

Glaucoma tra struttura e funzione

di Amedeo Lucente

Introduzione

E' passato oltre un secolo dalla controversia tra la teoria "reticularista" di Camillo Golgi (Corteno 1843 – Pavia 1926) e la "dottrina del neurone" di Santiago Ramon y Cajal (Petilla de Aragón 1852 – Madrid 1934), entrambi Premi Nobel per Medicina nel 1906. Le conoscenze sulla conduzione dell'impulso neurale sono notevolmente migliorate nel tempo. Il sistema nervoso ha sempre affascinato studiosi e ricercatori; le cellule ganglionari retiniche non sono state indenni dai lunghi travagli scientifici che hanno caratterizzato la conoscenza del sistema nervoso.

In questo percorso di conoscenza la natura ha spesso costituito un importante campo di confronto, un punto di riferimento formale e funzionale [1]. Struttura e funzione in medicina sono state spesso indagate e messe a confronto pensando a cosa succede in natura; ad alterazioni anatomiche/istologiche dovrebbero corrispondere altrettanti deficit funzionali, ma non sempre è facile trovare le relative correlazioni. Il dualismo struttura/funzione nel glaucoma ha caratterizzato fortemente studi e conoscenze di quest'affezione.

Alterazioni strutturali e funzionali rilevate con strumenti sempre più moderni, non sono spesso in accordo nel follow-up di questa patologia. Danni strutturali più spesso precedono quelli funzionali, come evidenziato da studi e ricerche [2→4]. L'avvento dei nuovi OCT Spectral Domain ha aperto forme alternative d'imaging, approfondite possibilità di studio, modi più efficaci e iconograficamente affascinanti di correlazione tra istologia e funzione. Queste innovative possibilità sono oggi fruibili nei nostri Report grazie al dialogo tra dati tomografici e cluster campimetrici per mezzo di piattaforme informatiche. I risultati raccolti, elaborati e assemblati, sono convogliati in un unico Report Combo. Al momento non tutti gli SD-OCT in commercio permettono questa correlazione, possibile solo tra device compatibili della stessa casa costruttrice. Questo articolo tratterà brevemente delle recenti ricerche scientifiche per quanto riguarda il rapporto struttura/funzione, dei Report Combo, delle novità sugli SD-OCT, campi di

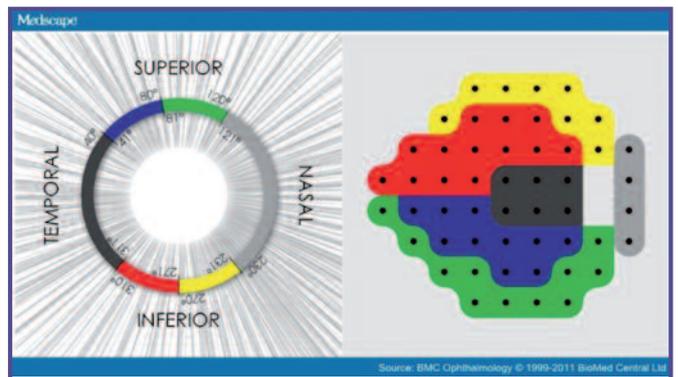


Fig. 1 - Rapporto tra settori RNFL e cluster del campo visivo secondo Garway-Heath.

studio e imaging Hi-tech che stanno aprendo nuove e più approfondite conoscenze sulle cellule ganglionari, sul nervo ottico e sulla lamina cribrosa nel glaucoma.

Stato dell'arte

L'imaging tomografico si è ritagliato un ruolo sempre maggiore nel management del glaucoma. Inizialmente l'interesse strumentale OCT nel glaucoma è stato diretto essenzialmente sulla testa del nervo ottico ONH e lo strato delle fibre nervose peripapillari RNFL. David F. Garway-Heath è tra i maggiori studiosi della relazione struttura/funzione nel glaucoma. A lui si deve la definizione puntuale e goniometrica dei campi settoriali del RNFL nei confronti di singoli cluster del campo visivo[5]. Uno dei suoi primi studi del 1997 "Aging changes of the optic nerve head in relation to open angle glaucoma", termina con alcune considerazioni di fisiologia:

"Neuroretinal rim area declined at the rate of between 0.28% and 0.39% per year. Vertical optic cup diameter and optic cup area increased with age. The mean cup/disc diameter ratio increased by about 0.1 between the ages of 30 and 70 years".

Queste informazioni sono preziose e indispensabili per un più obiettivo giudizio dei dati riportati nei Report Glaucoma e per validare meglio i database dei nostri

