

OCT/OCTA: imaging del glaucoma in macula



Amedeo Lucente

Abstract: Il glaucoma ha visto negli ultimi anni un progressivo impegno verso la diagnosi sempre più precoce. Il dato funzionale del Campo Visivo è supportato da tempo dai dati strutturali che gli OCT forniscono sul nervo ottico e sulla macula. L'aspetto vascolare OCTA sulla papilla ottica viene a completare l'imaging strutturale, con promettenti incipit, spesso dirimenti e di utile supporto. Questo articolo ha lo scopo di fare il punto sull'imaging vascolare del glaucoma in macula, ancora poco conosciuto e utilizzato.

Keywords and abbreviations: AOD Advanced Ophthalmic Devices, BMO-MRW Bruch's Membrane Opening-Minimum Rim Width, CNV Choroidal-Neo-Vascularization, FAZ Foveal Avascular Zone, GCC Ganglion Cell Complex, Ganglion Cell Layer GCL, IPL Inner Plexiform Layer, MIT Massachusetts Institute of Technology, Membrana Limitante Interna MLI, OCT Optical Coherence Tomography, OCTA Optical Coherence Tomography Angiography, ONH Optical Nerve Head, PPG PrePerimetric Glaucoma, RGCs Retinal Ganglion Cells, RNFL Retinal Nerve Fiber Layer, SD-OCT Spectral Domain-OCT, SS-OCT Swept Source-OCT, VD Vessel Density, VFI Visual Field Index.

Brevi note sugli OCT

Molti oftalmologi hanno ormai familiarità con la Tomografia a Coerenza Ottica, Optical Coherence Tomography OCT.

Dall'avvento dell'OCT 3 Stratus Zeiss le indagini tomografiche, inizialmente centrate sull'area maculare, si sono presto allargate al nervo ottico, in particolare nella diagnosi del glaucoma [1].

L'utilizzo dell'OCT in Oftalmologia ha avuto inizio nella metà degli anni Novanta.

Il primo device OCT 1 Zeiss del 1995, poco conosciuto, è stato sostituito nel 2000 dalla versione OCT 2 che ha avuto, invece, una qualche diffusione specie nelle strutture universitarie ed ospedaliere.

Per precisione, la prima azienda a sviluppare nel 1992 una tecnologia OCT per applicazioni oftalmologiche è stata l'AOD Advanced Ophthalmic Devices, fondata da James Fujimoto e Carmen Puliafito, inglobata un anno dopo nella Humphrey, acquisita a sua volta dalla Carl Zeiss Meditec.

La Zeiss, mettendo a frutto la ricerca effettuata nel MIT Massachusetts Institute of Technology, ha lanciato sul mercato oftalmologico, come riferito, i primi OCT, device diventati sempre più validi e clinicamente fruibili su larga scala.

Tuttavia poco si conosceva e poco si utilizzava questa metodica prima del grande successo commerciale dello Stratus, terza ed ultima versione degli OCT Time Domain Zeiss, entrato in commercio negli ultimi mesi del 2002.

La definizione dell'imaging dei primi device OCT era iconograficamente poco accattivante, di difficile interpretazione. Il loro utilizzo, limitato a studi scientifici, non ha raggiunto il consenso scientifico largamente accordato allo Stratus.

La grande utilità diagnostica dello Stratus è confermata dal numero delle installazioni: più di 600 in Italia con omogenea distribuzione sul territorio nazionale, circa 6000 sistemi OCT Time Domain nel resto del mondo. Lo Stratus è stato il gold standard degli OCT Time

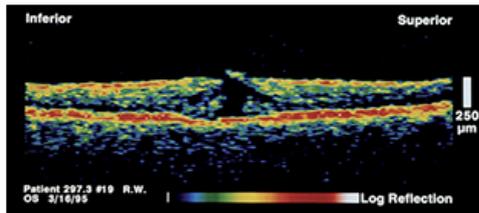
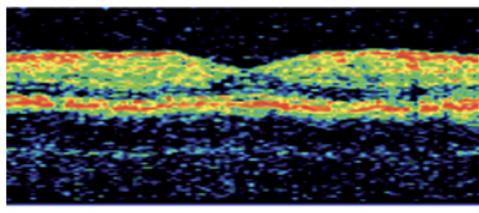
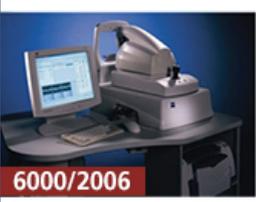
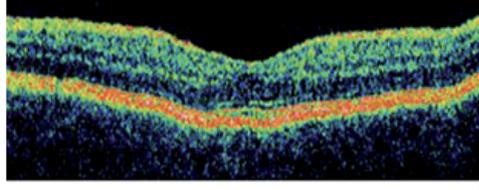
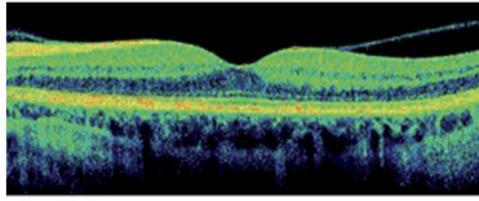
MODEL IMAGE Installation/Year	YEAR	SINGLE LINE SCAN	SCANS SEC	RES (microns)	B SCAN
	OCT 1995	100 A-scans x 500 points	100	20	
	OCT2 2000	100 A-scans x 500 points	100	20	
	OCT3 STRATUS 2002	512 A-scans x 1024 points	500	10	
	CIRRUS HD-OCT 2007	4096 A-scans x 1024 points	27.000	5	

Fig. 1 - Evoluzione degli OCT Zeiss.

Domain; di pari passo le conoscenze diagnostiche acquisite per mezzo di questa metodica si sono diffuse e consolidate fino al 2006, anno di commercializzazione degli SD-OCT Spectral Domain (Fig.1) [2].

Lo stimolo propulsivo delle industrie nei confronti di queste nuove tecnologie è stato determinato principalmente dal fatto che l'analisi tomografica retinica sotto il profilo iconografico appare fortemente "eye-catching", straordinariamente convincente, d'immediata utilità diagnostica.

Molte patologie retiniche sono state maggiormente comprese e dettagliatamente determinate nella loro fisiopatologia con l'uso di tale metodica. Si pensi all'imaging che gli OCT consentono nel foro maculare, nelle membrane epiretينية, con o senza trazioni, nelle schisi presenti nella miopia elevata, alle conoscenze ottenibili con i moderni OCTA

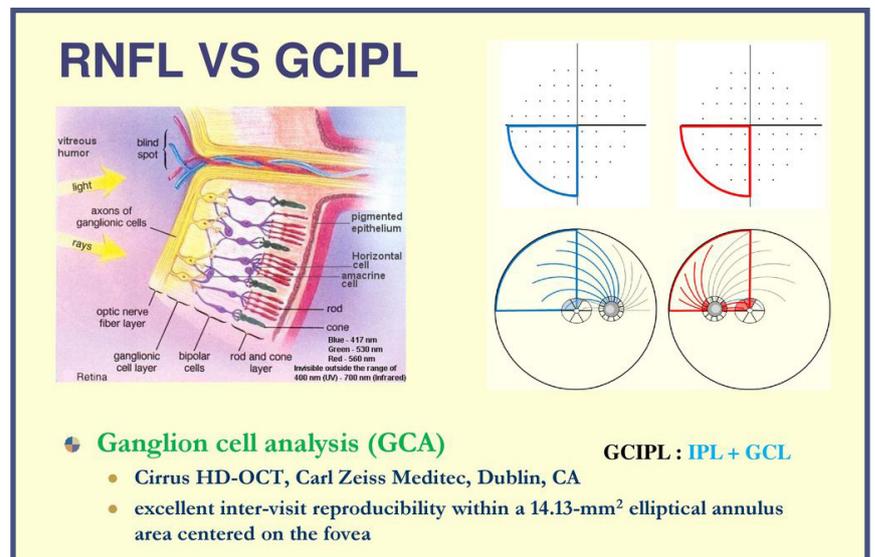


Fig. 2 - Relazione tra RNFL e GCIPL= IPL+GCL
(by 201.4.17 Pf. 박찬기 / R4 안 예 진)

Optical Coherence Tomography Angiography in molte patologie vascolari, retinopatia diabetica e CNV Choroidal-Neo-Vascularization per citare le forme più

