

Angio-OCT in progress

di Amedeo Lucente

Introduzione

L'angiografia tomografica a coerenza ottica senza mezzo di contrasto da poco più di due anni è una solida realtà semeiologica strumentale in oftalmologia.

Tale innovazione d'imaging, di straordinaria portata diagnostica, è sempre più diffusa e in continuo sviluppo, come attestano gli innumerevoli lavori scientifici e i brevetti depositati negli ultimi anni (Fig. 1).

L'angiografia con fluoresceina (FA) per decenni ha permesso, in modo molto soddisfacente, l'imaging vascolare neuroretinica, e resta ancora gold standard per le patologie vascolari in oftalmologia.

A fronte degli indubbi vantaggi che ha apportato nelle conoscenze di gran parte delle patologie corioretiniche, la FA resta una tecnica invasiva, non raccomandata in gravidanza, nell'infanzia, in soggetti con anamnesi di allergia, non ripetibile a intervalli ravvicinati nel tempo. L'angiografia OCT (OCTA) ha il vantaggio di essere una tecnologia non invasiva, non a contatto, ripetibile, senza mezzo di contrasto, senza limiti per età o stato di salute del paziente, e permette di visionare la trama vascolare neuroretinica per strati, evitando sovrapposizioni tissutali come in FA.

Rispetto all'imaging Doppler-OCT non è influenzata dall'orientamento dei vasi, visibili anche se disposti perpendicolarmente al fascio di scansione. La possibilità di avere un'imaging vascolare con modalità dyeless è

dovuta essenzialmente alla fluttuazione della luce retro-diffusa (backscattered), secondaria al movimento dei fluidi intravascolari, principalmente eritrociti, correlata alla loro velocità.

Per una registrazione iconograficamente soddisfacente del flusso emoreologico sono necessari algoritmi applicativi, una sequenza di A-scan ripetute su B-scan, un tempo sufficiente al rilievo di segnali in movimento rispetto ai segnali statici.

Il tempo di ripetizione necessario alla cattura dello scattering di movimento è molto migliorato; negli attuali device è di soli pochi secondi, con comprensibile beneficio della qualità finale per i minori artefatti.

La ricostruzione dei network vascolari è opera dei software matematici applicativi e delle specifiche caratteristiche degli algoritmi di decorrelazione, qualità tecnologiche tutelate da brevetti depositati.

Applicazioni sempre più performanti sono disponibili negli OCTA con maggiori e più ampie possibilità diagnostiche, sia per il segmento anteriore che posteriore. I database di riferimento, ancora non disponibili, sono in elaborazione e presto saranno immessi nei Report di stampa, con validazione statistica.

Mappe finali in falsi colori renderanno visibili i risultati degli esami effettuati in modo chiaro e immediato; questa possibilità è stata già realizzata da Optovue per la Vessel Density. Da Gennaio 2017 anche la Zeiss per-

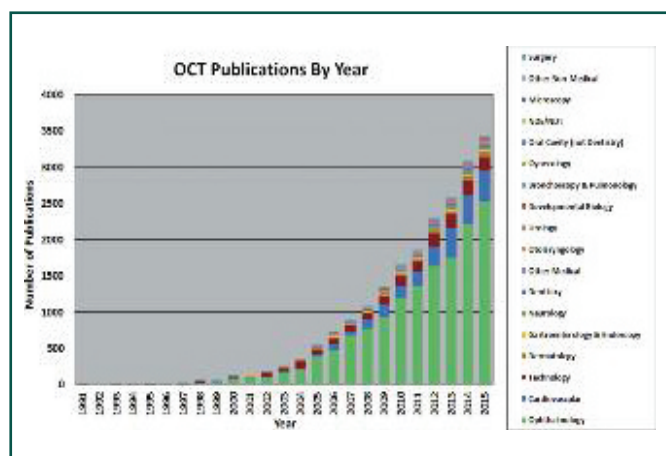


Fig. 1 - Pubblicazioni sugli OCT in PubMed per anno e per area di ricerca (by Eric A. Swanson and <http://www.sweptlaser.com>)

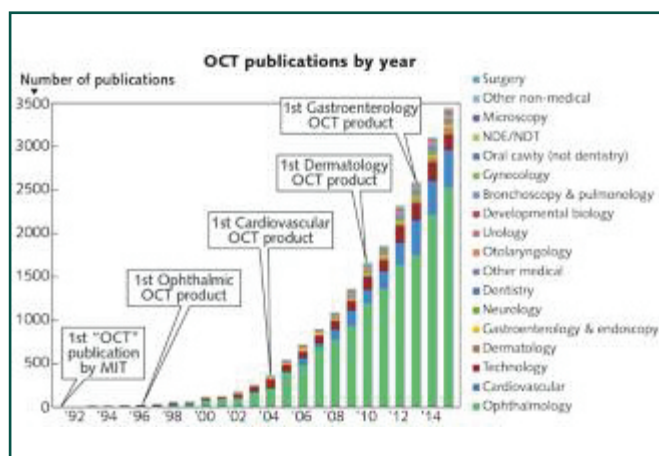


Fig. 2 - Pubblicazioni sugli OCT dal 1991 al 2015 nelle varie discipline mediche (by Eric A. Swanson and <http://www.sweptlaser.com>)

degli Stati Uniti (NLM), con 16 milioni di record e schede bibliografiche di oltre 5200 riviste scientifiche redatte in 37 lingue [1].

Nella classifica Top 20 MeSH, ben 6797 record sono inerenti agli OCT su un totale di 34760 record per l'Oftalmologia (Fig. 5).

Gli OCT più utilizzati nelle ricerche scientifiche in ordine decrescente sono:

- 55,9% Zeiss
- 35,6% Heidelberg
- 6,4% Topcon
- 2,1% Nidek

Tra i primi 20 Autori (Top 20) per numero di pubblicazioni sugli OCT ci sono due italiani, Francesco Bandello e Giuseppe Querques; la lingua utilizzata per il 94,6% è l'inglese; la rivista con maggiori pubblicazioni (834) è *Invest Ophthalmol Vis Sci* (Fig. 6).

Questi dati evidenziano la mole degli studi e l'interesse che la tomografia a coerenza ottica sta suscitando, e fanno presagire i futuri sviluppi ed apporti di conoscenza nei prossimi anni.