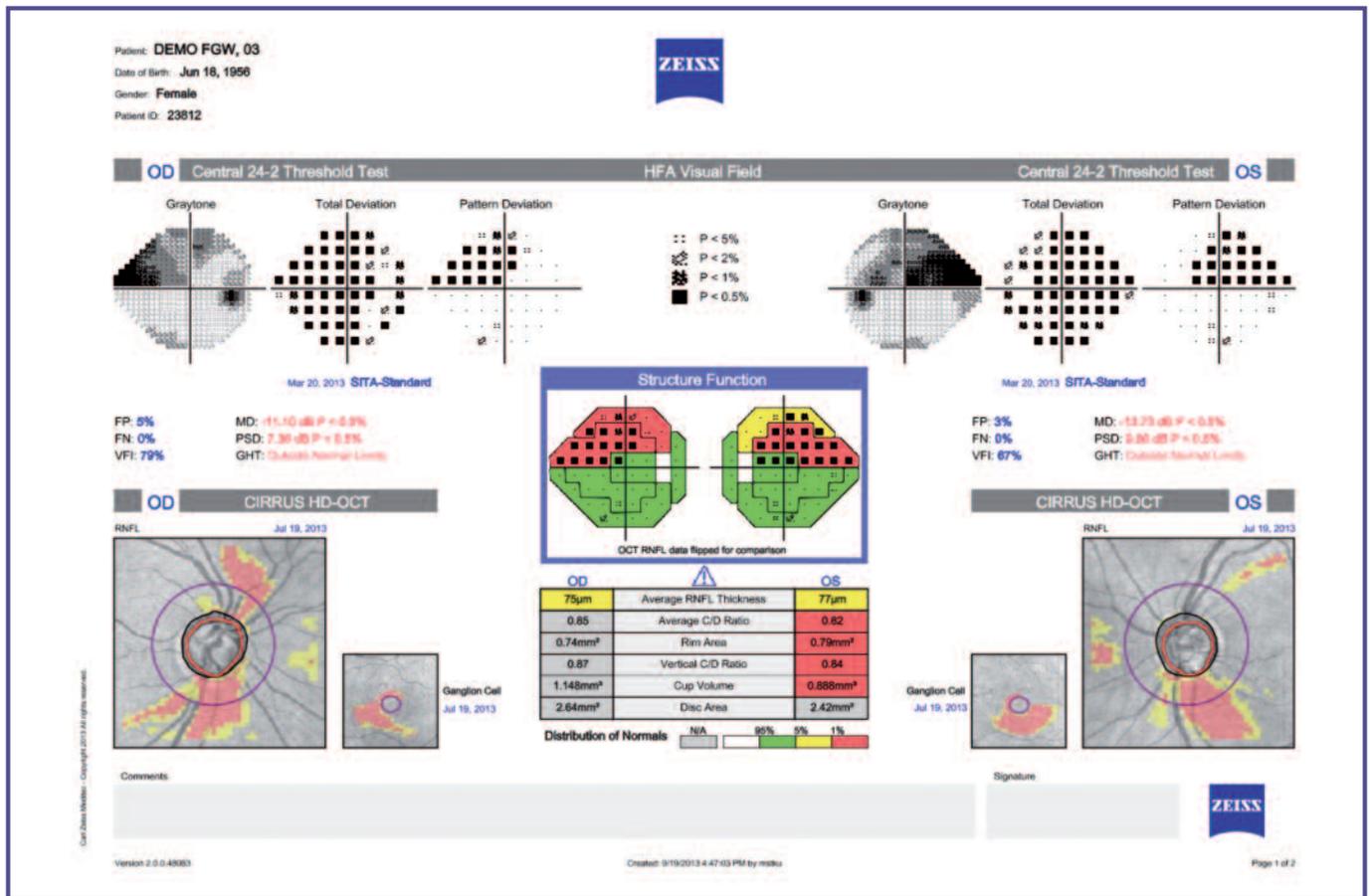


Fig. 2 - Glaucoma Report Struttura-Funzione tra HD-OCT Cirrus e Campo Visivo HFA Humphry. Corrispondenza tra CV, RNFL Thickness e Ganglion Cell in macula (Zeiss).

device. Un secondo studio di Garway-Heath del 2000, comparativo tra le aree del campo visivo HFA 24-2 Humphrey e RNFL, è alla base di FORUM, piattaforma informatica che Zeiss utilizza come software di gestione e archiviazione dati pazienti e per coordinare gli HD-OCT Cirrus con il campo visivo HFA nell'indagine dei pazienti glaucomatosi (Fig. 1)[6]. Forum è utilizzato da Zeiss come Heyex è usato da Heidelberg per il dialogo tra gli SD-OCT Spectralis e il suo campo visivo HEP. Le piattaforme informatiche permettono, tra le tante funzioni, l'elaborazione dei Combo Report, ultima novità nell'imaging del glaucoma. Lo scopo è di offrire un confronto e valutazione a 360° più organica dei due fronti d'indagine, strutturale e funzionale. Questa nuova recentissima possibilità tecnologica e iconografica usufruisce di molte applicazioni informatiche, banco di prova per la stabilità della trasmissione d'immagini. Il trasferimento di dati così complessi e pesanti è possibile per mezzo del sistema DICOM, Digital Imaging and Communications in Medicine, universalmente usato per le elaborazioni d'immagini nella scienza medica, inizialmente in campo radiologico. I Combo Reports non sono mera iconografia, un'esasperazione dell'imaging, un assemblaggio di esami diversi e comple-

mentari. Rappresentano un punto di osservazione privilegiato, un aiuto innovativo e valido, una somma elaborata di tutte le informazioni essenziali e indispensabili per una piena, moderna e attenta comprensione del glaucoma, una prospettiva aperta con lo sguardo rivolto alla prevenzione e alla diagnosi differenziale. Allo stato attuale solo Zeiss e Heidelberg offrono questa possibilità informatica (Fig. 2). Optovue si avvia su questa strada confrontando i suoi SD-OCT con il perimetro Octopus, in ritardo sulla tabella di marcia nell'imaging del glaucoma. I Combo Reports sono per ora possibili solo tra strumenti riconosciuti dalle rispettive piattaforme informatiche. Il database di riferimento, anche per quest'elaborazione informatica, fa la differenza per l'affidabilità dei dati rapportati.

La Zeiss parte con un grande vantaggio, forse incolmabile nel breve termine, perché utilizza il Campo Visivo HFA, universalmente riconosciuto e validato. Inoltre individua come settori funzionali del campo visivo correlati con RNFL Thickness, i cluster di Garway-Heath, strada condivisa anche da Heidelberg. Naved Nilforushan, nel suo lavoro su Investigative Ophthalmology & Visual Science del 2012, riprende e migliora lo studio del 2000 di Garway-Heath[7]. L'autore passa inizial-

mente in rassegna la vasta letteratura in tema di struttura e funzione nel glaucoma ed evidenzia i contrastanti risultati strutturali, dovuti spesso a dispositivi Hi-Tech utilizzati con capacità risolutive non sempre adeguate e paragonabili. Al contrario, per l'indagine funzionale, lo strumento universalmente usato è stato il perimetro HFA Humphry. L'autore, nel suo studio cross-sectional su 136 occhi di 97 pazienti con sospetto/iniziale glaucoma ha, infatti, adoperato questo perimetro in modalità SAP Standard Achromatic Perimetry, con strategia 24-2 SITA, e il Cirrus Zeiss HD-OCT versione 5.1, analizzando tutti i dati con il test statistico di Wilk-Shapiro. I campi strutturali, rispetto a Garway-Heath, sono stati allargati alla Rim Area RA (Fig. 3). La maggiore correlazione statistica tra struttura e funzione è emersa tra i settori infero-temporali RNFL e/o della RA e i cluster supero-nasali del campo visivo, espressi in decibel, rispettando lo schema di Garway-Heath. La correlazione tra cluster del campo visivo e aree del RA sembra ancora più stringente rispetto ai settori RNFL. L'autore inoltre afferma che HRT Heidelberg Retina Tomograph, OCT e Scanning Laser Polarimetry SPL (GDx-VCC) hanno simili e paragonabili performance diagnostiche strutturali. Lo studio termina riferendo che i cambiamenti patologici di ONH, particolarmente la diminuzione dell'area della RA, intervengono, rispetto alla perdita di spessore RNFL, più precocemente.

Tali cambiamenti sono dovuti alla flessibilità della lamina cribrosa, soggetto-dipendente, struttura sempre più studiata e indagata con device Hi-Tech in quest'ultimo periodo, assimilabile per molti versi a un frattale, come del resto il trabecolato camerulare (Semeiotica Hi-tech del segmento anteriore; Oftalmologia domani Anno III n°1). Naturalmente questi dati richiedono successive conferme, evidenziate e precisate dallo stesso autore [7]. Da quanto detto emerge la necessità di spostare l'attenzione, specie nell'Early Glaucoma, dall'indagine tomografica RNFL Thickness allo spessore della RA. Tale struttura mostrerebbe, infatti, un danno iperbarico più precoce rispetto ad altre zone anatomiche delle ganglionari.