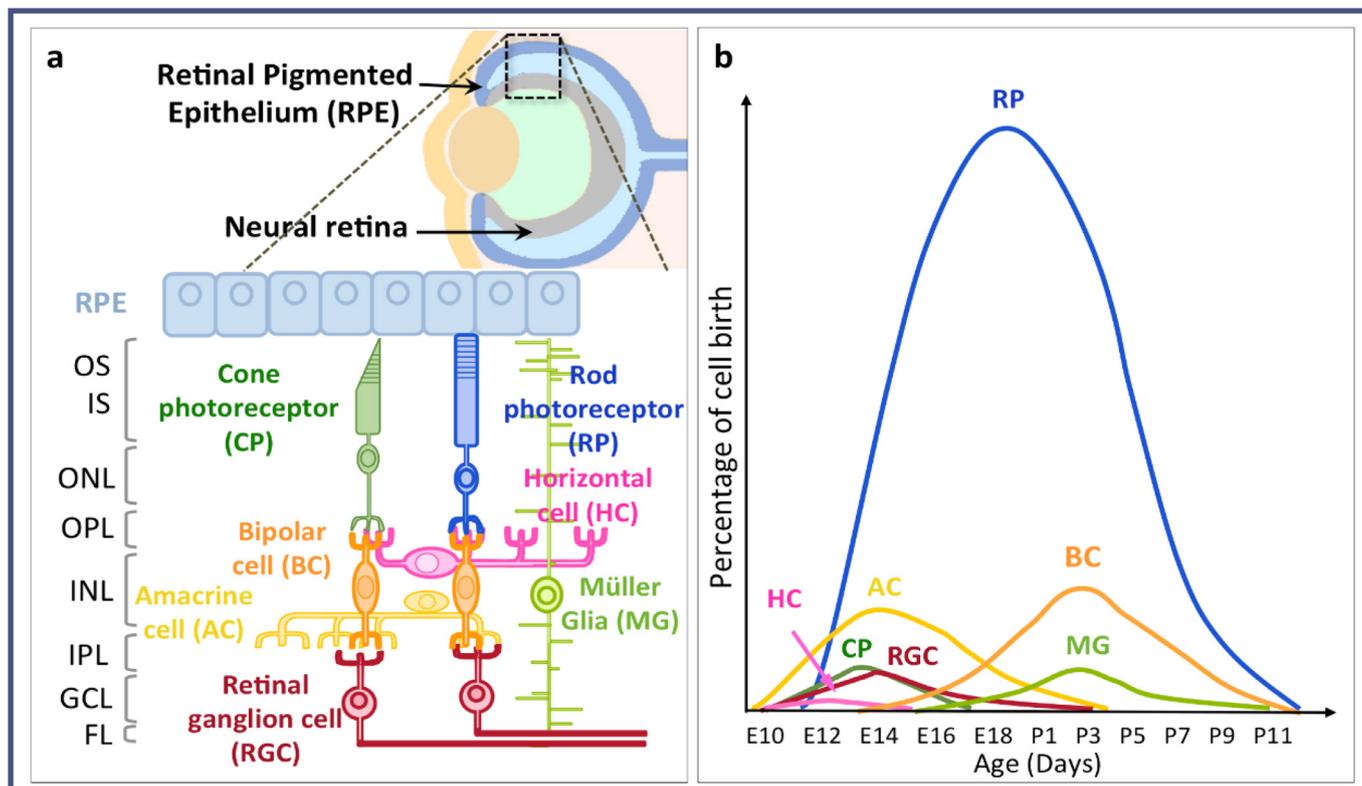


Fig. 3 - Distribuzione e genesi delle cellule retiniche. (a) rappresentazione schematica degli strati retinici e interconnessioni cellulari. RPE Retinal Pigmented Epithelium, IS Inner segments, OS Outer Segments dei fotorecettori, ONL Outer Nuclear Layer con il soma dei CP Cone Photoreceptors e dei RP Rod Photoreceptors, OPL Outer Plexiform Layer. INL Inner Nuclear Layer contiene il soma delle MG cellule gliali di Müller e differenti interneuroni: AC Amacrine Cells, HC Horizontal Cells, BC Bipolar Cells. IPL Inner Plexiform Layer. Lo strato GCL Ganglion Cell Layer contiene le RGC Retinal Ganglion Cells. FL Fiber Layer contiene gli assoni delle RGCs. (Adattato da Cepko, C. *Intrinsically different retinal progenitor cells produce specific types of progeny*. *Nat. Rev. Neurosci.* 2014, 15, 615–627[CrossRef]). (b) Tempi di sviluppo delle differenti cellule nei topi. E: embryonic days, P: postnatal days. (Adattato da Young, R.W. *Cell differentiation in the retina of the mouse*. *Anat. Rec.* 1985, 212, 199–205. [CrossRef] [PubMed]).

frequenti e studiate [3].

Quasi tutte le patologie corio-retiniche hanno subito profondi capovolgimenti fisiopatologici, potendo beneficiare di nuove e più efficaci terapie.

Cellule gangliari retiniche

Ormai senza l'imaging OCT/OCTA nessuna diagnosi retinica o sulla papilla ottica è ritenuta valida e completa, accettata dalla letteratura scientifica.

Il glaucoma ha beneficiato di questi straordinari device con misurazioni sull'ONH Optical Nerve Head, permettendo la misura dello spessore RNFL Retinal Nerve Fiber Layer, e dello spessore delle GCC Ganglion Cell Complex in macula (anche definito come Ganglion Cell Layer GCL) (Fig. 2).

I dati numerici offerti dai Report di stampa sono diventati indispensabili per una più completa ed esaustiva diagnosi, un corretto ed attento monitoraggio del paziente glaucomatoso [4].

Come affermato e scritto in altri articoli su questa Rivista, numerosi studi hanno dimostrato l'affidabilità

degli SD-OCT nella stima dello spessore del RNFL sostituendo altre tecnologie, ugualmente affidabili, dedicate specificamente all'indagine sulle fibre ottiche, come la Polarimetria (GDx) e la Tomografia a Scansione Laser (HRT) [5,6].

Le cellule gangliari retiniche costituiscono il punto di raccolta e passaggio del messaggio visivo che inizia nei coni e bastoncelli.

Dopo l'interposizione delle cellule bipolari, l'impulso passa per mezzo delle cellule gangliari ai neuroni dei corpi genicolati laterali e, infine, alla corticale cerebrale, dove lo stimolo luminoso prende forma compiuta. Le RGCs Retinal Ganglion Cells sono neuroni multipolari.

I loro dendriti contraggono sinapsi nello strato plessiforme interno oltre che con le bipolari con le cellule amacrine, mentre i loro assoni convergono a formare il nervo ottico.

Le RGCs sono 1.000.000/1.200.000. Il loro corpo cellulare (pirenoforo o soma) è situato nello strato che ne prende il nome, strato gangliare o multipolare, mentre

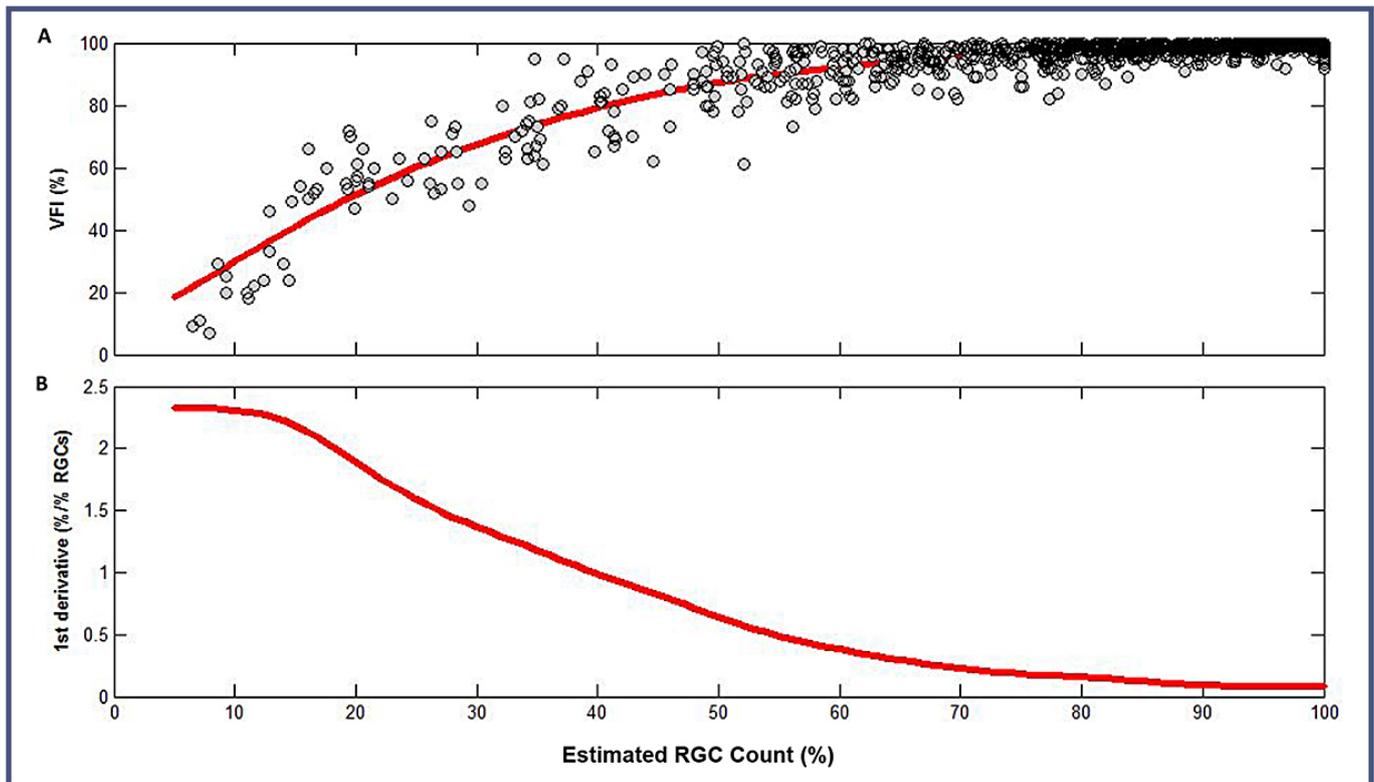


Fig. 4 - Grafico A in alto. Relazione tra Visual Field Index VFI e percentuale delle cellule ganglionari correlate all'età. Grafico B in basso. Derivata prima della curva nel Riquadro A. che dimostra la variazione del VFI per 1% delle RGC superstiti per stima percentuali di RGCs. (by: Amir H. Marvasti et al. www.plosone.org October 2013 | Volume 8 | Issue 10 | e76590).

i loro lunghi assoni formano il nervo ottico (Fig. 3) [7].
Le RGCs si estendono nella retina su tre livelli:

- a) RNFL Retinal Nerve Fiber Layer strato delle fibre ottiche costituito dai loro assoni;
- b) GCL Ganglion Cell Layer strato dei corpi delle cellule gangliari costituito dai loro pirenofori;
- c) IPL Inner Plexiform Layer strato plessiforme interno costituito dai loro dendriti.

Nel corso della vita si ha una fisiologica perdita di cellule gangliari, ritenute cellule perenni, stimata intorno al 33% all'età di 75 anni, con una diminuzione/anno di 5000/9000 unità [8].

E' un dato acquisito dalla letteratura che il campo visivo non mostra significativi segni patologici fino alla perdita di un terzo del numero complessivo di cellule gangliari retiniche [8,9].

Il campo visivo, esame gold standard strumentale per la valutazione della funzione visiva nel glaucoma, si dimostra, come test soggettivo, limitato nella sua riproducibilità, dipendendo dalla cooperazione e attenzione del paziente.