Dai 200 device OCT1 Zeiss venduti nel 1999, ai 400 TD-OCT2 del 2002, ai 6000 OCT Stratus del 2006, standard of care per la tomografia in oftalmologia fino a quella data, alle 10000 installazioni di Cirrus HD-OCT Zeiss al 2012, molti progressi si sono registrati e altre case costruttrici, oltre la Zeiss, sono ormai da tempo entrate nel lucroso mercato degli OCT.

Il market degli OCT al 2012 è stato stimato 1 B di dollari (1 bilione di \$ dollari = 1000 milioni di dollari), con incremento annuo del 18-30%.

Dallo studio di una nuova tecnologia, all'approvazione da parte della comunità scientifica, alla vendita sul mercato, passano solitamente 15 anni [2].

Gli sviluppi successivi e le implementazioni dei software sono, invece, molto più rapidi e tumultuosi, spesso legati al successo del device e alle patologie in campo.

Alcune volte succede che da uno standard tecnologico si passa ad un altro, com'è successo dal Time Domain al Fourier Domain e ora allo Swept Source, al fine di migliorare la risoluzione e diminuire gli artefatti, con l'aiuto di algoritmi elaborati e dedicati.

Algoritmi e angiografia dyeless

Gli algoritmi che hanno permesso la visualizzazione dei plessi vascolari neuroretinici utilizzano basi fisico-matematiche e sono capaci di esaltare e distinguere il contrasto tra tessuto statico e dinamico. Come accennato in altri articoli di questa Rivista, gli algoritmi in uso per l'angiografia dyeless sono attualmente[3]:



Fig. 6 - Numero di pubblicazioni scientifiche nelle singole riviste. (by Mark Hillen)

- Optical Microangiography(OMAG) [4]
- Speckle Variance [5]
- Phase variance [6]
- Split Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography (SSADA)[7]
- Correlation mapping [8]

Molto spesso le case migliorano ed elaborano ulteriormente l'algoritmo originale, coniando nuovi acronimi di non facile memorizzazione e comprensione.

Gli OCTA più venduti hanno differenti velocità di scansione; non è però solo questa la caratteristica tecnologica che influenza la qualità finale dell'imaging.

Gli algoritmi, in sostanza, elaborano, implementano e rendono fruibile la scansione in imaging; sono fulcro e volano indispensabile per l'interpretazione del segnale angiografico.

Le successive modifiche apportate sugli algoritmi da

bioingegneri e informatici rendono la visione angiografica neuroretinica finale quasi un unicum, con peculiarità proprie, non sempre comparabili.

I più diffusi OCTA hanno A-Scan rate e algoritmi di decorrelazione differenti:

- *RTvue Avanti Optovue, 70.000 A-Scan/Sec* → *SSADA (Split Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography)* [9]
- *HD-Cirrus Zeiss, 68.000 A-Scan/Sec* → *OMAGc (Optical Microangiography complex)* [10]
- *Swept Source OCT DRI OCT Topcon, 100.000 A-Scan/Sec* → *OCTARA (OCT Angiography Ratio Analysis)* [11,12]
- *Spectralis Heidelberg, 70.000 A-Scan/Sec* → *Full Spectrum Amplitude Decorrelation Algorithm* [13]

Nuovi modelli OCTA stanno per uscire; alcuni affiancheranno inizialmente i modelli già esistenti, per superamento della tecnologia base Time-Domain/Fourier-Domain/Swept-Source, altri, invece, li sostituiranno, per miglioramenti e sviluppi del loro firmware/software.

- *Anqi Zhang et al.*, come in parte riferito nell'articolo *Angio OCT e Glaucoma* del primo numero di questa Rivista 2016, hanno confrontato le performance dei più diffusi algoritmi in uso.

In questo studio emerge che l'algoritmo OMAG, fino al momento della ricerca, offre le migliori performance applicative[14]. Altri studi di confronto tra algoritmi, più di recente, hanno utilizzando lo stesso device per verificarne le capacità applicative.

- *Iwona Gorczynska et al.*, su *Biomedical Optics Express*, febbraio 2016, confrontano le performance di tre algoritmi differenti con lo stesso Swept-Source OCT system, (1040 nm wavelength e 100,000 A-Scans/Sec.): *Speckle Variance, Amplitude Decorrelation e Phase Variance*. Per quanto riguarda le differenze nell'imaging della retina e della coroide la qualità è stata confrontata con due metodi Averaging: lo *Split Spectrum* e il *Volume Averaging*.

Per il confronto di qualità sulla visualizzazione dello strato coriocabillare è stato utilizzato il rapporto contrasto/rumore *CNR Contrast-to-Noise Ratio*, più sensibile del rapporto segnale/rumore *SNR Signal-to-Noise Ratio* nel definire la qualità dell'imaging; precisamente:

- *SNR rapporto segnale/rumore* relaziona la potenza del segnale utile con il rumore di fondo; più il suo valore è alto migliore è la ricezione finale del segnale;
- *CNR rapporto contrasto/rumore* misura la capacità di riconoscere le strutture biologiche in base ai toni di grigio percepibili dalla retina.

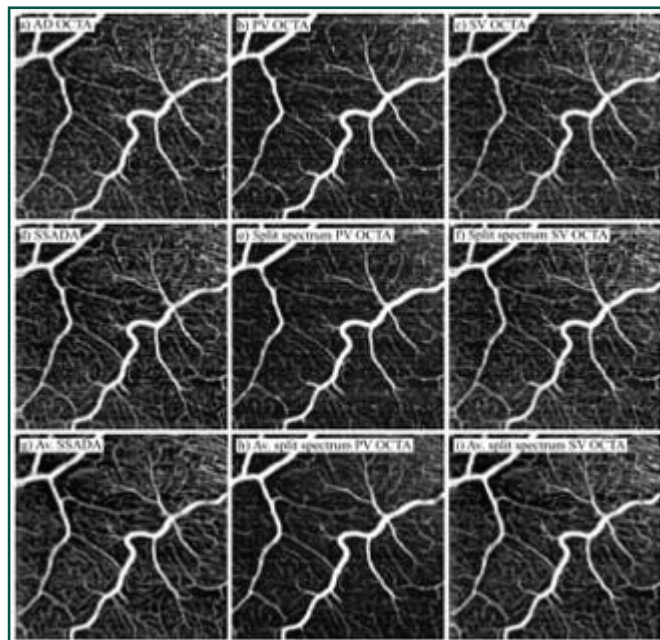


Fig. 7 - Confronto d'imaging di tre metodi OCTA. Prima colonna amplitude-decorrelation method, seconda colonna phase-variance OCT, terza colonna speckle-variance OCT. Prima riga Full Spectrum, seconda riga Split Spectrum, terza riga Average con Split Spectrum data. Immagine a 6° nasali e 4° inferiori dalla fovea con campo 1,8 x 1,8 mm (by Iwona Gorczynska et al.)

