ± 7.19 μm, respectively, *p* = 0.009), superonasal (72.71 ± 5.16 μm vs 77.13 ± 5.80 μm, *p* = 0.009), inferonasal (71.62 ± 3.97 μm

**Table 1** Macular full retinal thickness and choroidal thickness measured with swept source deep range imaging Triton optical coherence tomography in bipolar disorder patients and controls

Macular ETDRS measurements	Patients	Controls	<i>p</i>
<b>Full retinal thickness (μm (SD))</b>			
Center	234.87 (15.72)	255.83 (47.13)	<b>0.049</b>
Inner temporal	293.06 (11.05)	306.20 (28.47)	<b>0.045</b>
Inner superior	306.38 (10.94)	324.54 (49.094)	0.090
Inner nasal	306.12 (10.06)	320.46 (25.67)	<b>0.016</b>
Inner inferior	301.48 (15.62)	314.02 (18.19)	<b>0.016</b>
Outer temporal	254.36 (11.59)	265.51 (31.31)	0.117
Outer superior	270.24 (8.52)	290.05 (70.27)	0.187
Outer nasal	28.07 (8.92)	298.97 (33.29)	0.105
Outer inferior	257.51 (21.15)	267.30 (22.28)	0.134
Avg thickness	274.10 (8.49)	287.51 (35.23)	0.083
Center thickness	194.04 (22.45)	213.60 (73.47)	0.228
Total volume (mm <sup>3</sup> (SD))	1.02 (0.24)	8.13 (1.02)	0.086
<b>Choroidal thickness (μm (SD))</b>			
Center	262.67 (105.92)	286.32 (100.86)	0.442
Inner temporal	257.68 (90.22)	281.66 (95.37)	0.386
Inner superior	265.13 (93.85)	278.93 (95.08)	0.622
Inner nasal	248.85 (107.67)	257.69 (103.66)	0.778
Inner inferior	250.93 (95.65)	281.19 (116.27)	0.340
Outer temporal	241.99 (74.15)	264.14 (83.83)	0.348
Outer superior	268.43 (90.65)	281.30 (93.44)	0.638
Outer nasal	212.58 (103.05)	202.25 (97.04)	0.728
Outer inferior	249.79 (98.32)	260.10 (93.45)	0.717
Avg thickness	246.51 (87.65)	258.16 (86.26)	0.652
Center thickness	264.17 (110.09)	287.47 (101.72)	0.460
Total volume (mm <sup>3</sup> (SD))	6.97 (2.47)	7.29 (2.43)	0.657

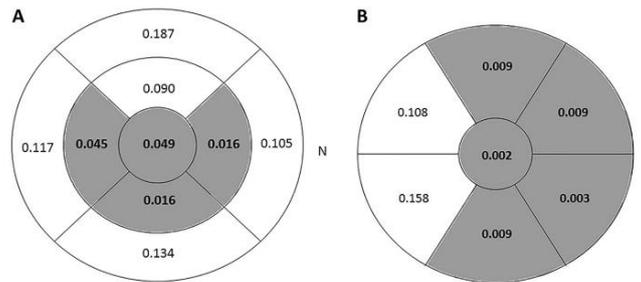
Bold letters indicate *p* value <0.05. Bonferroni corrections for multiple comparisons was calculated at (*p* < 0.004)

ETDRS early treatment diabetic retinopathy study

vs 76.31 ± 5.79 μm, *p* = 0.003) and inferior (65.31 ± 8.50 μm vs 71.22 ± 6.07 μm, *p* = 0.009) sectors (Table 2). Significant changes were also observed in macular GCL++ as described in Table 2 and Fig. 1.

#### TSINT peripapillary analysis

Patients presented significant thinning of peripapillary full retinal thickness in the average thickness (289.70 ± 11.46



**Fig. 1** Schematic representation of the macular changes measured by Triton OCT in patients with bipolar disorder. Gray color represents affected areas. *N* indicates the nasal sector. The numbers show the level of significance; bold letters indicate  $p < 0.05$ . **a** Full retinal

thickness displayed in nine ETDRS areas. **b** Ganglion cell layer thickness (GCL+) displayed in six macular sectors and average thickness (central area). OCT optical coherence tomography, ETDRS early treatment diabetic retinopathy study. (color figure online)

**Table 2** Macular ganglion cell measurements measured with swept source deep range imaging Triton optical coherence tomography in patients with bipolar disorder and healthy controls

	Patients	Controls	<i>p</i>
<b>Macular GCL+ (<math>\mu\text{m}</math> (SD))</b>			
Average	70.13 (3.40)	74.30 (4.83)	<b>0.002*</b>
Superotemporal	70.48 (3.51)	73.23 (7.23)	0.108
Superior	69.66 (4.71)	74.60 (7.19)	<b>0.009</b>
Superonasal	72.71 (5.16)	77.13 (5.80)	<b>0.009</b>
Inferonasal*	71.62 (3.97)	76.31 (5.79)	<b>0.003*</b>
Inferior	65.31 (8.50)	71.22 (6.07)	<b>0.009</b>
Inferotemporal	70.98 (4.09)	73.53 (7.47)	0.158
<b>Macular GCL++ (<math>\mu\text{m}</math> (SD))</b>			
Average	105.79 (5.26)	115.76 (25.31)	0.071
Superotemporal	94.20 (3.84)	106.23 (41.34)	0.172
Superior	107.05 (5.72)	123.21 (55.83)	0.174
Superonasal	117.65 (7.11)	134.16 (52.67)	0.143
Inferonasal	117.31 (7.93)	124.06 (7.68)	<b>0.005</b>
Inferior	102.40 (14.92)	108.36 (6.62)	0.087
Inferotemporal	95.93 (5.49)	99.91 (7.28)	<b>0.042</b>

Bold letters indicate  $p$  value  $< 0.05$ . Asterisks mark significant values according to Bonferroni corrections for multiple comparisons ( $p < 0.007$ )

GCL ganglion cell layer

$\mu\text{m}$  in patients vs  $303.26 \pm 10.82 \mu\text{m}$  in controls,  $p < 0.001$ ) and in the superotemporal ( $315.72 \pm 14.56 \mu\text{m}$  vs  $342.51 \pm 16.76 \mu\text{m}$ , respectively,  $p < 0.001$ ), superonasal ( $299.11 \pm 22.30 \mu\text{m}$  vs  $320.45 \pm 23.84 \mu\text{m}$ ,  $p = 0.003$ ), nasal ( $268.50 \pm 13.86 \mu\text{m}$  vs  $279.43 \pm 10.98 \mu\text{m}$ ,  $p = 0.005$ ), and inferotemporal ( $318.58 \pm 24.47 \mu\text{m}$  vs  $333.32 \pm 20.90 \mu\text{m}$ ,  $p = 0.033$ ) sectors (Table 3). The 4-quadrant analysis of the full retina revealed significant thinning of the superior ( $305.51 \pm 15.67 \mu\text{m}$  in patients vs  $329.33 \pm 15.55 \mu\text{m}$  in controls,  $p$

$< 0.001$ ), inferior ( $305.69 \pm 21.06 \mu\text{m}$  vs  $320.64 \pm 14.22 \mu\text{m}$ , respectively,  $p = 0.011$ ), and nasal quadrants ( $265.02 \pm 14.22 \mu\text{m}$  vs  $274.63 \pm 10.89 \mu\text{m}$ ,  $p = 0.014$ ) in patients compared to controls.

Significant thinning of the GCL+ thickness was observed in patients group in the nasal sector ( $42.50 \pm 4.67 \mu\text{m}$  in patients vs  $45.41 \pm 3.77 \mu\text{m}$  in controls,  $p = 0.025$ ). The GCL++ of BD patients presented significant thinning in the average thickness ( $147.90 \pm 7.52 \mu\text{m}$  vs  $158.39 \pm 9.68 \mu\text{m}$ ,  $p < 0.001$ ), superotemporal ( $174.68 \pm 16.29 \mu\text{m}$  vs  $198.89 \pm 18.12 \mu\text{m}$ ,  $p < 0.001$ ), superonasal ( $158.65 \pm 21.18 \mu\text{m}$  vs  $174.60 \pm 23.16 \mu\text{m}$ ,  $p = 0.019$ ), nasal ( $128.60 \pm 10.97 \mu\text{m}$  vs  $135.85 \pm 12.16 \mu\text{m}$ ,  $p = 0.039$ ), and inferotemporal ( $183.61 \pm 22.00 \mu\text{m}$  vs  $196.65 \pm 19.83 \mu\text{m}$ ,  $p = 0.041$ ) sectors. (Table 3, Fig. 2) The 4-quadrant analysis of the GCL++ revealed significant thinning of the superior ( $129.91 \pm 10.22 \mu\text{m}$  vs  $185.02 \pm 14.43 \mu\text{m}$ ,  $p < 0.001$ ) and inferior quadrants ( $172.52 \pm 19.47 \mu\text{m}$  vs  $184.10 \pm 17.72 \mu\text{m}$ ,  $p = 0.041$ ) in patients compared to controls.

The RNFL thickness of patients with BD presented significant thinning in the average thickness ( $101.85 \pm 8.42 \mu\text{m}$  in patients vs  $110.42 \pm 9.18 \mu\text{m}$  in controls,  $p = 0.002$ ) and the superotemporal ( $131.80 \pm 17.80 \mu\text{m}$  vs  $155.49 \pm 19.18 \mu\text{m}$ , respectively,  $p < 0.001$ ) and superonasal ( $114.24 \pm 18.43 \mu\text{m}$  vs  $127.78 \pm 25.47 \mu\text{m}$ ,  $p = 0.045$ ) sectors (Table 3, Fig. 2). The 4-quadrant analysis of the RNFL revealed significant thinning of the superior quadrant ( $122.04 \pm 10.86 \mu\text{m}$  vs  $140.03 \pm 14.44 \mu\text{m}$ ,  $p < 0.001$ ) in patients compared to controls.

No significant differences were observed between patients and controls in the peripapillary choroidal thickness.

The correlation analysis revealed a significant inverse association between disease duration and full retinal

**Table 3** Peripapillary measurements obtained with swept source deep range imaging Triton optical coherence tomography in patients with bipolar disorder and healthy controls

	Patients	Controls	<i>p</i>
<b>Full retinal thickness (µm (SD))</b>			
Average	289.70 (11.46)	303.26 (10.82)	<b>&lt;0.001*</b>
<b>Sectors (×6)</b>			
Superotemporal	315.72 (14.56)	342.51 (16.76)	<b>&lt;0.001*</b>
Superonasal	299.11 (22.30)	320.45 (23.84)	<b>0.003*</b>
Nasal	268.50 (13.86)	279.43 (10.98)	<b>0.005*</b>
Inferotemporal	318.58 (24.47)	333.32 (20.90)	<b>0.033</b>
Inferonasal	299.60 (28.79)	315.48 (27.11)	0.061
Temporal	282.58 (10.81)	288.31 (10.36)	0.073
<b>Peripapillary GCL+ (µm (SD))</b>			
Average	46.04 (5.57)	47.96 (2.12)	0.131
<b>Sectors (×6)</b>			
Superotemporal	42.87 (7.85)	43.40 (7.57)	0.819
Superonasal	44.41 (6.99)	46.81 (6.23)	0.226
Nasal	42.50 (4.67)	45.41 (3.77)	<b>0.025</b>
Inferotemporal	45.36 (11.23)	44.73 (4.25)	0.803
Inferonasal	40.00 (12.61)	44.54 (5.40)	0.121
Temporal	55.46 (5.91)	56.58 (4.99)	0.494
<b>Peripapillary GCL++ (µm)</b>			
Average	147.90 (7.52)	158.39 (9.68)	<b>&lt;0.001*</b>
<b>Sectors (×6)</b>			
Superotemporal	174.68 (16.29)	198.89 (18.12)	<b>&lt;0.001*</b>
Superonasal	158.65 (21.18)	174.60 (23.16)	<b>0.019</b>
Nasal	128.60 (10.97)	135.85 (12.16)	<b>0.039</b>
Inferotemporal	183.61 (22.00)	196.65 (19.83)	<b>0.041</b>
Inferonasal	168.10 (31.60)	178.92 (29.55)	0.237
Temporal	129.91 (10.22)	134.31 (8.44)	0.118
<b>RNFL (µm)</b>			
Average	101.85 (8.42)	110.42 (9.18)	<b>0.002*</b>
<b>Sectors (×6)</b>			
Superotemporal	131.80 (17.80)	155.49 (19.18)	<b>&lt;0.001*</b>
Superonasal	114.24 (18.43)	127.78 (25.47)	<b>0.045</b>
Nasal	86.09 (11.33)	90.43 (12.54)	0.225
Inferotemporal	138.24 (27.95)	151.91 (22.03)	0.072
Inferonasal	128.09 (38.30)	134.30 (33.27)	0.555
Temporal	74.43 (11.44)	77.73 (10.82)	0.322

Bold letters indicate *p* value <0.05. Asterisks mark significant values according to Bonferroni corrections for multiple comparisons (*p* < 0.007)

GCL ganglion cell layer, RNFL retinal nerve fiber layer

thickness in the outer temporal (*r*: -0.50, *p* = 0.015) and inner inferior (*r*: -0.43, *p* = 0.043) sectors of the macular area (ETDRS areas), and also the inferotemporal sector of the peripapillary RNFL thickness (*r* = -0.43, *p* = 0.039) in

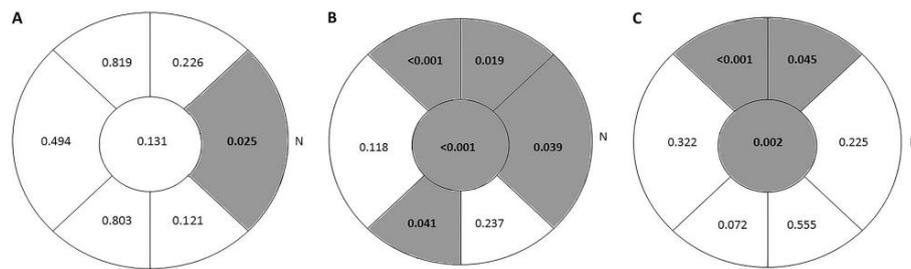
BD patients (see Supplementary tables 1 and 2 for complete results).

### Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study evaluating retinal changes in BD patients using the recent SS technology for OCT. In the present study, we assessed retinal changes in different macular and peripapillary layers in 23 patients with BD and 23 healthy controls. Significant thinning of the macular layers was observed in our patients, affecting the superior and inferior quadrants. The nasal sector was found to be more affected than the temporal sector in these patients.

Published studies on retinal changes in BD patients are scarce, especially those analyzing macular alterations. We could only find two published studies in which macular layers were assessed using spectral domain technology, and results were far from complete. Kalenderoglu et al. [7] found a significant reduction in the macular volume corresponding to the GCL in patients with BD. However, neither GCL thickness nor full retinal thickness were evaluated in their study. In a recent study by Khalil et al. [8], BD patients had a reduction of the GCL thickness in the superior quadrant and average thickness. Their results are consistent with our own results, considering that our patients presented significant reduction of the macular GCL thickness in the average and superior sector but also in the superonasal, nasal, and inferonasal sectors. This focal GCL changes may reflect focal affection of the visual pathway in BD patients, as was observed previously in other neurological processes [11]. However, variability in GCL sector alteration is observed when our results are compared to similar published studies [7, 8], and findings in our study might probably be reflecting a global loss of ganglion cells masked by the low statistical power due to a small sample size.

We could not find any changes in the total macular volume; however, GCL volume analysis was not performed by the Triton OCT, so it was not possible to corroborate Kalenderoglu's findings. Triton OCT provides measurements of macular full retinal thickness displayed as the ETDRS rings. However, GCL analysis is displayed as six macular sectors. Thus, both analyses are needed for a complete interpretation of the results provided by Triton OCT. The differences between both analyses (full retina and GCL) also indicate the importance of a complete retinal layer evaluation when assessing patients with BD and other neurodegenerative processes [12], since total macular thickness might not truly reflect the pathological changes of the inner layers. In our study, results from macular GCL+ measurements showed significant changes in the nasal,



**Fig. 2** Schematic representation of the peripapillary changes measured by Triton OCT in patients with bipolar disorder. Measured areas are displayed in six sectors (superonasal, nasal, inferonasal, inferotemporal, temporal, and superotemporal) and average thickness (central area). Gray color represents affected areas. *N* indicates the

nasal sector. The numbers show the level of significance; bold letters indicate  $p < 0.05$ . **a** GCL+ thickness. **b** GCL++ thickness. **c** RNFL thickness. OCT optical coherence tomography, GCL ganglion cell layer, RNFL retinal nerve fiber layer. (color figure online)

superior, and inferior sectors. Full retinal thinning however, only showed to be significant in the inner nasal and inner inferior ETDRS areas (corresponding to inferonasal measurements of the GCL+ thickness). Despite the scanned sectors do not exactly correspond between both protocols; we believe more retinal layers are involved (thinned) in this disease and may be responsible for the full retinal thickness changes observed. Further studies analyzing more separate retinal layers should be performed to corroborate this finding.

Triton OCT provided a complete analysis of the different peripapillary retinal layers in our patients, analyzing full retinal thickness, the GCL, and RNFL thickness. The average thickness, superior, and inferior areas were most affected in our patients, and surprisingly, the nasal quadrant was more affected than the temporal quadrant (as observed in the macular measurements). The analysis corresponding to the GCL++ (which includes the RNFL and the GCL) showed significant thinning in more areas (superonasal, superotemporal, nasal, inferotemporal, and average, the same results as the full retinal thickness measurements) than the analyses of the RNFL and GCL alone. This fact again shows the importance of using the segmentation analysis of the retinal layers, since full thickness alone may not reflect the complete picture, and a deeper analysis (using both separate layers and measurements of combined layers) might add important information about changes in the different retinal layers. Once more, published studies on peripapillary measurements in BD patients are scarce. Previously mentioned studies by Kalenderoglu and Khalil analyzed both macular and peripapillary areas [7, 8]. We found a third recent study by Mehraban et al. [9] where only measurements of the RNFL in the peripapillary area were evaluated. In their study, Mehraban et al. [9] found significant changes in the superior, inferior, and nasal quadrants, failing to find any changes in the temporal area. Their

results support our own findings, since none of the peripapillary retinal layers was affected in the temporal quadrant/sector. However, and contrary to our results (as well as Mehraban's), Kalenderoglu and Khalil did find a significant reduction in the temporal sector [7, 8]. We believe that the differences between these results might be due to the disparity in sample sizes and the OCT devices used (three different Spectral domain devices, and SS in our case). Our own results might have been limited by the small sample size. Additionally, we could not find any previously published study using SS technology in the analysis of the retina of BD patients; therefore, further studies using this new technology in a larger sample size are needed to corroborate our findings.

Axonal loss and decrease of the GCL has been found in other neurodegenerative diseases, such as multiple sclerosis [13, 14] and Parkinson's disease [12, 15]. Structural changes in these patients seem to appear not only as a result of retrograde neuronal loss, but also as a primary alteration [16, 17]. Patients with psychiatric disorders have also been shown to have axonal loss quantifiable by OCT. Patients with schizophrenia showed a reduction of the RNFL and macular thickness, suggesting a neurodegenerative process underlying the pathophysiological mechanism of the disease [4]. Fibromyalgia patients were demonstrated to have significant thinning of the RNFL thickness suggesting also the presence of possible neurodegeneration [3]. Our results, along with those of previous published studies on BD patients; this fact might be of importance in the differential diagnosis of BD, since neurodegeneration as observed with OCT has not been demonstrated in patients with unipolar depression [18].

Contrary to patients with neurodegenerative diseases, changes in the choroidal plexus were not observed in our patients, despite a tendency toward choroidal thinning in

BD patients. This might indicate that the pathophysiological mechanisms causing neurodegeneration in BD are different than those present in other neurological diseases, such as multiple sclerosis or Parkinson's [12, 19]. However, choroidal measurements obtained with Triton OCT show an elevated SD compared to retinal measurements. The small sample size included in the present study might be causing choroidal changes not to be detected in the statistical analysis.

A significant inverse correlation was found between disease duration and structural measurements (full macular thickness and peripapillary RNFL thickness) in our patients. A recent study [7] showed an inverse correlation between GCL volume and disease duration, disease scores and number of hospitalizations. However, Khalil et al. [8] did not find a significant correlation between similar disease features and OCT parameters. Again, variability in these results might be explained by different sample sizes and devices used in the studies. Effects like possible accelerated aging caused by BD or a possible predisposition to vascular changes in patients affected by BD have not been excluded as possible explanations for changes in retinal structures found in these patients. Pathophysiology of retinal changes in BD is yet to be evaluated and understood. Changes in choroidal thickness were not observed in our patients, however, a larger sample size might be needed to corroborate this finding. Also, further longitudinal studies should provide more information on retinal changes and its possible correlation to accelerated aging in these disease.

A well-known limitation for studies assessing psychiatric patients is the presence of smoking habit, since the prevalence of smoking in psychiatric disorders such as schizophrenia [20], BD [21], or major depression [22] is higher than the population's average. Progressive retinal changes caused by tobacco have been widely demonstrated. Smokers were shown to have a significant decrease of the peripapillary RNFL [23], foveal thickness [24], the ganglion cell complex [25], and a significant decrease in the blood flow index of the choriocapillary plexus in the macular area [26]. In order to avoid any bias caused by the smoking habit, we carefully analyzed our samples and ascertained that the number of smokers was not significantly different between the groups. Thus, we can conclude that the differences found in the retinal measurements between BD patients and controls in our study were not caused by the smoking habit.

In conclusion, our findings suggest that there is neuronal degeneration in the retina of BD patients. These patients present quantifiable thinning of the macular GCL, as well as a reduction of the peripapillary RNFL and GCL thickness. SS DRI Triton OCT detects structural changes in the different retinal layers in these patients, suggesting that the analysis of the retinal

sublayers performed with this new technology might be a useful indicator to show degeneration and monitor disease progression in BD.

## Summary

### What was known before

- Bipolar disorder patients present retinal changes detectable with spectral domain OCT.

### What this study adds

- This is the first study on the evaluation of retinal changes in patients with bipolar disorder using new swept source OCT technology.
- This study presents a complete analysis of full retinal thickness, RNFL, ganglion cell layer, and the choroidal plexus in these patients.

## Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflict of interest.

