

Le fibre ottiche retiniche

di Amedeo Lucente

Brevi note anatomico-fisiologiche

Gli assoni delle cellule gangliari retiniche sono il naturale collegamento anatomico tra la retina e il sistema nervoso centrale. Le prime ricerche sulle cellule gangliari retiniche dei vertebrati si devono a Haldan Keffer Hartline (1938) e a Ragnar Granit (1947); nel 1967 per questi studi hanno ricevuto il premio Nobel per la Medicina, ex equo con George Wald, scopritore della vitamina A nella rodopsina retinica. Dai loro studi è emerso che funzionalmente esistono due tipi di cellule gangliari: Cellule On che danno origine ad un potenziale d'azione in seguito a stimoli luminosi e Cellule Off, silenti alla luce. In seguito S. W. Kuffler (1953) osservò che ogni cellula gangliare risponde per campi localizzati, che Hartline definì "campi recettivi della cellula". Kuffler inoltre verificò che le aree di ricezione, prevalentemente circolari, avevano sensibilità differenti nel centro rispetto alla periferia, con risposte funzionalmente opposte: Cellule a Centro On e a Centro Off (Fig. 1). Per campo recettivo in neurologia s'intende quella porzione di territorio, di pertinenza recettoriale che, dopo uno stimolo adeguato, produce un potenziale d'azione nel neurone periferico corrispondente. Normalmente maggiore è l'estensione del campo recettivo, minori sono le caratteristiche discriminative dell'area retinica. In fovea si hanno campi recettivi poco estesi con alta capacità discriminativa, in periferia campi molto ampi con scarsa discriminazione. Ne consegue un campionamento molto particolareggiato dell'immagine in fovea e minori dettagli in periferia. I campi periferici sono, infatti, idonei a raccogliere informazioni grossolane e la luminosità di fondo. Da punto di vista istologico s'individuano più tipi di cellule gangliari retiniche (circa venti nei primati). S. L. Polyak (University of Chicago Press 1941) ha studiato lungamente la struttura e funzione della retina; ha classificato le gangliari in cellule M (magnae, grandi, alpha o parasol cells), che sono il 5%, e cellule P (parvae, piccole, beta o midget cells) che sono il 90%. In fovea troviamo quasi esclusivamente cellule P connesse tramite una bipolare a un singolo cono. Il restante 5% è costituito da cellule non M – non P, con funzioni ancora incerte; tra queste ci sono le pRGC, photosensitive Retinal Ganglion Cell, 1% delle non M – non P, coinvolte, secondo recenti ricerche di Berson D.M. e altri (Department of Neuroscienze, Brown University, Providence, Rhode Island, U.S.), nel ritmo circadiano