I risultati finali sono stati interpretati e visualizzati con un modello di scheletrizzazione 3D, tecnologia che presto sarà implementata nei nostri device.

Nel confronto tra le tre tecnologie OCTA, Amplitude Decorrelation offre migliore qualità e minore granulosità nel definire il network vascolare retinico rispetto a Speckle Variance e Phase Variance.

L'utilizzo di Split Spectrum migliora la resa delle tre metodiche applicative, mentre la più alta performance per la continuità del profilo dei vasi retinici è stata ottenuta con l'utilizzo dell'algoritmo Volume Averaging (Fig. 7) [15].

Gli algoritmi restano la chiave di lettura del segnale tomografico di ritorno dal tessuto indagato, il vocabolario necessario per tradurre bene la riflettività in imaging.

Continuando il paragone lessicale, i software informatici aggiuntivi permettono, invece, una traduzione fluida, elegante, appropriata dei segnali rilevati, essenziali in angiografia dyeless per esaltare il movimento cellulare intravasale.

La trasformata di Fourier permette di visualizzare il segnale interferometrico in termini di ampiezza A_0 .

La seguente equazione mette in relazione ampiezza A_0 , Phase $i\Phi$, spazio (x, y, z) e tempo t:

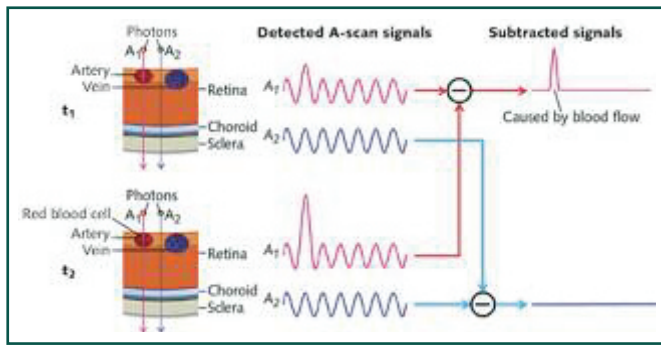


Fig. 8 - Schema di funzionamento degli angio OCT (by CHIEH-LI CHEN 11/13/2015 Bio Optics World)

$A(x, y, z; t) = A_0(x, y, z; t) \exp[i\Phi(x, y, z; t)]$
 Ampiezza $A_0(x, y, z; t)$
 Fase $i\Phi(x, y, z; t)$
 Spazio (x, y, z)

Applicando questa equazione in differenti intervalli Δt , l'algoritmo rileva, seleziona ed elabora, il flusso per sottrazione. E' in sostanza un linguaggio statistico-informatico dal segnale di ritorno (Fig. 8).

La formula matematica evidenzia una logica di correlazione abbastanza evidente tra i singoli parametri del segnale interferometrico [15].

Nuovi software applicativi

Una fondamentale limitazione della fotografia 2D anche ad alta definizione Wide Field, o della FA, è la mancanza di discriminazione dei tessuti in profondità. L'angiografia dyeless risolve questo limite permettendo di sezionare la corioretina strato per strato e, nella papilla ottica, arrivare fino alla lamina cribrosa, con dettagli prima non possibili in live.

Solo alcuni dei più importanti software applicativi descritti in letteratura sono presenti nei nostri device, molti altri, in studio o in via di perfezionamento, con modifiche e peculiarità specifiche delle singole case costruttrici, non sono, ad oggi, ancora disponibili nei Printout di stampa.

Database non confrontabili, iconografie non simili, imaging finali peculiari per ogni singolo OCTA rendono difficile la lettura dei risultati, anche per gli "addetti ai lavori". Lo scopo degli angiogrammi OCTA è di migliorare il contrasto tra il flusso, segnale dinamico, e il tessuto circostante, segnale statico, non vascolare.

Il segnale complessivo OCTA è dovuto alla sovrapposizione della componente statica, della dinamica e del noise di fondo: insieme determinano i voxel catturati dai device.

Il segnale dinamico è calcolato e rilevato per mezzo di un high-pass filtering filtro passa-alto, che scarta il se-

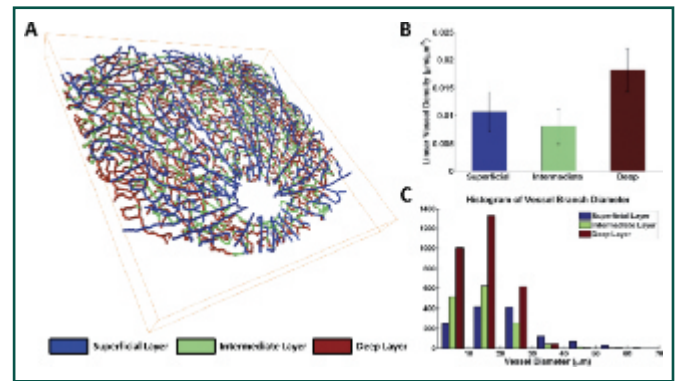


Fig. 9 - (A) Metodo di scheletrizzazione dell'intera vascolarizzazione retinica di ratto. I falsi colori indicano diversi strati di profondità. (B) Vessel density lineare dei tre plessi vascolari: superficiale, intermedio e profondo. (C) Istogramma di stima del diametro delle branche vascolari (by Conor Leahy et al.).

gnale statico nelle sequenze dei frames, con inter frame di 11 millisecondi, intertempo sufficiente per acquisire i segnali dinamici, elaborati con averaging finale, media statistica del segnale filtrato.

- *Conor Leahy et al.* in uno studio sperimentale su ratti, hanno utilizzato diversi procedimenti matematici per definire la vascolarizzazione della retina interna.