## References

1. Satue M, Rodrigo MJ, Otin S, Bambo MP, Fuertes MI, Ara JR, et al. Relationship between visual dysfunction and retinal changes in patients with multiple sclerosis. *PLoS ONE*. 2016;11:e0157293.
2. Polo V, Satue M, Rodrigo MJ, Otin S, Alarcia R, Bambo MP, et al. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Parkinson disease. *BMJ Open*. 2016;6:e009658.
3. Garcia-Martin E, Garcia-Campayo J, Puebla-Guedea M, Ascaso FJ, Roca M, Gutierrez-Ruiz F, et al. Fibromyalgia is correlated with retinal nerve fiber layer thinning. *PLoS ONE*. 2016;11:e0161574.
4. Yılmaz U, Küçük E, Ülgen A, Özköse A, Demircan S, Ulusoy DM, et al. Retinal nerve fiber layer and macular thickness measurement in patients with schizophrenia. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26:375–8.
5. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, Post R, Möller H, Hirschfeld R. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord*. 2000;59:S5–30.
6. Benazzi F. Bipolar II disorder: epidemiology, diagnosis and management. *CNS Drugs*. 2007;21:727–40.
7. Kalenderoglu A, Sevgi-Karadag A, Celik M, Egilmez OB, Han-Almis B, Ozen ME. Can the retinal ganglion cell layer (GCL) volume be a new marker to detect neurodegeneration in bipolar disorder? *Compr Psychiatry*. 2016;67:66–72.
8. Khalil MA, Saleh AA, Gohar SM, Khalil DH, Said M. Optical coherence tomography findings in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2017;218:115–22.
9. Mehraban A, Samimi SM, Entezari M, Seifi MH, Nazari M, Yaseri M. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in

- bipolar disorder. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254:365–71.
10. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
  11. González-López JJ, Rebolledo G, Leal M, Oblanca N, Muñoz-Negrete FJ, Costa-Frossard L, et al. Comparative diagnostic accuracy of ganglion cell-inner plexiform and retinal nerve fiber layer thickness measures by Cirrus and Spectralis optical coherence tomography in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Biomed Res Int*. 2014;2014:128517.
  12. Satue M, Obis J, Alarcia R, Orduna E, Rodrigo MJ, Vilades E, et al. Retinal and choroidal changes in patients with Parkinson's disease detected by swept source optical coherence tomography. *Curr Eye Res*. 2017;7:1–7.
  13. Herrero R, Garcia-Martin E, Almarcegui C, Ara JR, Rodriguez-Mena D, Martin J, et al. Progressive degeneration of the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:8344–9.
  14. Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, Costello F, Frohman TC, Frohman EM, et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2017;16:797–812.
  15. Satue M, Seral M, Otín S, Alarcia R, Herrero R, Bambo MP, et al. Retinal thinning and correlation with functional disability in Parkinson's disease patients. *Br J Ophthalmol*. 2014;98:350–5.
  16. Lampert EJ, Andorra M, Torres-Torres R, Ortiz-Pérez S, Llufríu S, Sepúlveda M, et al. Color vision impairment in multiple sclerosis points to retinal ganglion cell damage. *J Neurol*. 2015;262:2491–7.
  17. Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson disease. *J Neural Transm*. 2009;116:1493–501.
  18. Sönmez İ, Köşger F, Aykan Ü. Retinal nerve fiber layer thickness measurement by spectral-domain optical coherence tomography in patients with major depressive disorder. *Noro Psikiyatir Ars*. 2017;54:62–6.
  19. Esen E, Sizmaz S, Demir T, Demirkiran M, Unal I, Demircan N. Evaluation of choroidal vascular changes in patients with multiple sclerosis using enhanced depth imaging optical coherence tomography. *Ophthalmologica*. 2016;235:65–71.
  20. De Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res*. 2005;76:135–57.
  21. Dickerson F, Stallings CR, Origoni AE, Vaughan C, Khushalani S, Schroeder J, et al. Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings. *Psychiatr Serv*. 2013;64:44–50.
  22. Pratt LA, Brody DJ. Depression and smoking in the U.S. household population aged 20 and over, 2005–2008. *NCHS Data Brief*. 2010;34:1–8.
  23. El-Shazly AAE, Farweez YAT, Elewa LS, Elzankalony YA, Farweez BAT. Effect of active and passive smoking on retinal nerve fibre layer and ganglion cell complex. *J Ophthalmol*. 2017;2017:6354025.
  24. El-Shazly AA, Farweez YA, Elzankalony YA, Elewa LS, Farweez BA. Effect of smoking on macular function and structure in active smokers versus passive smokers. *Retina*. 2018; 38:1031–1040.
  25. Moschos MM, Nitoda E, Laios K, Ladas DS, Chatziralli IP. The impact of chronic tobacco smoking on retinal and choroidal thickness in Greek population. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:2905789.
  26. Ayhan Z, Kaya M, Ozturk T, Karti O, Hakan Oner F. Evaluation of macular perfusion in healthy smokers by using optical coherence tomography angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017;48:617–22.

# VISUAL FUNCTION AND RETINAL CHANGES IN PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER

ELENA GARCIA-MARTIN, PhD,\*† ALICIA GAVIN, MD,\*† JAVIER GARCIA-CAMPAYO, PhD,†‡  
ELISA VILADES, OD,\*† ELVIRA ORDUNA, OD,\*† VICENTE POLO, PhD,\*† JOSE M. LARROSA, PhD,\*†  
LUIS E. PABLO, PhD,\*† MARIA SATUE, PhD\*†

---

**Purpose:** To evaluate visual and retinal changes in patients with bipolar disorder. To analyze the correlation between structural changes and visual function parameters.

**Methods:** Thirty patients with bipolar disorder and 80 healthy controls underwent visual function evaluation with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study charts at 100%, 2.50%, and 1.25% contrast, Pelli-Robson chart, and color vision Farnsworth and Lanthony tests. Analysis of the different retinal layers was performed using Spectralis optical coherence tomography with automated segmentation software. Correlation analysis between structural and functional parameters was conducted.

**Results:** Patients with bipolar disorder presented worse color vision compared with controls (Lanthony's index,  $P = 0.002$ ). Full macular thickness, the retinal nerve fiber layer (RNFL), ganglion cell layer, and inner plexiform layer were reduced in patients compared with healthy individuals ( $P < 0.005$ ). The inner nuclear layer was significantly thickened in patients ( $P < 0.005$ ). Peripapillary RNFL thickness was reduced in all temporal sectors ( $P < 0.005$ ). Significant correlations were found between visual acuity and the RNFL thickness, the Pelli-Robson score and the inner plexiform layer, and between the Lanthony's color index and the ganglion cell layer thickness.

**Conclusion:** Patients with bipolar disorder present quantifiable thinning of the macular RNFL, ganglion cell layer, and inner plexiform layer, as well as in the peripapillary RNFL thickness, and increasing thinning in the inner nuclear layer.

RETINA 0:1–10, 2018

---

Bipolar disorder (BD) is a chronic psychiatric disorder that alternates episodes of mania with episodes of depression. The prevalence of BD is estimated at 1% of the general population. However, some recent studies have demonstrated a higher prevalence (>5%),<sup>1</sup> possibly explained by the long delay in diagnosing this disorder.<sup>2</sup> The rates of patients initially misdiagnosed with unipolar depressive disorder due

to an initial major depressive episode go from 30% to 50%<sup>1</sup> and it may take several years to establish the correct diagnosis of BD.<sup>3</sup> Delayed diagnosis in these patients could boost rapid cycling and increase antidepressant-induced manic episodes, resistance due to antidepressant drugs, and a higher risk of suicide.<sup>4,5</sup>

In the past decade, the structural analyses of the retina using optical coherence tomography (OCT) have demonstrated to be an excellent device for detection and monitoring axonal loss and neurodegeneration in patients with neurodegenerative diseases. Patients with multiple sclerosis and Parkinson disease present visual function deterioration and significant retinal thinning.<sup>6,7</sup> More recently, other disorders, such as fibromyalgia and schizophrenia have shown to cause visual function impairment,<sup>8</sup> objective retinal changes, and axonal loss as observed with OCT.<sup>9,10</sup> Based on these recent findings, OCT might also become an essential tool in the diagnosis and follow-up of patients with

From the \*Department of Ophthalmology, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain; †Miguel Servet Ophthalmology Research Group (GIMSO), Aragon Health Research Institute (IIS Aragon), Zaragoza, Spain; and ‡Department of Psychiatry, Miguel Servet University Hospital, Zaragoza, Spain.

None of the authors has any financial/conflicting interests to disclose.

All subjects gave detailed consent to participate in this study, which was conducted in accordance with the guidelines established by the Ethics Committee of the Miguel Servet Hospital and based on the principles of the Declaration of Helsinki.

Reprint requests: Maria Satue, PhD, C/Padre Arrupe, Consultas Externas de Oftalmología, 50009-Zaragoza, Spain; e-mail: mariasatue@gmail.com

1

Copyright © by Ophthalmic Communications Society, Inc. Unauthorized reproduction of this article is prohibited.

psychiatric disorders, providing an early diagnosis and drug control effectiveness and the possible neuroprotective role of different treatments.

Visual alterations in patients with BD have been previously reported.<sup>8,11-13</sup> Recent studies on BD genetically modified mice have linked alterations in glycogen synthase kinase-3 (GSK3), a neural signaling effector, to changes in the rods' response of the electroretinogram.<sup>13</sup> These changes were also observed in the high-risk offspring of patients with BD, and current hypothesis postulates that alterations in the intracellular signaling effectors (such as GSK3) along with changes in dopamine and serotonin levels in the central nervous system might be reflected in retinal measures.<sup>14</sup>

However, literature on the structural retinal analysis in patients with BD is very recent and scarce. There are few studies demonstrating axonal loss in the retina of these patients, and associations with disease parameters are somewhat contradictory.<sup>15-17</sup> The aim of this study is to evaluate visual function (by analyzing visual acuity, contrast sensitivity, and color vision) and retinal changes in patients with BD, providing a complete analysis of the different retinal layers in these patients as well as analyze a possible correlation between structural changes, visual function parameters, and disease duration, using Spectralis OCT segmentation software.

## Methods

### Subjects

Thirty patients with BD and 80 age- and sex-matched healthy individuals were recruited for the study. All procedures adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki, and the local ethics committee (CEICA, ethics committee for scientific research in Aragon) approved the experimental protocol. All participants provided informed consent to participate in the study.

The diagnosis of BD was established by a trained psychiatrist basing on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition (DSM-IV) criteria.<sup>18</sup> The Young Mania Rating Scale and the Hamilton Depression Rating Scale (Ham-D) (Hamilton, 1960) were applied to confirm euthymic status in all patients. Smoking habit, prescribed treatments, and disease duration were recorded.

Inclusion criteria were as follows: confirmed BD diagnosis, best-corrected visual acuity of 20/50 or higher (using a Snellen chart, +0.4 in LogMar) in each eye to allow for performance of the protocol, and intraocular pressure less than 21 mmHg. Exclusion

criteria were as follows: the presence of significant refractive errors (>5 diopters of spherical equivalent refraction or 3 diopters of astigmatism), intraocular pressure  $\geq$  21 mmHg; media opacifications, concomitant ocular diseases, including history of glaucoma or retinal pathology, and systemic conditions that could affect the visual system. Healthy controls had no history or evidence of ocular or neurologic disease of any nature; their best-corrected visual acuity was >20/30 based on the Snellen scale (+0.2 in LogMar). Only one eye per subject was randomly selected and included.

All subjects underwent a complete neuro-ophthalmic evaluation that included pupillary, anterior segment, and funduscopic examination. Visual function was assessed by evaluating best-corrected visual acuity using the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) chart, contrast sensitivity vision using the Pelli-Robson chart, and color vision using the Farnsworth D15 and Lanthony D15 tests. Structural analysis of the retina was performed using spectral domain OCT (SD-OCT) with the Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) by two different applications: the fast macular cube (for macular analysis) and the retinal nerve fiber layer (RNFL) glaucoma (for peripapillary evaluation).

### Visual Function Evaluation

LogMAR visual acuity was evaluated at three different contrast levels using the ETDRS chart and the Low-Contrast Sloan letter charts (Precision Vision, LaSalle, IL): 100%, 2.50%, and 1.25%; the percentage indicating the level of contrast, that is, 100% representing black letters over white background and 1.25% light gray letters over white background.

Contrast sensitivity vision was evaluated using the Pelli-Robson chart that comprises horizontal lines of capital letters organized into groups of three (triplets) with two triplets per line. Within each triplet, all letters have the same contrast. The contrast decreases from one triplet to the next, even within each line. The score corresponding to the last triplet of letters seen by the patient was recorded.

Color vision was assessed using the Color Vision Recorder program (Optical Diagnostics, Beusichem, the Netherlands). Color Vision Recorder software is designed for the Windows operating system and analyzes chromatic discrimination by color classification. The Color Vision Recorder includes the classic test of Farnsworth 100-hue, Farnsworth D15, and Lanthony D15. All patients in the study were evaluated using the Farnsworth D15 and Lanthony D15 protocols and different output parameters, such as the age-corrected color confusion index (which represents

the ratio between the radius or distance between caps), the confusion angle (Conf angle, which represents the axis of color deficiency), and the scatter index (S-index, which represents the parallelism of confusion vectors to the personal confusion angle) were recorded.<sup>19,20</sup> These parameters evaluate the severity of dyschromatopsia. For example, the age-corrected color confusion index indicates the presence and severity of color vision alteration; a score higher than 1 (altered arrangement of caps/normal arrangement of caps) points out altered color vision perception; the higher the score, the worse the condition. All visual tests were performed under monocular vision and controlled photopic conditions (mean luminance of 85 cd/m<sup>2</sup>) with best correction.

#### Structural Evaluation

Structural measurements of the retina were obtained using the Spectralis OCT device. The same experienced operator performed all scans and did not apply manual correction to the SD-OCT output. We used an internal fixation target because it provides the highest reproducibility and rejected poor-quality scans before data analysis.

Retinal segmentation was performed using the fast macular protocol for Spectralis OCT device to identify each retinal layer and to quantify its thickness. A blue-quality bar in the image indicates signal strength (range is 0–40, where 0 is categorized as poor quality and 40 as excellent). We included images with a score higher than 25 in the analyses. Following the recommended procedure, the subject's pupil was first centered and focused on an iris viewing camera, and then the device's image calibrating system was used to optimize the retina visualization. Once the saturation and placement of the scan was optimal, we always activated the Automatic Real-time Tracking and maintained the image quality using the smaller live image screen at the bottom of the monitor. The mean Automatic Real-time Tracking was 21.76. Device obtained perifoveal retinal scans comprising 25 single horizontal axial scans in a scanning area of 666 mm<sup>2</sup>. Measurements of the nine ETDRS macular areas<sup>21</sup> (which include a central 1 mm circle, and inner and outer rings measuring 3 and 6 mm in diameter, respectively), minimum and maximum central thickness, and macular volume were acquired. Segmentation of the retinal layers in each single B-scans of each analyzed area was performed automatically by the segmentation application of the Spectralis OCT device, into 10 layers: 1) retina (or "full retinal thickness," from the inner limiting membrane to the Bruch membrane); 2) RNFL; 3) ganglion cell layer (GCL); 4) inner plexi-

form layer (IPL); 5) inner nuclear layer (INL); 6) outer plexiform layer; 7) outer nuclear layer; 8) retinal pigmented epithelium; 9) inner retinal layer (from the inner limiting membrane to the external limiting membrane); and 10) outer retinal layer (from the external limiting membrane to the Bruch membrane). All measurements of the macular thickness of the 10 layers were registered in a database for all eyes. Mean thickness of each retinal layer was calculated.

Measurements of the RNFL in the peripapillary area were also obtained using the glaucoma application (RNFL-G). The RNFL thickness was measured around the disk with 16 averaged consecutive circular B-scans, a scan diameter of 3.5 mm and 768 A-scans. The parameters registered were average thickness and thickness for six-disk sectors (superonasal, nasal, inferonasal, inferotemporal, temporal, and superotemporal).

#### Statistical Analysis

All data analyses were performed using SPSS software version 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Because of the normal distribution of the data (which was assessed by the Kolmogorov–Smirnov test,  $P > 0.05$ ), differences between evaluations of patients with BD and healthy subjects were compared using the Student's *t*-test. The linear correlation between functional and structural parameters and between these and disease duration was determined using Pearson correlation coefficient. Values of  $P$  less than 0.05 were considered to indicate statistical significance. To avoid a high false-positive rate, the Bonferroni correction for multiple tests was calculated and the corrected  $P$  values were added to the previously calculated data (Tables 1–4).

### Results

Thirty eyes of 30 patients with a mean age of 49.67 years (SD = 11.20), and 80 eyes of 80 healthy

Table 1. Demographic Parameters of the Study Population

Parameter	Patients (n = 30)	Controls (n = 80)	<i>P</i>
Age (years [SD])	49.67 (11.20)	49.97 (8.75)	0.884
Male/female	18/12	43/37	0.553
Intraocular pressure (mmHg) (SD)	14.65 (2.76)	14.43 (2.33)	0.698
Smokers (%)	60	58.2	0.341
Disease duration (years [SD])	16.47 (6.29)		

Table 2. Macular Parameters (Full Retinal Thickness and GCL Thickness) as Measured With SD-OCT in Controls and Patients With BD

	Retinal Parameters	Patients	Controls	P	
Total retinal thickness (μm)	Center	278.13 (24.54)	279.14 (22.32)	0.841	
	Inner superior	341.90 (17.70)	350.25 (14.80)	<b>0.017</b>	
	Inner nasal	343.27 (16.21)	351.30 (15.50)	<b>0.021</b>	
	Inner inferior	343.10 (33.31)	345.83 (15.82)	0.581	
	Inner temporal	327.67 (16.64)	334.46 (13.82)	<b>0.037</b>	
	Outer superior	302.03 (9.55)	308.61 (13.54)	<b>0.018</b>	
	Outer nasal	321.17 (17.35)	323.25 (16.55)	0.572	
	Outer inferior	294.87 (24.33)	292.78 (13.09)	0.582	
	Outer temporal	289.83 (17.01)	287.80 (11.35)	0.486	
	Min central	220.40 (15.87)	225.45 (21.47)	0.250	
	Max central	330.17 (27.43)	330.38 (20.37)	0.966	
	Volume (mm <sup>3</sup> )	8.751 (0.39)	8.81 (0.35)	0.407	
	GCL thickness (μm)	Center	16.57 (6.99)	17.96 (7.67)	0.407
		Inner superior	50.07 (5.84)	54.00 (4.10)	< <b>0.001</b> *
Inner nasal		48.27 (6.27)	54.11 (4.55)	< <b>0.001</b> *	
Inner inferior		49.80 (8.11)	54.05 (4.94)	<b>0.003</b> *	
Inner temporal		44.83 (6.43)	49.42 (5.02)	< <b>0.001</b> *	
Outer superior		35.00 (4.45)	36.23 (3.36)	0.153	
Outer nasal		37.93 (3.37)	38.81 (4.01)	0.312	
Outer inferior		33.13 (2.40)	33.25 (2.57)	0.844	
Outer temporal		37.20 (3.82)	36.84 (3.25)	0.648	
Min central		2.56 (2.03)	2.73 (3.01)	0.840	
Max central		40.77 (11.46)	43.77 (11.77)	0.257	
Volume (mm <sup>3</sup> )		1.07 (0.08)	1.11 (0.71)	<b>0.020</b>	

Bold letters indicate  $P < 0.05$ .

\*Significant values according to Bonferroni corrections for multiple comparisons ( $P \leq 0.004$ ).

Table 3. Macular Parameters (IPL and INL) as Measured With SD-OCT in Controls and Patients With BD

	Retinal Parameters	Patients	Controls	P	
IPL thickness (μm)	Center	21.90 (5.92)	22.91 (5.45)	0.427	
	Inner superior	40.63 (4.09)	42.12 (2.98)	0.056	
	Inner nasal	41.37 (3.87)	43.37 (3.16)	<b>0.011</b>	
	Inner inferior	39.87 (4.81)	41.74 (3.54)	<b>0.042</b>	
	Inner temporal	39.60 (4.39)	42.26 (3.67)	<b>0.004</b> *	
	Outer superior	28.97 (2.78)	29.54 (3.08)	0.394	
	Outer nasal	30.17 (3.04)	30.02 (2.99)	0.827	
	Outer inferior	27.47 (1.73)	27.12 (2.15)	0.453	
	Outer temporal	33.43 (3.20)	32.61 (1.70)	0.122	
	Min central	8.70 (2.21)	10.18 (2.92)	<b>0.018</b>	
	Max central	40.20 (10.61)	41.37 (8.66)	0.582	
	Volume (mm <sup>3</sup> )	0.90 (0.06)	0.91 (0.51)	0.413	
	INL thickness (μm)	Center	21.53 (9.39)	21.18 (6.76)	0.839
		Inner superior	43.17 (5.10)	41.07 (3.81)	<b>0.033</b>
Inner nasal		43.43 (5.48)	41.65 (3.88)	0.082	
Inner inferior		44.23 (6.40)	41.12 (3.37)	<b>0.004</b> *	
Inner temporal		39.13 (5.18)	37.42 (3.68)	0.078	
Outer superior		34.10 (3.82)	32.14 (2.68)	<b>0.007</b>	
Outer nasal		36.77 (2.71)	34.30 (2.43)	< <b>0.001</b> *	
Outer inferior		33.47 (2.36)	31.07 (2.21)	< <b>0.001</b> *	
Outer temporal		35.20 (3.06)	33.07 (2.07)	< <b>0.001</b> *	
Min central		5.80 (9.24)	5.75 (7.81)	0.988	
Max central		47.70 (12.99)	44.88 (9.19)	0.243	
Volume (mm <sup>3</sup> )		1.02 (0.06)	0.96 (0.05)	< <b>0.001</b> *	

Bold letters indicate  $P < 0.05$ .

\*Significant values according to Bonferroni corrections for multiple comparisons ( $P \leq 0.004$ ).

Table 4. Peripapillary RNFL Thickness as Measured With SD-OCT in Controls and Patients With BD

Peripapillary RNFL	Patients	Controls	<i>P</i>
Average	98.77 (6.82)	102.93 (9.50)	<b>0.044</b>
Superotemporal	133.15 (16.51)	141.29 (16.24)	<b>0.032</b>
Temporal	69.46 (10.98)	76.09 (12.03)	<b>0.016</b>
Inferotemporal	142.46 (18.47)	154.41 (19.14)	<b>0.007*</b>
Superonasal	104.54 (17.18)	110.04 (23.55)	0.280
Nasal	78.81 (13.65)	76.70 (13.13)	0.491
Inferonasal	113.96 (26.69)	112.30 (24.01)	0.771

Bold letters indicate  $P < 0.05$ .