La funzione visiva trasmessa dagli strati retinici dipende grandemente dall'integrità delle RGCs; la percentuale della loro sopravvivenza negli anni influenza il

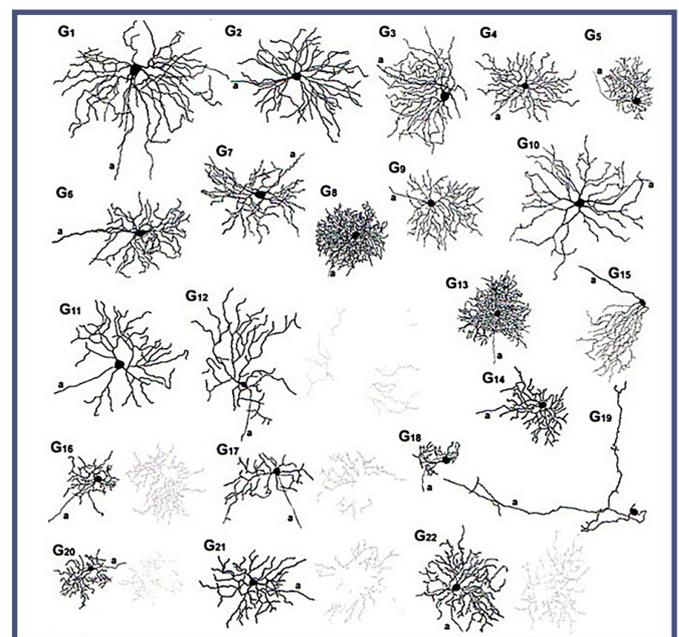


Fig. 5 - Disegno con tecnica della camera lucida dei 22 sottotipi di cellule gangliari retiniche nei mammiferi. In nero i dendriti stratificati prossimali, in grigio i dendriti distali. a = assoni, barra = 100 μ m. (by BÉLA VÖLGYI; J Comp Neurol. 2009 February 10; 512(5): 664-687).

VFI Visual Field Index, come si evidenzia molto bene dal grafico di Amir H. et al. (Fig. 4).

La vitalità degli assoni del nervo ottico, fondamentale per il trasporto dei messaggi visivi, è assicurata dal corpo cellulare delle cellule gangliari retiniche.

Gli assoni sono, infatti, senza ribosomi, privi di attività di sintesi proteica, e traggono nutrimento dal citoplasma del loro soma [10].

Esistono assoni di varia lunghezza nei mammiferi, da un millimetro fino a un metro e oltre; la loro dipendenza biologica dal citoplasma garantisce il loro necessario nutrimento, la corretta trasmissione assonica.

Le fibre ottiche di provenienza foveale sono il 30/50% di tutte le fibre ottiche retiniche.

Molto sottili sono di pertinenza delle cellule gangliari P (piccole, parve, beta o midget cells); il 90% di tutte le gangliari retiniche sono midget cells (Fig. 5).

A queste cellule è deputata la fine visione discriminativa; i loro messaggi arrivano principalmente alla corteccia visiva primaria V1, area 17 di Brodmann [10].

OCTA & Nervo Ottico

Nella malattia glaucomatosa le possibili correlazioni tra struttura e funzione sono state a lungo studiate e discusse [11].

Un'estesa disamina si trova nel Documento di Consenso redatto nel 2003 al Meeting di San Diego in California, a cura del WGA, World Glaucoma Association.

In tale dettagliato documento emerge tra l'altro che:

- L'imaging digitale è assolutamente valido nella diagnosi clinica del glaucoma;*
- È improbabile che un solo test funzionale sia capace di riassumere per intero l'aspetto della malattia glaucomatosa (the whole dynamic range);*
- Sia gli esami funzionali che strutturali sono necessari per una più completa conoscenza della malattia glaucomatosa.*

A differenza dell'angiografia con fluoresceina, i dati nell'OCTA sono dovuti al movimento dei globuli rossi piuttosto che del plasma. Le aree non perfuse all'OCTA non sono necessariamente senza vasi o con vasi ostruiti; sono da

interpretare come aree prive di globuli rossi in movimento rilevabili dal software [3].

Ai fini della ricerca e della pratica clinica, i parametri

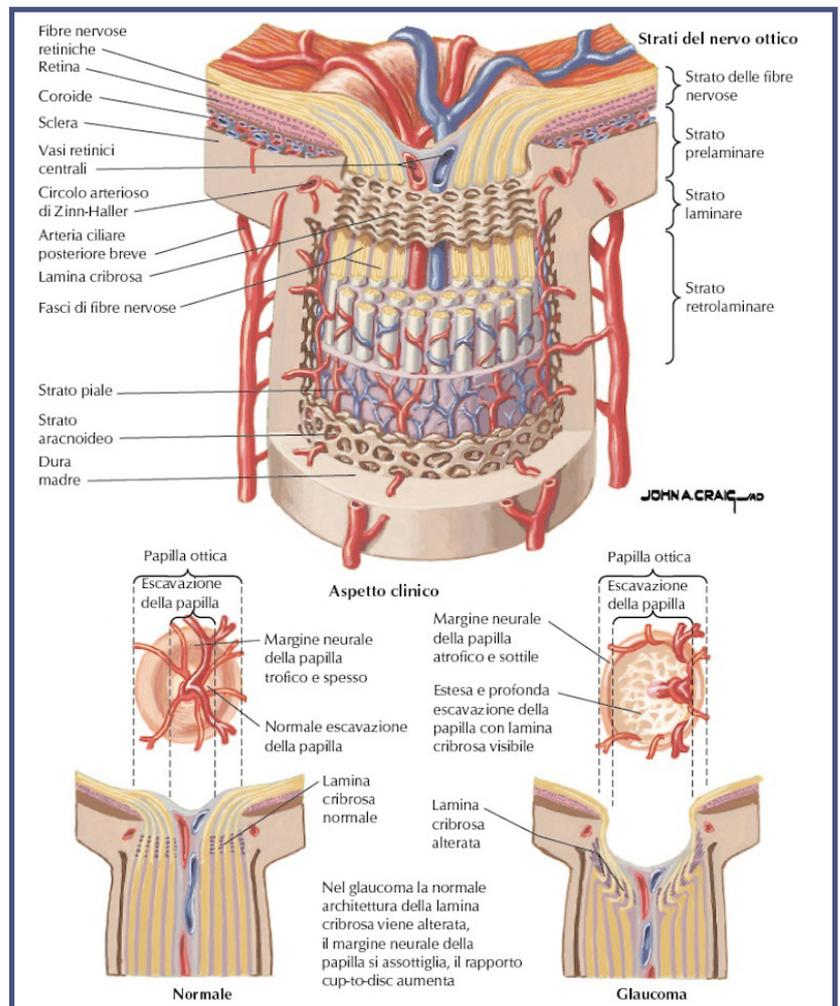


Fig. 6 - Anatomia del nervo ottico (by: occhiobenessere.it).

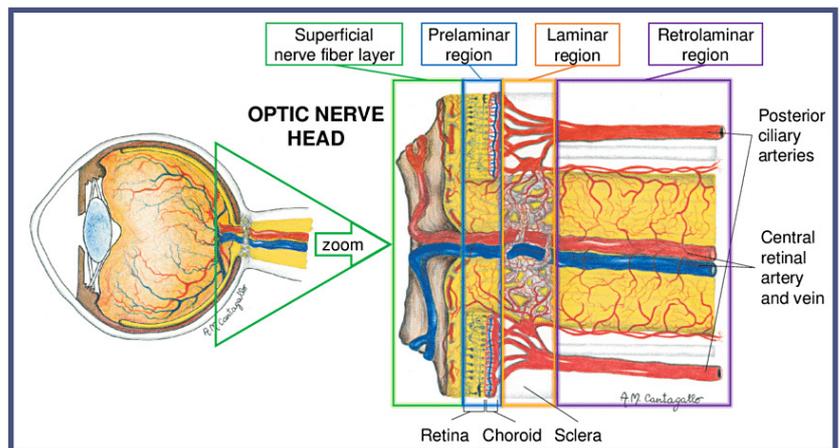


Fig. 7a - Anatomia vascolare dell'ONH Optic Nerve Head, con quattro regioni: superficiale nerve fiber layer SNFL, preliminare, laminare e retrolaminare. (by: Daniele Prada, Thesis for: PhD in Applied Mathematics; Advisor: Giovanna Guidoboni; december 2016, disegno di A. M. Cantagallo).

più significativi che l'indagine OCT/OCTA apporta nella diagnosi del glaucoma sono i dati morfologici e funzionali rilevabili sulle aree neuroretiniche sensibili al danno IOP dipendente. L'area più a lungo indagata strutturalmente è quella peripapillare, oggetto di studio vascolare con l'uscita degli OCTA [4].

Com'è noto l'ONH è irrorato da un plesso di vasi superficiali, tributario dell'arteria centrale della retina, per gli strati iuxta-retinici, superficial layers, essenzialmente fibre ottiche e strato superficiale del nervo ottico.

Un plesso di vasi profondi, tributario delle arterie ciliari brevi, irrorano gli strati iuxta-coroideali, deeper layers, per la precisione regione prelamina, lamina cribrosa e regione retrolaminare (Fig. 6).

Anche se iniziali rapporti indicavano il plesso delle arterie ciliari profonde come maggiormente coinvolto nel danno glaucomatoso, altre ricerche hanno rivalutato il ruolo del plesso superficiale di pertinenza dell'arteria centrale retinica (Fig. 7a > 7d) [12 > 14].

L'importanza tomografica degli spessori di RNFL e GCC nella diagnosi del glaucoma è ampiamente supportato da innumerevoli ricerche e studi; per approfondimento si rimanda agli articoli pubblicati su questa stessa Rivista, www.ofthalmologiadomani.it [2,3,9,11].

L'interesse sul dato vascolare nel glaucoma è stato incentrato essenzialmente sull'area peripapillare dell'ONH, superficiale e profonda, oltre che sulla lamina cribrosa, con più difficoltà d'imaging. L'indagine vascolare sull'area dell'ONH è stata presa in considerazione per prima in corso di glaucoma; molti studi affermano l'efficacia di quest'indagine.