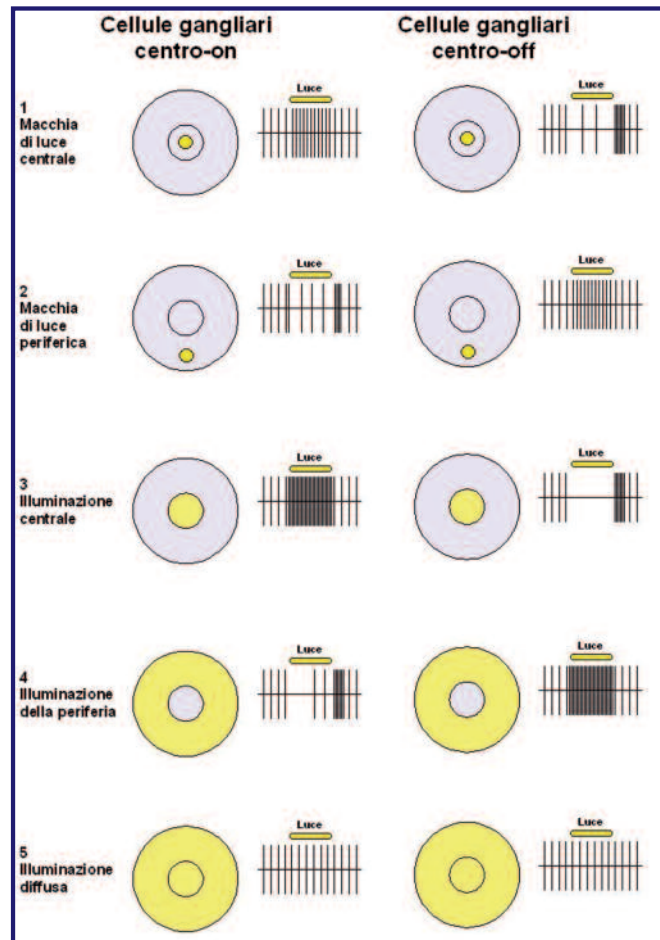


Fig. 1 - Cellule gangliari retiniche con Centro On e Centro Off

sonno/veglia e nel riflesso pupillare alla luce, con l'utilizzo di uno speciale pigmento chiamato melanopsina, presente solo nei mammiferi. Le cellule M, in definitiva, connesse a un gran numero di coni e bastoncelli, forniscono informazioni sul movimento e sulla luminosità, mentre le cellule P, in sinapsi con singoli coni, generano informazioni più complesse, sulla forma e sul colore dell'oggetto. Questa distinzione anatomico-funzionale permane anche a livello centrale, nel corpo genicolato laterale e nella corteccia striata del lobo occipitale (strati magni e parvicellulari). In generale, più si sale nella scala gerarchica degli esseri viventi, con un sistema nervoso centrale maggiormente complesso, più la struttura e la trasmissione intercellulare retinica degli stimoli nervosi diventano semplici. La via diretta del flusso d'informazioni, con successive depola-

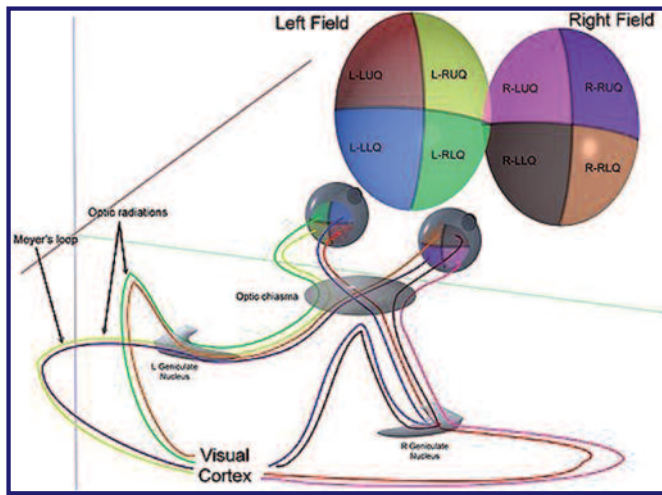


Fig. 2 - Prospetto delle vie ottiche

rizzazione di membrana, interessa non solo le sinapsi tra fotorecettori - bipolari - gangliari, ma anche altre vie di connessione cellulare. L'aminoacido glutammico, precursore dell'acido gamma-amminobutirrico, GABA, principale neurotrasmettitore nei mammiferi, è rilasciato nella depolarizzazione dei fotorecettori maggiormente in condizione di buio. Anche nell'oscurità più completa le cellule gangliari presentano una scarica elettrica spontanea, con la percezione di grigio piuttosto che di buio totale. Hering chiamò questa sensazione di grigio "Eigengrau", ipotizzando un'attività basale delle gangliari in assenza di stimoli luminosi. Questa scarica al buio o "dark discharge" rappresenta la frequenza portante di tutto il sistema retino-assonale; gli stimoli luminosi possono aumentarne o diminuirne l'entità, comportandosi come una specie di reostato. Le cellule bipolari, d'altra parte, stabiliscono connessioni con altre linee di cellule, probabilmente per migliorare l'integrazione e la coordinazione dei segnali e, come le gangliari, possono essere funzionalmente distinte in Cellule Off e On. I nuclei di tutti gli interneuroni retinici, bipolari amacrine e orizzontali sono collocati nello strato nucleare interno insieme ai nuclei delle cellule di Muller, finora note per la loro funzione strutturale. Queste cellule stanno acquistando sempre più importanza funzionale e, secondo recenti ricerche effettuate nel Technion Institute of Technology di Haifa, Israele, sembrano ampiamente coinvolte nel trasporto e nella direzionalità dei segnali luminosi intraretinici. Una più ampia comunicazione tra linee cellulari, non solo tra fotorecettore - bipolare - gangliare è, quindi, più che giustificata, anche da un punto di vista strettamente anatomico. Le fibre ottiche, emanazioni assionali delle gangliari verso l'encefalo, sono circa un milione; per il fenomeno della "convergenza neurale" i fotorecettori retinici (130 milioni circa) convergono sulle gangliari (1 milione circa) e i loro assoni arrivano alle cellule del corpo genicolato laterale (570 mila circa).