Un procedimento molto efficace per questo scopo è la scheletrizzazione.

La scheletrizzazione (skeletonization) è un processo sistematico di sottrazione di voxel (pixel in 3D) da maschere binarie (1,0) tomografiche, fino a lasciare una traccia finale di voxel, la più spessa, rilevata e definita con l'applicazione dell'algoritmo di Lee et al. [16,17]. E' una semplificazione informatica molto utile per determinare calcoli su aree e visualizzare in 3 D i plessi vascolari, ancor con più enfasi iconografica con l'utilizzo di falsi colori (Fig. 9). Questo processo di calcolo algoritmico richiede un adeguato linguaggio di programmazione che s'interfaccia con MATLAB.

MATLAB (Matrix Laboratory, MathWorks, Natick, MA, USA), creato alla fine degli anni Settanta da Cleve Moler, è un ambiente per il calcolo numerico e l'analisi statistica scritto in C (C = linguaggio di programmazione ad alto livello), che consente di manipolare matrici, visualizzare funzioni e dati, implementare algoritmi, creare interfacce utente, comunicare con altri programmi.

E, in sostanza, un linguaggio statistico-informatico utilizzato da milioni di persone nell'industria e nelle università per la versatilità dei suoi numerosi strumenti a supporto dei più disparati campi di studio applicati, e funziona su diversi sistemi operativi, come Windows, Mac OS, GNU/Linux e Unix (da Wikipedia modificato).

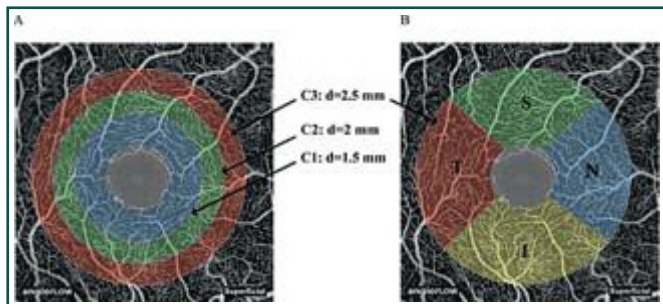


Fig. 10 - (A) Analisi con OCTA del plesso vascolare superficiale retinico in tre zone circolari C1,C2,C3; d=diametro. (B) Analisi con OCTA del plesso vascolare superficiale retinico in 4 settori: temporale T, superiore S, nasale N e inferiore I (by Santosh G. K. Gadde et al.)

Color-Coding & Ultra Wide-Field

La Wide-Field e la Ultra Wide-Field imaging sono metodiche d'imaging ad ampio campo.

Possono essere realizzate con la tradizionale Fundus Camera e visione della periferia retinica, con la lente di Staurenghi 230 SLO Retina Lens (Ocular Instruments, Bellevue, Wash.) e Scanning Laser Ophthalmoscope camera Heidelberg HRA (Heidelberg Engineering)[18], con la Retcam (in commercio dal 1997) e ampiezza di circa 130° (Clarity Medical Systems, Pleasanton, Calif.)[19], oppure con Optos (Optos, Dunfermline, UK), introdotto nel 2000, prima camera con una visione fino a 200° gradi, 82.5% dell'area totale della retina[20→22].

Sette campi retinici in un collage standard coprono circa 75° gradi di retina al polo posteriore non esplorando la periferia, importante in tutte le neuro-retinopatie non strettamente centrali.

L'esigenza di un Wide-Field si sta avvertendo anche in angiografia dyeless, insieme alla possibilità in live di un confronto con le più familiari immagini fluoro/ICG. Il color code è un sistema per la visualizzazione d'informazioni tramite una scala di colori.

Il Color-Coded in angio-OCT è un'imaging composta dall'insieme di più campi angiografici en-face dyeless, utilizza ampiamente Adobe Photoshop™, permette un confronto più agevole con le immagini fluoro/ICG, e offre la possibilità ad ampio campo Wide Field, oltre le arcate vascolari. Per un miglior impatto iconografico si utilizzano in OCTA solitamente i seguenti falsi colori [23]:

- Red → superficial vascular plexus
- White → outer retina
- Blue → deep retina
- Green → choriocapillaris

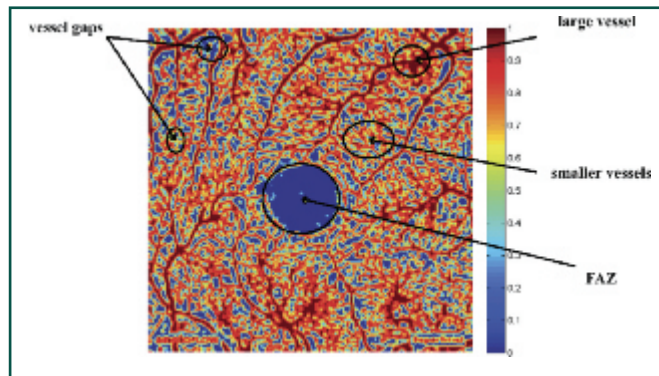


Fig. 11 - Contour Map con analisi frattale del plesso retinico superficiale dove si evidenziano la FAZ, vasi grandi, piccoli e zone di gaps vascolare (by Santosh G. K. Gadde et al.)

Vessel density e i sistemi frattali

- Santosh G. K. Gadde et al. hanno misurato la densità vasale del plesso superficiale e profondo retinico di 52 soggetti sani indio-asiatici tra 20 e 67 anni (Group A 20/30 anni, Group B 31/45 anni, Group C 46/67 anni), applicando l'analisi frattale locale con campi d'indagine A-Scan di 3mm x 3mm e un'analisi statistica tra i differenti gruppi per età.

E' stato utilizzato RTVue XR Avanti OCTA (Optovue, Inc., Fremont, CA, USA), un singolo operatore, algoritmo SSADA.

L'area avascolare foveale FAZ Foveal Avascular Zone e la vessel density sono state divise in zone circolari e settoriali intorno alla fovea: C1 (diametro 1.5 mm), C2 (diametro 2 mm) e C3 (diametro 2.5 mm). La vessel density è stata calcolata, escludendo l'area FAZ, nei rispettivi settori temporale T, superiore S, nasale N, inferiore I, per un'area circolare di diametro di 2,5 mm. E' stata considerata un'unica contour map per le densità vasali e le zone di dropout vascolare al fine di migliorare il confronto settoriale. Infine tutti i metodi sono stati implementati utilizzando MATLAB v7.10 (Mathworks, Inc.) (Fig. 10) [24].