Da non molto tempo l'area maculare è oggetto di crescente interesse da parte di numerosi gruppi di studio nel tentativo di avere informazioni sulle fasi iniziali del danno IOP dipendente.

Le ricerche su quest'area evidenziano variazioni vascolari significative secondarie in corso di glaucoma [15].

Per Vessel Density si intende il rapporto percentuale tra due aree per uno stesso strato retinico o slab: la superficie totale e quella che, in questa stessa area, risulta perfusa [16,17]. Yali Jia et al. hanno confrontato la perfusione

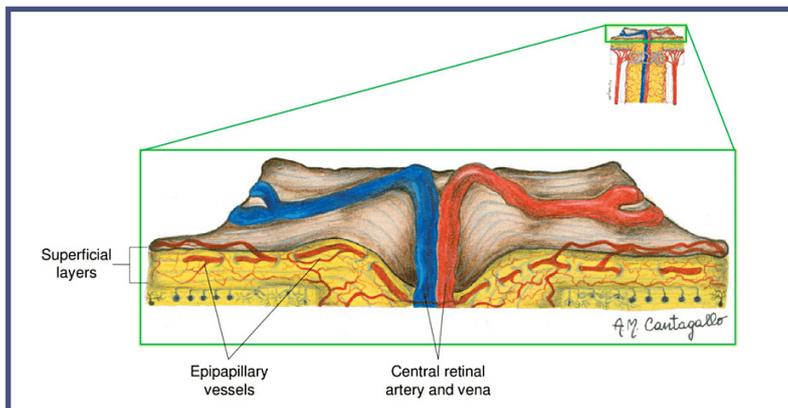


Fig. 7b - Superficial nerve fiber layer SNFL riceve ossigeno da arteriole retiniche denominate vasi epipapillari, originate dalla rete superficiale SNFL che decorrono verso in centro dell'ONH. (by: Daniele Prada, Thesis for: PhD in Applied Mathematics; Advisor: Giovanna Guidoboni; december 2016, disegno di A. M. Cantagallo).

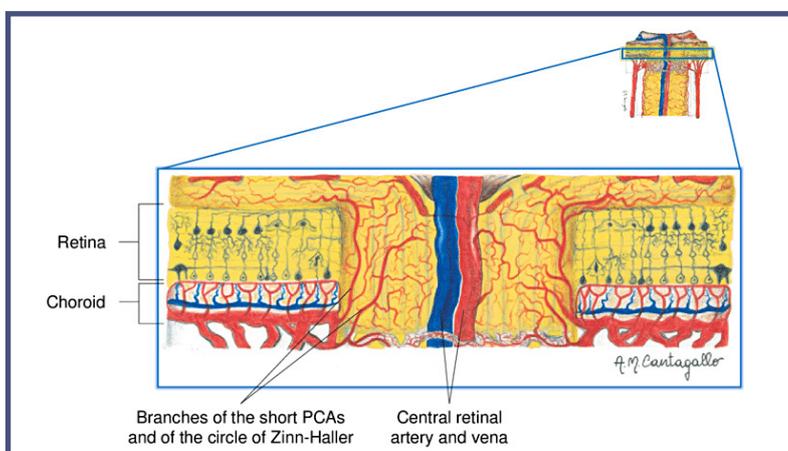


Fig. 7c - Regione prelamina. Riceve principalmente ossigeno dalle branche delle arterie ciliari brevi (PCAs) e dal circolo di Zinn-Haller. Il circolo di Zinn-Haller, se presente, è un ring completo o incompleto di arteriole all'interno della sclera perineurale formato dalla confluenza delle branche delle PCAs. (by: Daniele Prada, Thesis for: PhD in Applied Mathematics; Advisor: Giovanna Guidoboni; december 2016, disegno di A. M. Cantagallo).

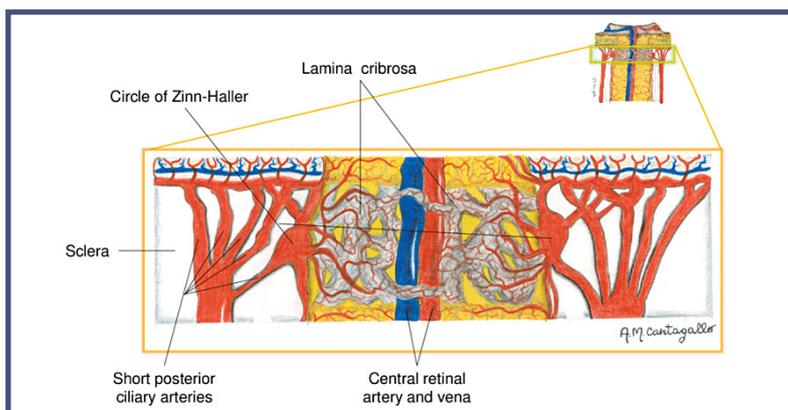


Fig. 7d - Regione lamina. Il sangue a questa regione arriva dalle branche centripete delle PCAs brevi. (by: Daniele Prada, Thesis for: PhD in Applied Mathematics; Advisor: Giovanna Guidoboni; december 2016, disegno di A. M. Cantagallo).

Flow Index and Vessel Density

The flow index is defined as the average decorrelation values in the segmented area

$$\frac{\int_A D \cdot V dA}{\int_A dA} \quad (V=1, \text{ if vessel; } V=0,$$

The vessel density is defined as the percentage area occupied by vessels the segmented area

$$\frac{\int_A V dA}{\int_A dA} \quad (V=1, \text{ if vessel; } V=0,$$

Numero di pubblicazione WO2014040070 A1
 Tipo di pubblicazione Richiesta
 Numero domanda PCT/US2013/059047
 Data di pubblicazione 13 mar 2014
 Data di registrazione 10 set 2013
 Data di priorità 10 set 2012
 Pubblicato anche come CA2883402A1, Altri 5 »
Inventori David Huang, Yali Jia, Jason Tokayer, Ou Tan
 Candidato Oregon Health & Science University
 Esporta citazione BiBTeX, EndNote, RefMan
 Citazioni di brevetti (5), Con riferimenti in (1), Classificazioni (15), Eventi legali (4)

Fig. 8 - Quadro riassuntivo delle formule che descrivono il Flow Index e la Vessel Density con relativi riferimenti brevettuali.

del disco ottico tra soggetti normali e glaucomatosi in uno studio osservazionale e cross-sectional utilizzando un SS-OCT Swept-Source Fourier-domain a 1050 nm, 100 kHz repetition rate, con algoritmo SSADA, utilizzando campi d'indagine 3mm × 3mm su ONH [18]. Nei dischi ottici normali il network vascolare era denso, nei glaucomatosi, invece, attenuato, con un Flow Index ridotto del 25% (P=0,003). Inoltre il Flow Index era correlato con il VF pattern standard deviation (P= 0.001), e rimaneva significativo anche considerando età, C/D ratio, RNFL e Rim Area [18]. Questi autori hanno molto contribuito a descrivere e caratterizzare i parametri utilizzati dagli OCTA. Dai loro studi si evince che il software acquisisce l'ampiezza della decorrelazione da B scan multiple consecutive, calcolando la differenza tra il tessuto statico, silente, e i vasi con movimento di emazie, segnali positivi di decorrelazione. Il segnale di sottrazione indica il flusso sanguigno esistente nello slab indagato. Più le particelle di sangue intercettate dal raggio laser si muovono rapidamente, maggiore è la decorrelazione rilevata, nei limiti di un intervallo di velocità limitato dal software.

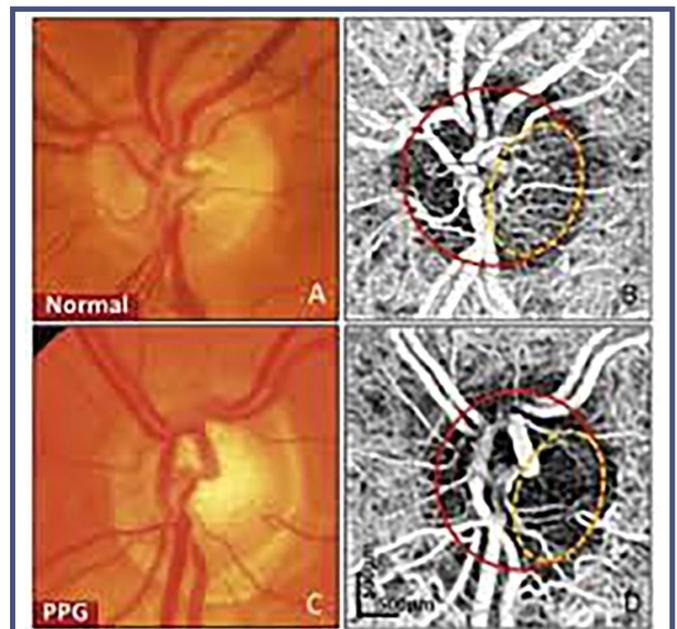


Fig. 9 - Fotografia di dischi ottici (A,C) e angiogrammi en face (B,D) di un soggetto normale (NORMAL) (A,B) e con glaucoma pre-perimetrico (PPG) (C,D). La linea circolare continua indica il disco ottico per intero, la linea tratteggiata la zona ellittica temporale. Un network denso è ben visibile nel disco normale, mentre è molto attenuato nel disco glaucomatoso (by Yali Jia et al; rif. Bibl.18).

La decorrelazione quindi può essere considerata direttamente dipendente dalla velocità del flusso; la velocità è indicata dalla distanza percorsa dai globuli rossi nell'unità di tempo.

Il limite massimo e minimo di rilevazione della velocità è stabilito dall'algoritmo utilizzato dal device.

Per arrivare a dati sicuri si sono elaborati software idonei per eliminare, o quanto meno limitare, i possibili artefatti [18].