Dall'analisi sulla vasta letteratura sul danno neurale IOP dipendente è evidente la ricerca dei segni iniziali di deficit strutturali, se evidenziabili nell'assottigliamento RNFL, RA o nello spessore dei pirenofori ganglionari in macula GCC. Uno studio biomeccanico del danno strutturale e sulla deformabilità sclerale (Strain) è condotto da anni da Claude Burgoyne (Portland Oregon, USA). Da oltre un decennio Burgoyne studia gli effetti della IOP sulla sclera e, in particolar modo, sulla regione peripapillare. Nel 2004 iniziò un progetto di ricerca sulla deformazione papillare IOP dipendente con due

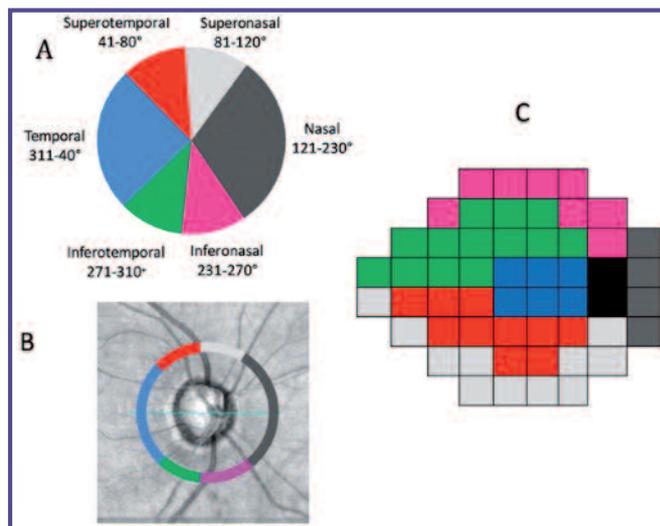


Fig. 3 - Corrispondenza delle sei regioni della Rim Area (A), RNFL (B) e cluster del campo visivo (C) secondo Garway-Heath et al. (Nilforushan N et al.)

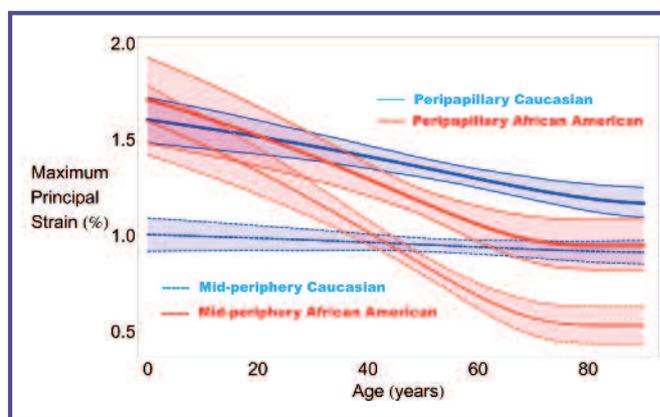


Fig. 4 - Deformazione (Strain) sclerale della regione peripapillare e medio-periferica per razza ed età. Lo Strain decresce con l'età nel gruppo degli afroamericani (AD) in entrambe le regioni ($P < 0.001$) con ritmo più veloce rispetto ai caucasici (ED), con un massimo di deformazione nella regione peripapillare per entrambi i gruppi a tutte le età ($P < 0.001$). (M.A. Fazio, L. Bruno, J. Crawford C. Downs et al.)

ingegneri italiani del Dipartimento di Meccanica della Facoltà di Ingegneria di Cosenza, l'ingegner M. Fazio e l'Ingegnere L. Bruno. I primi risultati della nostra ricerca sono confluiti nelle tesi di laurea e dottorato di ricerca dell'ingegner M. Fazio, il quale, assieme al suo collega L. Bruno (ricercatore presso l'UNICAL di Cosenza), sta portando avanti questi studi nell'Università di Pittsburgh in Alabama, in seguito al suo definitivo trasferimento in suddetta Università. Così purtroppo va avanti, si fa per dire, la ricerca in Italia! [8→13]. I principali risultati di questi studi sperimentali in pieno sviluppo, su sclere umane di afroamericani e caucasici, prelevate 48 ore dopo il decesso dimostrano che: "The

posterior sclera stiffened significantly faster with age in both regions of the AD eyes compared to ED donors. The sclera in both regions stiffened significantly with age in the AD eyes, while only peripapillary region stiffened significantly with age in the ED eyes ($p < 0.001$)”, dove AD significa African Donors e ED European Descent. Emergono numerosi e interessanti dati bio-meccanico-strutturali:

- a) *La IOP determina crescenti danni nei bulbi oculari con l'età;*
- b) *L'accentuata sensibilità della popolazione afroamericana allo stress della IOP;*
- c) *La maggiore deformabilità tensile della sclera peripapillare rispetto alla media periferia, indipendentemente dalla razza;*
- d) *Il più lento aumento della rigidità sclerale peripapillare dei caucasici rispetto agli afroamericani con l'età;*
- e) *L'aumento della rigidità sclerale in medio-periferia degli afroamericani con l'età, non riscontrabile nei caucasici.*

Queste caratteristiche biomeccaniche e strutturali contribuiscono, in modo rilevante, a determinare e giustificare la maggiore suscettibilità al danno pressorio degli afroamericani rispetto ai caucasici (Fig. 4).

SD-OCT & Glaucoma

I Combo Reports sono disponibili per la strumentazione Zeiss (Forum Glaucoma Workplace) e Heidelberg (Hexx). Optovue si collegherà con il campo visivo Octopus (Bundle Haag-Streit), ma non è al momento possibile fruire dei relativi Reports. L'imaging che ne deriva è quanto mai accattivante e completo. I Combo Report non sono l'unica novità nel glaucoma. Nuovi e interessanti indici strutturali, di proprietà degli autori, sono stati recentemente pubblicati. L'indice CSFI di Felipe A. Medeiros, Renato Lisboa e Robert N. Weinreb in particolare, consente nell'indagine SD-OCT in glaucomi avanzati, di seguire meglio il danno strutturale, specialmente sotto i 50 μm di RNFL Thickness, valori scarsamente individuabili e apprezzabili con gli SD-OCT, che offrono dati numerici poco significativi, non rispondenti alla reale diminuzione delle cellule ganglionari e/o dei loro assoni, come evidenziato dai valori negativi di MD[14] (Fig. 5). Una recente Review di Chauhan e colleghi stabilisce che una diminuzione in MD di -0.50 dB/anno è improbabile possa portare una importante disabilità visiva; tassi di progressione più veloci di -2dB, sono da considerarsi invece pericolosi nel tempo per la funzione visiva[15]. Nello studio già citato di Medeiros, che ha portato alla formulazione dell'indice CSFI, si evidenzia inoltre che il danno in MD del cam-

po visivo varia col variare del patrimonio di partenza delle cellule ganglionari, Retinal Ganglion Cell RGCs. In questo studio si trovano rappresentate curve molto interessanti che correlano MD, RGCs e RNFL. Le prime due curve mostrano la relazione tra MD e stima delle RGCs (Fig. 6). In un occhio sano, in media con 1.020.000 RGCs e 0.4 dB di MD, una perdita di 10.000 RGCs corrisponde a un danno di 0.04 dB di MD; una perdita importante di 100.000 RGCs porterà una diminuzione relativa di 0.33 dB di MD. Al contrario, in occhi glaucomatosi con danni già avanzati, con una stima di 280.000 RGCs e -15 dB MD, un danno di 10.000 RGCs corrisponde ad una diminuzione di 0.47 dB di MD; una perdita di 100.000 RGCs ad un decremento di 5.78 dB di MD. La stessa perdita (10.000 RGCs) coincide quindi a differenti deficit in dB di MD, secondo il contingente delle cellule ganglionari di partenza (0.04 dB di MD con 1.020.000 RGCs, 5.78 dB di MD con 280.000 RGCs). L'incremento negativo dell'indice MD è, quindi, poco rilevante nell'Early Glaucoma mentre diventa più sensibile nell'Advanced Glaucoma.