\*Significant values according to Bonferroni corrections for multiple comparisons ( $P = 0.007$ ).

individuals with a mean age of 49.97 years (SD = 8.75) were included in the study. The male/female ratio was similar for both groups (18 males and 12 females in patients; 43 males and 37 females in controls). Patients and controls did not show significant differences in the four-confounding factors considered as follows: age ( $P = 0.884$ ), sex ( $P = 0.553$ ), intraocular pressure ( $P = 0.698$ ), and smoking habit (58.2% of the individuals in the control group were current [or had been for the past 5 years] smokers; 60% of patients with BD were smokers [or had been for the past 5 years] [ $P = 0.341$ ]). Mean disease duration in the group of patients was 16.47 years (SD = 6.29) (Table 1). The treatment analysis revealed that 87% of our patients were treated with lithium, 10% with valproate, and 3% received currently no treatment.

#### Functional Parameters

Color vision as measured by the age-corrected color confusion index (distance between the color caps) in the Lanthony test was significantly worse in patients ( $1.39 \pm 0.34$  in patients vs.  $1.12 \pm 0.33$  in controls,  $P = 0.002$ ) demonstrating a significant though mild protanomaly in BD. The more saturated Farnsworth color test did not show any differences between patients and controls.

Results corresponding to visual acuity and contrast sensitivity measures were not affected in patients with BD compared with healthy controls.

#### Structural Parameters

Structural measurements of the full macular thickness provided by the ETDRS protocol showed significant retinal thinning in patients with BD compared with healthy subjects in the inner superior ( $341.90 \pm 17.70 \mu\text{m}$  in patients vs.  $350.25 \pm 14.80 \mu\text{m}$  in controls,  $P = 0.017$ ), inner nasal ( $343.27 \pm 16.21 \mu\text{m}$  vs.  $351.30 \pm 15.50 \mu\text{m}$ , respectively,  $P = 0.021$ ), inner

temporal ( $327.67 \pm 16.64 \mu\text{m}$  vs.  $334.46 \pm 13.82 \mu\text{m}$ , respectively,  $P = 0.037$ ), and outer superior ( $302.03 \pm 9.55 \mu\text{m}$  vs.  $308.61 \pm 13.54 \mu\text{m}$ , respectively,  $P = 0.018$ ) sectors (Table 2).

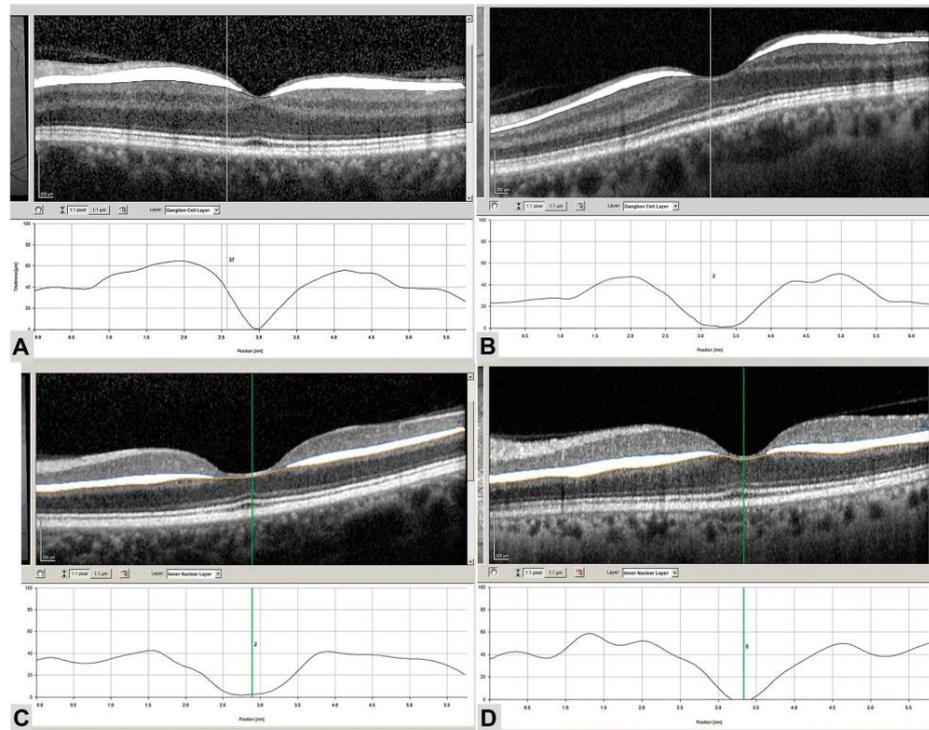
When segmentation analysis was performed, significant differences were observed between patients with BD and controls in the superior sectors of the RNFL (inner superior:  $23.43 \pm 2.82 \mu\text{m}$  in patients vs.  $25.68 \pm 5.03 \mu\text{m}$  in controls,  $P = 0.026$ ; outer superior:  $37.37 \pm 6.25 \mu\text{m}$  vs.  $40.53 \pm 4.76 \mu\text{m}$ , respectively,  $P = 0.010$ ), the inner sectors of the GCL (inner superior:  $50.07 \pm 5.84 \mu\text{m}$  vs.  $54.00 \pm 4.10 \mu\text{m}$ ,  $P < 0.001$ ; inner nasal:  $48.27 \pm 6.27 \mu\text{m}$  vs.  $54.11 \pm 4.55 \mu\text{m}$ ,  $P < 0.001$ ; inner inferior:  $49.80 \pm 8.11 \mu\text{m}$  vs.  $54.05 \pm 4.94 \mu\text{m}$ ,  $P = 0.003$ ; and inner temporal:  $44.83 \pm 6.43 \mu\text{m}$  vs.  $49.42 \pm 5.02 \mu\text{m}$ ,  $P < 0.001$ ), in the inner sectors of IPL (inner nasal:  $43.37 \pm 3.16 \mu\text{m}$  vs.  $41.37 \pm 3.87 \mu\text{m}$ ,  $P = 0.011$ ; inner inferior:  $39.87 \pm 4.81 \mu\text{m}$  vs.  $41.74 \pm 3.54 \mu\text{m}$ ,  $P = 0.042$ ; and inner temporal:  $39.60 \pm 4.39 \mu\text{m}$  vs.  $42.26 \pm 3.67 \mu\text{m}$ ,  $P = 0.004$ ), and in the minimum central thickness of the IPL ( $10.18 \pm 2.92 \mu\text{m}$  vs.  $8.7 \pm 2.21 \mu\text{m}$ , respectively,  $P = 0.018$ ). Patients with BD presented augmented thickness of the INL in the inner superior ( $43.17 \pm 5.10 \mu\text{m}$  vs.  $41.07 \pm 3.81 \mu\text{m}$ ,  $P = 0.033$ ), inner inferior ( $44.23 \pm 6.40 \mu\text{m}$  vs.  $41.12 \pm 3.37 \mu\text{m}$ ,  $P = 0.004$ ), and all outer sectors (superior:  $34.10 \pm 3.82 \mu\text{m}$  vs.  $32.14 \pm 2.68 \mu\text{m}$ ,  $P = 0.007$ ; nasal:  $36.77 \pm 2.71 \mu\text{m}$  vs.  $34.30 \pm 2.43 \mu\text{m}$ ,  $P < 0.001$ ; inferior:  $33.47 \pm 2.36 \mu\text{m}$  vs.  $31.07 \pm 2.21 \mu\text{m}$ ,  $P < 0.001$ ; and temporal:  $35.2 \pm 3.06 \mu\text{m}$  vs.  $33.07 \pm 2.07 \mu\text{m}$ ,  $P < 0.001$ ) (Tables 2 and 3 and Figures 1 and 2).

Patients with BD also presented decreased macular volume in the GCL ( $1.07 \pm 0.08 \text{mm}^3$  in patients vs.  $1.11 \pm 0.71 \text{mm}^3$  in controls,  $P = 0.020$ ) and increased macular volume in the INL ( $1.02 \pm 0.06 \text{mm}^3$  vs.  $0.96 \pm 0.05 \text{mm}^3$ ,  $P < 0.001$ ) (Tables 2 and 3). No differences were observed between patients and controls in the outer macular layers (including the outer retinal layer complex).

Measurements obtained in the peripapillary area showed significant thinning of the RNFL thickness in patients with BD compared with healthy subjects in all temporal sectors (Table 4 and Figure 3).

#### Correlation Between Structural Changes, Visual Function, and Disease Duration

Association analysis demonstrated a moderate correlation between the Pelli-Robson score and the IPL (outer inferior,  $r = 0.35$ ,  $P = 0.001$ ); between the visual acuity (100% contrast) and the macular and peripapillary RNFL thicknesses (macular center:  $r = -0.43$ ,  $P = 0.009$ ; peripapillary average:  $r = -0.30$ ,  $P = 0.006$ );



**Fig. 1.** Optical coherence tomography image of the GCL (white area; **A** and **B**) and the INL (white area; **C** and **D**) in the macular area of a healthy control (**A** and **C**) compared with a patient with BD (**B** and **D**). Measured thickness is displayed in the graphic below each scan.

and between the Lanthony age-corrected color confusion index and the GCL thickness (inner nasal sector:  $r = -0.38$ ,  $P = 0.001$ ).

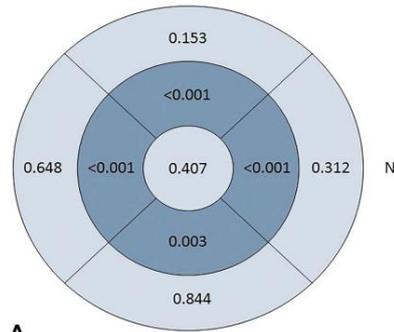
Pearson correlation analysis demonstrated a strong significant correlation between the minimum central thickness of the GCL and disease duration ( $r = 0.70$ ,  $P = 0.002$ ). A moderate association was also observed between disease duration and the outer superior thickness of the outer plexiform layer ( $r = 0.49$ ,  $P = 0.005$ ).

### Discussion

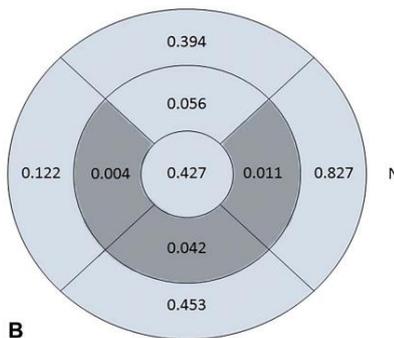
In this study, we evaluated visual function and retinal changes in 30 patients with BD. Previous published studies on visual function impairment in patients with BD showed a moderate alteration in contrast discrimination<sup>8</sup> and suggest alterations in brain visual processing areas in these patients.<sup>8,12</sup> However,

the methodology to measure visual function parameters in these patients varies greatly between studies. Our patients did not present significant alterations in visual acuity and contrast sensitivity vision compared with controls. However, color vision (the age-corrected confusion index in the Lanthony color test) was affected in these patients compared with healthy subjects, suggesting a mild protanomaly. Moreover, our results demonstrated a moderate association between visual function parameters and retinal changes in patients with BD, suggesting that, besides alterations in the visual processing areas, retinal thinning might also be responsible for visual impairment in this pathology.

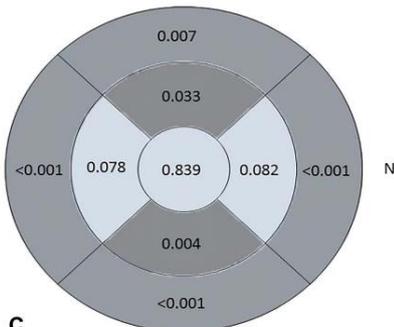
This study provides the first complete analysis of the different retinal layers in BD subjects. Our patients presented a significant thinning of the RNFL, the GCL, and the IPL. Surprisingly, a significant thickening of the INL was observed in the BD group



A



B



C

Fig. 2. Scheme representing the macular ETDRS scan areas of the different retinal layers in patients with BD. Numbers indicate the *P* value; a *P* value <0.05 was considered significant. N indicates the nasal orientation. A. Ganglion cell layer: dark gray color marks significant thinning. B. Inner plexiform layer: dark gray color marks significant thinning. C. Inner nuclear layer: dark gray color marks significant thickening.

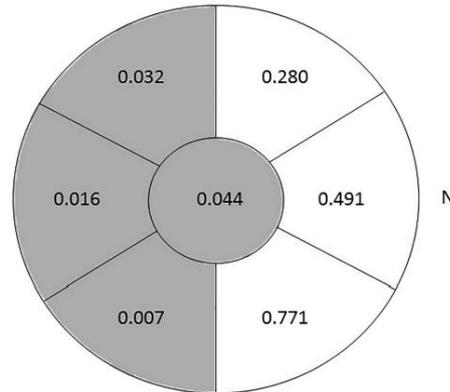


Fig. 3. Scheme representing the peripapillary TSNIT scan areas in patients with BD. Numbers indicate the *P* value; a *P* value <0.05 was considered significant. N indicates the nasal orientation. Dark gray color marks significant thinning.

compared with healthy subjects. Previous studies on retinal changes in patients with BD demonstrated significant thinning of the peripapillary RNFL, suggesting objective neurodegeneration in patients suffering from this disorder.<sup>15–17</sup> Mehraban et al<sup>15</sup> showed a significant thinning of the peripapillary RNFL; however, and contrary to our own results, their study determined differences in the nasal quadrant and failed to find significant differences in the temporal quadrant, which was the most affected one in our patients. The discrepancies between results might have been partly influenced by the presence of a significantly higher number of smokers among the patient population.<sup>22</sup> A more recent study performed by Khalil et al<sup>16</sup> found significant thinning in all peripapillary RNFL sectors except for the nasal quadrant, and a positive correlation between the RNFL thickness and the number of manic episodes. Our results support the results obtained by Khalil et al in which changes in the nasal quadrants of the peripapillary area were not detected in patients with BD.

Published research on the analysis of the macular layers in patients with BD is scarce and limited. The same study by Khalil et al<sup>16</sup> demonstrated significant thinning of the GCL in the superior and average thickness. Kalenderoglu et al<sup>17</sup> found an important decrease in the GCL volume in patients with BD compared with healthy subjects. However, the GCL thickness and separate sectors were not evaluated. These studies point to a significant reduction of the GCL in patients with BD, which is supported by our own results. Our patients presented a significant reduction of all inner

sectors of the GCL. In addition, the GCL volume was found to be diminished in our patients (according to Kalenderoglu's results), although this result did not reach Bonferroni's value for significance ( $P = 0.020$ ). We believe that our small sample size (compared with Kalenderoglu's study) may have limited the power of our calculations causing some discrepancies with Kalenderoglu's results.

In addition to previous studies, some of the inner sectors of the IPL were also diminished in our patients. Surprisingly, and contrary to what was expected, the outer sectors (and volume) of the INL were augmented when compared with healthy subjects. To the best of our knowledge, these results had not been observed before because previous studies on the complete analysis of the retinal layers (including the INL) in patients with BD had not been published. There is only one published study on other neurodegenerative disease, which showed a similar result when segmentation of all macular layers was applied.<sup>23</sup> Garcia-Martin et al demonstrated that patients suffering from Parkinson disease also present a significant thickening of the INL. The increase of one of the macular layers and decrease of others might be responsible for the disparity of total macular thickness measurements among published studies on Parkinson disease. Basing on our findings, the same measuring bias could be present when only total macular thickness is measured in patients with BD and should be taken into account in future studies in which structural macular changes in the retina of these patients are evaluated. More studies on the physiopathology of retinal changes in patients with BD should be conducted to corroborate this finding and to elucidate why the INL is thickened in these patients.

We did not find significant changes in the outer retinal layers, which is consistent with the retinal affection in other neurodegenerative diseases.<sup>23</sup> These results also mark the importance of a complete retinal layer evaluation when assessing patients with BD and other neurodegenerative processes<sup>24</sup> because total macular thickness might not truly reflect the pathologic changes of the inner layers.

Axonal loss and decrease in the GCL have been found in other neurodegenerative diseases, such as multiple sclerosis<sup>25,26</sup> and Parkinson disease.<sup>24,27</sup> Structural changes in these patients seem to appear not only as a result of retrograde neuronal loss, but also as a primary alteration.<sup>28,29</sup> Spectral domain OCT analysis has also demonstrated to be a useful tool in patients with psychiatric conditions and disorders. Patients with schizophrenia showed a significant thinning of the RNFL and macular thickness, suggesting a neurodegenerative process underlying the physiopatholog-

ical mechanism of the disease.<sup>10</sup> In addition, patients with fibromyalgia present a reduction of the RNFL thickness, also suggesting the presence of possible neurodegeneration or damage in the central nervous system.<sup>9</sup> Our results, along with those of previous published studies on BD, seem to point out that neurodegeneration is also present in patients with BD; this fact might be of importance in the differential diagnosis of BD because neurodegeneration as observed with SD-OCT has not been demonstrated in patients with unipolar depression.<sup>30</sup> Previous electrophysiological studies have shown alterations in the b-wave amplitude of the electroretinogram of genetic altered mice and in the offspring of subjects with schizophrenia and BD, suggesting a possible dysfunction of dopamine and serotonin in the retina of patients with schizophrenia and BD.<sup>13,31</sup> This retinal dysfunction might be reflecting dopaminergic and serotonergic dysfunction in the brain of these patients.<sup>13,31</sup> More studies are needed, however, to demonstrate whether this possible alteration of dopamine and serotonin in the retina of patients with BD is responsible for the structural changes observed with the SD-OCT.

A possible limitation for our study is the presence of smoking habit. Progressive retinal changes in the smoking population have been widely demonstrated. Smokers present a significant decrease of the peripapillary RNFL,<sup>32</sup> foveal thickness,<sup>33</sup> the ganglion cell complex,<sup>34</sup> and a significant decrease in the blood flow index of the choriocapillary plexus in the macular area.<sup>35</sup> Because the prevalence of smoking in psychiatric disorders such as schizophrenia,<sup>36</sup> BD,<sup>37</sup> or major depression<sup>38</sup> is higher than in the average population, we carefully analyzed our samples and ascertained that the number of smokers was not significantly different between the groups. Thus, we can conclude that the differences found in the retinal measurements between patients with BD and controls in our study were not caused by the smoking habit.

Another possible limitation in our study is the role of mood-stabilizing medication. Lithium was found to have a neuroprotective role in patients with BD.<sup>39</sup> Most of the patients in our sample were treated with lithium, and therefore a comparative subgroup analysis of the possible role of treatments was not possible in our study because of the small sample size. More studies with a larger population are needed to establish the possible role of BD medications in the retina of these patients.

The reproducibility and reliability rates of all tests used in our patients should also be taken into account when assessing the limitations of this study. Subjective tests such as visual function tests present lower reproducibility rates than objective measurement devices. The Pelli-Robson test is considered as the gold-

standard test for measuring contrast sensitivity vision and has good reliability scores (around 0.20 in Log data).<sup>40–42</sup> The Lanthony D15 test presents considerable within-subject variability in test results<sup>43</sup>; however, it has high discriminative accuracy to identify cone disorders as demonstrated in a former study.<sup>44</sup> Spectralis OCT device has repeatedly demonstrated very high reproducibility rates among healthy subjects and neurodegenerative diseases.<sup>45–47</sup> Thus, although there are no published studies on the repeatability of Spectralis measurements in patients with BD, we believe that the results of this study should be interpreted as highly accurate.

A strong significant correlation was found between the minimum central thickness of the GCL and disease duration. Previous studies have demonstrated an association between disease duration in patients with BD and the GCL volume,<sup>17</sup> and the peripapillary RNFL.<sup>15</sup> Nevertheless, Khalil et al could only find a significant correlation between the RNFL and the number of manic episodes, but not with disease duration. In our study, however, we found a positive correlation, which is in contradiction with previous studies, and suggests that subjects with the longest disease duration should present better minimum central thickness of the GCL.

In conclusion, our findings suggest that there is neuronal degeneration in the retina of patients with BD. These patients present quantifiable thinning of the macular RNFL, GCL, and IPL, as well as in the peripapillary RNFL thickness. A significant increase of the INL was also demonstrated in our patients. The physiopathological changes responsible for these observations remain unclear, and more studies are needed to corroborate these findings. The analysis of the retinal sublayers with OCT may be a useful marker to show degeneration and monitor disease progression in BD.

**Key words:** bipolar disorder, ganglion cell layer thickness, optical coherence tomography, retinal thickness, retinal nerve fiber layer thickness, visual function.

### References

1. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, et al. Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 2000; 59:S5–S30.
2. Benazzi F. Bipolar II disorder: epidemiology, diagnosis and management. *CNS Drugs* 2007;21:727–740.
3. Smith DJ, Griffiths E, Kelly M, et al. Unrecognised bipolar disorder in primary care patients with depression. *Br J Psychiatry* 2011;199:49–56.
4. Seemüller F, Riedel M, Dargel S, et al. Bipolar depression. Spectrum of clinical pictures and differentiation from unipolar depression [in German]. *Nervenarzt* 2010;81:531–538.
5. Rihmer Z, Pestalipy P. Bipolar II disorder and suicidal behavior. *Psychiatr Clin North Am* 1999;22:667–673.
6. Satue M, Rodrigo MJ, Otin S, et al. Relationship between visual dysfunction and retinal changes in patients with multiple sclerosis. *PLoS One* 2016;11:e0157293.
7. Polo V, Satue M, Rodrigo MJ, et al. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Parkinson disease. *BMJ Open* 2016;6:e009658.
8. Schallmo MP, Sponheim SR, Olman CA. Reduced contextual effects on visual contrast perception in schizophrenia and bipolar affective disorder. *Psychol Med* 2015;45:3527–3537.
9. Garcia-Martin E, Garcia-Campayo J, Puebla-Guedea M, et al. Fibromyalgia is correlated with retinal nerve fiber layer thinning. *PLoS One* 2016;11:e0161574.
10. Yılmaz U, Küçük E, Ülgen A, et al. Retinal nerve fiber layer and macular thickness measurement in patients with schizophrenia. *Eur J Ophthalmol* 2016;26:375–378.
11. Zheng W, Tang LR, Correll CU, et al. Frequency and correlates of distant visual impairment in patients with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder. *East Asian Arch Psychiatry* 2015;25:115–121.
12. Shaffer JJ Jr, Johnson CP, Fiedorowicz JG et al. Impaired sensory processing measured by functional MRI in bipolar disorder manic and depressed mood states. *Brain Imaging Behav* 2018;12:837–847.
13. Lavoie J, Hébert M, Beaulieu JM. Glycogen synthase kinase-3 overexpression replicates electroretinogram anomalies of offspring at high genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2014;76:93–100.
14. Chen G, Henter ID, Manji HK. Looking ahead: electroretinographic anomalies, glycogen synthase kinase-3, and biomarkers for neuropsychiatric disorders. *Biol Psychiatry* 2014;76:86–88.
15. Mehrahan A, Samimi SM, Entezari M, et al. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in bipolar disorder. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2016;254:365–371.
16. Khalil MA, Saleh AA, Gohar SM, et al. Optical coherence tomography findings in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord* 2017;218:115–122.
17. Kalenderoglu A, Sevgi-Karadag A, Celik M, et al. Can the retinal ganglion cell layer (GCL) volume be a new marker to detect neurodegeneration in bipolar disorder? *Compr Psychiatry* 2016;67:66–72.
18. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000 [text revision].
19. Vingrys AJ, King-Smith PE. A quantitative scoring technique for panel tests of color vision. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29:50–63.
20. Bowman AJ. A method for quantitative scoring of the Farnsworth panel D15. *Acta Ophthalmologica* 1982;60:907–916.
21. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No. 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796–1806.
22. Garcia-Martin E, Ruiz-de Gopegui E, León-Latre M, et al. Influence of cardiovascular condition on retinal and retinal nerve fiber layer measurements. *PLoS One* 2017;12:e0189929.
23. Garcia-Martin E, Larrosa JM, Polo V, et al. Distribution of retinal layer atrophy in patients with Parkinson disease and association with disease severity and duration. *Am J Ophthalmol* 2014;157:470–478.
24. Satue M, Obis J, Alarcia R, et al. Retinal and choroidal changes in patients with Parkinson's disease detected by Swept source Optical coherence tomography. *Curr Eye Res* 2017;7:1–7.