Il fenomeno inverso avviene verso l'area corticale calcarina, con la "divergenza neurale", per l'ampliamento del reclutamento cellulare e il coinvolgimento finale di molti milioni di cellule nervose (538 milioni circa; un rapporto di ± 1 a 1000 rispetto alle cellule genicolate e di ± 1 a 5 per i fotorecettori retinici) (Fig. 2). Nella malattia glaucomatosa le possibili correlazioni tra struttura e funzione sono state a lungo studiate e discusse; una loro 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:

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

L'indagine strutturale delle fibre e del nervo ottico si avvaleva, inizialmente, solo della fotografia. Dal 1990 sono arrivate nuove tecnologie come la Polarimetria a Scansione Laser con il GDx Zeiss, l'Oftalmoscopia Confocale a Scansione Laser con l'HRT Heidelberg Engineering e la Tomografia a Coerenza Ottica con l'OCT3 Stratus Zeiss e ora con gli strumenti OCT Spectral Domain. Considerando quanto affermato dal WGA e per larga e condivisa esperienza clinica, brevemente diremo dei più comuni esami strumentali sulle fibre ottiche, non soffermandoci sull'imaging e l'analisi della papilla ottica.

SEMEIOTICA STRUMENTALE

La fotografia

L'esame delle fibre ottiche è eseguito solitamente con lampada a fessura e lente da +78/90 D, utilizzando luce blu-verde a 495 nm perché riflessa dallo strato delle fibre e assorbita dall'EPR, a causa del pigmento melaninico. W. F. Hoyt, L. Frisén e N. Newman nel 1973 pubblicarono su IOVS (Investigative Ophthalmology & Visual Science) un dettagliato articolo sull'esame delle fibre ottiche con fundus camera e luce Red-Free, al fine di identificare preventivamente i difetti in corso di glaucoma. Gli studi di H. Quigley, in particolar modo, evidenziarono che i difetti delle fibre ottiche possono precedere di anni i danni rilevabili con il campo visivo. Da allora la competizione tra la semeiotica funzionale e quella strutturale nel glaucoma continua, con alterne evidenze scientifiche. La fisiologica disposizione dello strato delle fibre lungo i bordi della papilla ottica determina, com'è noto, spessori maggiori nell'area peri-papillare nei poli inferiore e superiore, decre-

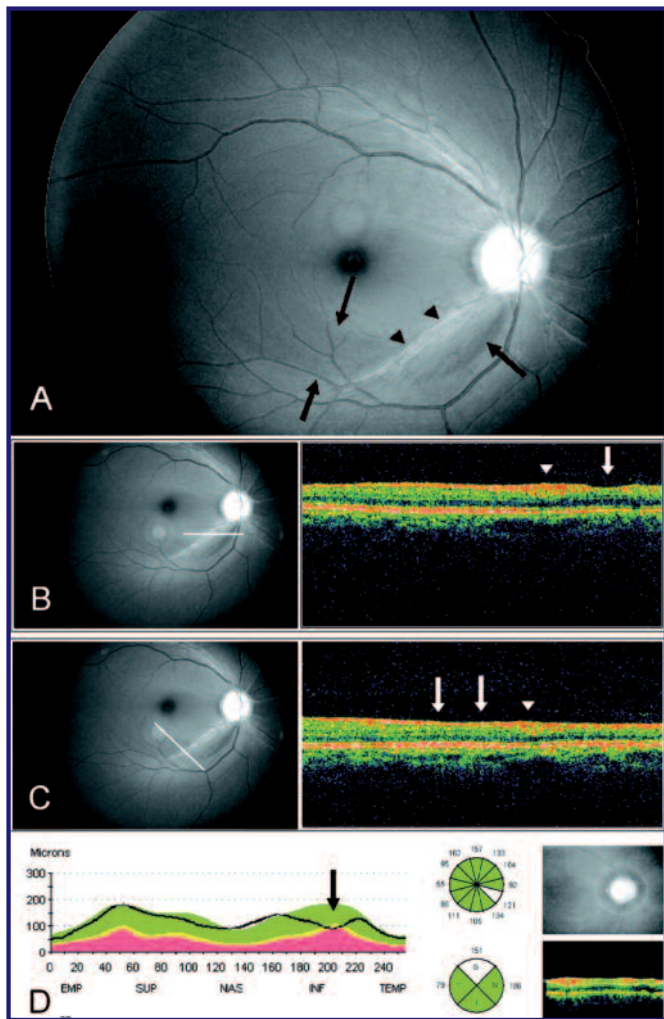


Fig. 3 - Foto Retinica Red Free del RNFL confrontata con esame OCT sulle fibre. Si vede il difetto infero-temporale arcuato del RNFL corrispondente all'incisura all'OCT.