Le altre due curve mostrano la relazione tra RNFL Thickness e stima in RGCs (Fig. 7). In contrasto con i grafici precedenti, queste curve tracciano una relazione abbastanza lineare tra RNFL e RGCs in tutte le fasi della malattia glaucomatosa. Come si può notare i valori RNFL Thickness non scendono mai sotto 40 μm . In occhi con un patrimonio di 1.020.000 RGCs e 91 μm RNFL Thickness, una perdita di 10.000 RGCs produce una diminuzione RNFL Thickness di 0.50 μm ; una perdita di 100.000 RGCs un decremento RNFL Thickness di 5 μm (10 volte maggiore). In occhi gravemente glaucomatosi, con un patrimonio di 281.000 RGCs e 57 μm RNFL Thickness, la perdita di 10.000 RGCs porterà ad una diminuzione RNFL Thickness di 0,3 μm , mentre una perdita di 100.000 RGCs ad una diminuzione RNFL Thickness di 1.5 μm (solo 5 volte maggiore).

Nell'Advanced Glaucoma il danno rilevabile con SD-CT per RNFL Thickness è perciò poco o niente indicativo. Il distacco e divario tra struttura e funzione nelle varie fasi del glaucoma si evidenzia molto bene nel grafico conclusivo (Fig. 8). Nelle fasi iniziali della malattia, con l'integrità numerica RCGs, l'indagine strutturale tomografica segue in modo pressoché lineare il danno cellulare, rilevandosi assolutamente predittiva ai fini diagnostici. Al contrario, l'indice MD è inadeguato nelle fasi iniziali della patologia, silente nel testimoniare il danno crescente, non idoneo a favorire una diagnosi precoce, mostrando un andamento a plateau. Nelle fasi terminali, con ridotti numeri di RGCs, il dato struttu-

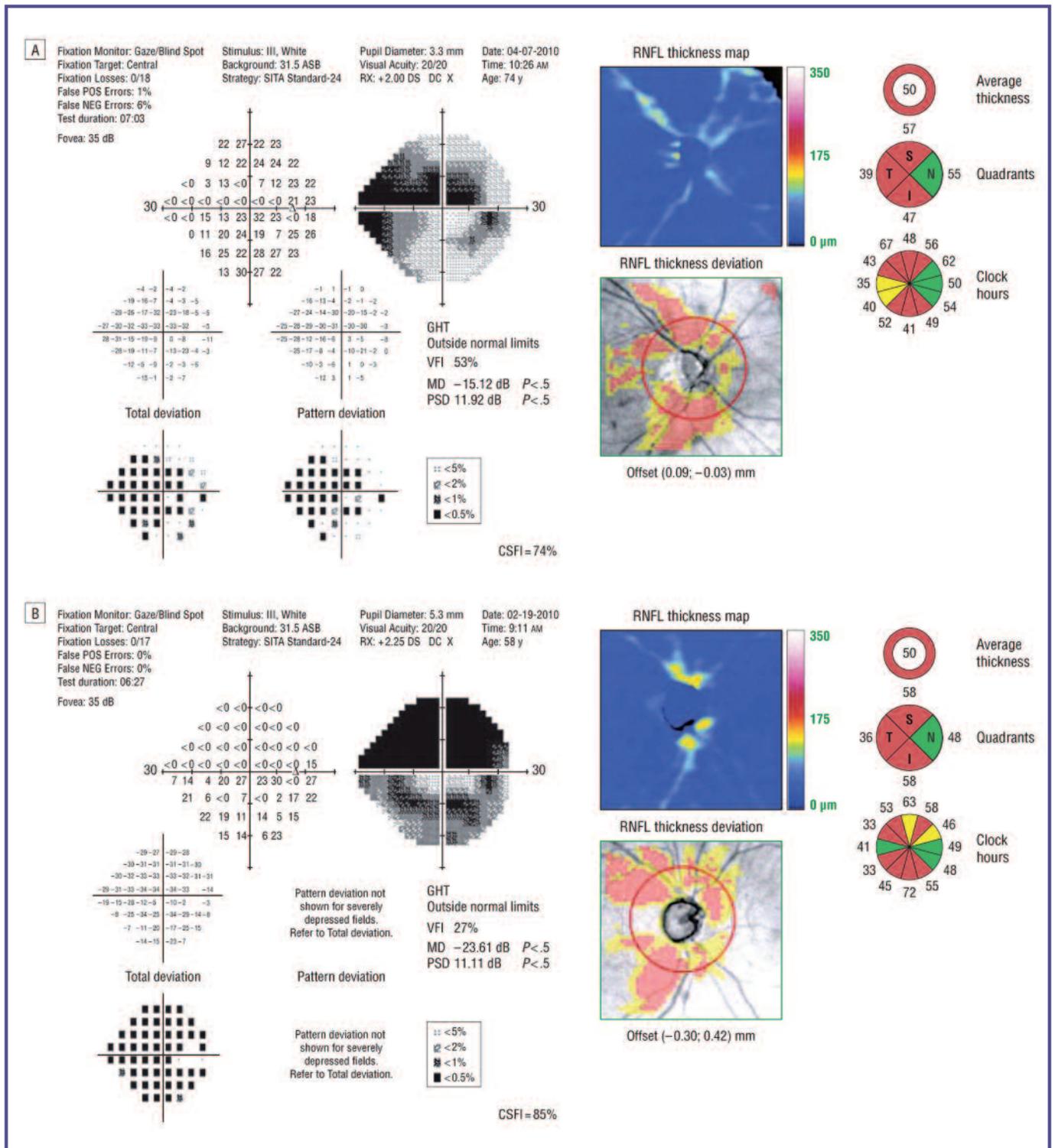


Fig. 5 - Indice CSFI di Medeiros. Due occhi glaucomatosi con identico Average RNFL Thickness e differente MD. L'indice CSFI aiuta nel distinguere il danno strutturale.

rale perde di valore rispetto a MD; si ha un capovolgimento della sensibilità diagnostica tra le due metodiche, a favore di MD. A questa *défaillance* dell'indagine tomografica nelle fasi avanzate/terminali viene in soccorso l'indice CSFI, in grado di rilevare efficacemente la progressione del danno nonostante gli spessori RNFL siano poco o niente realistici nei confronti dell'aumento MD e rispetto alla scala dei grigi del CV.

L'indagine strutturale HD-OCT perde quindi di significatività nel follow-up del glaucoma nelle fasi avanzate/terminali, imperscrutabili alla tomografia, anche Spectral Domain. Una valutazione tomografica integrata tra tutte le aree interessate al danno iperbarico RNFL, RA e GCC, credo potrebbe migliorare la valutazione strutturale complessiva delle RGCs e dei loro assoni, anche nelle fasi avanzate/terminali del glaucoma,

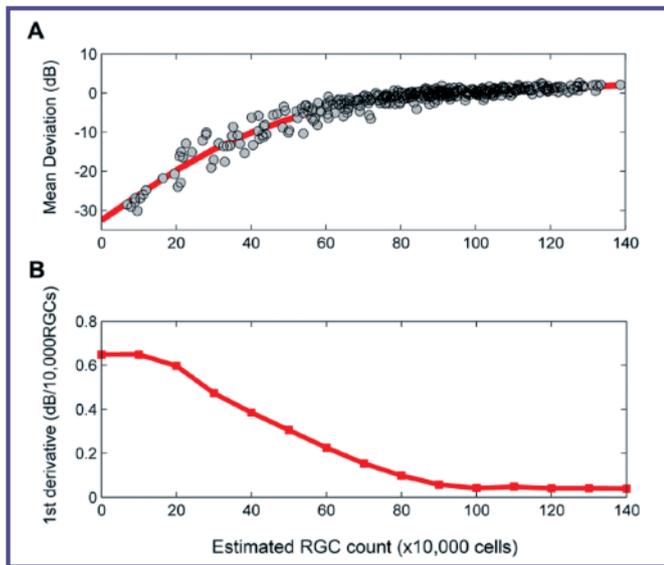


Fig. 6 - A) Relazione tra MD e stima RGCs. B) Derivata prima della curva mostrata in A. La derivata prima indica il cambiamento globale in MD ogni 10.000 RGCs per livelli differenti di RGCs. (Felipe A. Medeiros et al.)