L'indice di flusso o Flow Index è stato definito come il valore medio, in pixel di decorrelazione, all'interno di un'area tissutale; è espresso dalla seguente formula [19]:

$$\frac{\int_A D \cdot V dA}{\int_A dA}$$

(V=1, if vessel; V=0)

- D è il valore di decorrelazione acquisito dall'algoritmo utilizzato;
- V varia da 1 a 0; V=1 quando il valore di decorrelazione è sopra l'imaging dello sfondo, V=0 in caso contrario [18].

Pertanto, l'indice di flusso è un parametro adimensionale compreso tra 0 e 1.

Esprimendo con una formula la Vessel Density VD, rapporto percentuale tra due aree, la superficie totale in studio e quella occupata dai vasi nella stessa area d'interesse, si arriva al seguente rapporto (Fig. 8) [19]:

$$\frac{\int_A V dA}{\int_A dA}$$

(V=1, if vessel; V=0)

Sempre nel glaucoma, in un altro studio, ancora *Yali Jia et al.*, prendono in considerazione due regioni dell'ONH, l'intero disco e un'ellisse temporale all'interno dell'area discale, e confrontano due gruppi, sani e con PPG preperimetric glaucoma.

I risultati dello studio suggeriscono che la quantificazione della perfusione microvascolare in area papillare può essere molto utile nel rilevare precocemente i cambiamenti circolatori dell'ONH nei pazienti con glaucoma [19] (Fig. 9).

Già nel 2003 *Hafez A.S. et al.* avevano riferito che pazienti con glaucoma ad angolo aperto presentavano un flusso sanguigno inferiore nell'ONH rispetto ai sani, e suggerivano che la perfusione potrebbe essere ridotta prima dei difetti al campo visivo [20].

Usando la fluorografia a chiazze laser il gruppo di *Tetsuya Sugiyama et al.* hanno osservato un minor flusso sanguigno nei settori superiore e inferiore lungo il bordo dell'ONH nei pazienti con PPG rispetto ai soggetti di controllo [21].

Gli stessi autori riferiscono che il flusso sanguigno è maggiormente ridotto nei settori temporali col progredire del glaucoma ad angolo aperto rispetto ai pazienti con PPG [21].

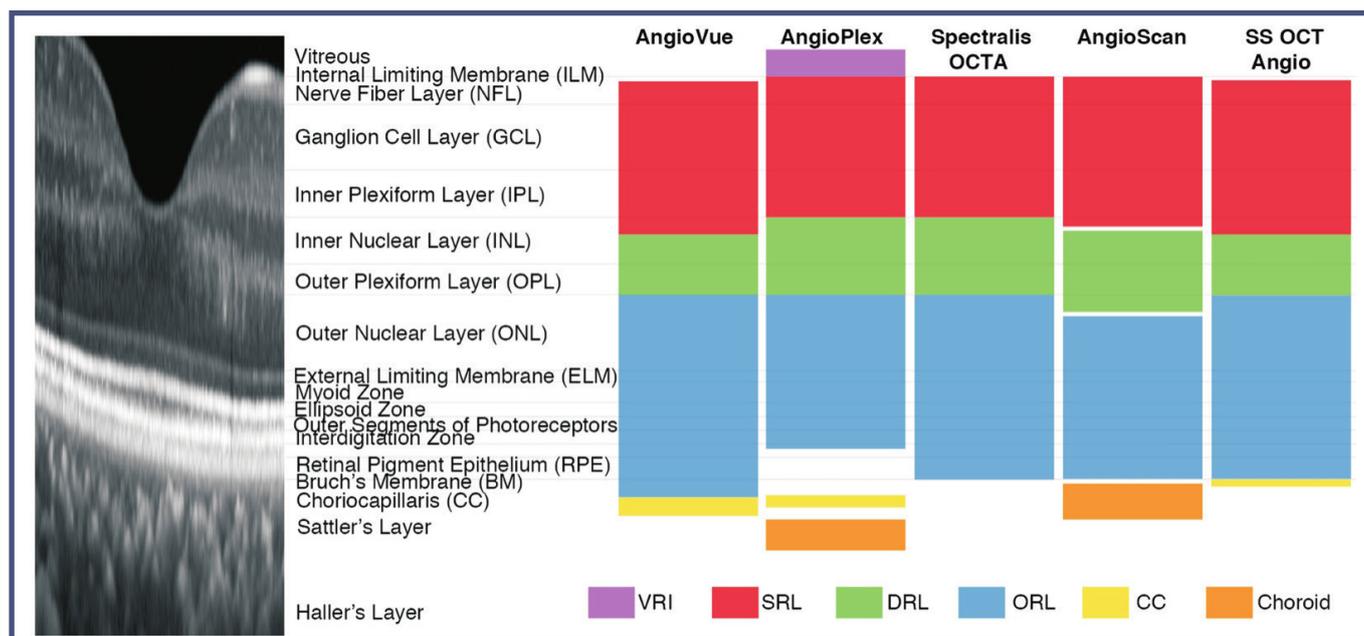


Fig. 10 - Segmentazione retinica umana con differenti device: AngioVue, AngioPlex, Spectralis OCTA, AngioScan, e SS OCT Angio (by: Xin-Xin Li et al.; Rif. Biblio:23).

Nel complesso i risultati riferiti concordano nel ritenere che la perfusione dell'ONH è ridotta negli occhi glaucomatosi o che avranno glaucoma.

Il settore temporale della papilla ottica sembra essere il locus più interessato da dropout di flusso in pazienti con aumento della IOP.

Del resto *Jan Kerr et al.* nel 1998, utilizzando il Laser Doppler Flowmetry, avevano dimostrato nella lamina cribrosa e nel bordo neuroretinico temporale dell'ONH un flusso sanguigno ridotto nei pazienti con glaucoma rispetto agli ipertesi oculari [22].

Al termine del loro lavoro gli autori discutevano sull'importanza della diminuzione di flusso nella patogenesi del danno gangliare IOP dipendente, auspicando nuovi lavori e ulteriori studi sull'argomento [22].

OCTA & Macula

Le ipotesi patogenetiche del glaucoma accreditano essenzialmente due meccanismi IOP dipendente:

- 1) *Ipotesi meccanica, per cui la forza IOP dipendente è causa diretta di danno sui pirenofori e dendriti delle cellule gangliari in area maculare oltre che sugli assoni dell'ONH;*
- 2) *Ipotesi vascolare, per cui la IOP è causa indiretta di danno sulle cellule ganglionari per alterata perfusione neuro-retinica.*

L'indagine vascolare OCTA sull'area del disco è disponibile nella maggior parte dei sistemi tomografici in commercio.

I dati numerici forniti dai device tuttavia non sempre sono di facile comprensione, comunque non sovrapponibili, con scarso agreement, come riferiscono numerosi studi tra i quali quello di *Xin-Xin Li* del 2018 che mette a confronto cinque tra i più venduti OCTA: AngioVue OptoVue, AngioPlex Zeiss, Spectralis Heidelberg, AngioScan Nidek e SS-OCT Angio Topcon [23].

Questi autori nelle conclusioni del loro lavoro affermano: "*There is poor agreement of measurements among systems*" (Fig. 10).

Partendo dal dato dello scarso agreement tra i differenti OCT/OCTA, con uguale sincerità e oggettività scientifica ogni attento operatore può convenire sulla possibilità di ottenere risultati non ripetibili nello stesso paziente, durante lo stesso esame, utilizzando lo stesso device [2,3,4].

Un film lacrimale disomogeneo, la presenza di opacità importanti dei mezzi diottrici, corpi mobili vitreali particolarmente densi nel percorso di scansione, o una messa a fuoco distante dalla MLI, sono tutti elementi sufficienti per ottenere risultati non comparabili, spesso antitetici.

L'agreement poco affidabile inter e intra device vale per le misurazioni tomografiche strutturali e, ancor più, per quelle angiografiche.

Da tempo è noto che l'area del disco ottico ha una variabilità e complessità anatomica individuale molto elevata [15].

La presenza in area papillare di grandi vasi accentua le difficoltà interpretative tridimensionali dell'indagine vascolare. Le difficoltà aumentano sulla lamina cribrosa, in particolare per la variabilità di posizionamento di questa struttura rispetto al piano retinico, in particolare al BMO-MRW Bruch's Membrane Opening-Minimum Rim Width, nuovo parametro molto promettente da prendere in considerazione nella valutazione complessiva dei pazienti glaucomatosi [24].

I nuovi SS-OCT, arrivando ad indagare più in profondità, oltre i 3 millimetri, potranno dare una risposta più valida alle variazioni strutturali biomeccaniche e vascolari che la lamina cribrosa subisce in corso di glaucoma [25].

Le difficoltà di agreement tra i device sono dovute alla complessità tridimensionale delle aree retiniche indagate e ai loro differenti software applicativi.

Molti strumenti di ultima generazione offrono la possibilità di misurare separatamente la superficial vessel density e la all-vessel density [26].

Questa doppia possibilità può generare ulteriore confusione interpretativa.

Inoltre, la variabilità individuale della perfusione retinica secondaria a condizioni di circolo sistemiche differenti, può alterare i dati vascolari offerti dai Printout di stampa, indipendentemente dalla patologia bulbare indagata.

Questo dato è ancor più frequente nella popolazione glaucomatosa anziana in risposta all'efficacia delle terapie sistemiche e topiche in atto [27,30].

La riproducibilità a breve e lungo termine della misurazione della VD in area peripapillare RNFL e nello strato superficiale perifoveale della macula è stata indagata da molti gruppi di studio.

I dati rilevati evidenziano un'alta ripetibilità della VD in entrambe le aree menzionate, in soggetti normali e glaucomatosi, a condizione di un imaging di buona qualità [27 > 30].

Inoltre sia *Gábor Holló* che altri ricercatori hanno dimostrato che la riproducibilità a lungo termine della VD in area peripapillare era indipendente dallo spessore RNFL, e risultava sovrapponibile in occhi sani, con iniziale glaucoma o con danni più avanzati [16,27].

Una forte relazione tra la VD e gravità del danno glaucomatoso è stata inoltre dimostrata da *Geyman LS et al.* nell'area peripapillare [30], mentre *Lommatzsch C et al.*

hanno evidenziato che sussiste una simile relazione anche nell'area maculare [31].