25. Herrero R, Garcia-Martin E, Almarcegui C, et al. Progressive degeneration of the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:8344–8349.
26. Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, et al. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2017;16:797–812.
27. Satue M, Seral M, Otin S, et al. Retinal thinning and correlation with functional disability in Parkinson's disease patients. *Br J Ophthalmol* 2014;98:350–355.
28. Lampert EJ, Andorra M, Torres-Torres R, et al. Color vision impairment in multiple sclerosis points to retinal ganglion cell damage. *J Neurol* 2015;262:2491–2497.
29. Bodis-Wollner I. Retinopathy in Parkinson disease. *J Neural Transm* 2009;116:1493–1501.
30. Sönmez İ, Köşger F, Aykan Ü. Retinal nerve fiber layer thickness measurement by spectral-domain optical coherence tomography in patients with major depressive disorder. *Noro Psikiyatir Ars* 2017;54:62–66.
31. Lavoie J, Maziade M, Hébert M. The brain through the retina: the flash electroretinogram as a tool to investigate psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014; 48:129–134.
32. El-Shazly AAE, Farweez YAT, Elewa LS, et al. Effect of active and passive smoking on retinal nerve fibre layer and ganglion cell complex. *J Ophthalmol* 2017;2017:6354025.
33. El-Shazly AA, Farweez YA, Elzankalony YA, et al. Effect of smoking on macular function and structure in active smokers versus passive smokers. *Refina* 2018;38:1031–1040.
34. Moschos MM, Nitoda E, Laios K, et al. The impact of chronic tobacco smoking on retinal and choroidal thickness in Greek population. *Oxid Med Cell Longev* 2016;2016:2905789.
35. Ayhan Z, Kaya M, Ozturk T, et al. Evaluation of macular perfusion in healthy smokers by using optical coherence tomography angiography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2017;48:617–622.
36. de Leon J, Diaz FJ. A meta-analysis of worldwide studies demonstrates an association between schizophrenia and tobacco smoking behaviors. *Schizophr Res* 2005;76:135–157.
37. Dickerson F, Stallings CR, Origoni AE, et al. Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings. *Psychiatr Serv* 2013;64:44–50.
38. Pratt LA, Brody DJ. Depression and smoking in the U.S. household population aged 20 and over. *NCHS Data Brief* 2010;34:1–8.
39. Berk M, Dandash O, Daglas R, et al. Neuroprotection after a first episode of mania: a randomized controlled maintenance trial comparing the effects of lithium and quetiapine on grey and white matter volume. *Transl Psychiatry* 2017;7:e1011.
40. Thayaparan K, Crossland MD, Rubin GS. Clinical assessment of two new contrast sensitivity charts. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:749–752.
41. Leat SJ, Woo GC. The validity of current clinical tests of contrast sensitivity and their ability to predict reading speed in low vision. *Eye (Lond)* 1997;11:893–899.
42. Elliott DB, Sanderson K, Conkey A. The reliability of the Pelli-Robson contrast sensitivity chart. *Ophthalmic Physiol Opt* 1990;10:21–24.
43. Good GW, Schepler A, Nichols JJ. The reliability of the Lanthony Desaturated D-15 test. *Optom Vis Sci* 2005;82:1054–1059.
44. Thiadens AA, Hoyng CB, Polling JR, et al. Accuracy of four commonly used color vision tests in the identification of cone disorders. *Ophthalmic Epidemiol* 2013;20:114–121.
45. Pinilla I, Garcia-Martin E, Fernandez-Larripa S, et al. Reproducibility and repeatability of Cirrus and Spectralis Fourier-domain optical coherence tomography of healthy and epiretinal membrane eyes. *Retina* 2013;33:1448–1455.
46. Langenegger SJ1, Funk J, Töteberg-Harms M. Reproducibility of retinal nerve fiber layer thickness measurements using the eye tracker and the retest function of Spectralis SD-OCT in glaucomatous and healthy control eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:3338–3344.
47. Garcia-Martin E, Satue M, Fuertes I, et al. Ability and reproducibility of Fourier-domain optical coherence tomography to detect retinal nerve fiber layer atrophy in Parkinson's disease. *Ophthalmology* 2012;119:2161–2167.



CLINICAL INVESTIGATION



## Reproducibility and reliability of retinal and optic disc measurements obtained with swept-source optical coherence tomography in a healthy population

Maria Satue<sup>1,2</sup> · Alicia Gavin<sup>1,2</sup> · Elvira Orduna<sup>1</sup> · Elisa Vilades<sup>1,2</sup> · Maria Jesus Rodrigo<sup>1,2</sup> · Javier Obis<sup>1,2</sup> · Vicente Polo<sup>1,2</sup> · Jose Manuel Larrosa<sup>1,2</sup> · Luis Emilio Pablo<sup>1,2</sup> · Elena Garcia-Martin<sup>1,2</sup>

Received: 11 January 2018 / Accepted: 15 November 2018  
© Japanese Ophthalmological Society 2019

### Abstract

**Purpose** To analyze the reproducibility of macular and peripapillary thickness measurements, and optic nerve morphometric data obtained with Triton Optical coherence tomography (OCT) in a healthy population.

**Study design** Observational cross sectional study.

**Material and methods** A total of 108 eyes underwent evaluation using the Triton Swept Source-OCT. A wide protocol was used and measurements in each eye were repeated three times. Morphometric data of the optic nerve head, full macular thickness, ganglion cell layer (GCL) and retinal nerve fiber layer thickness (RNFL) were analyzed. For each parameter, the coefficient of variation (COV) and the intra-class (ICC) correlation values were calculated.

**Results** Measurements were highly reproducible for all morphometric measurements of the optic disc, with a mean COV of 6.36%. Macular full thickness showed good COV and ICC coefficients, with a mean COV value of 1.00%. Macular GCL thickness showed a mean COV value of 3.06%, and ICC higher than 0.787. Peripapillary RNFL thickness showed good COV and ICC coefficients, with a mean COV value of 8.31% and ICC higher than 0.684. The inferotemporal sector showed the lowest ICC (0.685).

**Conclusions** Triton OCT presents good reproducibility values in measurements corresponding to retinal parameters, with macular measurements showing the highest reproducibility rates. Peripapillary RNFL measurements should be evaluated with caution.

**Keywords** Coefficient of variation · Reproducibility · Swept source · Optical coherence tomography

### Introduction

In the last decade, optical coherence tomography (OCT) devices have become an essential tool in the clinical evaluation of ophthalmological patients. OCT imaging is essential for the diagnosis, follow up and treatment of patients

suffering from vitreoretinal [1] or retinohoroidal conditions [2, 3], as well as glaucoma [4] and other optic nerve pathologies [5, 6]. OCT also plays an important role in the diagnosis, monitoring and controlling of neurodegenerative diseases, such as Multiple sclerosis [7–9], Parkinson's disease [10, 11] and Alzheimer's disease [12, 13].

Spectral domain OCT devices have shown good reproducibility values of macular and peripapillary measurements. Several studies suggest higher reproducibility rates for Spectralis OCT (Heidelberg Engineering) over Cirrus high definition (HD) (Carl Zeiss AG) devices in pathologies such as glaucoma [14], multiple sclerosis [15] and Parkinson's disease [16].

Current research focuses on the ability of new Swept source (SS) domain OCT devices to detect retinal and choroidal changes in patients with vitreoretinal pathology, glaucoma and neurodegenerative processes. SS-OCT technology

Corresponding author: Maria Satue

✉ Maria Satue  
mariasatue@gmail.com

<sup>1</sup> Ophthalmology Department, Miguel Servet University Hospital, C/ Padre Arrupe, Consultas Externas de Oftalmología, 50009 Zaragoza, Spain

<sup>2</sup> Aragon Institute for Health Research (IIS Aragón), Miguel Servet Ophthalmology Innovative and Research Group (GIMSO), Zaragoza, Spain

Published online: 02 January 2019

Springer

uses longer wavelengths [17], obtains widefield B-scans (12 mm vs 6–9 mm with conventional Spectral domain OCT) and more accurate three dimension (3D) imaging of the vitreous, retina, and choroid than those obtained by Spectral domain devices [18]. Additionally, wide scans make it possible to present the optic nerve and macula in the same scan, which allows a faster evaluation.

There are very few studies concerning the reliability of SS-OCT devices. Very recent research suggests a higher reproducibility of SS-Triton OCT (Topcon) compared to Spectralis when obtaining measurements of the corneoscleral area [19]. Macular measurements have also proved highly reproducible using Triton OCT but poor agreement was shown between this device and other Spectral domain devices [20].

In the present study we have analyzed the repeatability and reliability of macular and peripapillary thickness measurements as well as optic nerve morphometric data obtained with Triton OCT in a healthy population. To the best of our knowledge, this is the first study assessing the repeatability of measurements of different retinal layers (including the ganglion cell layer) using this technology.

## Methods

Healthy individuals were included in this cross-sectional and observational study. All procedures adhered to the tenets of the Declaration of Helsinki, the experimental protocol was approved by the Ethics Committee of Miguel Servet Hospital and all participants provided written informed consent to participate in the study.

All individuals with significant refractive errors (>5 diopters of spherical equivalent refraction or 3 diopters of astigmatism), intraocular pressure  $\geq 21$  mmHg, media opacifications (nuclear colour/opalescence, cortical or posterior subcapsular lens opacity  $\geq 1$  according to the Lens Opacities Classification System (LOCS) III system, concomitant ocular diseases (including history of glaucoma or retinal pathology) and systemic conditions that could affect the visual system were excluded from the study. All participants underwent a complete ophthalmologic evaluation that included pupillary, anterior segment, and fundoscopic examinations to discard any suspicious signs of pathology of the retina/optic nerve/choroid; assessment of best-corrected visual acuity relative to the Snellen scale and structural analysis of the retina and optic nerve using SS-OCT technology. All OCT scans were carefully examined, subjects with suspicious results suggesting retinal or optic nerve alterations were excluded from the study. Additionally, morphometric data of the optic nerve head were also assessed and subjects with cup/disc area ratio  $>0.5$  were excluded to avoid recruiting individuals with subclinical glaucomatous damage.

Structural measurements of the retina and optic nerve were obtained using the Deep Range Imaging (DRI) Triton SS-OCT device which uses a tunable laser as a light source to provide a 1,050 nm centered wavelength. This device reaches a scanning speed of 100,000 A-scans per second, yielding 8  $\mu\text{m}$  axial and 20  $\mu\text{m}$  transverse resolution in tissue. The 3D(H) Macula + 5 LineCross protocol (Wide protocol) was used in this study. This protocol provides a fast evaluation of the macular & peripapillary areas. It performs a 12.0  $\times$  9.0 mm 3D scan plus a double 9.0 mm radial scan (with an overlap of 8 linear scans in the center) of the macular and peripapillary areas providing measurements of the 9 macular areas of the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS scan), six macular sectors and the peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness, Temporal-Superior-Inferior-Nasal-Temporal scan (TSINT scan). With the nine ETDRS macular areas (which include a central 1 mm circle representing the fovea, and inner and outer rings measuring 3 and 6 mm in diameter), central and average thickness plus macular volume are analyzed, and full retinal thickness is measured [21]. The macular analysis provides additional data of the ganglion cell layer (*GCL+*, between the RNFL to the inner nuclear layer boundaries; *GCL++*, between the inner limiting membrane –ILM– to the inner nuclear layer boundaries) of 6 macular areas (superotemporal, temporal, inferotemporal, superonasal, nasal and inferonasal). In the peripapillary area the TSNIT provides morphometric data of the optic disc head (disc, cup and rim areas; cup and ring volume; cup-disc ratios and disc diameters) and measurements of the RNFL thickness of 4 quadrants (superior, nasal, inferior and temporal), 6 sectors (superonasal, superotemporal, nasal, temporal, inferonasal and inferotemporal) and 12 clock sectors. The 4 quadrant and 12 clock sector measurements were not analyzed in this study.

All scans were obtained by the same experienced operator and repeated three times in each eye. There was a time delay between acquisitions and the subject position and focus were randomly disrupted, meaning that alignment parameters had to be newly adjusted at the start of each image acquisition. The DRI Triton SS-OCT provides a quality scale in the image to indicate the signal strength. The quality score ranges from 0 (poor quality) to 100 (excellent quality). Only images with a score  $>55$  were analyzed; poor quality images prior to data analysis were rejected by the operator and the scan was repeated until good quality was achieved.

All variables were registered in a database created with a commercial database application program (Excell, Microsoft Office). Only one eye from each subject was randomly selected and included in the statistical analysis. Statistical analysis was performed using commercial predictive analytics software (SPSS, version 20.0; SPSS, Inc.). The normality of the sample distribution was confirmed using the

Kolmogorov–Smirnov test. For each parameter, the coefficient of variation (COV) was calculated using 2 different methods: first, as the standard deviation divided by the mean of the measurement value and expressed as a percentage [15, 16]; second, as the square root of the residual mean squared values of the 3 obtained measures, divided by the mean of measurements, and expressed as a percentage (within subject COV). Both results are shown in the tables in the Results section (the first calculation named COV mean -COVm-, the second is named COV squared -COVsq-). Devices with a COV less than 10% are considered to have high reproducibility, and a COV less than 5% indicates very high reproducibility [15]. To assess the reliability of the repeated measurements, the intra-class correlation coefficients (ICC) for absolute agreement were calculated. The ICC interpretation that we used was slight reliability (for values between 0 and 0.2), fair reliability (from 0.21 to 0.4), moderate reliability (values between 0.41 and 0.6), substantial reliability (values from 0.61 to 0.8), and almost perfect reliability (values of 0.81 and higher).

**Results**

One hundred and eight eyes of 108 healthy subjects with a mean age of 48 ± 3.14 years (range: 18-80 years) were included in the study. Male/female ratio was over 1:1 (52 males, 56 females). None of the individuals in the study presented any ophthalmic disease or systemic processes that could affect ocular measurements.

Macular ETDRS thickness showed good COV and intra-class correlation coefficients, with a mean COV value of 1.00 ± 2.68% and ICC higher than 0.838. The inner nasal thickness value showed the lowest variability (COV = 0.35 ± 0.44% and ICC = 0.994) (Tables 1, 2). Both calculations for COV (Table 2).

**Table 1** Mean coefficient of variation and standard deviation between parenthesis for the different obtained measurements with deep range imaging (DRI) Triton optical coherence tomography (OCT) in healthy subjects

Parameters	Mean COV (SD)
Morphometric disc parameters	6.36 (12.06)
Macula ETDRS	1.00 (2.08)
Macula GCL+	3.06 (7.71)
Macula GCL++	2.67 (7.34)
RNFL	8.31 (14.84)
All macular parameters	2.00 (5.01)

ETDRS Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, GCL ganglion cell layer, RNFL retinal nerve fiber layer, SD standard deviation, COV coefficient of variation

**Table 2** Mean full macular thickness, coefficients of variation and intra-class correlation coefficient values as obtained with deep range imaging (DRI) Triton optical coherence tomography (OCT) in healthy subjects

Macular ETDRS measurements	Mean (SD)	COVm (SD)	COVsq (IC 95%)	ICC
Center	241.55 (17.00)	1.25 (1.97)	2.33 (3.15)	0.958
Inner temporal	297.51 (17.10)	1.18 (3.02)	2.96 (4.94)	0.958
Inner superior	310.00 (15.57)	0.61 (1.09)	1.17 (1.80)	0.979
Inner nasal*	311.38 (13.58)	0.35 (0.44)	0.54 (0.77)	0.994
Inner inferior	306.95 (15.55)	0.56 (1.11)	1.19 (2.00)	0.979
Outer temporal	255.31 (18.70)	1.41 (4.04)	3.55 (6.99)	0.984
Outer superior	271.66 (12.86)	0.70 (1.48)	1.59 (2.58)	0.956
Outer nasal	287.15 (12.12)	0.57 (1.26)	1.31 (2.22)	0.963
Outer inferior	262.03 (12.82)	0.85 (2.27)	2.37 (3.90)	0.902
Avg thickness	275.89 (13.43)	0.96 (2.03)	2.12 (3.21)	0.921
Center thickness	199.55 (17.35)	2.64 (4.25)	5.09 (6.97)	0.839
Total volume	7.80 (0.38)	0.96 (2.03)	2.12 (3.22)	0.921

The asterisk shows the sector with the highest reproducibility and reliability values

ETDRS Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, SD standard deviation, COVm mean coefficient of variation, COVsq within subject coefficient of variation, ICC intra-class correlation coefficient

Macular GCL+ and GCL++ thicknesses showed good repeatability with a mean COV of 3.06 ± 7.71% and 2.67 ± 7.34%, and ICC of 0.787 and 0.934, respectively. The inferonasal thickness value showed the lowest variability for GCL+ measurements (COV = 1.99 ± 4.83% and ICC = 0.919). GCL++, however, showed the lowest variability in the inferior thickness value (COV = 1.57 ± 3.39% and ICC = 0.984) (Tables 1, 3). Both calculations for COV can be observed in Table 3.

The results for all morphometric measurements of the optic disc were highly reproducible, with a mean COV of 6.36 ± 12.06%. Linear Cup-Disc Ratio, Vertical Cup-Disc Ratio, Vertical Disc Diameter and Horizontal Disc Diameter showed the highest reproducibility values (COV < 5%). ICC differed among optic disc measurements, Vertical Disc Diameter demonstrated the lowest (0.536) and Cup volume the highest ICC (0.983). The Linear Cup-Disc Ratio showed the lowest variability (COV = 3.41% and ICC = 0.965) (Tables 1, 4). Calculations for COV are listed in Table 4.

Peripapillary RNFL thickness showed good repeatability, with a mean COV of 8.31 ± 14.84% and ICC higher than 0.684 (Tables 1, 4). Total thickness showed the lowest variability (COV = 5.74 ± 11.13% and ICC = 0.791). Inferonasal and inferotemporal sectors showed moderate reproducibility (COV = 11.36 and 10.55% respectively). The inferotemporal sector showed the lowest ICC (0.685).

**Table 3** Mean ganglion cell thickness, coefficients of variation and intra-class correlation coefficient values as obtained with deep range imaging (DRI) Triton optical coherence tomography (OCT) in healthy subjects

	Mean (SD)	COVm (SD)	COV sq (IC 95%)	ICC
<b>Macular GCL+</b>				
Total	71.41 (8.69)	2.26 (6.00)	6.41 (10.02)	0.882
Superotemporal	69.15 (10.92)	4.05 (11.57)	8.86 (19.20)	0.859
Superior	70.59 (8.59)	2.85 (7.58)	7.99 (12.81)	0.788
Superonasal	75.78 (9.73)	2.43 (5.41)	7.13 (8.51)	0.865
Inferonasal*	74.31 (10.90)	1.99 (4.83)	6.74 (7.92)	0.919
Inferior	68.36 (9.20)	2.91 (6.40)	7.32 (11.45)	0.873
Inferotemporal	70.26 (11.29)	4.99 (12.17)	9.16 (19.21)	0.859
<b>Macular GCL++</b>				
Total	103.36 (14.29)	1.97 (5.23)	3.57 (8.37)	0.975
Superotemporal	90.64 (16.48)	4.26 (12.06)	6.75 (19.49)	0.947
Superior	103.85 (15.17)	2.15 (7.01)	4.28 (11.79)	0.968
Superonasal	114.68 (14.02)	1.88 (5.60)	4.14 (9.13)	0.954
Inferonasal	116.04 (14.55)	2.12 (6.02)	4.77 (9.83)	0.944
Inferior*	103.23 (12.47)	1.57 (3.39)	2.63 (5.48)	0.984
Inferotemporal	92.81 (16.42)	4.76 (12.07)	7.30 (18.42)	0.935

The asterisk shows the sector with the highest reproducibility and reliability values

*GCL* ganglion cell layer, *SD* standard deviation, *COVm* mean coefficient of variation, *COVs<sub>q</sub>* within subject coefficient of variation, *ICC* intra-class correlation coefficient

**Table 4** Mean morphometric disc values and retinal nerve fiber layer thickness, coefficients of variation and intra-class correlation coefficient values as obtained with deep range imaging (DRI) Triton optical coherence tomography (OCT) in healthy subjects

Morphometric disc parameters	Mean (SD)	COVm (SD)	COVs <sub>q</sub> (IC 95%)	ICC
Disc area	2.03 (0.49)	6.03 (11.41)	16.82 (18.42)	0.726
Cup area	0.87 (0.50)	9.62 (16.86)	24.32 (26.78)	0.910
Rim area	1.16 (0.39)	7.61 (12.39)	19.86 (20.42)	0.822
Cup volume	0.20 (0.15)	9.48 (22.95)	14.19 (37.88)	0.983
Rim volume	0.17 (0.08)	7.13 (12.25)	13.89 (21.79)	0.968
Cup-disc area ratio	0.41 (0.18)	6.42 (12.31)	14.23 (20.69)	0.956
Linear cup-disc ratio*	0.62 (0.15)	3.41 (6.77)	7.32 (11.43)	0.965
Vertical cup-disc ratio	0.61 (0.14)	5.85 (8.96)	9.73 (14.78)	0.931
Vertical disc diameter	1.69 (0.28)	4.07 (9.62)	13.90 (16.50)	0.536
Horizontal disc diameter	1.61 (0.23)	4.07 (7.14)	10.44 (11.99)	0.707
<b>Peripapillary RNFL</b>				
Total*	100.32 (16.62)	5.74 (11.13)	10.64 (17.28)	0.791
Temporal	75.15 (15.84)	7.44 (13.87)	14.64 (20.82)	0.750
Superotemporal	135.53 (28.77)	8.78 (15.72)	14.20 (24.59)	0.752
Superonasal	109.76 (31.21)	6.08 (9.55)	10.81 (16.01)	0.946
Nasal	82.24 (17.37)	8.24 (13.94)	11.53 (22.42)	0.869
Inferonasal	120.84 (34.31)	11.36 (21.09)	18.83 (33.48)	0.787
Inferotemporal	140.94 (32.33)	10.55 (18.58)	16.37 (28.80)	0.685

The asterisk shows the measurement with the highest reproducibility and reliability values

*RNFL* retinal nerve fiber layer, *SD* standard deviation, *COVm* mean coefficient of variation, *COVs<sub>q</sub>* within subject coefficient of variation, *ICC* intra-class correlation coefficient

When the nasal and temporal sectors were compared, the nasal sectors showed higher reliability (mean ICC = 0.867) than the temporal sectors (mean ICC = 0.729).