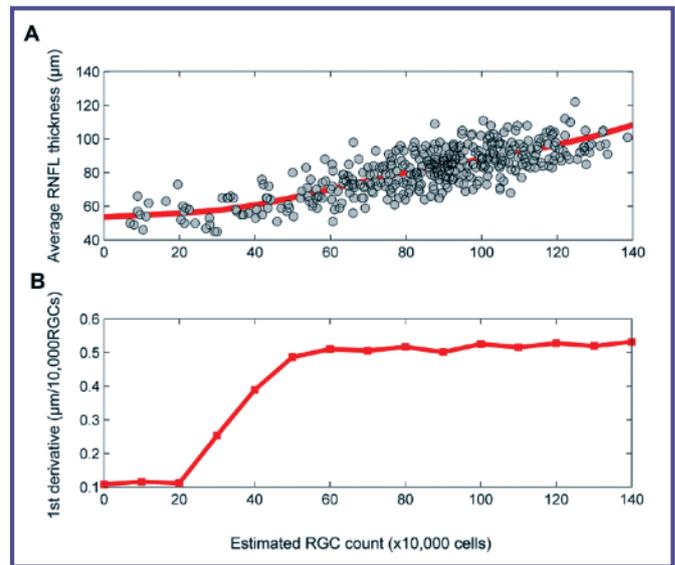


Fig. 7 - A) Relazione tra Average RNFL Thickness e stima RGCs. B) Derivata prima della curva in A. La derivata prima indica il cambiamento globale dell'Average RNFL Thickness ogni 10.000 RGCs per differenti livelli di RGCs. (Felipe A. Medeiros et al.)

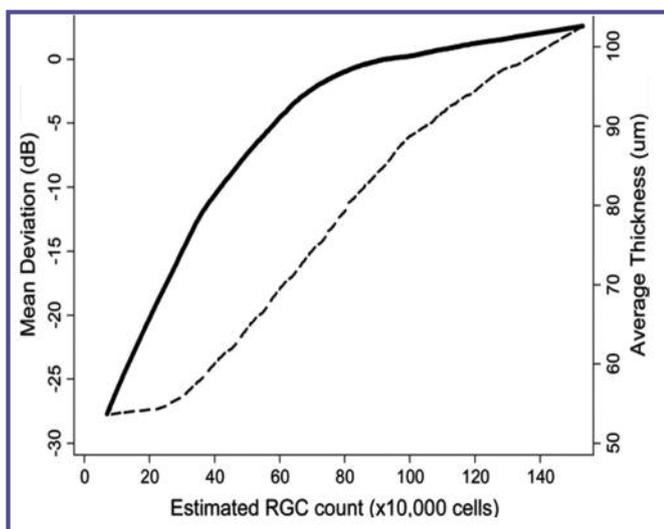


Fig. 8 - Indice combinato struttura e funzione CSFI. (Adattato da Medeiros FA, Lisboa R, Weinreb RN, et al.)

come permette l'indice CSFI, costruito su algoritmo proprietario.

Ultimate Goal

Un nuovo campo d'indagine aperto dagli OCT Spectral Domain con modalità EDI, Enhanced Depth Imaging e da poco dagli SS-OCT, Swept Source con maggior risoluzione, è la visione della lamina cribrosa in tutto il suo spessore. Molti Spectral OCT permettono un'indagine EDI in coroide. A oggi solo Topcon offre un modello SS-OCT (DRI OCT-1 Atlantis, Deep Range Imaging, 100.000 A-scans/sec, Wavelength 1,050nm) e Tomey (OCT SS-1000 CASIA); la Zeiss ha in avanzato

progetto e realizzazione il suo SS-OCT. La modalità tomografica EDI, introdotta da R.F. Spide et al. nel 2008, inizialmente possibile solo su Spectral Heidelberg e Cirrus Zeiss, è un'estensione delle possibilità degli SD-OCT, che spinge in avanti l'indagine tomografica, rendendo possibile la visione della coroide e solo parzialmente della lamina cribrosa[16]. A questo proposito Optovue ha presentato a novembre 2013 il suo ultimo SD-OCT (Avanti RTVue XR) che permette un'ottima indagine EDI e un'imaging Widefield En face di gran pregio. Park S.C. et al. hanno condotto uno studio pilota per accertare i vantaggi della modalità EDI-OCT nella valutazione della lamina cribrosa, delle strutture peripapillari e vascolari. Le immagini EDI-OCT permettono di distinguere negli occhi esaminati nettamente la lamina cribrosa dai tessuti circostanti, specialmente nell'area centrale della papilla ottica nel 65%, la sezione e la dimensione dei suoi pori nel 76%, la traiettoria delle arterie ciliari posteriori brevi nell'86%, lo spazio subaracnoideo nel 18%[17]. Park H.Y. et al. hanno misurato lo spessore della lamina cribrosa in pazienti glaucomatosi normotesi, Normal Tension Glaucoma NTG e con Glaucoma Primario ad Angolo Aperto, Primary Open-Angle Glaucoma POAG. Nei pazienti con POAG lo spessore della lamina cribrosa sembra relativamente ridotto rispetto ai pazienti con NTG. Il loro studio termina evidenziando che la modalità EDI-OCT risponde meglio della tomografia SD-OCT standard per riproducibilità, anche se la lamina cribrosa è spesso oscurata dalla RA e dai mar-

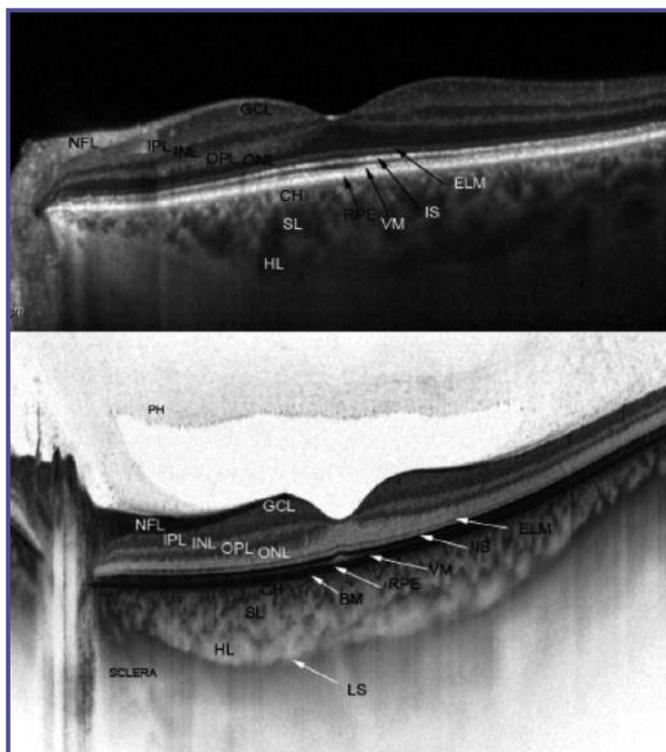


Fig. 9 - Imaging di retina sana in EDI-OCT (sopra) e SS-OCT (sotto) (Zofia Michalewska).
 BM-Bruch's Membrane; Ch-Choriocapillaris;
 SL-Sattler's Layer; HL-Haller's Layer; LS-Lamina
 Suprachoroidea