Secondo *Yarmohammadi A. et al.* la capacità di distinguere tra occhi normali e glaucomatosi nell'imaging offerto dalla VD in area peripapillare o perifoveale in macula, utilizzando lo stesso OCTA, è simile o migliore della capacità discriminativa offerta dagli spessori RNFL [32].

Questi stessi autori in un altro lavoro affermano che le alterazioni microvascolari nella regione maculare precedono i difetti rilevabili al campo visivo [33].

L'accuratezza e la precisione dei diversi device resta tuttavia considerevolmente variabile, come affermano *Rao et al.* in alcuni loro studi e ricerche [34,35,37].

L'agreement dei differenti sistemi angio-tomografici

resta un limite nell'affidabilità ancora non risolto in questa nuova e promettente metodica.

Sempre *Gábor Holló*, in un altro lavoro, riferisce ed evidenzia una relazione negativa tra le variazioni della struttura dell'intera area peripapillare, la densità vascolare in macula e i corrispondenti deficit al campo visivo. E' stato rilevato che nel glaucoma ad angolo aperto esiste una relazione particolarmente stretta tra la densità dei vasi nei settori superotemporali e inferotemporali nell'area peripapillare e le aree del campo visivo corrispondenti.

E' stato inoltre dimostrato che questa relazione può essere significativamente più forte del valore espresso dallo spessore RNFL nel settore spazialmente corrispondente [36,38].

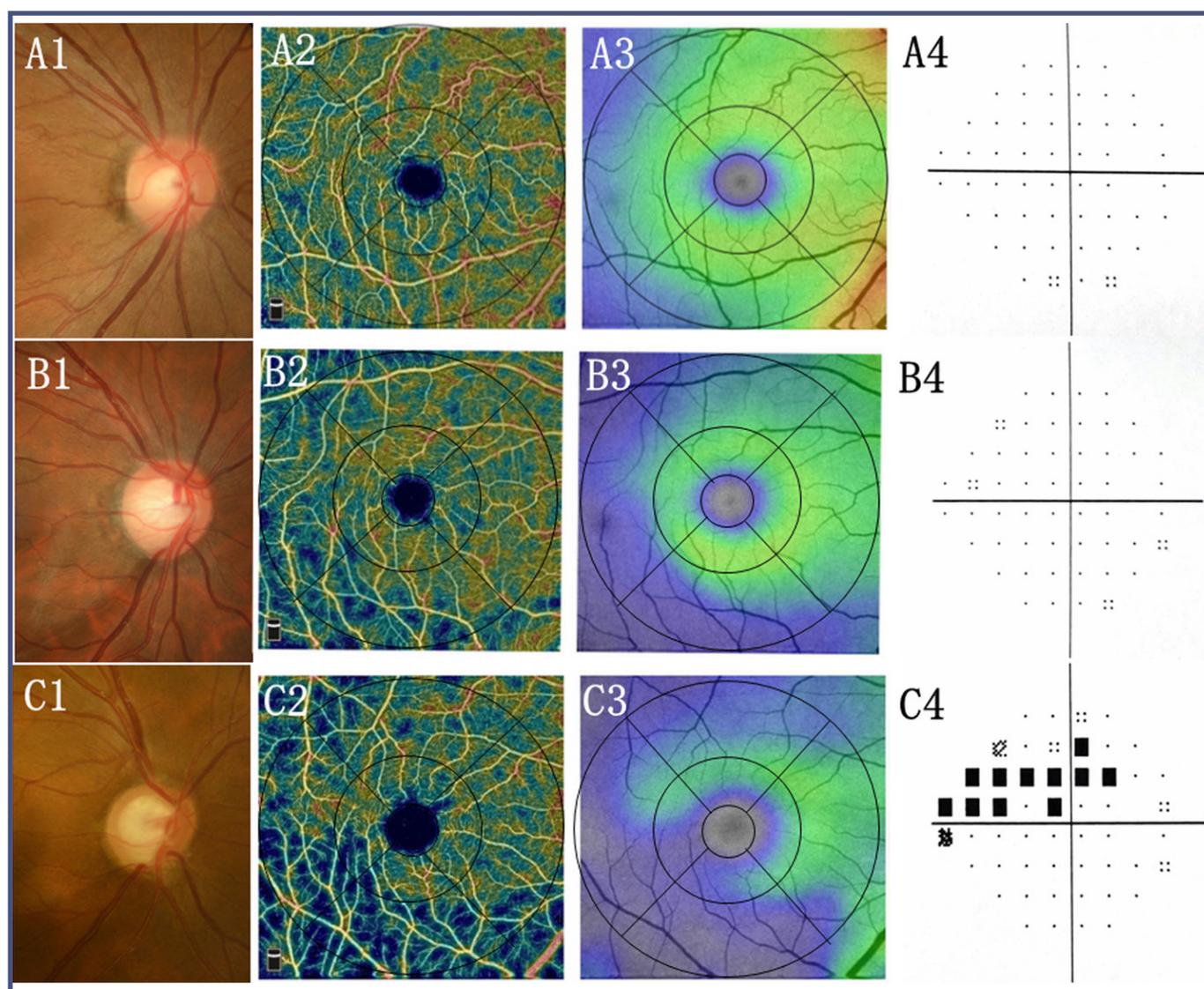


Fig. 11 - Nervo ottico, rim area, RNFL (assoni gangliari peripapillari come si evidenziano nella foto a colori) (A1), network vascolare maculare (A2), GCC (A3) e CV (A4) in un occhio normale. Allargamento del cup-to-disc con notching focali, difetti RNFL (B1,C1), difetti limitati del network vascolare in macula (B2,C2), danno delle GCC (B3,C3) con VF normale (B4) in glaucoma preperimetrico; difetti glaucomatosi tipici in early glaucoma (C4). Didascalia: GCC, ganglion cell complex thickness. RNFL, peripapillary retinal nerve fiber layer; VF, visual field (by: Yiwei Wang et al.; Rif Biblio: 42).

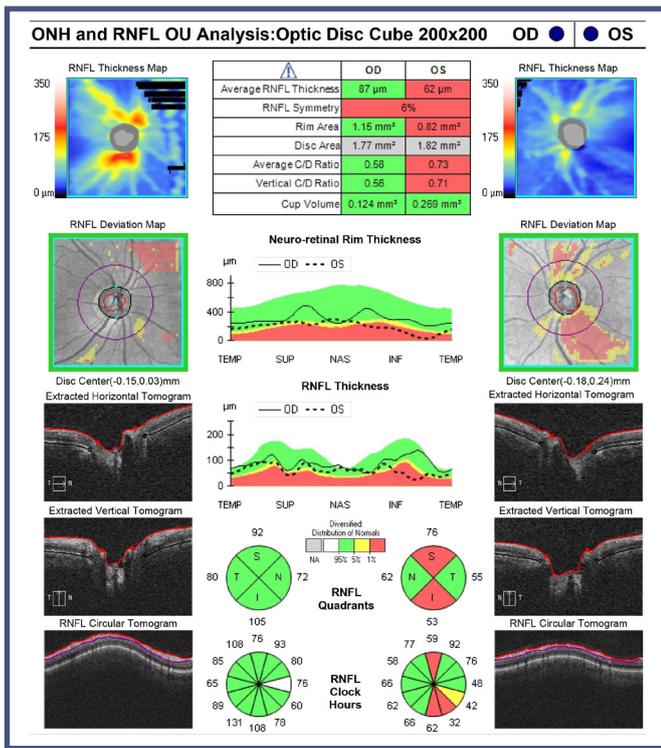


Fig. 12a - ONH and RNFL OU Analysis: Optic Disc Cube 200x200. Evidenti i danni RNFL, Rim Area, Average C/D Ratio e Vertical C/D Ratio nell'occhio sinistro.

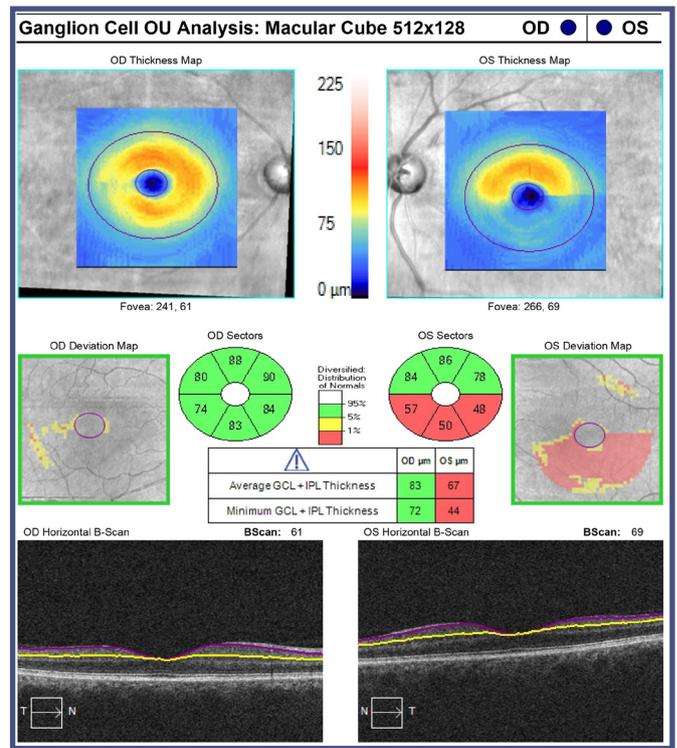


Fig. 12b - Cell OU Analysis: Macular Cube 512x128. Evidente il danno degli spessori GCL nella metà inferiore nell'occhio sinistro.