## Discussion

In the present study we evaluated the reproducibility and reliability of DRI Triton OCT in a healthy population, using a wide protocol (3D Macular + 5Line cross) which performs in one scan a complete analysis of the macular area and the optic nerve. Measurements of the macular area (total thickness and GCL) the RNFL and morphometric data of the optic disc head were analyzed. The ETDRS measurements of total macular thickness presented the lowest COV among these measurements, whereas the inner nasal sector of the ETDRS ring showed the highest reproducibility and reliability values. Ganglion cell measurements also showed very high reproducibility (COV <5% in all measurements) and reliability was at least substantial (ICC from 0.61 to 0.80). Compared to GCL+ measurements, GCL++ presented higher reliability (ICC > 0.90). Peripapillary RNFL measurements presented good reproducibility rates, albeit lower than macular measurements. The inferonasal and inferotemporal sectors showed the lowest reproducibility. Morphometric data of the optic disc head presented good reproducibility (COV < 10%) with the linear cup-disc ratio showing the best reproducibility and reliability.

To the best of our knowledge, this is the first study assessing the reliability of full retinal, ganglion cell layer and RNFL thickness as well as morphometric measurements of the optic nerve head obtained with SS Triton OCT. There are a few studies evaluating the reproducibility of Triton OCT and most are focused on the comparison between that and other Spectral domain OCT devices [19, 20, 22]. Bahrami et al. demonstrate the good repeatability of Triton measurements of central macular thickness in both healthy subjects and patients with macular pathology [20]. Despite the fact that no differences in reproducibility values between the different devices were found, COV and ICC were not calculated and thus, reproducibility and reliability of Triton OCT could not be accurately analyzed. Similar results are obtained in the study by Munk et al. that compares the retinal capillary plexus measurements obtained with SS and Spectral domain OCT devices [22]. Even though no differences were found between the different devices, no data about COV is presented.

A recent study analyzing the reproducibility values of muscular and scleral insertion measurements obtained with Spectral domain and SS Triton OCT shows higher reproducibility rates with Triton OCT [19]. Our study did not compare reproducibility measurements between different OCT devices, however, retinal and optic disc measurements are analyzed, which provides new information about the performance of DRI Triton OCT. Macular measurements (including the ganglion cell layer) and peripapillary

RNFL thickness are especially important, not only in retina and glaucoma studies, but also in the evaluation of neurodegenerative diseases [10, 23–25].

Based on the results of the current study, morphometric measurements of the optic disc head and the peripapillary RNFL thickness showed the lowest reproducibility. Moreover, we observed that measurements of the temporal sectors of the peripapillary RNFL showed lower reproducibility values compared to the nasal sectors, a potential problem in the evaluation of patients with neurodegenerative diseases, where the temporal quadrant is usually affected first [5].

In our study, macular ETDRS measurements presented the lowest COV (1.00%) whereas the mean COV of all macular parameters was 4 times lower than that of the RNFL thickness. This observed difference in reproducibility rates between retinal areas (macular vs peripapillary) might be inherent to the 3D Macular + 5Line cross protocol. The Wide protocol obtains macular and peripapillary measurements in one single scan, but the focus area is set on the fovea (the patient is looking at a central light signal). This might cause the areas closer to the focus area (macular measurements) to have higher reproducibility rates compared to those areas situated in the periphery (optic disc measurements). However, optic disc measurements still showed good reproducibility rates and we believe this should not discourage clinicians from using the Wide protocol of Triton OCT. Our results suggest Triton OCT as an excellent device for the evaluation of macular thickness including the segmentation analysis of the GCL. However, optic disc measurements and peripapillary RNFL when obtained with the Wide protocol should be analyzed with caution.

Previous studies analyzing the reproducibility rates of Spectral domain OCT device (Spectralis OCT) show excellent intra- and interobserver rates (over 0.96) in all macular measurements [26] and very good peripapillary reproducibility rates (mean COV range 1.03–2.95%) [16]. We believe that reproducibility rates in the macular area obtained with Triton OCT might be comparable to those of Spectralis OCT. However, using the Wide protocol, reproducibility rates in the peripapillary sectors were lower than Spectral domain devices [16], probably due to the characteristics of the protocol used in our study. More studies analyzing the reproducibility of other peripapillary protocols for Triton OCT would be needed to establish the device's reproducibility potential for optic nerve measurements.

Automated perimetry was not performed as part of the evaluation protocol of our sample. This might have resulted in an important limitation to our study since eyes with subclinical retinal/optic nerve damage might have been included and evaluated as "healthy subjects". However, all participants were first evaluated by two experienced neuroophthalmologists (MS, EGM) for visual acuity (VA) and intraocular pressure (IOP) levels and optic disc

pathological changes (especially glaucomatous changes) by funduscopy using a 78D lens. Additionally, clinical history was carefully evaluated and an exhaustive investigation of suspicious current/past symptoms of retinal/optic nerve damage was carried out by our clinicians. Suspicious OCT results (including morphometric data of the optic nerve head) of retinal/optic nerve/choroidal damage obtained during the evaluation protocol were carefully examined and caused the subject to be excluded from the study. We believe these measurements decreased (although did not eliminate completely) the chances of subclinical retinal/optic nerve/choroidal damage being included in the study.

In conclusion, DRI Triton OCT presents good reproducibility values in measurements corresponding to retinal parameters, with macular measurements showing the highest reliability and repeatability rates. When the 3D Macular + 5Line cross protocol is used peripapillary RNFL measurements should be evaluated with caution, especially the inferotemporal sector, which presented the lowest reliability values. The evaluation of the peripapillary area in this device should be upgraded. Also, a scan that analyzes the RNFL thickness from and to the nasal quadrant should be considered as a future improvement of Triton OCT, since the assessment of the temporal quadrant is of especial importance in the evaluation of neurodegenerative diseases.

**Conflicts of interest** M. Satue, None; A. Gavin, None; E. Orduna, None; E. Vilades, None; M. J. Rodrigo, None; J. Obis, None; V. Polo, None; J. M. Larrosa, None; L. E. Pablo, None; E. G. -Martin, None.

## References

- Keane PA, Balaskas K, Sim DA, Aman K, Denniston AK, Aslam T, et al. Automated analysis of vitreous inflammation using spectral-domain optical coherence tomography. *Transl Vis Sci Technol.* 2015;4:4.
- Imamura Y, Fujiwara T, Margolis R, Spaide RF. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of the choroid in central serous chorioretinopathy. *Retina.* 2009;29:1469–73.
- Manjunath V, Goren J, Fujimoto JG, Duker JS. Analysis of choroidal thickness in age-related macular degeneration using spectral-domain optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2011;152:663–8.
- Budenz DL, Chang RT, Huang X, Knighton RW, Tielsch JM. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the stratus OCT in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:2440–3.
- García-Martin E, Pueyo V, Ara J, Almarcegui C, Martín J, Pablo L, et al. Effect of optic neuritis on progressive axonal damage in multiple sclerosis patients. *Mult Scler.* 2011;17:830–7.
- Ratchford JN, Quigg ME, Conger A, Frohman T, Frohman E, Balcer LJ, et al. Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology.* 2009;73:302–8.
- Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, Smith SA, Pulicken M, Balcer LJ, et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007;69:1603–9.
- García-Martin E, Pueyo V, Martín J, Almarcegui C, Ara JR, Dolz I, et al. Progressive changes in the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Eur J Ophthalmol.* 2010;20:167–73.
- García-Martin E, Pablo LE, Herrero R, Satue M, Polo V, Larrosa JM, et al. Diagnostic ability of a linear discriminant function for spectral domain optical coherence tomography in multiple sclerosis patients. *Ophthalmology.* 2012;119:1705–11.
- Satue M, Seral M, Otin S, Alarcía R, Herrero R, Bambo MP, et al. Retinal thinning and correlation with functional disability in patients with Parkinson's disease. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(3):350–5.
- Polo V, Satue M, Rodrigo MJ, Otin S, Alarcía R, Bambo MP, et al. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Parkinson's disease: an observational cross-sectional study. *BMJ Open.* 2016;6(5):e009658.
- Larrosa JM, García-Martin E, Bambo MP, Pinilla J, Polo V, Otin S, et al. Potential new diagnostic tool for Alzheimer's disease using a linear discriminant function for Fourier domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014;55:3043–51.
- Polo V, García-Martin E, Bambo MP, Pinilla J, Larrosa JM, Satue M, et al. Reliability and validity of Cirrus and Spectralis optical coherence tomography for detecting retinal atrophy in Alzheimer's disease. *Eye (Lond).* 2014;28:680–90.
- Vizzeri G, Balasubramanian M, Bowd C, Weinreb RN, Medeiros FA, Zangwill LM. Spectral domain-optical coherence tomography to detect localized retinal nerve fiber layer defects in glaucomatous eyes. *Opt Express.* 2009;17:4004–18.
- García-Martin E, Pueyo V, Pinilla I, Ara JR, Martín J, Fernandez J. Fourier-domain OCT in multiple sclerosis patients: reproducibility and ability to detect retinal nerve fiber layer atrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:4124–31.
- García-Martin E, Satue M, Fuertes I, Otin S, Alarcía R, Herrero R, et al. Ability and reproducibility of Fourier-domain optical coherence tomography to detect retinal nerve fiber layer atrophy in Parkinson's disease. *Ophthalmology.* 2012;119:2161–7.
- Hirata M, Tsujikawa A, Matsumoto A, Hangai M, Ooto S, Yamashiro K, et al. Macular choroidal thickness and volume in normal subjects measured by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:4971–8.
- Copete S, Flores-Moreno I, Montero JA, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. Direct comparison of spectral-domain and swept-source OCT in the measurement of choroidal thickness in normal eyes. *Br J Ophthalmol.* 2014;98:334–8.
- De-Pablo-Gómez-de-Liaño L, Fernández-Vigo JI, Ventura-Abreu N, García-Feijóo J, Fernández-Vigo JA, Gómez-de-Liaño R. Agreement between three optical coherence tomography devices to assess the insertion distance and thickness of horizontal rectus muscles. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2017;54:168–76.
- Bahrami B, Ewe SYP, Hong T, Zhu M, Ong G, Luo K, et al. Influence of retinal pathology on the reliability of macular thickness measurement: a comparison between optical coherence tomography devices. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2017;48:319–25.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report No. 1. *Arch Ophthalmol.* 1985;103:1796–806.
- Munk MR, Giannakaki-Zimmermann H, Berger L, Huf W, Ebnetter A, Wolf S, et al. OCT-angiography: a qualitative and quantitative comparison of 4 OCT—devices. *PLoS One.* 2017;12:e0177059.

23. Garcia-Martin E, Polo V, Larrosa JM, Marques ML, Herrero R, Martin J, et al. Retinal layer segmentation in patients with multiple sclerosis using spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2014;121(2):573–9.
24. Garcia-Martin E, Ara JR, Martin J, Almarcegui C, Dolz I, Vilades E, et al. Retinal and optic nerve degeneration in patients with multiple sclerosis followed up for 5 years. *Ophthalmology*. 2017;124:688–96.
25. Satue M, Obis J, Alarcia R, Orduna E, Rodrigo MJ, Vilades E, et al. Retinal and choroidal changes in patients with Parkinson's disease detected by Swept Source Optical coherence tomography. *Curr Eye Res*. 2018;43:109–15.
26. Çetinkaya E, Duman R, Duman R, Sabaner MC. Repeatability and reproducibility of automatic segmentation of retinal layers in healthy subjects using Spectralis optical coherence tomography. *Arq Bras Oftalmol*. 2017;80:78–81.

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

TÍTULO: UTILIDAD DE LA OCT EN LA EVALUCIÓN DE LOS PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR

TIPO DE ARTÍCULO: Revisión

AUTORES: Alicia Gavín<sup>1,2</sup>, Elena Garcia-Martin<sup>1,2</sup>, Javier Garcia-Campayo<sup>3,4</sup>, Elisa Viladés<sup>1,2</sup>, Elvira Orduna<sup>1,2</sup>, María Satué<sup>1,2</sup>

1. Servicio de oftalmología, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza (España)
2. Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Grupo de Investigación e Innovación Miguel Servet Oftalmología, Zaragoza (España)
3. Servicio de psiquiatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, (España)
4. Departamento de psicología y sociología, Facultad de Ciencias Sociales y Humanas, Universidad de Zaragoza, Zaragoza (España)

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tiene conflicto de intereses.

Autor de correspondencia: Alicia Gavín Sancho.

Correo electrónico: ali\_gavi@hotmail.com

Dirección postal: c/ Pedro I Aragón 3, esc2, 7A. Zaragoza 50003

## THE USE OF OCT IN THE EVALUATION OF PATIENTS WITH BIPOLAR DISORDER

### ABSTRACT

Bipolar disorder (BD) is a mental disease characterized by episodes of extremal alteration of humor. In recent years, some researchers found neurodegeneration in patients with BD using Magnetic Resonance Imaging. Evaluation of the optic nerve and the retinal layers through Optical Coherence Tomography (OCT) has proved to be a non-invasive, useful tool for diagnosis and progression of neurodegenerative diseases.

Accordingly, a decrease of the Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL) and the ganglion cell complex (GCC) measured by OCT was found in patients with BD in different studies, suggesting that BD is a neurodegenerative process in addition to a psychiatric disorder. Therefore the neuro-ophthalmologic evaluation of these patients could be used as a marker for diagnosis of this pathology.

This work analyses literature on retinal degeneration in bipolar disorder patients, and evaluates the ability of OCT devices in the detection of neuronal degeneration affecting the different retinal layers in these patients, and its possible role in the diagnosis and monitoring of the disease.

**Keywords:** bipolar disorder, optical coherence tomography, retinal nerve fiber layer, ganglion cell layer, swept-source, spectral domain.

1 ABREVIATURAS: TB trastorno bipolar, DSM manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, RMN resonancia magnética nuclear, YMRS escala de Young para la evaluación de la manía, CGI-BP-M escala de impresión clínica global modificada para el trastorno bipolar, EQZ esquizofrenia

## UTILIDAD DE LA OCT EN LA EVALUCIÓN DE LOS PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR

### RESUMEN

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad mental caracterizada por episodios de alteraciones extremas del humor en la que existe evidencia de presencia de neurodegeneración, determinada mediante Resonancia Magnética Nuclear. En los últimos años la evaluación del nervio óptico y de las capas de la retina mediante Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) en enfermedades neurodegenerativas ha demostrado su utilidad como biomarcador no invasivo de diagnóstico y progresión. En pacientes con TB diversos estudios han encontrado disminución de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) y del complejo de células ganglionares (CCG) objetivables mediante OCT, lo que apoyaría la hipótesis de que el TB se trata de una enfermedad neurodegenerativa además de un proceso psiquiátrico. Por ello, el estudio neurooftalmológico de estos pacientes podría servir como marcador diagnóstico de esta patología. Este trabajo revisa la bibliografía reciente sobre degeneración retiniana en pacientes con TB, y evalúa la capacidad de los dispositivos de OCT en la detección de degeneración neuronal que afecta a las diferentes capas de la retina en estos pacientes, y su posible papel en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

**Palabras clave:** trastorno bipolar, tomografía de coherencia óptica, capa de fibras nerviosas de la retina, capa de células ganglionares, swept-source, dominio espectral.

## INTRODUCCIÓN

El trastorno bipolar (TB) es una enfermedad mental caracterizada por periodos o episodios de alteraciones extremas del humor que afecta al estado anímico, a los pensamientos y al comportamiento de la persona. Es definida según el *Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (DSM-V) como un trastorno mental caracterizado por la presencia de un episodio maníaco (TB tipo I) o por la presencia de uno o varios episodios hipomaníacos (episodios de manía menos severos) y uno o varios episodios de depresión mayor (TB tipo II) (1,2).

La prevalencia es variable, entre un 0,6% (TB I) y un 0,4% (TB II) de la población, aunque hay estudios que llegan a otorgarle hasta un 5% de prevalencia (3). Los episodios de manía pueden ir acompañados de síntomas psicóticos que se manifiestan generalmente como alucinaciones, delirios de grandeza o de invulnerabilidad, mientras que los síntomas psicóticos que acompañan a un episodio de depresión mayor consisten en delirios de culpa, enfermedad o muerte. Los episodios hipomaníacos no se acompañan de síntomas psicóticos (4). La mayoría de los pacientes remiten completamente entre episodios (eutímicos); mientras que algunos de ellos alternan estados de depresión con estados de manía, denominándose cicladores rápidos si presentan al menos 4 episodios de alteración del estado de ánimo en 12 meses.

La comorbilidad es muy frecuente en estos pacientes. La mayoría de ellos presenta al menos otro trastorno psiquiátrico (como trastorno de ansiedad o abusos de sustancias) u otra enfermedad médica general, principalmente enfermedades cardiovasculares, diabetes o dislipemia, y asocian un alta tasa de suicidio que llega a ser 15 veces mayor que en la población general (5,6).

La patogenia de la enfermedad es desconocida aunque se sabe que es multifactorial (genética, biológica y ambiental) (7). Se han encontrado alteraciones cerebrales en los pacientes con TB estudiadas fundamentalmente mediante resonancia magnética nuclear (RMN), tales como disminución en la densidad de la materia gris (8) y alteraciones en la microestructura de la sustancia blanca (9, 10), con un agrandamiento del sistema ventricular a expensas del tercer ventrículo y el ventrículo lateral. Además, se ha encontrado un aumento del volumen del hipocampo y de la amígdala en aquellos pacientes tratados con litio respecto a aquellos sin tratamiento y a los sujetos sanos (9).

Hay una fuerte influencia genética, y niveles altos de ansiedad y estrés pueden actuar como detonante del trastorno. Actualmente se están estudiando los factores neurológicos que pueden influir en las fluctuaciones del estado de ánimo.

El diagnóstico se realiza en base a determinados criterios clínicos, ya que actualmente no existen pruebas diagnósticas definitivas. Los criterios diagnósticos de episodio maníaco incluyen un periodo de ánimo anormalmente elevado, expansivo o irritable con aumento persistente de la actividad o energía, de una duración mínima de una semana. Es lo suficientemente grave como para causar un deterioro funcional significativo; además presentará al menos 3 de los siguientes síntomas: aumento de la autoestima, disminución del sueño, aumento del habla, fuga de ideas, distracción, aumento de la actividad o agitación y participación excesiva en actividades que pueden tener consecuencias dolorosas como compras desenfrenadas o inversiones imprudentes; puede presentar síntomas psicóticos. El episodio hipomaníaco se definirá por los mismos criterios, con la diferencia de que el tiempo mínimo para diagnosticarlo es de 4 días y que no es lo suficientemente grave como para producir una alteración importante del funcionamiento social o laboral o necesitar hospitalización; no se acompaña de síntomas psicóticos.

Las escalas más empleadas en nuestro medio para la valoración clínica de la enfermedad son la escala de Young (YMRS) que evalúa la manía según varios ítems y la Escala de Impresión Clínica Global modificada para el TB (CGI - BP - M), aunque hay múltiples escalas disponibles en función de los parámetros que se quieran evaluar en cada uno de los casos (comorbilidades, fase depresiva, adaptación funcional...). El diagnóstico de TB resulta muchas veces complicado al carecer de pruebas de imagen o de laboratorio, por lo que la búsqueda de biomarcadores es prioritaria, para ayudar al diagnóstico, seguimiento y/o pronóstico de la patología (11), hasta en el 35% de los pacientes hay un retraso diagnóstico de 10 años tras la primera consulta, generalmente por la presentación inicial en forma de depresión mayor, lo que retrasa el adecuado tratamiento. Esto supone que un aumento de la frecuencia de ciclos y episodios maníacos, con un alto riesgo de suicidio.

### *Tomografía de coherencia óptica (OCT)*

La evaluación estructural del nervio óptico y de las capas de la retina mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) ha adquirido un valor importante en la evaluación de enfermedades neurodegenerativas en los últimos años (esclerosis múltiple (12-15), Parkinson (16-18), Alzheimer (19-22)), llegando a considerarse como un biomarcador para diagnóstico, progresión e incluso pronóstico de estas enfermedades. El complejo de células ganglionares de la retina está formado por tres capas retinianas diferentes: la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), donde se encuentran los axones de las células ganglionares de la retina que forman el nervio óptico; la capa de células ganglionares (GCL), donde se encuentra el soma de estas neuronas y la capa plexiforme interna (IPL) donde se encuentran sus dendritas (23). Dado que los axones de estas células carecen de mielina, su evaluación mediante OCT posibilita estudiarlos de manera objetiva, siendo el espesor de la CFNR un fiable marcador de daño axonal en enfermedades que causan neurodegeneración, como la esclerosis múltiple, el Parkinson o el Alzheimer (12-21).

Hasta ahora, la tecnología de OCT más utilizada era la denominada “tecnología de dominio espectral (SD, de las siglas en inglés *Spectral domain*)”. Los dispositivos basados en el dominio espectral nos permiten realizar el escaneo de la retina a una velocidad de 50000 A-scans por segundo, utilizando una longitud de onda de 840nm. Los recientes softwares de segmentación automática han permitido además el análisis individual de las diferentes capas de la retina, aportando una valiosa información de la que no disponían los dispositivos más antiguos (12).