gini del canale sclerale[18]. Gli SS-OCT hanno una lunghezza d'onda d'utilizzo di 1050 nm (840 nm per SD-OCT) capace di penetrare maggiormente in corioide, sclera e lamina cribrosa. Utilizzano una velocità di 100.000/400.000 A-Scan/Secondo raggiungono una risoluzione assiale di 5.3 μm in un range di 4 mm [19]. L'aumento della lunghezza d'onda, l'utilizzo di photodetectors al posto di camere CCD a led e il raddoppio della velocità d'acquisizione, permettono, oltre un ulteriore aumento della risoluzione (1 μm), di ottenere immagini Widefield B-Scan (12 mm vs 6-9 mm) e più accurate visualizzazioni in 3D del vitreo, retina, corioide e papilla ottica (Fig. 9). Con gli SS-OCT è possibile vedere insieme, in un'unica scansione, macula e nervo ottico contemporaneamente, distinguere con maggior dettaglio gli strati corioideali di Sattler e Haller, migliorando la visione EDI-OCT. Kohei Takayama et al., (Department of Ophthalmology and Visual Sciences, University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan) hanno pubblicato su IOVS nel luglio 2013 uno studio su 182 occhi di 111 pazienti glaucomatosi con imaging tridimensionale della lamina cribrosa e scansioni SS-OCT (Topcon 100.000 Hz A-Scan, lunghezza d'onda 1050nm, protocollo 256x256 A-Scan di 3mm x 3mm) centrati su ONH. I difetti focali della lamina cribrosa corrispondevano agli assottigliamenti della RA, alle precedenti

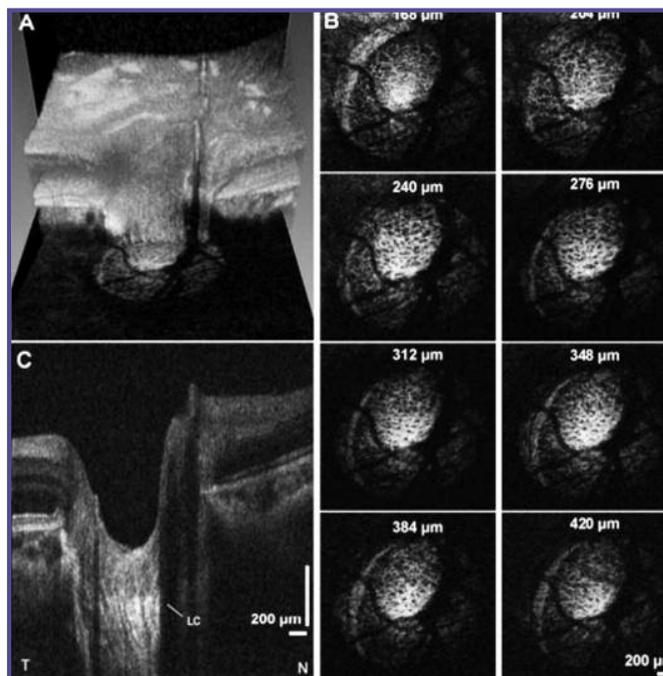


Fig. 10 - Imaging della lamina cribrosa con SS-OCT. (Srinivasan et al.).
 (A) Immagine en face 3DOCT a differente profondità dell'EPR;
 (B) Immagine dei pori della lamina cribrosa;
 (C) Sei immagini consecutive delle strutture profonde della lamina cribrosa.

emorragie peripapillari, all'assottigliamento del RNFL e ai deficit del campo visivo; inoltre i difetti erano significativamente associati statisticamente alla lunghezza assiale del bulbo e alle emorragie del disco ottico ($P= 0.033$ e 0.024 , rispettivamente) [20]. La lamina cribrosa, punto strutturalmente nodale dove il danno degli assoni ganglionari si stabilisce per l'insulto della IOP, finalmente può essere efficacemente indagata nella sua interezza in vivo (Fig. 10). Gli SS-OCT, da poco in commercio, non sostituiranno per ora gli attuali SD-OCT, anche per l'elevato costo, ma implementeranno ed integreranno l'indagine tomografica, offrendo scansioni a tutto spessore con nuovi dettagli e possibili risposte strutturali in molteplici patologie oculari. Il nervo ottico, per le sue caratteristiche strutturali, si presta molto bene a un'indagine con lunghezze d'onda maggiori. Quigley, già nel 1981, aveva individuato la lamina cribrosa come "locus anatomicus" dove avveniva il danno da ipertono oculare [21]. Modelli matematici agli elementi e ai volumi finiti della lamina cribrosa hanno dimostrato che essa è suscettibile allo stress biomeccanico dovuto alla IOP (Fig. 11). Un'indagine dal vivo della lamina cribrosa è possibile da poco tempo; l'attenuazione del segnale per i vasi e la riflettanza dei tessuti rendevano, infatti, difficile le misurazioni nel suo spessore. I pori trabecolari sono quantificati con imaging 3 D in vivo solo di recente [22→25].

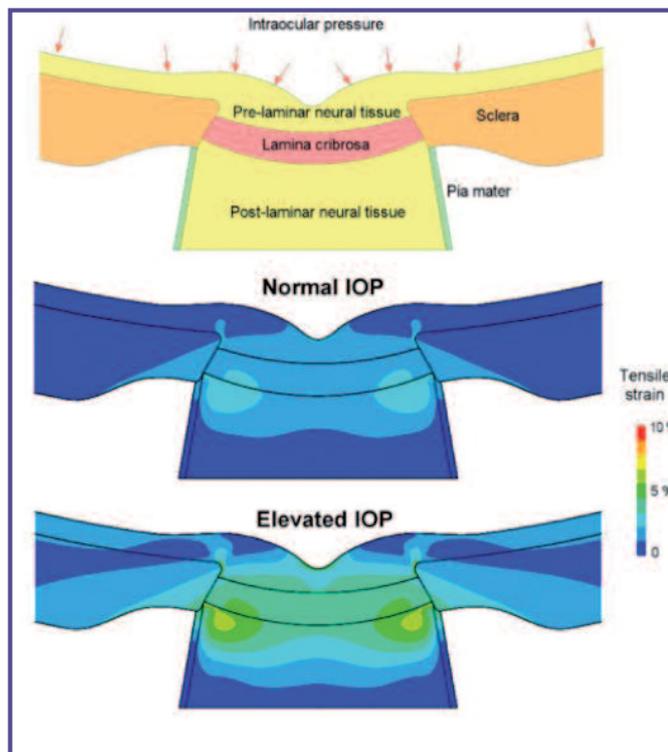


Fig. 11 - Modello generico agli elementi finiti asimmetrico della testa del nervo ottico con 5 regioni: (in alto) sclera, lamina cribrosa, tessuto pre/post-laminare e pia madre; (al centro, sotto) deformazione della struttura papillare IOP dipendente (Tensile Strain a 12,5 mmHg) (J. Crawford Downs et. al).