Gli autori hanno rilevato un'area FAZ superficiale di $0.35 \pm 0,003 \text{ mm}^2$ e un'area profonda di $0.49 \pm 0,012 \text{ mm}^2$, con un agreement tra la misura manuale e la misurazione frattale di 0.97, senza apparenti differenze per i tre gruppi di età. La vessel density era maggiore nel plesso profondo rispetto al superficiale ($P < 0.0001$), mentre per entrambi i plessi ($P < 0.05$) era più accentuata nel settore inferiore, similmente ai riscontri sperimentali su animali.

Per comprendere come i dati dei nostri OCTA sono elaborati e fruibili clinicamente, è opportuno dare un cenno sul sistema frattale, utilizzato non solo in questo studio per il calcolo della vessel density.

Un frattale è un oggetto geometrico dotato di omotetia

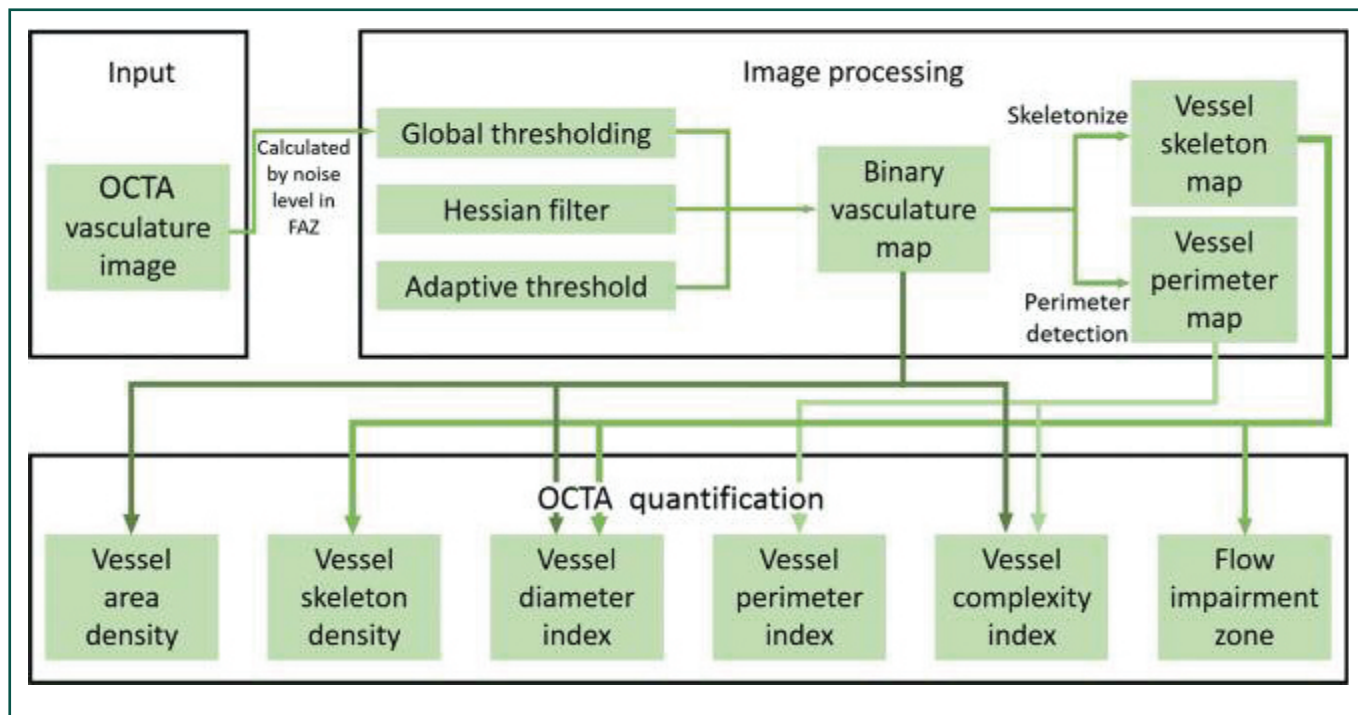


Fig. 12 - Modalità d'analisi quantitative (diagramma di flusso) applicando l'algoritmo OMAG (by Zhongdi Chu et al.)

interna (omos = simile, tithemi = metto, Michel Chasles 1827): si ripete cioè nella sua forma allo stesso modo su scale diverse di grandezza; una sua qualunque parte è simile all'originale.

Questa caratteristica è spesso chiamata anche auto similarità o autosomiglianza.

Il termine coniato nel 1975 da Benoît Mandelbrot descrive l'elaborazione di alcuni comportamenti matematici che sembrano essere "caotici", dal latino fractus (rotto, spezzato), come il termine frazione.

Le immagini frattali sono oggetti di dimensione anche non intera, immagini spezzate, analizzate nell'aspetto informatico-matematico attraverso due proprietà: la Self-similarity e la Hausdorff Besicovich dimension (modificato da Wikipedia) [25].

Inoltre necessitano, per una loro proficua utilizzazione, dell'intervento di numerosi algoritmi in sequenza: HYBRID algorithm, EXACT algorithm, Box-counting algorithm e Differential Box-counting algorithm.

Il sistema d'elaborazione, scomposizione e dimensione frattale è, in definitiva, senza addentrarsi ulteriormente in campi di difficile comprensione, un modo per stimare la complessità dell'imaging biomedicale e renderla leggibile in dati statistici ed iconografici.

Si avvale indispensabilmente della texture analysis (Fractal Texture Analysis), branca della scienza dell'imaging utile per la descrizione strutturale delle immagini dei tessuti biologici.

La definizione usata e accettata di texture è, infatti, ine-

rente alla variazione spaziale dell'intensità dei pixel, al fine di rilevare ogni minima eventuale differenza di segnale nell'area biologica in studio [26] (Fig. 11).

Numerose ricerche hanno introdotto nuovi parametri per determinare l'assetto vascolare OCTA: vessel area density (VAD), vessel skeleton density (VSD) e non-perfusion area.

Questi parametri sono importanti specie nella retinopatia diabetica e le maculopatie in genere [27→29], ma hanno evidenziato limiti applicativi, risultando insufficienti se presi singolarmente.