El último gran avance en los dispositivos de OCT es la llamada “tecnología Sweptsource” (SS-OCT) o, traducido del inglés, tecnología de barrido. Mediante el rango de imagen profundo (*Deep range imaging*, DRI) la SS-OCT nos permite realizar un escáner retiniano a una velocidad de 100000 A-scans por segundo (muy superior a la tecnología SD antes descrita), usando un láser sintonizable como fuente de luz para proporcionar una longitud de onda de 1050 nm. Este tipo de dispositivos permite analizar diferentes áreas y capas de la retina macular y peripapilar con una alta reproducibilidad y fiabilidad (24). Además, permite una mayor penetración de la onda de luz, llegando a capas más

profundas y a través de medios poco transparentes, lo que la hace ideal para el estudio del plexo coroideo y para la valoración de sujetos de edad avanzada con cierto grado de opacificación del cristalino (24).

Diversos estudios han demostrado un adelgazamiento significativo del espesor total de la retina en pacientes con enfermedad de Parkinson (16-18), Alzheimer (19-21) y esclerosis múltiple (12-15), y se ha encontrado una pérdida axonal objetivada mediante OCT en otras enfermedades como la fibromialgia (27) o la esquizofrenia (28).

Al igual que se ha observado en las enfermedades neurodegenerativas anteriormente mencionadas, diversos estudios han demostrado una disminución del espesor de la CFNR y de la CCG mediante OCT en pacientes con TB (29-35).

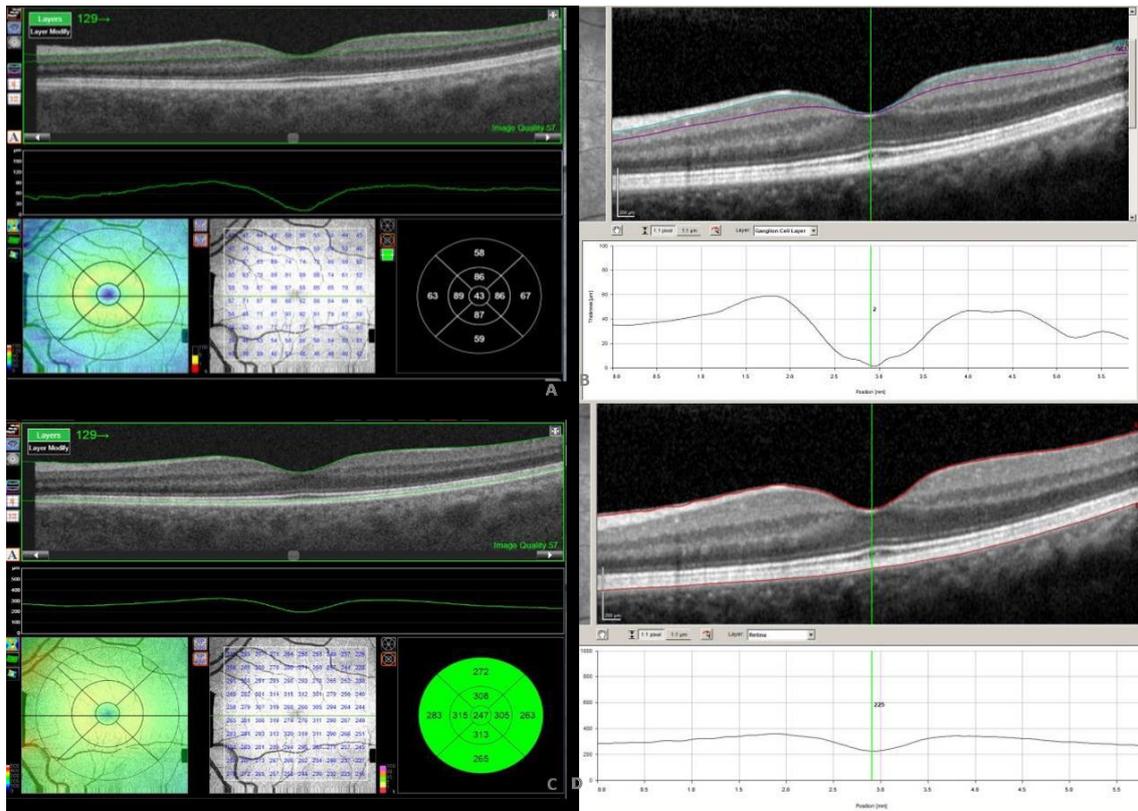
Mehraban et al. (30) comparó por primera vez la CNFR de 60 ojos de 30 pacientes con TB con 60 ojos de 30 controles sanos mediante una serie de casos prospectiva. Midieron el espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilar mediante un OCT de dominio espectral modelo 3D OCT-1000 (Topcon, Japón) y constataron una disminución significativa del espesor medio de la CFNR y de los cuadrantes inferior, superior y nasal de los pacientes ( $p=0,001$ ). El grupo de Kalenderoglu et al. (29) realizó recientemente un estudio caso-control con 43 pacientes afectados de TB y 43 controles sanos utilizando el OCT de dominio espectral Heidelberg Engineering Spectralis (Heidelberg, Alemania), y encontró una disminución del espesor de la CFNR significativo en el cómputo global ( $p=0,011$ ), así como una disminución significativa del volumen de la CCG. Fue el único que halló además una disminución del espesor global de la CFNR en aquellos pacientes en tratamiento con ácido valproico frente a aquellos que no lo recibían. Estos resultados fueron respaldados por Khalil et al. (31), quien observó en pacientes con TB evaluados mediante OCT de dominio espectral una disminución significativa de la CFNR en el espesor global y los cuadrantes temporal, superior e inferior y en el espesor medio de la GCL (tabla 1).

Joe et al. (32) ha sugerido la hipótesis de que no sólo la CFNR y la GCL se ven afectadas en los pacientes con TB, sino también la coroides, debido a las disfunciones microvasculares que se presentan en esta patología. Para estudiarlo realizó un estudio transversal en 6 pacientes con psicosis (3 con TB y 3 con esquizofrenia) y los comparó

con 18 controles sanos, sin encontrar diferencias significativas entre ellos respecto al grosor coroideo medido mediante OCT Heidelberg Spectralis, tampoco fueron encontradas diferencias en el espesor coroideo entre pacientes y controles en el estudio de Kalenderoglu et al. (29). Sin embargo, halló una reducción significativa del espesor total de la retina en el área macular central, interior de los cuatro cuadrantes y superior externo en los pacientes (tabla 1).

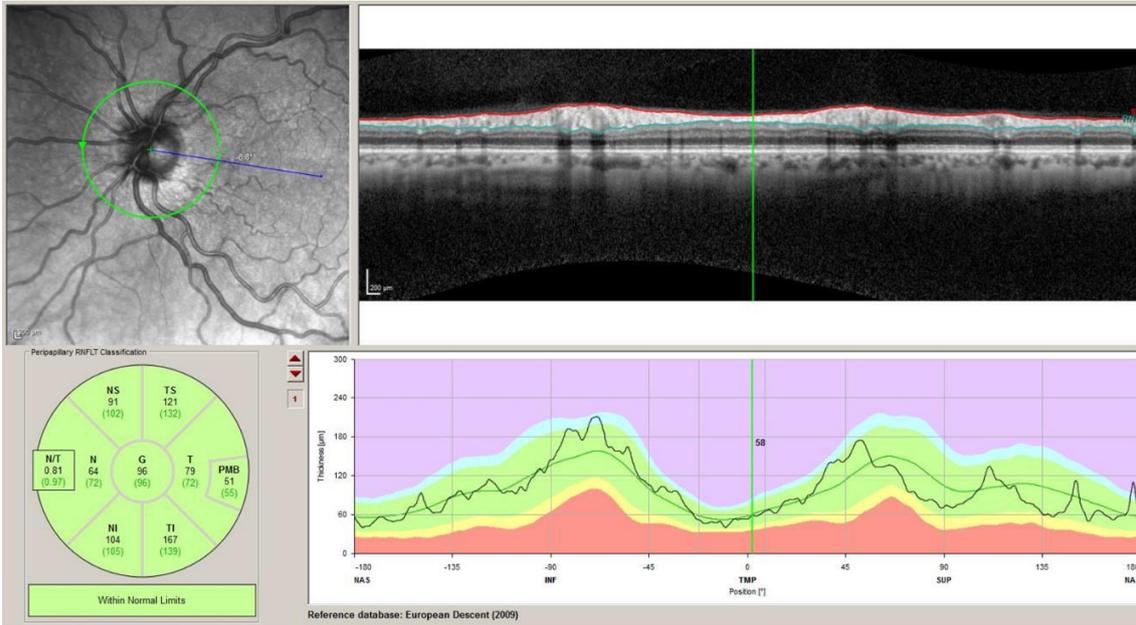
Recientemente, el grupo de Bannaia et al. (33) ha realizado su estudio evaluando las capas externas de la retina. Usaron en su trabajo 25 pacientes con psicosis (TB y esquizofrenia) y 15 controles, encontrando una disminución del espesor en todas las capas de la retina excepto en la plexiforme externa (OPL), que se vio aumentada. La disminución del espesor del resto de capas tan solo fue significativa en la capa nuclear externa (ONL) en los sectores interno temporal y central del ojo derecho (OD) e interno y externo superiores del izquierdo (OI) (tabla 1).

Nuestro propio grupo de trabajo ha realizado recientemente dos estudios en pacientes con TB, uno mediante el OCT de dominio espectral Spectralis (Heidelberg Engineering), utilizando el protocolo Fast Macular para identificar y analizar por separado cada una de las capas de la retina y el protocolo glaucoma de la CFNR para la zona peripapilar (34) y otro con la tecnología Swept Source mediante el OCT Triton (35) (Figura 1), siendo pionero en el uso de esta tecnología para evaluar sujetos con TB. En el primero de estos dos estudios, se comparó un grupo de 30 pacientes con 80 controles sanos de similar edad y sexo, observándose una disminución de los espesores en diversos sectores y capas de la retina, así como en el espesor total del área macular, los sectores superior interno, nasal y temporal y el sector superior externo de las áreas del ETDRS; los sectores superiores de la CNFR (Figura 2), el sector interno y el volumen macular de la GCL y el mínimo espesor central. Como hallazgo distintivo se observó un engrosamiento significativo de la capa nuclear interna en todos los sectores externos y en los internos superior e inferior, además de un aumento significativo del volumen de esta capa nuclear interna. Este hallazgo no se había observado previamente, debido a los escasos resultados publicados utilizando software de segmentación de capas en el TB (Figura 3).

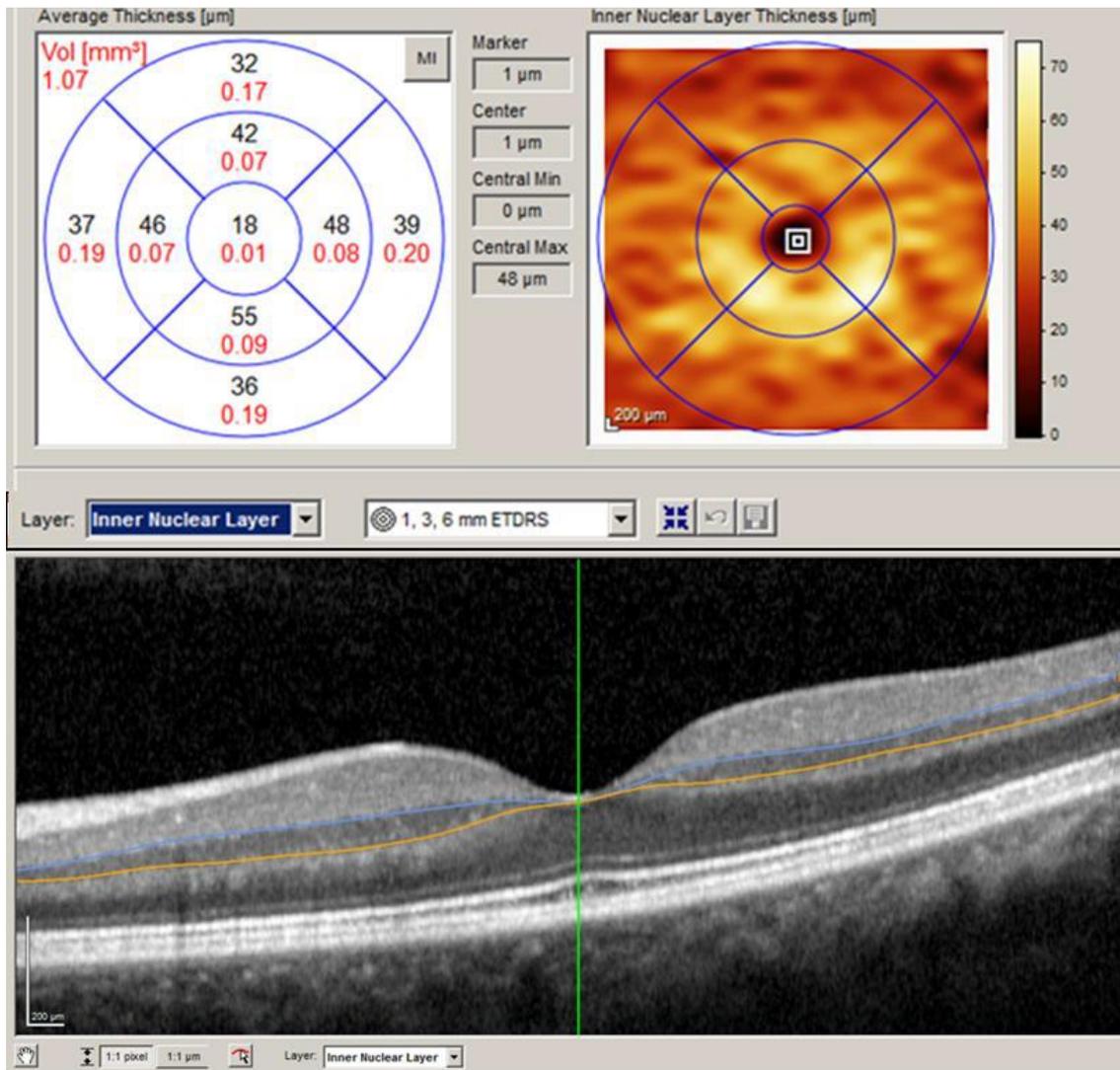


**Fig. 1. Tomografía de Coherencia óptica (OCT) de la capa de células ganglionares (A y B) y del espesor total de la retina en el área macular (C y D) del ojo izquierdo del mismo paciente medido mediante Swept- Source OCT (Triton) (A y C) y mediante OCT de dominio espectral Spectralis (B y D).**

El segundo estudio realizado por nuestro grupo de trabajo comparó 23 pacientes con diagnóstico definitivo de TB frente a 23 controles sanos de la misma edad y sexo, utilizando tecnología SS-OCT, que nos aporta más información acerca de la capa de células ganglionares, proporcionando los espesores del complejo GCL+ (entre la CNFR y la nuclear interna) y GCL++ (entre la membrana limitante interna y la nuclear interna). Los resultados demostraron una disminución del espesor total de la retina en el centro y las áreas temporal inferior, nasal e inferior de los sectores ETDRS; así como de las capas GCL+ y GCL++ en diferentes sectores maculares. Respecto a los sectores peripapilares, se observó una disminución del espesor completo y de la GCL++, afectando tanto a sectores temporales como nasales.



**Fig. 2.** Tomografía de Coherencia óptica (OCT) de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) peripapilar realizada mediante OCT de dominio espectral Spectralis en un paciente con trastorno bipolar. Abreviaturas: NS, nasal superior. TS, temporal superior. T, temporal. TI, temporal inferior. NI, nasal inferior. N, nasal. G, global. PMB, haz papilomacular. N/T, índice nasal/ temporal



**Fig. 3.** Tomografía de Coherencia óptica de la capa nuclear interna realizada mediante OCT de dominio espectral Spectralis de un paciente con trastorno bipolar. Abreviaturas: Vol, volumen. ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

### *Función visual*

Si los estudios acerca de la afectación estructural de la retina en pacientes con TB son escasos, aún más difíciles de encontrar son los estudios sobre función visual en este tipo de pacientes. El único publicado hasta la fecha fue realizado por nuestro grupo en 2018 (34), evaluando la agudeza visual mediante con los paneles del Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), la visión cromática mediante el test Farnsworth D15 y Lanthony D15, y la sensibilidad al contraste a través del test Pelli Robson. En estos pacientes la agudeza visual y la sensibilidad al contraste no mostraban alteraciones en comparación con los controles sanos; sin embargo, sí se observó una leve protanomalia en los resultados del test colorimétrico Lanthony. Estos resultados funcionales estaban

además correlacionados de forma significativa con las alteraciones estructurales halladas en estos pacientes mediante OCT de dominio espectral.

La asociación entre las alteraciones retinianas observadas en el TB y los parámetros correspondientes a la propia enfermedad (duración, número de episodios maníacos, grado de severidad, etc) ha demostrado resultados controvertidos. De los grupos previamente descritos, Khalil (31) encontró una relación positiva entre el número de episodios maníacos y el espesor del sector inferior de la CFNR del ojo derecho ( $p=0,034$ ) mientras que en el resto de variables de espesores de la OCT no consiguió demostrar asociación con el número de episodios maníacos, depresivos o mixtos (30,31). La edad de debut de la enfermedad o la severidad de ésta tampoco se han conseguido relacionar con las alteraciones retinianas, aunque los grupos de Mehraban (30) y Kalenderoglu (29) encontraron una correlación negativa entre la duración de la enfermedad y el espesor medio de la CFNR. Este último además halló una asociación significativa entre el número de hospitalizaciones y las escalas de evaluación clínica YMRS y CGI y el volumen de la GCL y la CFNR, disminuyendo los espesores de estas capas al aumentar cualquiera de los parámetros mencionados. El grupo de Bannaia también relacionó las escalas de evaluación clínica con los hallazgos de la OCT (33), encontrando una correlación del adelgazamiento del epitelio pigmentario de la retina (EPR) con una peor puntuación en la escala YMRS y la disminución del espesor de la capa nuclear externa con peores resultados en la escala BACS (escala utilizada en esquizofrenia), además de encontrar asociación significativa entre grados de atrofia de la capa nuclear externa con un peor funcionamiento cognitivo global (tabla 1).

Dado que el TB no se considera a fecha de hoy una enfermedad neurodegenerativa, estos resultados observados mediante OCT han hecho plantear nuevas dudas en cuanto a la fisiopatología de la enfermedad, dado que a todas luces apuntan a una neurodegeneración subyacente en estos pacientes.

La hipótesis prevalente hasta ahora sugiere una disfunción catecolaminérgica con un aumento de dopamina y la implicación de procesos inflamatorios en la fisiopatología de la enfermedad, además, cada vez más se considera la implicación de alteraciones en la glía y en la microglía (36), como también se ha podido ver en estudios postmortem (37).

Además, el aumento del neurotransmisor inhibitorio GABA se ha relacionado con la presencia de TB.

#### *Resonancia magnética nuclear (RMN) y OCT en el trastorno bipolar*

Algunos estudios previos realizados mediante RMN apoyan esta hipótesis neurodegenerativa (38), ya que se ha encontrado una relación entre el tiempo de evolución de la enfermedad y un menor tamaño del núcleo putamen izquierdo y una disminución de la sustancia gris. Estos cambios primarios en materia gris pueden reflejar una disminución del número y tamaño de las neuronas y de la densidad de las dendritas, lo que se asocia con una plasticidad celular anormal que podría relacionarse con la progresión de la enfermedad. El grupo de Benedetti (39) realizó una revisión en la que postulaba que los pacientes con TB presentan una conectividad funcional anormal entre distintas áreas cerebrales que podría ser un núcleo de inestabilidad afectiva. El daño en la vaina de mielina produce una disrupción que disminuye la velocidad de transmisión a través de los axones, lo que alteraría la capacidad de las neuronas para comunicarse unas con otras de manera eficiente. Se ha sugerido que en el TB, la neurodegeneración podría comenzar en el cuerpo de las células ganglionares y posteriormente extenderse a sus axones y dendritas, lo que justificaría la precoz afectación de la capa de células ganglionares (CCG) en estos pacientes respecto a la CFNR y su fuerte correlación con parámetros propios de la enfermedad.

Se ha observado en pacientes con neurodegeneración por demencia que la pérdida de CCG se asocia con la reducción del volumen de sustancia gris cerebral, mientras que pérdida de espesor de la CFNR y la IPL reflejan la reducción de volumen de la sustancia blanca; aunque sólo se ha encontrado asociación estadísticamente significativa entre el volumen de sustancia gris y el grosor de IPL y CCG en los lóbulos temporal y occipital (40). También se ha relacionado en pacientes psicóticos (33) que una disminución del espesor total de la retina se asocia con un menor volumen cerebral total, mientras que una disminución en la ONL en algunos sectores se correlaciona también con un menor volumen cerebral global y además con una disminución del volumen de la sustancia blanca.

La influencia de la medicación (36, 41) en las diferencias en volúmenes cerebrales ha sido significativa en aquellos pacientes en tratamiento con litio, encontrando estos un

mayor volumen total, del hipocampo y de la amígdala respecto a aquellos que no toman litio e incluso a sujetos sanos. No se han encontrado diferencias en cuanto al uso de otras medicaciones en pacientes con TB, aunque sí en el uso de ácido valproico (42) en la epilepsia, donde se ha encontrado una disminución del volumen del lóbulo parietal, del volumen cerebral total y de la sustancia blanca en aquellos sujetos en tratamiento con esta sustancia, habitualmente usada en las fases maníacas de los pacientes con TB. En sujetos sanos se ha encontrado una asociación lineal medida mediante RMN entre la corteza visual primaria (área 17 de Broadman – BA17) y el espesor macular en la OCT, pudiendo predecir la variación de volumen de la BA17 en función del espesor macular, relacionado con las variaciones por la edad (43).

Por otro lado, las alteraciones halladas en la retina de pacientes con TB no han sido observadas en pacientes con depresión mayor aislada, en los cuales parece ser que la estructura retiniana medida mediante OCT está intacta (44). Este hecho fortalece la hipótesis de la neurodegeneración en el TB y establece una diferencia fisiopatológica más entre este trastorno y la depresión mayor aislada. Sin embargo, a día de hoy son muy pocos los estudios publicados sobre TB como para poder establecer hipótesis consistentes acerca de un posible origen neurodegenerativo de este trastorno.