La possibilità dell'uso dell'ottica adattiva, Adaptive Optics AO, ha notevolmente aumentato la possibilità di risoluzione degli SD-OCT, rendendo possibile un metodo di segmentazione di tale struttura. Studiosi di sei centri differenti in USA ed Europa hanno pubblicato su *Biomedical Optics Express* nell'ottobre 2013 un metodo per quantificare e stratificare in vivo in 3D la lamina cribrosa con due differenti OCT, SS-OCT (Risoluzione trasversa e assiale teorica $18\mu\text{m}$ e $5\mu\text{m}$ rispettivamente) e MAO-OCT, Multimodal Adaptive Optics (Risoluzione trasversa e assiale teorica $5\mu\text{m}$ e $4.5\mu\text{m}$ rispettivamente), usando alternativamente metodi di segmentazione con analisi manuale e automatica. Lo studio, limitato nel numero di pazienti, (14 sani e 16 con glaucoma di 55.2 ± 18.6 aa, MD -6.39 ± 5.95 dB indagati con SS-OCT; 6 sani e 24 con glaucoma di 53.4 ± 20.0 aa, MD -6.41 ± 7.20 dB indagati con MAO-OCT) ha permesso di stabilire la superiorità del metodo automatizzato di segmentazione ed elaborare un algoritmo per lo studio in vivo della lamina cribrosa[26]. Munemitsu Yoshikawa et al. hanno pubblicato un recente studio di comparazione della lamina cribrosa in 28 occhi di 26 pazienti glaucomatosi, prima e dopo chirurgia, utilizzando Swept-Source Optical Coherence Tomography (SS-OCT Top-

con). A fronte di una riduzione della IOP da 21.9 ± 5.0 mmHg (*before surgery*) a 12.0 ± 5.1 mmHg (*after surgery*), la profondità della lamina cribrosa decresce da $632.1 \pm 142.8\mu\text{m}$ (*before surgery*) a $596.9 \pm 115.5\mu\text{m}$ ($p = 0.03$, paired-t test) (*after surgery*), mentre il tessuto nervoso prelaminare aumenta da $166.9 \pm 66.4\mu\text{m}$ (*before surgery*) a $189.2 \pm 79.0\mu\text{m}$ ($p = 0.01$) (*after surgery*). Le nuove strade aperte dagli SS-OCT sono molto promettenti e, per molti versi, straordinariamente affascinanti. Con la tomografia SS-OCT si può vedere come la struttura sclerale cambia all'aumento della IOP, confermando la relativa reversibilità del danno strutturale neuronale (Buffer Zone), dipendente dal tempo dell'ipertono, dai valori assoluti raggiunti dalla IOP, dalle caratteristiche biologiche della struttura, oltre che da altri parametri geometrici-tridimensionali della papilla ottica ancora non pienamente caratterizzati biomeccanicamente[27]. J. Crawford Downs, Michael D. Roberts, P e Ian A. Sigal, hanno pubblicato nel 2011 studi biomeccanici e istologici su come la lamina cribrosa e la matrice extracellulare della regione papillare rispondano nel tempo allo stress biomeccanico iperbarico. I dati di ricerca evidenziano il ruolo non secondario della matrice extracellulare della lamina cribrosa nel processo di rimodellamento del disco ottico. Da questi studi emerge che, mentre un esteso rimodellamento della matrice extracellulare avviene nel glaucoma primario ad angolo aperto, vi sono sorprendentemente poche prove a sostegno dei danni meccanici dovuti a ipertono acuto sulla lamina come principale meccanismo dell'escavazione. Gli astrociti del nervo ottico e della lamina cribrosa sarebbero in grado di "percepire" lo stress e lo strain meccanico, rispondendo agli stimoli con un rimodellamento della matrice extracellulare. Numerose prove scientifiche portate da questi studiosi suggeriscono che il rimodellamento si manifesti con una migrazione posteriore progressiva dell'inserimento laminare nella parete del canale sclerale, e inserzione della lamina nella pia madre più profondamente. Questi stessi studi di modellizzazione della papilla ottica suggeriscono inoltre che, il rimodellamento laminare può essere un meccanismo di feedback biomeccanico attraverso il quale le cellule si modificano nel tentativo di ritorno a un ambiente maggiormente omeostatico. Sembra plausibile infine che il rimodellamento del tessuto connettivo sia coinvolto nella progressione del cambiamento della morfologia laminare, da uno stato normale a quello di coppedtazione, come nel glaucoma avanzato [28].

Considerazioni Finali

I dati meccanico-strutturali e biochimico-istologici individuati in animali da esperimento o in occhi umani

enucleati non potranno essere confermati da indagini strutturali Hi-Tech, anche ad alta definizione. Gli OCT Fourier Domain, Spectral e Swept-Source, non potranno che darci solo risposte strutturali del danno iperbarico. Trovare il sottile bandolo che ci possa far uscire dal labirintico mondo del glaucoma, non è certo facile, né è forse compito solo dell'imaging. Lee EJ et. al nel 2013 hanno evidenziato in occhi sani che lo spessore della lamina cribrosa aumenta significativamente con l'età avanzata e che non esiste nessuna relazione tra questa struttura, lo spessore corneale e la lunghezza assiale (da - 7.0 a + 3.0 diottrie)[29]. Questi dati hanno fatto svanire l'idea sulla possibile relazione tra spessore della cornea e della lamina cribrosa a fine prognostico nel glaucoma.

La recente possibilità di poter indagare in vivo questa struttura renderà più agevole capire in vivo i dettagli dei processi biomeccanici papillari, senza ricorrere a correlazioni indirette, spesso foriere di errori. I rapporti tra campo visivo e cluster campimetrici, recentemente disponibili sui nostri Report Glaucoma, come si è evidenziato, servono per capire meglio e prima i danni al patrimonio ganglionare retinico, così come l'introduzione di nuovi algoritmi strutturali interpretativi (CSFI). La tomografia ottica a radiazione coerente ha in gran parte permesso tutto ciò, contribuendo ad aprire nuove strade, alimentare nuove speranze, incoraggiare ottimistiche attese nella lotta contro il glaucoma. ■