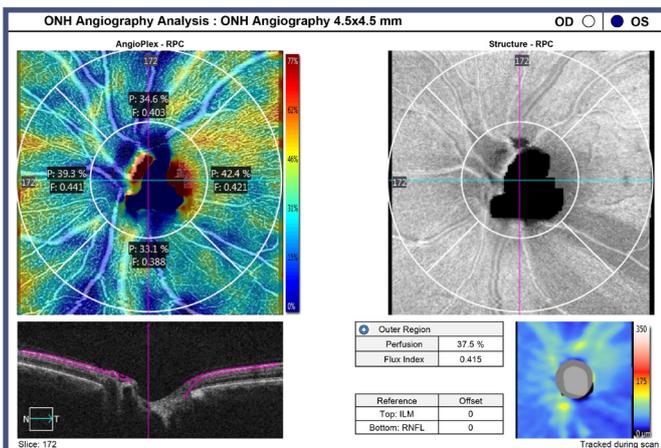


Fig. 12c - Angiography Analysis: ONH Angiography 4.5x4.5 mm. Diminuzione di flusso più evidente nei settori inferiori dell'occhio sinistro.

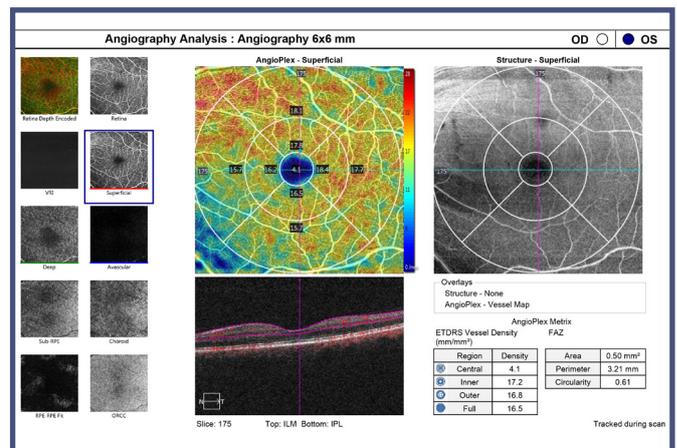


Fig. 12d - Angiography Analysis: Angiography 6x6 mm. Diminuzione dei vasi nell'area maculare nei settori inferiori dell'occhio sinistro.

Gli stessi autori hanno ancora trovato una forte e significativa relazione tra la media dei difetti in percentuale del campo visivo con il perimetro Octopus e la VD in area peripapillare temporale [38]. L'area retinica peripapillare temporale è stata considerata relativamente poco coinvolta nel corso della malattia glaucomatosa fino agli stadi più avanzati. Molte indagini OCTA ipotizzano invece che lievi alterazioni vascolari, o veri e propri danni, possano iniziare nell'area papillomaculare già all'esordio della malattia

glaucomatosa. *Penteado et al.* descrivono una significativa relazione tra la VD nell'area retinica perifoveale superficiale e la sensibilità media al campo visivo nei 10 gradi utilizzando il perimetro Humphrey [39]. Corrispondenze non trascurabili sono state inoltre trovate da *Kwon J et al.* tra i difetti del campo visivo centrale in corso di glaucoma e l'incremento dell'area avascolare FAZ Foveal Avascular Zone all'OCTA [40].

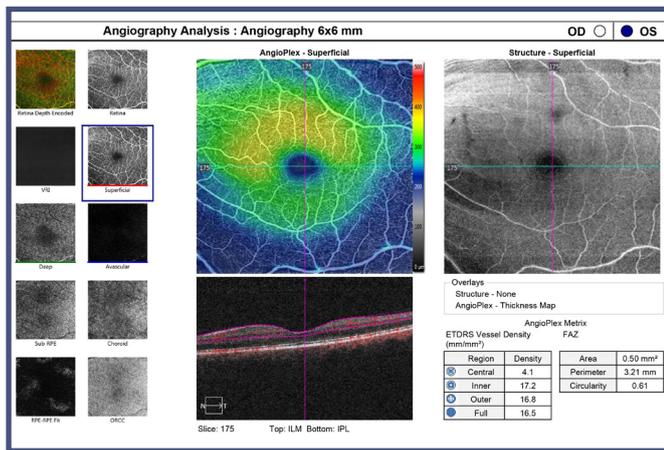


Fig. 12e - Angiography Analysis: Angiography 6x6 mm con imaging in falsi colori per gli spessori retinici. La diminuzione dei vasi nei settori inferiori dell'occhio sinistro integrata con la diminuzione degli spessori retinici corrispondenti.

Conclusioni & Considerazioni

Nella retina umana le RGCs sono localizzate più densamente nella macula. Il 50% di queste cellule sono concentrate in un'area estesa 4,5 mm intorno alla fovea, come riferito tra gli altri autori da *Curcio et al.* [41].

Anche se l'OHN è stato oggetto di numerosissimi studi ed attenzioni nella diagnosi di glaucoma, i nuovi mezzi d'imaging strutturali e angiografici permettono d'individuare anche in macula le più fini modifiche dovute all'aumento della IOP.

Yiwei Wang et al., in uno studio su 79 occhi di 72 soggetti, 31 normali, 26 con PPG e 22 con early glaucoma, hanno ritrovato che sia la VD che lo spessore GCC in macula erano significativamente diminuiti rispetto ai soggetti sani [42].

L'imaging OCT/OCTA in area maculare nel loro studio si conferma come target molto sensibile nella diagnosi dell'early glaucoma, presentando alterazioni strutturali e vascolari prima della comparsa dei deficit al CV [42].

In particolare gli autori nel loro interessante lavoro affermano:

- Una graduale riduzione della Vessel Density e dello spessore GCC negli occhi con PPG e early glaucoma rispetto a occhi sani;
- Una capacità diagnostica simile tra la Macular Vessel Density e spessore GCC nel rilevare e distinguere soggetti con PPG o con early glaucoma;
- Una riduzione maggiore della Vessel Density e dello spessore GCC in area perifoveale rispetto all'area parafoveale nei soggetti con PPG e con early glaucoma nei confronti dei soggetti sani.

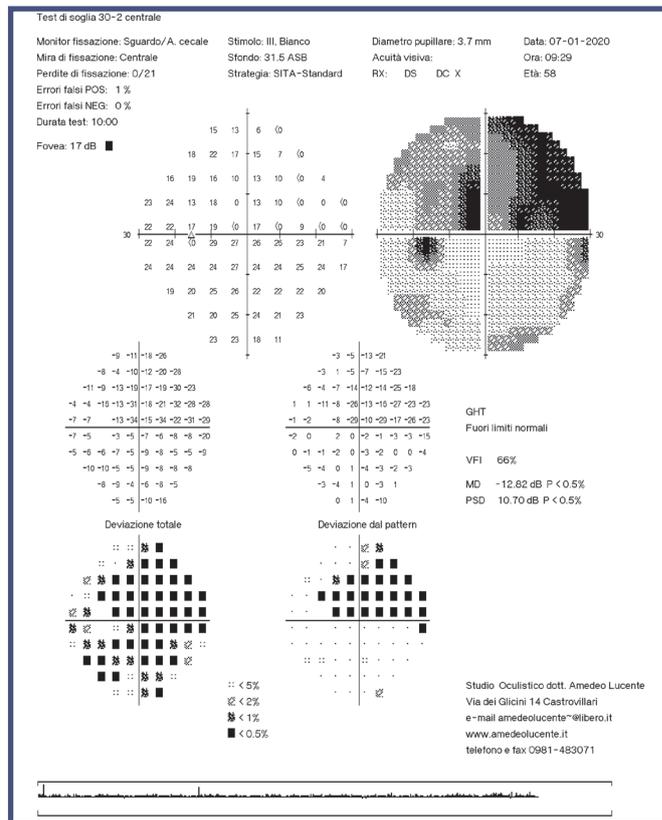


Fig. 12f - Campo Visivo 30.2 centrale HFA II 750. Evidente il danno nei settori superiori dell'occhio sinistro.

Nel loro studio la regione maculare, indagata con un imaging 6mm x 6mm, è stata suddivisa in tre settori concentrici di 1, 3 e 6 mm, rispettivamente area foveale più interna, parafoveale intermedia, e area perifoveale più esterna; l'indagine oltre i 3 mm centrali sembra più idonea per il riscontro di alterazioni vascolari nell'aumento della IOP [42].

Si è assunto come VD la percentuale dell'area occupata da vasi rispetto all'area indagata [19], mentre le misurazioni sono state effettuate sul complesso vascolare superficiale, tra la membrana limitante interna e lo strato plessiforme interno ~ 10 mm in area maculare [42] (Fig. 11).

Nonostante questi dati siano molto promettenti, ritengo che la capacità diagnostica delle alterazioni vascolari in macula, per diventare efficaci biomarker in corso di early glaucoma, necessitano ancora di approfondimenti, confronti e ulteriori riscontri in studi longitudinali, con follow-up condivisi (Fig. 12a, Fig. 12b, Fig. 12c, Fig. 12d, Fig. 12e, Fig. 12f).

Molte ricerche e lavori come quello di *Harsha L. Rao et al.* affermano infatti che l'abilità diagnostica della VD in area peripapillare e maculare in corso di glaucoma ad angolo aperto sia significativamente inferiore rispetto ai dati strutturali rilevabili nella Rim Area, RNFL e GCC, mentre la capacità diagnostica della VD

migliora su ONH negli occhi ancora non trattati con IOP elevata [43].

Gli spessori GCC (average) sembrano molto più affidabili anche in occhi miopi glaucomatosi rispetto allo spessore RNFL, meno influenzati dalla lunghezza assiale, come affermano *Gianluca Scuderi et al.* in un loro recente e brillante lavoro [44].