- Zhongdi Chu et al., dopo aver puntualizzato questi limiti per VAD, VSD, e la nonperfusion area, in un loro studio del marzo 2016 hanno confrontato 5 indici quantitativi: la vessel area density, la vessel skeleton density, la vessel diameter index, la vessel perimeter index, e la vessel complexity index su retine sane e stabilmente patologiche, riscontrando un'ottima ripetibilità tra gli esami [30] (Fig. 12).

Sono stati utilizzati due OCTA, un Cirrus HD 5000 a 840-nm central wavelength, 45-nm $\Delta\lambda$ ($\Delta\lambda$ = wavelength bandwidth, ampiezza di banda), 68-KHz A-scan rate, risoluzione assiale ~ 7 μm , laterale ~ 15 μm , campo d'indagine di 2.4 mm \times 2.4 mm, 245 linee per ciascuna B-scan, 245 punti in assiale, con FastTrac per il tracking retinico, device già in commercio, e un SS-OCT a 1050-nm central wavelength, 100-nm $\Delta\lambda$, 100-kHz A-scan rate, risoluzione assiale ~ 5 μm , laterale ~ 14 μm , campo d'indagine di 3 mm \times 3 mm, 300 A-li-

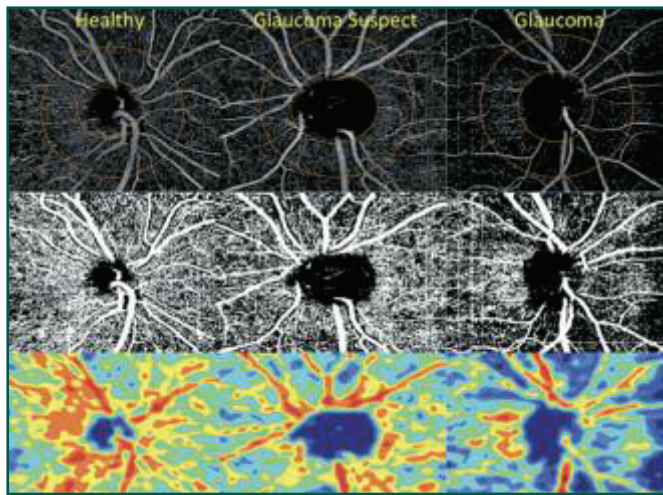


Fig. 13 - Vessel density map per le fibre ganglionari retiniche intorno al disco ottico (RNFL) in occhio sano, con sospetto glaucoma e glaucoma ad angolo aperto. Riga superiore: circumpapillary vessel density map 4,5 x 4,5mm. Riga intermedia: vessel density map estratta nella zona di maggior densità vasale. Riga inferiore: vessel density area in color-coded (by Adeleh Yarmohammadi et al.)

nes per ciascuna B-scan e 300 B-scans centrati nella fovea, di prossima commercializzazione, entrambi Carl Zeiss Meditec Inc.

Le scansioni HD-OCT sono state eseguite alla University di Washington Eye Institute, le scansioni SS-OCT al Bascom Palmer Eye Institute, University di Miami Miller School of Medicine.

Gli angiogrammi sono stati processati come immagini binarie utilizzando MATLAB (R2015b, MathWorks, Inc.) insieme ad algoritmi e filtri associativi, global threshold, hessian filter, e adaptive threshold, necessari per ottenere immagini in mappe binarie 1, 0, dove 1 rappresenta i pixel bianchi e l'esistenza di flusso white pixel (i.e., existence of blood vessel), e 0 i pixel neri black pixel e l'assenza di flusso (i.e., absence of blood vessel). Questa elaborazione raffinata del segnale permette un'analisi del "tutto o nulla"; inoltre, la determinazione dei livelli di grigi noise level, serve per esaltare il movimento rispetto al tessuto stabile e non mobile [31,32]. L'imaging è stata elaborata con l'algoritmo di decorrelazione OMAG Optical microangiography, utilizzato nei device Zeiss, che prende in considerazione l'ampiezza e la fase del segnale OCT.

Queste caratteristiche migliorano la connettività vascolare, permettono un più alto rendimento segnale/rumore signal-to-noise ratio, e una più elevata sensibilità nel rilevare il flusso ematico capillare[3].

I risultati dimostrano che tutte le analisi quantitative utilizzate possono essere complementari, ripetibili, e che l'unione di tutti questi parametri permette una mi-

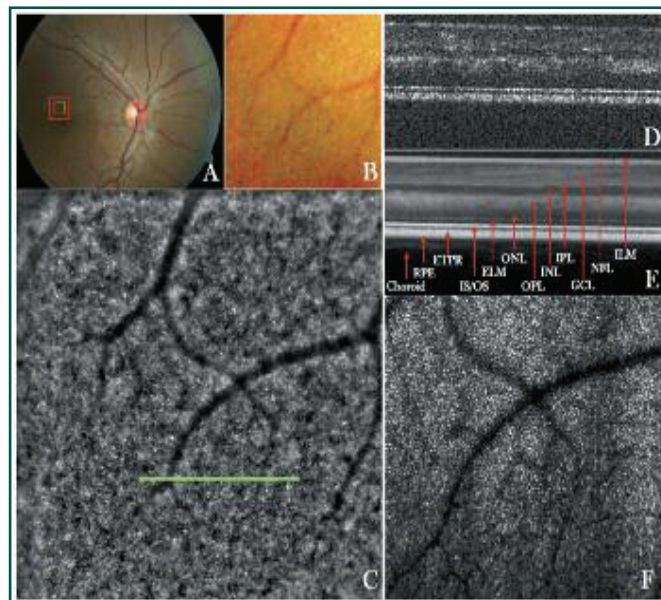


Fig. 14 - Multi-imaging Hi-tech con fotografia, OCT ed ottiche adattive (by Matthias Salas et al.)

gliore resa in termini di quantità dell'imaging angio vascolare.

Nel lavoro non è stato affrontato il confronto, pur interessante, tra i due device utilizzati, elaborazione probabilmente in corso per una successiva pubblicazione.

Problematiche in angio-OCT

- Huang D. et al. lavorano da tempo per migliorare gli artefatti in angiografia dyeless. Hanno individuato che gli artefatti di proiezione inficiano in modo determinante la quantificazione della vessel density dei plessi vascolari profondi.