BIBLIOGRAFIA

- 1) Langella C. La forma segue sempre la funzione. Da: www.scienzae filosofia.it/res/site70201/res611952_02.pdf
- 2) Caprioli J. Correlation of visual function with optic nerve and nerve fiber layer structure in glaucoma. *Surv Ophthalmol.* 1989; 33(suppl):319-330.
- 3) Medeiros FA, Alencar LM, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, Weinreb RN. Prediction of functional loss in glaucoma from progressive optic disc damage. *Arch Ophthalmol.* 2009; 127:1250-1256.
- 4) Sung KR, Kim S, Lee Y, Yun SC, Na JH. Retinal nerve fiber layer normative classification by optical coherence tomography for prediction of future visual field loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011; 52:2634-2639.
- 5) Garway-Heath DF, Wollstein G, RA Hitchings RA. Aging changes of the optic nerve head in relation to open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1997 81: 840-845.
- 6) Garway-Heath DF, Poinosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology.* 2000 Oct; 107(10):1809-15.
- 7) Naveed Nilforushan, Nariman Nassiri, Sasan Moghimi, Simon K. Law, JoAnn Giacconi, Anne L. Coleman, Joseph Caprioli, Kouroos Nouri-Mahdavi. Structure-Function Relationships between Spectral-Domain OCT and Standard Achromatic Perimetry. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, May 2012, Vol. 53, No. 6.
- 8) Bruno L. , Felice G. , Fazio M. A. , Poggialini A. , Identificazione dei fattori di rischio per il glaucoma mediante metodi FEM. Atti del convegno "XXXVII Convegno Nazionale AIAS", Roma, 2008, 2008pp.
- 9) Bruno L. , Fazio M. A. , Poggialini A. , Lucente A. , Identificazione dei Meccanismi di Danneggiamento dei Tessuti dell'Occhio Mediante Analisi Numeriche e Sperimentali. Atti del convegno "9° Congresso Internazionale SOI", Roma, 18-21/05/2011, 2011, 2011, pp.
- 10) M Fazio. Analisi agli elementi finiti dei tessuti biologici dell'occhio ai fini della diagnosi del glaucoma. Tesi di laurea in Ingegneria Meccanica, Dipartimento di Meccanica; Anno Accademico 2005/06. Relatori: A. Poggialini, L.Bruno; Correlatori: G.Felice, A.Lucente. Università degli Studi della Calabria.
- 11) Massimo A. Fazio, Rafael Grytz, Luigi Bruno, Michael J. A. Girard, Stuart Gardiner, Christopher A. Girkin, J. Crawford Downs. Regional Variations in Mechanical Strain in the Posterior Human Sclera. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, August 2012, Vol. 53, No. 9.
- 12) Rafael Grytz, Massimo A. Fazio, Michael J.A. Girard, Vincent Libertaux, Luigi Bruno, Stuart Gardiner, Christopher A. Girkin, J. Crawford Downs. Material Properties of the Posterior Human Sclera. Preprint submitted to *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*.
- 13) Massimo A. Fazio, Rafael Grytz, Jeffrey S. Morris , Luigi Bruno, Stuart K. Gardiner , Christopher A. Girkin, J. Crawford Downs. Age-related changes in human peripapillary scleral strain. *Biomech Model Mechanobiol* DOI 10.1007/s10237-013-0517-9. Received: 26 February 2013 / Accepted: 17 July 2013. © Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013.
- 14) Felipe A. Medeiros, Linda M. Zangwill, Christopher Bowd, Kaweh Mansouri, Robert N. Weinreb. The Structure and Function Relationship in Glaucoma: Implications for Detection of Progression and Measurement of Rates of Change. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, October 2012, Vol. 53, No. 11.
- 15) Chauhan BC, Garway-Heath DF, Goni FJ, Rossetti L, Bengtsson B, Viswanathan AC, et al. Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(4):569-573.

segue ->

BIBLIOGRAFIA

<- segue

- 16) Spaide RF, Koizumi H, Pozzoni MC. Enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography. *AmJ Ophthalmol.* 2008; 146:496–500.
- 17) Park S.C. et al. Enhanced depth imaging optical coherence tomography of deep optic nerve complex structures in glaucoma. *Ophthalmology.* 2012; 119: 3-9.
- 18) Park H.Y., Jeon S.H., Park C.K. Enhanced depth imaging detects lamina cribrosa thickness differences in normal tension glaucoma and primary open-angle glaucoma. *Ophthalmology.* 2012; 119:10-20.
- 19) Potsaid B, Baumann B, Huang D, et al. Ultrahigh speed 1050nm swept source / Fourier domain OCT retinal and anterior segment imaging at 100,000 to 400,000 axial scans per second. *Opt Express.* 2010; 18: 20029-20048.
- 20) Takayama K, Hangai M, Kimura Y, Morooka S, Nukada M, Akagi T, Ikeda HO, Matsumoto A, Yoshimura N. Three-dimensional imaging of lamina cribrosa defects in glaucoma using swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013 Jul 18; 54 n° 7: 4798-4807.
- 21) H. A. Quigley, E. M. Addicks, W. R. Green, and A. E. Maumenee, "Optic nerve damage in human glaucoma. II The site of injury and susceptibility to damage." *Arch. Ophthalmol.* 99(4), 635–649 (1981).
- 22) E. J. Lee, T. W. Kim, R. N. Weinreb, K. H. Park, S. H. Kim, and D. M. Kim, "Visualization of the lamina cribrosa using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography," *Am. J. Ophthalmol.* 152(1), 87–95, (2011).
- 23) S. Kiumehr, S. C. Park, D. Syril, C. C. Teng, C. Tello, J. M. Liebmann, and R. Ritch, "In vivo evaluation of focal lamina cribrosa defects in glaucoma," *Arch. Ophthalmol.* 130(5), 552–559 (2012).
- 24) H. Y. Park and C. K. Park, "Diagnostic capability of lamina cribrosa thickness by enhanced depth imaging and factors affecting thickness in patients with glaucoma," *Ophthalmology* 120(4), 745–752 (2013).
- 25) C. Torti, B. Povazay, B. Hofer, A. Unterhuber, J. Carroll, P. K. Ahnel, and W. Drexler, "Adaptive optics optical coherence tomography at 120,000 depth scans/s for non-invasive cellular phenotyping of the living human retina," *Opt. Express* 17(22), 19382–19400 (2009).
- 26) Zach Nadler, Bo Wang, Gadi Wollstein, Jessica E. Nevins, Hiroshi Ishikawa, Larry Kagemann, Ian A. Sigal, R. Daniel Ferguson, Daniel X. Hammer, Ireneusz Grulkowski, Jonathan J. Liu, Martin F. Kraus, Chen D. Lu, Joachim Hornegger, James G. Fujimoto, Joel S. Schuman. Automated lamina cribrosa microstructural segmentation in optical coherence tomography scans of healthy and glaucomatous eyes. Received 25 Jul 2013; revised 17 Oct 2013; accepted 17 Oct 2013; published 24 Oct 2013 (C) 2013 OSA 1 November 2013, Vol. 4, No. 11, DOI:10.1364/BOE.4.002596, BIOMEDICAL OPTICS EXPRESS 2596.
- 27) Munemitsu Yoshikawa, Tadamichi Akagi, Masanori Hangai, Akiko Matsumoto, Nagahisa Yoshimura. Use Of Swept-source Optical Coherence Tomography For Examining The Change In Configuration Of The Lamina Cribrosa After Glaucoma Surgery. ARVO 2012 Abstract Search & Itinerary Builder.
- 28) J. Crawford Downs, Michael D. Roberts, Ian A. Sigal. Glaucomatous Cupping Of The Lamina Cribrosa: A Review Of The Evidence For Active Progressive Remodeling As A Mechanism. *Exp Eye Res.* 2011 August ; 93(2): 133–140. doi:10.1016/j.exer.2010.08.004.
- 29) Lee EJ, Kim TW, Weinreb RN, Suh MH, Kim H. Lamina cribrosa thickness is not correlated with central corneal thickness or axial length in healthy eyes: central corneal thickness, axial length, and lamina cribrosa thickness. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013 Mar;251(3):847-54. doi: 10.1007/s00417-012-2145-y. Epub 2012 Sep 20.