#### *Electroretinograma (ERG) en el trastorno bipolar*

El electroretinograma ha sido la primera herramienta oftalmológica en la que repetidamente se han encontrado alteraciones en pacientes con TB y otras enfermedades psiquiátricas como esquizofrenia o depresión mayor, incluso se ha observado una disminución de la respuesta de los bastones en forma de una menor amplitud y aumento de la latencia de la onda b en sujetos sanos de alto riesgo genético (descendientes de pacientes con TB) (45, 46). Se ha postulado que estas alteraciones se deben a la enzima glycogen sintetasa kinasa-3 (GSK-3) (47, 48), molécula implicada en la regulación neurotransmisores como la dopamina y la serotonina y que presenta una desregulación en estos pacientes.

<b>GRUPO</b>	<b>TIPO DE ESTUDIO</b>	<b>n</b>	<b>OCT</b>	<b>RESULTADOS</b>
Mehraban et al.	<i>Caso control prospectivo</i>	120 ojos (60 caso 60 controles)	Dominio espectral	CFNR: Disminución espesor medio, cuadrantes inferior, superior y nasal GCL y espesor coroideo no evaluados
Kalenderoglu et al.	<i>Caso control</i>	86 (43 casos, 43 controles)	Dominio espectral	CFNR: Disminución espesor global GCL: Disminución volumen No diferencias significativas en espesor coroideo
Khalil et al.	<i>Caso control</i>	80 (40 casos, 40 controles)	Dominio espectral	CFNR: Disminución espesor global y cuadrantes temporal, superior e inferior GCL: Disminución media y en sector superior Espesor coroideo no evaluado
Joe et al.	<i>Estudio transversal</i>	24 (3 TB, 3 EQZ, 18 controles)	Dominio espectral	CFNR y GCL : No evaluados Espesor total retina: disminución área macular central, interna de los 4 cuadrantes y superior externa No diferencias significativas en espesor coroideo
Bannaia et al.	<i>Estudio transversal</i>	40 (5 TB, 12 EQZ, 8 tr. Esquizoafectivo, 15 controles)	Dominio espectral	Espesor total retina, CFNR, CCG, IPL, INL: Disminución no estadísticamente significativa OPL: Aumento en sector temporal interno de ambos ojos y de los sectores interno y externo superiores del OI ONL: Disminución sector interno temporal y central del OD y de los sectores interno y externo superiores del OI
Garcia-Martin et al.	<i>Caso control</i>	110 (30 pacientes, 80 controles)	Dominio espectral	CFNR: Disminución media y sectores temporales GCL: Disminución volumen y espesor de los 4 sectores interiores maculares Espesor total retina: disminución sectores internos superior, nasal e inferior y externo superior. IPL: Disminución sectores internos nasal, inferior y temporal del área macular INL: Aumento del volumen y del espesor en los 4 sectores externos del área macular e internos superior e inferior Espesor coroideo no evaluado
Polo V et al	<i>Caso control</i>	46 (23 pacientes, 23 controles)	Swept-source	CFNR disminución media, superior-temporal y superior nasal de los sectores peripapilares GCL+: Disminución media, superior, supero-nasal, infero-nasal e inferior de las áreas ETDRS, disminución media, superior, superior-nasal, inferior-nasal e inferior de los 6 sectores maculares y disminución del sector nasal peripapilar GCL++ Disminución infero-temporal e infero-nasal y de los sectores maculares y medio, supero-temporal, supero-nasal e infero temporal del área peripapilar Disminución del espesor total de la retina en los sectores peripapilares medio, superior temporal, superior nasal, nasal e inferior temporal y en las áreas ETDRS centro, interior-temporal, interior-nasal e interior-inferior. No diferencias significativas en espesor coroideo en las áreas ETDRS ni peripapilar

**Abreviaturas:** CFNR capa de fibras nerviosas de la retina, GCL capa de células ganglionares, IPL capa plexiforme interna, INL capa nuclear interna, OPL capa plexiforme externa, ONL capa nuclear externa, OD ojo derecho, OI ojo izquierdo, ETDRS Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

### *Vasculatura retiniana en el trastorno bipolar*

La exploración oftalmológica resulta útil para evaluar a pacientes con TB, no solo por los hallazgos encontrados en el análisis de la OCT sino también por la imagen de la vasculatura retiniana como representación de la cerebral, y evaluada mediante imágenes de retinografía.

Es sabido que los pacientes con TB presentan una mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares; por ello el grupo de Naiberg et al.(49) decidió estudiar la vasculatura retiniana de adolescentes con TB y compararla con sujetos sanos, sin embargo no hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto al ratio arterio-venoso y los calibres de la arteria central de la retina (ACR) y de la vena central de la retina (VCR). Como limitación en su estudio presentaban un tamaño muestral pequeño (n=30) y tan solo se utilizaron adolescentes, con una edad media de  $17,97 \pm 1,86$ .

Siguiendo la misma teoría de una mayor incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con TB y esquizofrénicos respecto a la población general y con la evidencia de que estos presentan una disfunción microvascular generalizada, el grupo de Appaji et al. ha publicado recientemente diversos trabajos (50 – 53) en los que analizan la vasculatura retiniana en pacientes con TB para compararla con la de sujetos sanos y para correlacionarla con el resto de alteraciones que presentan estos pacientes, mediante la exploración del fondo de ojo como aproximación no invasiva del estado de la vasculatura cerebral. Estos trabajos se basan en el conocimiento (50) de que la micro-vasculatura de la retina comparte origen embriológico y presenta características morfológicas y fisiológicas comunes. Exploraron las alteraciones en 100 pacientes con esquizofrenia, 100 con TB y 100 voluntarios sanos, excluyendo a todos aquellos que presentaran hipertensión arterial, diabetes, accidente cardiovascular previo o antecedentes de cirugía o traumatismo ocular. Encontraron una diferencia significativa en el diámetro entre las arteriolas y las vénulas entre pacientes y sanos, siendo las primeras más estrechas y las segundas más planas en los pacientes, y siendo esta diferencia significativa entre pacientes con EQZ y con TB, con mayor alteración en TB (50).

En la misma línea sugieren que tanto unas vénulas más anchas como unas arterias más estrechas se asocian con defectos cognitivos en adultos con esquizofrenia y TB, de la misma forma que lo hace la vasculatura cerebral (51).

Con los mismos grupos de pacientes y controles analizaron las distintas trayectorias de los vasos de la retina para relacionarlas con el espesor de la CFNR, que como ya hemos visto es un marcador fiable de alteraciones cerebrales (52). Se basaron en el trabajo de Yamashita et al. (54) que estudió el ángulo que forman las principales arterias y venas infratemporales con las supratemporales y el cual relacionó con los picos de espesor de la CFNR peripapilar; viendo que esto se correlacionaba con el análisis de espesor de la CFNR por sectores de manera positiva en algunos de ellos y negativa en otros, pero de manera estadísticamente significativa. Appaji (52) determinó que los pacientes con TB presentan una trayectoria de las arterias retinianas más plana y amplia y la curva de sus brazos estaba más alejada de la fóvea que en los sujetos sanos, lo que se asocia a una disminución del espesor de la CNFR. Sin embargo, no encontraron correlación entre las variables clínicas de duración de la enfermedad, edad de debut, puntuación en las escalas clínicas (YMRS) o el tratamiento con antipsicóticos y la trayectoria de las arterias y venas.

La tortuosidad vascular en los vasos retinianos de estos pacientes también ha sido evaluada (53) por considerarse incluso más estable que los calibres, ya que no se ve influida por las variaciones del pulso. El resultado en este caso fue un aumento en los pacientes con TB y esquizofrenia del índice de tortuosidad arteriolar respecto a sujetos sanos y de pacientes con TB respecto a pacientes con esquizofrenia, algo que ellos mismos no han sido capaces de explicar.

En los últimos años ha surgido el estudio de la vasculatura de la retina mediante el uso de la angiografía asociada al OCT, lo que se denomina angio-OCT. Es un nuevo método no invasivo en el cual se puede visualizar la vasculatura en tres dimensiones sin necesidad de inyectar contraste. Se basa en la detección de movimiento de las partículas (los hematíes dentro de los vasos) y la adquisición de imágenes de OCT repetidas en la misma zona, lo que permite localizar y mostrar los vasos sanguíneos. Sus primeras indicaciones se han centrado en el estudio de la neovascularización coroidea y otras patologías que afectan específicamente a la retina (como la retinopatía diabética o las obstrucciones venosas), pero ya se está comenzando a utilizar en la evaluación de enfermedades neurodegenerativas (55, 56), si bien hasta la fecha no se ha publicado ninguna investigación sobre su aplicación en el TB.

## CONCLUSIONES

El TB es una enfermedad neurodegenerativa que provoca alteraciones estructurales en el cerebro. La búsqueda de biomarcadores de la enfermedad a través de diferentes exámenes oftalmológicos (ERG, retinografía, OCT) realza la utilidad de la exploración oftalmológica como puerta al cerebro y determina la necesidad de encontrar un medio seguro, rápido y fiable como es la OCT, capaz de observar y cuantificar estas alteraciones. Hasta ahora solo había sido posible evaluar el daño cerebral *in vivo* mediante RMN y en estudios *post mortem*. El estudio mediante OCT nos permite evaluar de manera inocua, no invasiva, rápida y eficaz el proceso neurodegenerativo de estos pacientes, valorando la afectación neuronal retiniana que se correlaciona con la afectación neuronal cerebral.

Serían necesarios estudios longitudinales para establecer la posible correlación entre la pérdida de células ganglionares de la retina y la progresión de la enfermedad y determinar el posible papel de los parámetros retinianos como biomarcador diagnóstico y de progresión en el trastorno bipolar. Esto permitiría realizar un diagnóstico más temprano de la enfermedad para aplicar terapias precozmente en estos pacientes y así minimizar el número de episodios, frenar el curso de la enfermedad y/o mejorar la calidad de vida de los pacientes y familiares. Actualmente hay pocos resultados sobre la influencia del tratamiento del TB con Litio y/o antipsicóticos y alteraciones en la OCT, sin embargo los hallazgos encontrados en estudios mediante RMN en los que se ha visto que estos medicamentos influyen en los volúmenes totales y de materia gris cerebrales hacen presuponer que se pueden encontrar variaciones en la OCT en función de los tratamientos de los pacientes, lo que podría favorecer si fuera significativo el uso de la OCT como monitorización de la respuesta al tratamiento y ayudaría a comprender los cambios cerebrales que se producen en relación a éste.

Su uso frente al de la RMN habitualmente utilizada para evaluación de esta enfermedad permitiría una evaluación más rápida y con menor coste, por lo que podría ser utilizada de manera rutinaria permitiendo una monitorización precisa de la progresión.

La retinografía y el reciente uso de la angiografía mediante OCT como evaluación del sistema vascular cerebral abre nuevas puertas al estudio de las enfermedades psiquiátricas a través de la exploración oftalmológica. La correlación entre estos

hallazgos y los encontrados en las OCT podría aportar un valor añadido a todos los estudios realizados hasta la fecha.

INFORMACIÓN SOBRE LA FINANCIACIÓN DEL TRABAJO: Este trabajo ha sido financiado en parte mediante las ayudas Juan Rodés JR17/00010, PI17/01726 (Instituto de Salud Carlos III).

#### BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fifth edition (DSM5), American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013.
2. Brenner CJ, Shyn S. Diagnosis and management of bipolar disorder in primary care A DSM-5 update. *Med Clin NA*. 2014; (98):1025-48. doi: 10.1016/j.mcna.2014.06.004
3. Kessler RC, Ormel J, Petukhova M, McLaughlin KA, Green JG, Russo LJ et al. Development of lifetime comorbidity in the World Health Organization world mental health surveys. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68(1):90-100. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.180
4. Keck PE Jr, McElroy SL, Havens JR, Altshuler LL, Nolen WA, Frye MA et al. Psychosis in bipolar disorder: phenomenology and impact on morbidity and course of illness. *Compr Psychiatry* 2003; 44(4):263-9. doi: 10.1016/S0010-440X(03)00089-0
5. Kilbourne AM, Cornelius JR, Han X, Pincus HA, Shad M, Salloum I et al. Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2004; 6(5):368-73. doi. 10.1111/j.1399-5618.2004.00138.x
6. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A metaanalysis. *Br J Psychiatry* 1997; 170:205-28. doi: 10.1192/bjp.170.3.205
7. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet* 2013; 381(9878):1654-62. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60855-7

8. Benedetti F, Bollettini I. Recent findings on the role of white matter pathology in bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry*. 2014; 22(6):6–9. doi: 10.1097/HRP.0000000000000007
9. Peter F, Andrea S, Nancy A. Forty years of structural brain imaging in mental disorders: is it clinically useful or not? *Dialogues Clin Neurosci*. 2018; 20(3): 179– 86.
10. Gildengers AG, Chung KH, Huang SH, Begley A, Aizenstein HJ, Tsai SY. Neuroprogressive effects of lifetime illness duration in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014; 16(6):617-23. doi: 10.1111/bdi.12204
11. Moorhead TWJ, Mckirdy J, Sussmann JED, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, et al. Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry*. 2007; 62(8):894-900. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.03.005
12. Petzold A, Balcer LJ, Calabresi PA, Costello F, Frohman TC, Frohman EM et al. Retinal Layer Segmentation in Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta- Analysis. *Lancet Neurol*. 2017; 16(10):797-812. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30278-8
13. Herrero R, Garcia-Martin E, Almarcegui C, Ara JR, Rodriguez-Mena D, Martin J, et al. Progressive degeneration of the retinal nerve fiber layer in patients with multiple sclerosis. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2012; 53(13):8344-9. doi: 10.1167/iovs.12-10362
14. Satue M, Rodrigo MJ, Otin S, Bambo MP, Fuertes MI, Ara JR, et al. Relationship between visual dysfunction and retinal changes in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2016; 11(6):e0157293. doi: 10.1371/journal.pone.0157293
15. Martinez-Lapiscina EH, Arnow S, Wilson JA, Saidha S, Preiningerova JL, Oberwahrenbrock T et al. Retinal thickness measured with optical coherence tomography and risk of disability worsening in multiple sclerosis: a cohort study. *Lancet Neurol*. 2016; 15(6):574-84. doi: 10.1016/S1474-4422(16)00068-5

16. Mailankody P, Lenka A, Pal PK. The role of optical coherence tomography in Parkinsonism: A critical review. *J Neurol Sci.* 2019; 403:67-74. doi: 10.1016/j.jns.2019.06.009
17. Chrysou A, Jansonius NM, van Laar T. Retinal layers in Parkinson's disease: A meta-analysis of spectral-domain optical coherence tomography studies. *Parkinsonism Relat Disord.* 2019; 64:40-9. doi: 10.1016/j.parkreldis.2019.04.023
18. Garcia-Martin E, Satue M, Otin S, Fuertes I, Alarcia R, Larrosa JM et al. Retina measurements for diagnosis of Parkinson disease. *Retina.* 2014; 34(5):971-80. Doi: 10.1097/IAE.0000000000000028
19. Den Haan J, Csinscik L, Parker T, Paterson RW, Slattery CF, Foulkes A et al. Retinal thickness as potential biomarker in posterior cortical atrophy and typical Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2019; 11(1):62. doi: 10.1186/s13195-019-0516-x
20. Cabrera D, Gaca-Wysocka M, Grzybowski A, Kanclerz P. Identification of retinal biomarkers in Alzheimer's disease using optical coherence tomography: recent insights, challenges, and opportunities. *J Clin Med.* 2019; 8(7):996. doi: 10.3390/jcm8070996
21. Larrosa JM, Garcia-Martin E, Bambo MP, Pinilla J, Polo V, Otin S, et al. Potential new diagnostic tool for Alzheimer's disease using a linear discriminant function for Fourier domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2014; 55(5):3043-51. doi : 10.1167/iovs.13-13629
22. Satue M, Obis J, Rodrigo MJ, Otin S, Fuertes MI, Vilades E, et al. Optical coherence tomography as a biomarker for diagnosis, progression, and prognosis of neurodegenerative diseases. *J Ophthalmol.* 2016; 2016:8503859 doi: 10.1155/2016/8503859

23. Mutlu U, Bonnemaier PWM, Ikram MA, Colijn JM, Cremers LGM, Buitendijk GHS, et al. Neurobiology of aging retinal neurodegeneration and brain MRI markers: the Rotterdam study. *Neurobiol Aging*. 2017; 60:183–91. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2017.09.003
24. Satue M, Gavin A, Orduna E, Vilades E, Rodrigo MJ, Obis J, et al. Reproducibility and reliability of retinal and optic disc measurements obtained with swept-source optical coherence tomography in healthy population. *Jpn J Ophthalmol*. 2019; 63(2):165-71. doi: 10.1007/s10384-018-00647-2
25. Polo V, Satue M, Rodrigo MJ, Otin S, Alarcia R, Bambo MP, et al. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Parkinson’s disease: An observational cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016; 6(5):e009658. doi: 10.1136/bmjopen-2015-009658
26. Polo V, Rodrigo MJ, Garcia-Martin E, Otin S, Larrosa JM, Fuertes MI, et al. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Alzheimer’s disease. *Eye (Lond)*. 2017; 31(7):1034-41. doi: 10.1038/eye.2017.23
27. Garcia-Martin E, Garcia-Campayo J, Puebla-Guedea M, Ascaso FJ, Roca M, Gutierrez-Ruiz F, et al. Fibromyalgia is correlated with retinal nerve fiber layer thinning. *PLoS One*. 2016; 11(9):e0161574. doi: 10.1371/journal.pone.0161574
28. Ascaso FJ, Rodriguez-Jimenez R, Cabezón L, López-Antón R, Santabárbara J, De la Cámara C, et al. Retinal nerve fiber layer and macular thickness in patients with schizophrenia: Influence of recent illness episodes. *Psychiatry Res*. 2015; 229(1-2):230-6. doi: 10.1016/j.psychres.2015.07.028
29. Kalenderoglu A, Sevgi-Karadag A, Celik M, Egilmez OB, Han-Almis B, Ozen ME. Can the retinal ganglion cell layer (GCL) volume be a new marker to detect neurodegeneration in bipolar disorder? *Compr Psychiatry*. 2016; 67:66–72. doi: 10.1016/j.comppsy.2016.02.005

30. Mehraban A, Samimi SM, Entezari M, Seifi MH, Nazari M, Yaseri M. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in bipolar disorder. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 254(2):365–71. doi: 10.1007/s00417-015-2981-7
31. Khalil MA, Saleh AA, Gohar SM, Khalil DH, Said M. Optical coherence tomography findings in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2017; 218:115–22. doi: 10.1016/j.jad.2017.04.055
32. Joe P, Ahmad M, Riley G, Weissman J, Smith RT, Malaspina D. A pilot study assessing retinal pathology in psychosis using optical coherence tomography: Choroidal and macular thickness. *Psychiatry Res*. 2018; 263: 158–61. doi: 10.1016/j.psychres.2018.03.011
33. Bannaia D, Lizanoa P, Kasettyc M, Lutza O, Zena V, Sarvodea S et al. Retinal layer abnormalities and their association with clinical and brain measures in psychotic disorders: A preliminary study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2020 (299):11106. doi: 10.1016/j.pscychresns.2020.111061
34. Garcia-Martin E, Gavin A, Garcia- Campayo J, Vilades E, Orduna E, Polo V, et al. Visual function and retinal changes in patients with bipolar disorder. *Retina*. 2018; 39(10):2012-2. doi: 10.1097/IAE.0000000000002252
35. Polo V, Satue M, Gavin A, Vilades E, Orduna E, Cipres M, et al. Ability of swept source OCT to detect retinal changes in patients with bipolar disorder. *Eye (Lond)*. 2018; 33(4):549-56. doi: 10.1038/s41433-018-0261-6
36. Falkai P, Schmitt A, Andreasen N. Forty years of structural brain imaging in mental disorders: is it clinically useful or not? *Dialogues Clin Neurosci*. 2018; 20:179-86.