Questi dati della letteratura, insieme ai riscontri personali, da integrare e condividere, ci incoraggiano a prendere in considerazione l'imaging strutturale e vascolare in area maculare per comprendere meglio e prima i danni sulle cellule gangliari retiniche negli squilibri della IOP. ■

REFERENCES

- 1) Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-1181.
- 2) Lucente A. L'evoluzione degli OCT. www.ofthalmologiadomani.it N.3-Anno2010.
- 3) Lucente A. CNV OCT & Angio-OCT. www.ofthalmologiadomani.it Anno IX - 2018.
- 4) Lucente A. OCT e Glaucoma. www.ofthalmologiadomani.it N.2-Anno 2013.
- 5) Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: a variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology*. 2009;116(7):1257-1263.
- 6) Leung CK, Ye C, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography a study on diagnostic agreement with Heidelberg Retinal Tomograph. *Ophthalmology*. 2010;117(2):267-274.
- 7) Minervino C. Relazione tra i parametri morfologici e funzionali in pazienti con differente grado di severità glaucomatosa. Tesi di dottorato di ricerca imaging molecolare; Coordinatore Prof. Andrea Renda. Scuola di Medicina e Chirurgia Dipartimento di Neuroscienze e Scienze Riproduttive ed Odontostomatologiche; Università degli Studi di Napoli "Federico II".
- 8) Balazsi AG, Rootman J, Drance SM, Schultzer M, Yidegiligne HM, Weis MM. The normal human optic nerve. *Ophthalmology*, 1989; 96:1325-8.
- 9) Lucente A. Le fibre ottiche retiniche. www.ofthalmologiadomani.it N. 2 - Anno 2012.
- 10) Marshak D. W. Retinal Ganglion Cells: Anatomy. *Encyclopedia of Neuroscience*. 2009, Pages 211-218.
- 11) A. Lucente Il Glaucoma tra struttura e funzione. www.ofthalmologiadomani.it; N. 1 - Anno 2014.
- 12) Alon Harris, Tomas A. Ciulla, Hak Sung Chung, Bruce Martin. Regulation of Retinal and Optic Nerve Blood Flow. *JAMA Ophthalmology*. November 1, 1998, Vol 116, No. 11. 21)
- 13) B. L. Petrig, C. E. Riva, and S. S. Hayreh, "Laser Doppler flowmetry and optic nerve head blood flow," *Am. J. Ophthalmol.* 127(4), 413-425 (1999).
- 14) Hana Leiba, Rony Rachmiel, Alon Harris, Larry Kagemann, Ayala Pollack, Miriam Zalish. Optic nerve head blood flow measurements in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye* (2000) 14, 828-833.
- 15) Gábor Holló. Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma. *Turk J Ophthalmol* 2018;48:196-201.
- 16) Holló G. Intrasession and between visit variability of sector peripapillary angioflow vessel density values measured with the Angiovue optical coherence tomograph in different retinal layers in ocular hypertension and glaucoma. *PLoS ONE*. 2016;11:e0161631.
- 17) Holló G. Vessel density calculated from OCT angiography in 3 peripapillary sectors in normal, ocular hypertensive and glaucoma eyes. *Eur J Ophthalmol*. 2016;26:42-45.
- 18) Jia Y, Wei E, Wang X, et al. Optical coherence tomography angiography of optic disc perfusion in glaucoma. *Ophthalmology* 2014;121:1322-1332.
- 19) Yali Jia, John C. Morrison, Jason Tokayer, Ou Tan, Lorinna Lombardi, Bernhard Baumann, Chen D. Lu, WoolJhon Choi, James G. Fujimoto, and David Huang. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. 1 December 2012, Vol. 3, No. 12 / BIOMEDICAL OPTICS EXPRESS 3127.
- 20) A. S. Hafez, R. L. G. Bizzarro, and M. R. Lesk. "Evaluation of optic nerve head and peripapillary retinal blood flow in glaucoma patients, ocular hypertensives, and normal subjects," *Am. J. Ophthalmol.* 136(6), 1022-1031 (2003).
- 21) T. Sugiyama, M. Shibata, S. Kojima, and T. Ikeda. "Optic Nerve Head Blood Flow in Glaucoma," in *The Mystery of Glaucoma*, T. Kubena, ed. (InTech, 2011), pp. 207-218.
- 22) J. Kerr, P. Nelson, and C. O'Brien. "A comparison of ocular blood flow in untreated primary open-angle glaucoma and ocular hypertension," *Am. J. Ophthalmol.* 126(1), 42-51 (1998).
- 23) Xin-Xin Li, Wei Wu, Hao Zhou, Jun-Jie Deng, Meng-Ya Zhao, Tian-Wei Qian, Chen Yan, Xun Xu, and Su-Qin Yu. A quantitative comparison of five optical coherence tomography angiography systems in clinical performance. *Int J Ophthalmol*. 2018; 11(11): 1784-1795.
- 24) Keunheung Park, Jinmi Kim, and Jiwoong Lee. The Relationship Between Bruch's Membrane Opening Minimum Rim Width and Retinal Nerve Fiber Layer Thickness and a New Index Using a Neural Network. *TVST | 2018 | Vol.7 | No. 4 | Article 14*.
- 25) Lucente A. La Lamina Cribrosa: imaging e biomeccanica. *Oftalmologia Domani - N. 2 - Anno 2014*.
- 26) Sebastian A. Banegas, Alfonso Anton, Antonio Morilla-Grasa, Marco Bogado, Eleonora M. Ayala, and Javier Moreno-Montanes. Agreement Among Spectral-Domain Optical Coherence Tomography, Standard Automated Perimetry, and Stereophotography in the Detection of

REFERENCES

- Glaucoma Progression. IOVS February 2015; Vol. 56, No. 2, 1254.*
- 27) Holló G. Influence of removing the large retinal vessels-related effect on peripapillary vessel density progression analysis in glaucoma. *J Glaucoma*. 2018;27:137-139.
 - 28) Venugopal JP, Rao HL, Weinreb RN, Pradhan ZS, Dasari S, Riyazuddin M, Puttaiah NK, Rao DAS, Devi S, Mansouri K, Webers CA. Repeatability of vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in normal and glaucoma eyes. *Br J Ophthalmol*. 2018;102:352-357.
 - 29) Manalastas PIC, Zangwill LM, Saunders LJ, Mansouri K, Belghith A, Suh MH, Yarmohammadi A, Penteado RC, Akagi T, Shoji T, Weinreb RN. Reproducibility of optical coherence tomography angiography macular and optic nerve head vascular density in glaucoma and healthy eyes. *J Glaucoma*. 2017;26:851-859.
 - 30) Geyman LS, Garg RA, Suwan Y, Trivedi V, Krawitz BD, Mo S, Pinhas A, Tantraworasin A, Chui TYP, Ritch R, Rosen RB. Peripapillary perfused capillary density in primary open-angle glaucoma across disease stage: an optical coherence tomography angiography study. *Br J Ophthalmol*. 2017;101:1261-1268.
 - 31) Lommatzsch C, Rothaus K, Koch JM, Heinz C, Grisanti S. OCTA vessel density changes in the macular zone in glaucomatous eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2018;256:1499-1508.
 - 32) Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Manalastas PI, Fatehee N, Yousefi S, Beghiht A, Saunders LJ, Medeiros FA, Huang D, Weinreb RN. Optical coherence tomography angiography vessel density in healthy, glaucoma suspect, and glaucoma eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57:451-459.
 - 33) Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Saunders LJ, Suh MH, Wu Z, et al. Peripapillary and macular vessel density in patients with Glaucoma and single-Hemifield visual field defect. *Ophthalmology*. 2017;124(5):709-19.
 - 34) Rao HL, Kadambi SV, Weinreb RN, Puttaiah NK, Pradhan ZS, Rao DAS, Kumar RS, Webers CAB, Shetty R. Diagnostic ability of peripapillary vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in primary open-angle and angle-closure glaucoma. *Br J Ophthalmol*. 2017;101:1066-1070.
 - 35) Rao HL, Dasari S, Riyazuddin M, Puttaiah NK, Pradhan ZS, Weinreb RN, Mansouri K, Webers CAB. Diagnostic ability and structure-function relationship of peripapillary optical microangiography measurements in glaucoma. *J Glaucoma*. 2018;27:219-226.
 - 36) Holló G. Relationship between optical coherence tomography sector peripapillary angioflow-density and Octopus visual field cluster mean defect values. *PLoS One*. 2017;12:e0171541.
 - 37) Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, Dasari S, Riyazuddin M, Raveendran S, Puttaiah NK, Venugopal JP, Rao DAS, Devi S, Mansouri K, Webers CAB. Relationship of optic nerve structure and function to peripapillary vessel density measurements of optical coherence tomography angiography in glaucoma. *J Glaucoma*. 2017;26:548-554.
 - 38) Holló G. Relationship between OCT angiography temporal peripapillary vessel-density and Octopus perimeter paracentral cluster mean defect. *J Glaucoma*. 2017;26:397-402.
 - 39) Penteado RC, Zangwill LM, Daga FB, Saunders LJ, Manalastas PIC, Shoji T, Akagi T, Christopher M, Yarmohammadi A, Moghimi S, Weinreb RN. Optical coherence tomography angiography macular vascular density measurements and the central 10-2 visual field in glaucoma. *J Glaucoma*. 2018;27:481-489.
 - 40) Kwon J, Choi J, Shin JW, Lee J, Kook MS. Alterations of the foveal avascular zone measured by optical coherence tomography angiography in glaucoma patients with central visual field defects. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58:1637-1645.
 - 41) Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol*. 1990;300(1):5-25.
 - 42) Yiwei Wang, Chen Xin, Meng Li, David L. Swain, Kai Cao, Huaizhou Wang and Ningli Wang. Macular vessel density versus ganglion cell complex thickness for detection of early primary open-angle glaucoma. *BMC Ophthalmology* (2020).
 - 43) Harsha L. Rao, Zia S. Pradhan, Robert N. Weinreb, Mohammed Riyazuddin, Srilakshmi Dasari, Jayasree P. Venugopal, Narendra K. Puttaiah, Dhanaraj A. S. Rao, Sathi Devi, Kaweh Mansouri, Carroll A. B. Webers. A comparison of the diagnostic ability of vessel density and structural measurements of optical coherence tomography in primary open angle glaucoma. *PLOS ONE* | <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0173930> March 13, 2017.
 - 44) Gianluca Scuderi, Serena Fragiotta, Luca Scuderi, Clemente Maria Iodice, Andrea Perdicchi. Ganglion Cell Complex Analysis in Glaucoma Patients: What Can It Tell Us? *Eye and Brain* 2020;12 33-44.