Nel loro studio, presentato al meeting dell'American Ophthalmological Society nel maggio 2016, hanno elaborato un ulteriore algoritmo nella definizione del segnale di ritorno "projection resolution and reflectance compensation", che migliora e risolve gli artefatti di proiezione.

La loro ricerca è stata eseguita su 30 occhi di 30 pazienti con glaucoma perimetrico, 10 con lesioni lievi (mild disease), 15 con lesioni moderate (moderate disease) e 5 con lesioni avanzate (advanced disease), oltre 30 soggetti di controllo.

Il plesso superficiale era statisticamente diminuito del 22% nella vessel density rispetto al gruppo di controllo ($P < .001$); i plessi intermedio e profondo mostravano una diminuzione rispettivamente di 8% e 13%. La vessel density del plesso superficiale dimostra nel glaucoma un'alta rispondenza diagnostica con i deficit al campo visivo e lo spessore delle cellule ganglionari maculari GCC ganglion cell complex, riaprendo nuovamente la strada vascolare del glaucoma, del resto mai abbando-

nata, con promettenti, realistiche nuove performances[33].

- *Adeleh Yarmohammadi et al.*, confermando quanto dimostrato da Huang D., con uno studio originale senza riscontri in letteratura, confrontano la sensibilità e l'accuratezza diagnostica della vessel density con OCTA AngioVue e lo spessore RNFL con SD-OCT Avanti in 164 pazienti normali e con glaucoma ad angolo aperto. La vessel density è stata calcolata nella zona peripapillare RNFL circolare centrata sulla papilla ottica con diametro 4,5 mm x 4,5mm, misurata tra la membrana limitante interna MLI e il bordo posteriore RNFL, con software standard Optovue (version 2015.1.0.90).

Le misurazioni della vessel density sono state effettuate per un intero campo enface di 4.5mm x 4.5mm (whole enface image vessel density, wiVD) e nella zona circumpapillare (circumpapillary vessel density, cpVD) delimitata da un'ellissi di 750µm dal bordo papillare.

La AUROC (Areas under the receiver operating characteristic curves) è stata utilizzata dal punto di vista statistico per validare l'accuratezza diagnostica dei risultati finali acquisiti.

Gli autori confermano l'affidabilità di OCTA nel misurare la vessel density sovrapponibile, per sensibilità diagnostica, allo spessore RNFL nel management dei pazienti glaucomatosi.

Le curve AUROCs hanno fatto rilevare massima efficacia per wiVD (0.70), seguito da cpVD (0.65) e RNFL thickness (0.65) nel distinguere occhi sani e glaucomatosi.

Concludono il loro lavoro con la necessità di nuovi studi longitudinali per verificare se la bassa vessel density trovata nei glaucomatosi preceda o segua il danno al nervo

ottico, prevedendo vantaggi nella diagnosi precoce dai risultati di questa ricerca [34] (Fig. 13).

Ultimate Goal e considerazioni finali

L'angiografia dyeless è il risultato dell'integrazione di più algoritmi, di processi d'elaborazione informatica di alto livello e di calcoli matematici molto complessi. Un'alta tecnologia in fase di rilievo tomografico e scansione dei tessuti biologici si è largamente sviluppata in questi anni, presupposto necessario e indispensabile per l'elaborazione angiografica dyeless.

Gli OCTA sono appena all'inizio del loro sviluppo.

- *Matthias Salas, Wolfgang Drexler et al.* hanno presentato un nuovo prototipo compatto, multi-modal imaging, che mette insieme Ottiche Adattive, Fundus Camera e OCT a 200 KHz A-scan.

Questo prototipo ha una risoluzione trasversale ~ 4 µm, assiale ~5 µm, acquisisce un campo di 4°x4°, ha un frame rate di 10 fps (10 al secondo) e un tempo di esposizione di 10 millisecondi (ms).

Queste caratteristiche permettono di azzerare o quasi ogni artefatto da movimento, consentendo un'elevata risoluzione finale[35] (Fig. 14).

Il futuro andrà verso device sempre più integrati e complessi. L'impegno e l'interesse delle industrie è rendere questi nuovi device fruibili ad una platea di utilizzatori sempre più ampia, permettere migliori performance e più rapide diagnosi. Essere protagonisti e non semplici spettatori di questi repentini sviluppi tecnologici è, per tutti noi, un augurale auspicio e, allo stesso tempo, una sfida molto difficile, a mio parere necessariamente da affrontare, sicuramente da vincere, senza alcuna incertezza o infruttuosa esitazione. ■

BIBLIOGRAFIA & SITIGRAFIA

1. Mark Hillen. Benchmarking OCT. *The Ophthalmologist*, February 2016, #27.
2. Michael Kaschke, Karl-Heinz Donnerhacke, Michael Stefan Rill. *Optical Device in Ophthalmology and Optometry*. Wiley-VCH; <https://books.google.it/books?isbn=3527648984>, 2013.
3. Anqi Zhang, Qinqin Zhang, Chieh-Li Chen, and Ruikang K. Wang. Methods and algorithms for optical coherence tomography-based angiography: a review and comparison. *Journal of Biomedical Optics* 20(10), 100901 (October 2015).
4. R. K. Wang et al., "Depth-resolved imaging of capillary networks in retina and choroid using ultrahigh sensitive optical microangiography," *Opt. Lett.* 35(9), 1467-1469 (2010).
5. A. Mariampillai et al., "Speckle variance detection of microvasculature using swept-source optical coherence tomography," *Opt. Lett.* 33(13),1530-1532 (2008).
6. D. Yu Kim et al., "In vivo volumetric imaging of human retinal circulation with phase-variance optical coherence tomography," *Biomed. Opt. Express* 2(6), 1504-1513 (2011).
7. Y. Jia et al. "Split-spectrum amplitude-decorrelation angiography with optical coherence tomography" *Opt. Express* 20(4), 4710-4725 (2012).
8. H. M. Subhash and M. J. Leahy, "Microcirculation imaging based on full-range high-speed spectral domain correlation mapping optical coherence tomography" *J. Biomed. Opt.* 19(2), 021103 (2014).
9. www.optovue.com/products/angiovue/
10. www.zeiss.com/.../en.../oct/oct-optical.../cirrus-hd-oct.html.
11. www.topcon-medical.eu/.../382-dri-oct-triton-swept-source-oct.