37. Savitz J, Price J, Drevets W. Neuropathological and neuromorphometric abnormalities in bipolar disorder: View from the medial prefrontal cortical network. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014; (42):132–47. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.02.008
38. Frey B, Zunta-Soares G, Caetano S, Nicoletti M, Hatch J, Brambilla P, et al. Illness duration and total brain gray matter in bipolar disorder: Evidence for neurodegeneration? *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008; 18:717–22. doi:10.1016/j.euroneuro.2008.04.015
39. Benedetti F, Bollettini I. Recent findings on the role of white matter pathology in bipolar disorder. *Harv Rev Psychiatry.* 2014; 22(6):338-41. doi:10.1097/HRP.0000000000000007
40. Ong Y, Hilal S, Cheung CY, Venketasubramanian N, Niessen WJ, Vrooman H, et al. Retinal neurodegeneration on optical coherence tomography and cerebral atrophy. *Neurosci Lett.* 2015; 584:12–6. doi: 10.1016/j.neulet.2014.10.010
41. Germaná C, Kempton MJ, Sarnicola A, Christodoulou T, Haldane M, Hadjulis M, et al. The effects of lithium and anticonvulsants on brain structure in bipolar disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 2010; 122(6):481–7. doi: 10.1111/j.1600-0447.2010.01582.x
42. Pardoe HR, Berg AT, Jackson GD. Sodium valproate use is associated with reduced parietal lobe thickness and brain volume. *Neurology.* 2013; 80(20):1895–900. doi: 10.1212/WNL.0b013e318292a2e5
43. Jorge L, Canário N, Quental H, Bernardes R, Castelo-Branco M. Is the retina a mirror of the aging brain? Aging of neural retina layers and primary visual cortex across the lifespan. *Front Aging Neurosci.* 2020; 11:1–12. doi: 10.3389/fnagi.2019.00360
44. Sonmez I, Kosger F, Aykan U. Retinal nerve fiber layer thickness measurement by spectral-domain optical coherence tomography in patients with major depressive disorder. *Noro Psikiyatrs Ars.* 2017; 54 (1):62-6. doi: 10.5152/npa.2015.10115

45. Gagné AM, Moreau I, St-Amour I, Marquet P, Maziade M. Retinal function anomalies in young offspring at genetic risk of schizophrenia and mood disorder: The meaning for the illness pathophysiology. *Schizophr Res.* 2019; S0920-9964 (19):30242-7. doi: 10.1016/j.schres.2019.06.021
46. Hébert M, Gagné AM, Paradis ME, Jomphe V, Roy MA, Mérette C, et al. Retinal response to light in young nonaffected offspring at high genetic risk of neuropsychiatric brain disorders. *Biol Psychiatry.* 2010; 67(3):270–4. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.08.016
47. Lavoie J, Hébert M, Beaulieu JM. Glycogen synthase kinase-3 overexpression replicates electroretinogram anomalies of offspring at high genetic risk for schizophrenia and bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2014; 76(2):93–100. doi:10.1016/j.biopsych.2013.08.035
48. Beaulieu JM. A role for Akt and glycogen synthase kinase-3 as integrators of dopamine and serotonin neurotransmission in mental health. *J Psychiatry Neurosci.* 2012; 37(1):7–16. doi: 10.1503/jpn.110011
49. Naiberg MR, Hatch JK, Selkirk B, Fiksenbaum L, Yang V. Retinal photography : A window into the cardiovascular-brain link in adolescent bipolar disorder. *J Affect Disord.* 2017; 218:227–37. doi: 10.1016/j.jad.2017.04.066
50. Appaji A, Nagendra B, Chako DM, Padmanabha A, Hiremath C V, Jacob A, et al. Retinal vascular abnormalities in schizophrenia and bipolar disorder: A window to the brain. *Bipolar disord.* 2019; 21(7):634–41. doi: 10.1111/bdi.12779
51. Appaji A, Nagendra B, Maria D, Padmanabha A, Jacob A, Hiremath C V, et al. Relation between retinal vascular abnormalities and working memory impairment in patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Asian J Psychiatr.* 2020; 49:101942. doi: 10.1016/j.ajp.2020.101942

52. Appaji A, Nagendra B, Chako DM, Padmanabha A, Jacob A, Hiremath CV, et al. Examination of retinal vascular trajectory in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;738-44. doi: 10.1111/pcn.12921
53. Appaji A, Nagendra B, Maria D, Padmanabha A, Jacob A, Hiremath C V, et al. Retinal vascular tortuosity in schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*. 2019; 212:26–32. doi: 10.1016/j.schres.2019.08.020
54. Yamashita T, Asaoka R, Tanaka M, Kii Y, Yamashita T, Nakao K, et al. Relationship between position of peak retinal nerve fiber layer thickness and retinal arteries on sectoral retinal nerve fiber layer thickness. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013; 54(8):5481–8. doi: 10.1167/iovs.12-11008
55. Kwapong WR, Ye H, Peng C, Zhuang X, Wang J, Shen M et al. Retinal microvascular impairment in the early stages of Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018; 59(10):4115-22. doi: 10.1167/iovs.17-23230
56. Wu J, Zhang X, Azhati G, Li T, Xu G, Liu F. Retinal microvascular attenuation in mental cognitive impairment and Alzheimer's disease by optical coherence tomography angiography. *Acta Ophthalmol*. 2020 [Epub ahead of print]. doi: 10.1111/aos.1438



## **8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

La presencia del hábito tabáquico presenta una mayor prevalencia en pacientes con enfermedades psiquiátricas respecto la población general (34), esto podría limitar los resultados puesto que se ha visto que el tabaco se asocia con una disminución significativa del espesor de la CNFR (35), del espesor foveal (36) y del complejo de células ganglionares, así como un menor flujo sanguíneo en el plexo coriocapilar del área macular (37). Para prevenirlo hemos analizado las muestras de pacientes y de controles para asegurarnos de que no hay diferencias significativas en cuanto al número de fumadores.

Otra posible limitación es el papel de los tratamientos estabilizadores del ánimo. La mayoría de los pacientes de nuestra muestra siguen un tratamiento con Litio, el cual se ha visto que presenta efecto neuroprotector. Dado el tamaño muestral no ha sido posible realizar un análisis de comparación por subgrupos según el tratamiento seguido, son necesarios más estudios con un mayor número de sujetos que permita determinar la influencia de la medicación en la retina de estos pacientes.

La reproducibilidad y fiabilidad de los dispositivos OCT Spectralis y Triton no ha sido demostrada en pacientes con TB, sin embargo, dado que sí que lo ha sido en pacientes sujetos sanos y con otras enfermedades neurodegenerativas (22, 23, 24) creemos que los resultados obtenidos en estos trabajos pueden interpretarse como altamente fiables.

Para prevenir que sujetos con daño subclínico del nervio óptico pudieran ser clasificados como sanos, y dado que no se realizó perimetría automatizada como parte del protocolo todos ellos fueron examinados por dos especialistas en neurooftalmología y se revisó su historia clínica para detectar cualquier signo o síntoma sospechoso que hubiera sido pasado por alto en la exploración. Para evitar incluir sujetos con daños en la retina, el nervio óptico o la coroides se excluyeron del estudio aquellos sujetos que presentaban resultados sospechosos en la OCT.

La relación que se ha encontrado entre la duración de la enfermedad y los espesores de las distintas capas de la retina ha sido significativa en el mínimo espesor de la GCL y el espesor superior externo de la capa plexiforme externa. Esta relación ha sido positiva, es decir, a mayor duración de la enfermedad, mayor espesor. Serían necesarios más estudios para poder corroborar estos resultados y encontrar la justificación los mismos.



## **9. CONCLUSIONES**

- I. Existe una disminución del espesor total de la retina, de la capa de células ganglionares, la capa plexiforme interna y la capa de fibras nerviosas de la retina en los pacientes con trastorno bipolar respecto a los sujetos sanos.
- II. La pérdida axonal y la reducción del espesor macular y peripapilar en el trastorno bipolar pueden ser detectados mediante la Tomografía de Coherencia Óptica de dominio espectral (Spectralis) y de dominio swept-source (Triton).
- III. El trastorno bipolar causa una alteración en la visión del color medida con el test de Lanthony en forma de protanomalia.
- IV. Existe una correlación moderada entre la sensibilidad al contraste medida con el test de Pelli-Robson y el espesor de la capa plexiforme interna, entre la agudeza visual (al 100% de contraste) y el espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina macular y peripapilar evaluados con la Tomografía de Coherencia Óptica Spectralis y entre la visión del color medida con el test de Lanthony ajustado por edad y el espesor de la capa de células ganglionares.
- V. La duración de la enfermedad se correlaciona con el espesor de las capas de la retina. Existe una correlación fuerte entre la duración de la enfermedad y el espesor mínimo central de la capa de células ganglionares y una correlación moderada con el espesor de la capa plexiforme externa en el sector superior-externo.
- VI. El dispositivo de Tomografía de Coherencia Óptica Triton de tecnología swept-source es altamente reproducible y fiable en la medición del espesor total de la retina, la capa de células ganglionares + y la capa de células ganglionares ++ en el área macular, en la medición de los parámetros morfométricos de la cabeza del nervio óptico y en la medición de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar, siendo esta última la menos reproducible, pero mostrando aun así valores medios en torno a 8 y un valor máximo de 11,36% en el sector inferior-nasal.
- VII. El electroretinograma, la medición del calibre de la vasculatura retiniana mediante retinografía y la tomografía de coherencia óptica han sido los instrumentos oftalmológicos utilizados hasta la fecha para evaluar el trastorno bipolar, los hallazgos de neurodegeneración que se han encontrado son

concordantes con los conocidos por los estudios previos realizados mediante resonancia magnética nuclear.



## **10.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Brenner CJ. Diagnosis and Management of Bipolar Disorder in Primary Care A DSM-5 Update. *Med Clin NA*. 2014;98(5):1025–48.
2. García-Blanco AC, Sierra P, Livianos L. Nosology, epidemiology and pathogenesis of bipolar disorder: Recent approaches. *Psiquiatria Biologica*. 2014; 21: 89–94.
3. Seifuddin F, Mahon PB, Judy J, Pirooznia M, Jancic D, Taylor J, et al. Meta-analysis of genetic association studies on bipolar disorder. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2012 ;159 (5):508–18.
4. Scaini G, Valvassori SS, Diaz AP, Lima CN, Benevenuto D, Fries GR, et al. Neurobiology of bipolar disorders: a review of genetic components , signaling pathways , biochemical changes , and neuroimaging findings. *Braz J Psychiatry*. 2020. In press. Available from doi:10.1590/1516-4446-2019-0732
5. Vita A, L DP, Gray SE. Gray matter, white matter, brain, and intracranial volumes in first-episode bipolar disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. *Bipolar Disord*. 2009;11(5):807–14.
6. Frey BN, Zunta-Soares GB, Caetano SC, Nicoletti MA, Hatch JP, Brambilla P, et al. Illness duration and total brain gray matter in bipolar disorder: Evidence for neurodegeneration? *Eur Neuropsychopharmacol*. 2008;18(10):717–22.
7. Moorhead TWJ, McKirdy J, Sussmann JED, Hall J, Lawrie SM, Johnstone EC, et al. Progressive Gray Matter Loss in Patients with Bipolar Disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;62(8):894–900.
8. Gildengers AG, Chung KH, Huang SH, Begley A, Aizenstein HJ, Tsai SY. Neuroprogressive effects of lifetime illness duration in older adults with bipolar disorder. *Bipolar Disord*. 2014; 16(6):617–23.
9. Hosang GM, Fisher HL, Hodgson K, Maughan B, Farmer AE. Childhood maltreatment and adult medical morbidity in mood disorders: comparison of unipolar depression with bipolar disorder. *Br J Psychiatry*. 2018; 213: 645–53.
10. Colom F, Vieta E, Martínez-Arán A, Garcia-Garcia M, Reinares M, Torrent C, et al. Spanish version of a scale for the assessment of mania: Validity and reliability of

- the Young Mania Rating Scale. *Med Clin (Barc)*. 2002;119(10):366–71.
11. Hirschfeld RMA, Lewis L, Vornik LA. Perceptions and impact of bipolar disorder: How far have we really come? Results of the National Depressive and Manic-Depressive Association 2000 Survey of individuals with bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2003; 64: 161–74.
  12. Nasrallah HA. Consequences of misdiagnosis: inaccurate treatment and poor patient outcomes in bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76(10):e1328.
  13. Dome P, Rihmer Z, Gonda X. Suicide risk in bipolar disorder: A brief review. *Med*. 2019;55(8):8–10.
  14. Xu N, Huggon B, Saunders KEA. Cognitive Impairment in Patients with Bipolar Disorder: Impact of Pharmacological Treatment. *CNS Drugs*. 2020;34(1):29–46.
  15. Polo V, Rodrigo MJ, Garcia-Martin E, Otin S, Larrosa JM, Fuertes MI, et al. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Alzheimer’s disease. *Eye (Lond)*. 2017;31(7):1034–41.
  16. Satue M, Rodrigo MJ, Otin S, Bambo MP, Fuertes MI, Ara JR, et al. Relationship between visual dysfunction and retinal changes in patients with multiple sclerosis. *PLoS One*. 2016;11(6):e0157293.
  17. Polo V, Satue M, Rodrigo MJ, Otin S, Alarcia R, Bambo MP, et al. Visual dysfunction and its correlation with retinal changes in patients with Parkinson’s disease: An observational cross-sectional study. *BMJ Open*. 2016;6 (5):e009658.
  18. Yilmaz U, Küçük E, Ülgen A, Özköse A, Demircan S, Ulusoy DM, et al. Retinal nerve fiber layer and macular thickness measurement in patients with schizophrenia. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26(4):375–8.
  19. Satue M, Obis J, Rodrigo MJ, Otin S, Fuertes MI, Vilades E, et al. Optical Coherence Tomography as a Biomarker for Diagnosis, Progression, and Prognosis of Neurodegenerative Diseases. *J Ophthalmol*. 2016; 1–9.
  20. Mehraban A, Samimi SM, Entezari M, Seifi MH, Nazari M, Yaseri M. Peripapillary retinal nerve fiber layer thickness in bipolar disorder. *Graefe’s Arch Clin Exp*

- Ophthalmol. 2016;254(2):365–71.
21. Kalenderoglu A, Sevgi-Karadag A, Celik M, Egilmez OB, Han-Almis B, Ozen ME. Can the retinal ganglion cell layer (GCL) volume be a new marker to detect neurodegeneration in bipolar disorder? *Compr Psychiatry*. 2016; 67: 66–72.
  22. Khalil MA, Saleh AA, Gohar SM, Khalil DH, Said M. Optical coherence tomography findings in patients with bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2017;218: 115–22.
  23. Joe P, Ahmad M, Riley G, Weissman J, Smith RT, Malaspina D. A pilot study assessing retinal pathology in psychosis using optical coherence tomography: Choroidal and macular thickness. *Psychiatry Res*. 2018; 263:158–61.
  24. Worboys M. The Hamilton Rating Scale for Depression: The making of a “gold standard” and the unmaking of a chronic illness, 1960-1980. *Chronic Illn*. 2013;9(3): 202–19.
  25. Kniestedt C, Stamper RL. Visual acuity and its measurement. *Ophthalmol Clin North Am*. 2003;16(2):155–70.
  26. IL. Bailey JL. New Design Principles for Visual Acuity Letter Charts. *AM J OPTOM PHYSIOL Opt*. 1976;53(11):740–5.
  27. Pelli DG, Robson JG, Wilkins AJ. The design of a new letter chart for measuring contrast sensitivity. *Clin Vis Sci*. 1988;2(3):187–99.
  28. Mäntyjärvi M, Laitinen T. Normal values for the Pelli-Robson contrast sensitivity test. *J Cataract Refract Surg*. 2001;27(2):261–6.
  29. Vingrys AJ, King-Smith PE. A quantitative scoring technique for panel tests of color vision. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 1988;29(1):50–63.
  30. National Research Council (US) Committee on Vision. *Procedures for Testing Color Vision: Reporting of Working Group 41*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1982; 59.
  31. Huang D, Swanson EA, Lin CP, Schuman JS, Stinson WG, Chang W, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178–81.

32. Yaqoob Z, Wu J, Yang C. Spectral domain optical coherence tomography: a better OCT imaging strategy. *Biotechniques*. 2005;39.
33. Copete S, Flores-Moreno I, Montero JA, Duker JS, Ruiz-Moreno JM. Direct comparison of spectral-domain and swept-source OCT in the measurement of choroidal thickness in normal eyes. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(3):334–8.
34. Dickerson F, Stallings CR, Origoni AE, Vaughan C, Khushalani S, Schroeder J, et al. Cigarette smoking among persons with schizophrenia or bipolar disorder in routine clinical settings. *American Psychiatric Association*. 2013;64: 44–50.
35. El-Shazly AAEF, Farweez YAT, Elewa LS, Elzankalony YA, Farweez BAT. Effect of Active and Passive Smoking on Retinal Nerve Fibre Layer and Ganglion Cell Complex. *J Ophthalmol*. 2017;(6354025).
36. El-Shazly AAEF, Farweez YAT, Elzankalony YA, Elewa LS, Farweez BAT. Effect of smoking on macular function and structure in active somkers versus passive smokers. *Retina*. 2017;38(5).
37. Moschos MM, Nitoda E, Laios K, Ladas DS, Chatziralli IP. The Impact of Chronic Tobacco Smoking on Retinal and Choroidal Thickness in Greek Population. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;(2905789).
38. Garcia-Martin E, Satue M, Fuertes I, Otin S, Alarcia R, Herrero R, et al. Ability and reproducibility of Fourier-domain optical coherence tomography to detect retinal nerve fiber layer atrophy in Parkinson’s disease. *Ophthalmology*. 2012;119(10):2161–7.
39. Pinilla I, Garcia-Martin E, Fernandez-Larripa S, Fuentes-Broto L, Sanchez-Cano AI, Abecia E, et al. Fourier-Domain OCT in multiple sclerosis patients: Reproducibility and ability to detect retinal nerve fiber layer atrophy. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2013;33(7):4124–31.
40. Çetinkaya E, Duman R, Duman R, Sabaner MC. Repeatability and reproducibility of automatic segmentation of retinal layers in healthy subjects using Spectralis optical coherence tomography. *Arq Bras Oftalmol*. 2017;80(6):378–81.



# APÉNDICES

Apéndice I:

**E-MAIL DE ACEPTACIÓN EN EL CASO DE LOS ARTÍCULOS PENDIENTES DE  
PUBLICACIÓN**

9/8/2020

Ver carta

**Fecha:** 07-21-2020  
**A:** "Alicia Gavín Sancho" ali\_gavi@hotmail.com  
**De:** "Arch. Soc. Esp. Oftalmología" oftalmologia@elsevier.com  
**Asunto:** OFTALMOLOGIA-D-20-00230: decisión de los editores / editorial decision

Apreciado/a Dra Gavín Sancho:

Le comunicamos que su manuscrito "UTILIDAD DE LA OCT EN LA EVALUCIÓN DE LOS PACIENTES CON TRASTORNO BIPOLAR" (Ref. OFTALMOLOGIA-D-20-00230) ha sido aceptado para su publicación en Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología.

Recuerde que en su momento le remitiremos las pruebas de autor en formato pdf a esta misma dirección electrónica.

Reciba un cordial saludo,

Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología

---

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. (Use the following URL: <https://www.editorialmanager.com/oftalmologia/login.asp?a=r>). Please contact the publication office if you have any questions.

Apéndice II:

**FACTOR DE IMPACTO DE LAS REVISTAS Y ÁREAS TEMÁTICAS.**

1. Autores: Polo V, Satué M, Gavín A, Vilades E, Orduna E, Ciprés M, García-Campayo, Navarro-Gil M, Larrosa JM, Pablo LE, García-Martín E.

Título: Ability of swept source OCT to detect retinal changes in patients with bipolar disorder.

Revista: *Eye*.

ISSN: 0950-222X (ISSN online: 1476-5454)

Factor de impacto (JCR 2018): 1,132

Área temática de la revista: Oftalmología
  
2. Autores: García-Martín E, Gavín A, García-Campayo J, Vilades E, Orduna E, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Satué M.

Título: Visual function and retinal changes in patients with bipolar disorder.

Revista: *Retina*.

ISSN: 0275-004X (ISSN online: 1539-2864)

Factor de impacto (JCR 2018): 3,039

Área temática de la revista: Oftalmología
  
3. Autores: Satué M, Gavín A, Orduna E, Vilades E, Rodrigo MJ, Obis J, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, García-Martín E.

Título: Reproducibility and reliability of retinal and optic disc measurements obtained with swept-source optical coherence tomography in a healthy population.

Revista: *Japanese Journal of Ophthalmology*.

ISSN: 0021-5155 (ISSN online: 1613-2246)

Factor de impacto (JCR 2018): 1,51

Área temática de la revista: Oftalmología

4. Autores: Gavín A, García – Martín E, García – Campayo J, Vilades E, Orduna E, Satue M.

Título: Utilidad de la OCT en pacientes con trastorno bipolar.

Revista: Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología.

ISSN: 0365-6691 (ISSN online 1989-7286)

Factor de impacto (JCR 2018): No indexada

Área temática de la revista: Oftalmología

Apéndice III:

**RENUNCIA DE LOS COAUTORES NO DOCTORES A PRESENTAR LOS TRABAJOS  
CITADOS EN OTRA TESIS DOCTORAL**



## RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS COMO PARTE DE UNA TESIS DOCTORAL EN LA MODALIDAD DE COMPENDIO DE PUBLICACIONES

1.- Datos personales del coautor		
Apellidos: Ciprés Alastuey	Nombre: Marta	
DNI/Pasaporte/NIE: 18453783D	Teléfono: 639960074	Correo electrónico: martacipres90@gmail.com

2.- Tesis Doctoral
Título: EVALUACIÓN DE LAS CAPAS DE LA RETINA EN EL TRASTORNO BIPOLAR,
Autor: Alicia Gavin Sancho
Programa de doctorado: Medicina.

3.- Publicaciones que formarán parte de la tesis y de las que el firmante es coautor
1. Polo V, Satué M, Gavin A, Vilades E, Orduna E, Ciprés M, García-Campayo, Navarro-Gil M, Larrosa JM, Pablo LE, García-Martín E. Ability of swept source OCT to detect retinal changes in patients with bipolar disorder. Eye. 2018; 33(4):549-556.

RENUNCIA:
Renuncio a que las publicaciones anteriores puedan ser presentadas como parte de otra tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones.
<lugar>, <fecha> Zaragoza 14/08/2020
Firma: 

Conforme a lo dispuesto en la legislación vigente (Reglamento (UE) 2016/679, de 27 de abril), de protección de datos de carácter personal, le informamos que sus datos pasarán a ser tratados por la Universidad de Zaragoza con la finalidad de tramitar la gestión académica y administrativa de sus estudiantes, así como su participación en actividades y servicios universitarios. Puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, limitación, oposición o portabilidad ante el Gerente de la UZ



## RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS COMO PARTE DE UNA TESIS DOCTORAL EN LA MODALIDAD DE COMPENDIO DE PUBLICACIONES

1.- Datos personales del coautor		
Apellidos: Viladés Palomar	Nombre: Elisa	
DNI/Pasaporte/NIE: 76974166C	Teléfono 675414281	Correo electrónico elisavilades@hotmail.com

2.- Tesis Doctoral
Título: EVALUACION DE LAS CAPAS DE LA RETINA EN EL TRASTORNO BIPOLAR
Autor: Alicia Gavin Sancho
Programa de doctorado: Medicina

3.- Publicaciones que formarán parte de la tesis y de las que el firmante es coautor
1. Polo V, Satué M, Gavín A, Vilades E, Orduna E, Ciprés M, García-Campayo, Navarro-Gil M, Larrosa JM, Pablo LE, García-Martín E. Ability of swept source OCT to detect retinal changes in patients with bipolar disorder. Eye. 2018; 33(4):549-556.
2. García-Martín E, Gavín A, García-Campayo J, Vilades E, Orduna E, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, Satué M. Visual function and retinal changes in patients with bipolar disorder. Retina. 2019; 39 (10):2012-2021.
3. Satué M, Gavín A, Orduna E, Vilades E, Rodrigo MJ, Obis J, Polo V, Larrosa JM, Pablo LE, García-Martín E. Reproducibility and reliability of retinal and optic disc measurements obtained with swept-source optical coherence tomography in a healthy population. Japanese Journal of Ophthalmology. 2019; 63 (2):165-171.
4. Gavín A, García – Martín E, García – Campayo J, Vilades E, Orduna E, Satue M. Utilidad de la OCT en pacientes con trastorno bipolar. Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología. 2020.

RENUNCIA:
Renuncio a que las publicaciones anteriores puedan ser presentadas como parte de otra tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones.
<lugar>,<fecha> Zaragoza 10/08/2020
 Firma: Elisa Viladés Palomar

Conforme a lo dispuesto en la legislación vigente (Reglamento (UE) 2016/679, de 27 de abril), de protección de datos de carácter personal, le informamos que sus datos pasarán a ser tratados por la Universidad de Zaragoza con la finalidad de tramitar la gestión académica y administrativa de sus estudiantes, así como su participación en actividades y servicios universitarios. Puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, limitación, oposición o portabilidad ante el Gerente de la UZ