segue ●●>

<<< segue

12. Stanga PE, Tsamis E, Papayannis A, Stringa F, Cole T, Jalil A. Swept-Source Optical Coherence Tomography Angio™ (Topcon Corp, Japan): Technology Review. *Dev Ophthalmol.* 2016;56:13-7. doi: 10.1159/000442771. Epub 2016 Mar 15
13. <https://www.heidelbergengineering.com/.../heidelberg-engineeri>.
14. Anqi Zhang, Qinqin Zhang, Chieh-Li Chen, Ruikang K. Wang. Methods and algorithms for optical coherence tomography-based angiography: a review and comparison. *Journal of Biomedical Optics* 20(10), 100901 (October 2015).
15. Iwona Gorczynska, Justin V. Migacz, Robert J. Zawadzki, Arlie G. Capps, and John S. Werner. Comparison of amplitude-decorrelation, speckle variance and phase-variance OCT angiography methods for imaging the human retina and choroid. 1 Mar 2016, Vol. 7, No. 3. DOI:10.1364/BOE.7.000911. *BIOMEDICAL OPTICS EXPRESS* 911.
16. Conor Leahy, Harsha Radhakrishnan, Geoffrey Weiner, Jeffrey L. Goldberg, and Vivek J. Srinivasan. Mapping the 3D Connectivity of the Rat Inner Retinal Vascular Network Using OCT Angiography. <http://iops.arvojournals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/Journals/IOVS/934392/> on 08/06/2016.
17. Lee TC, Kashyap RL, Chu CN. Building skeleton models via 3-D medial surface axis thinning algorithms. *Cvgip-Graph Model Im.* 1994;56:462–478.
18. Staurenghi G, Viola F, Mainster MA, et al. Scanning laser ophthalmoscopy and angiography with a wide-field contact lens system. *Arch Ophthalmol* 2005;123:244-52
19. Dai S, Chow K, Vincent A. Efficacy of wide-field digital retinal imaging for retinopathy of prematurity screening. *Clin Experiment Ophthalmol* 2011;39(1):23-9.
20. Atkinson A, Mazo C. Imaged area of the retina. Data on file, Optos.
21. Matthew T. Witmer, MD and Szilárd Kiss, MD, New York City, The Clinical Utility of Ultra-Wide-Field Imaging. Review of Ophthalmology. Published 8 March 2012.
22. Qinqin Zhang, Cecilia S. Lee, Jennifer Chao, Chieh-Li Chen, Thomas Zhang, Utkarsh Sharma, Anqi Zhang, Jin Liu, Kasra Rezaei, Kathryn L. Pepple, Richard Munsen, James Kinyoun, Murray Johnstone, Russell N. Van Gelder & Ruikang K. Wang. Wide-field optical coherence tomography based microangiography for retinal imaging. *Scientific Reports* | 6:22017 | DOI: 10.1038/srep22017.
23. Maged Alnawaiseh, Friederike Schubert, Pieter Nelis, Gabriele Wirths, André Rosentreter and Nicole Eter. Optical coherence tomography (OCT) angiography findings in retinal arterial macroaneurysms. Alnawaiseh et al. *BMC Ophthalmology* (2016) 16:120.
24. Santosh G. K. Gadde, Neha Anegondi, Devanshi Bhanushali, Lavanya Chidambara, Naresh Kumar Yadav, Aruj Khurana, and Abhijit Sinha Roy. Quantification of Vessel Density in Retinal Optical Coherence Tomography Angiography Images Using Local Fractal Dimension. <http://iops.arvojournals.org/pdfaccess.ashx?url=/data/Journals/IOVS/934840/> on 08/13/2016.
25. Antonio Napolitano, Sara Ungania and Vittorio Cannata. Fractal Dimension Estimation Methods for Biomedical Images. <http://dx.doi.org/10.5772/48760>.
26. William Henry Nailon. Texture Analysis Methods for Medical Image Characterisation. www.intechopen.com.
27. R. Reif et al., “Quantifying optical microangiography images obtained from a spectral domain optical coherence tomography system,” *J. Biomed. Imaging* 2012, 9 (2012).
28. Y. Jia et al., “Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye,” *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 112(18), E2395–E2402 (2015).
29. S. A. Agemy et al., “Retinal vascular perfusion density mapping using optical coherence tomography angiography in normals and diabetic retinopathy patients,” *Retina* 35(11), 2353–2363 (2015).
30. Zhongdi Chu, Jason Lin, Chen Gao, Chen Xin, Qinqin Zhang, Chieh-Li Chen, Luis Roisman, Giovanni Gregori, Philip J. Rosenfeld, Ruikang K. Wang. Quantitative assessment of the retinal microvasculature using optical coherence tomography angiography. *Journal of Biomedical Optics* 21(6), 066008 (June 2016).
31. R. Reif et al., “Quantifying optical microangiography images obtained from a spectral domain optical coherence tomography system,” *J. Biomed. Imaging* 2012, 9 (2012).
32. A. F. Frangi et al., “Multiscale vessel enhancement filtering,” in *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention-MICCAI'98*, pp. 130–137, Springer Verlag, Berlin, Germany (1998).
33. Huang D. Angiography of macular circulation in glaucoma. Presented at: American Ophthalmological Society; May 19-22, 2016; Colorado Springs, Colo.
34. Adeleh Yarmohammadi, Linda M. Zangwill, Alberto Diniz-Filho, Min Hee Suh, Patricia Isabel Manalastas, Naeem Fatehee, Siamak Yousefi, Akram Belghith, Luke J. Saunders, Felipe A. Medeiros, David Huang, and Robert N. Weinreb. Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Healthy, Glaucoma Suspect, and Glaucoma Eyes. iops.arvojournals.org j ISSN: 1552-5783.
35. Matthias Salas, Wolfgang Drexler, Xavier Levecq, Barbara Lamory, Markus Ritter, Sonja Prager, Julia Hafner, Ursula Schmidt-Erfurth, and Michael Pircher. Multi-modal adaptive optics system including fundus photography and optical coherence tomography for the clinical setting. 1 May 2016|Vol.7, No.5|DOI:10.1364/BOE.7.001783 | *BIOMEDICAL OPTICS EXPRESS*.