scendo nasalmente e temporalmente (ISNT); lo strato delle fibre ottiche è universalmente indicato con l'acronimo RNFL (Retinal Nerve Fiber Layer). Le strumentazioni che utilizzano luce laser o che sfruttano la tomografia tracciano un andamento a doppia gobba del RNFL lungo la circonferenza del disco ottico. I Report di stampa dei vari strumenti utilizzano colori che vanno dal verde al rosso, con percentuali crescenti di deviazione standard dalla normalità, indicando, per gradi angolari, gli spessori del RNFL nei singoli settori peri-papillari. La fotografia con luce blue (o cobalto a 495 nm), prima delle strumentazioni Hi-Tech, ha ben evidenziato i difetti delle fibre ottiche in corso di glaucoma. Questi possono assumere forma a cuneo o a fessura, di colorito scuro rispetto all'immagine complessivamente riflettente e traslucida dello strato delle restanti fibre, con apice rivolto verso la papilla, oppure apparire, nei casi più avanzati, con aspetto diffusamente scuro, omogeneamente diffuso, per scomparsa del normale pattern argenteo delle fibre ottiche. L'aspetto fisiologico

del RNFL si manifesta, infatti, con una caratteristica striatura finemente opaca, a riflessi superficiali traslucidi, con espansione a ventaglio lungo le arcate vascolari temporali superiore e inferiore, a inizio dal bordo papillare (Fig. 3). I vasi emergenti dal bordo papillare sono normalmente immersi nello spessore delle fibre; un loro eventuale denudamento è conseguenza di una perdita degli assoni gangliari, comune nel glaucoma in fase avanzato. Sempre Quigley, in uno studio del 1986, ha dimostrato che la tecnica fotografica con luce blue riusciva a rilevare una diminuzione dell'uno per cento (1%) dell'intero contingente delle fibre nei primati; la perdita doveva essere comunque di almeno 12500 assoni. Con l'uso dei modelli digitali fotografici è stato possibile superare le difficoltà delle pellicole ad alta risoluzione, inizialmente usate per documentare l'imaging retinico del RNFL. Uno studio retrospettivo di paragone e confronto tra la tecnica fotografica e le nuove indagini Hi-Tech sulla sensibilità nel rilevare le prime perdite assionali gangliari non è stato ancora portato a termine, almeno su grandi numeri. L'avanzare della tecnologia Hi-Tech, con maggiori dati e informazioni, non ha per ora sminuito l'importanza della fotografia a luce blue nel follow-up del glaucoma; se adeguatamente eseguita, può mostrare, in modo economico e, a volte clinicamente clamoroso, deficit assionali con un valore d'imaging essenziale e altrettanto efficace delle indagini Hi-Tech. E' opportuno, quindi, continuare ad associarla ai vari Report dei nuovi strumenti, rimanendo un esame valido e attuale per la prognosi e per una migliore e più reale conferma dei danni glaucomatosi. La stereo-fotografia della papilla ottica, d'altronde, continua ad essere ritenuta il Gold Standard per la valutazione del danno strutturale nel glaucoma, come affermano sia il "Documento di Consenso Italiano per la diagnosi precoce e riduzione della progressione nel Glaucoma ad angolo aperto", sia il già citato Documento del WGA.

GDx

Il GDx (Glaucoma Diagnosis; Laser Diagnostic Technologies, Inc, San Diego, California) permette un'analisi morfometrica riproducibile dello spessore delle fibre, RNFL, con l'uso di una luce laser polarizzata (780 nm di frequenza), emessa su assi ortogonali a 180°. In realtà lo strumento misura il ritardo che il fascio laser subisce nell'attraversare strutture birifrangenti con un'organizzazione sub-microscopica intracellulare a strati paralleli, come i microtubuli delle fibre nervose. Il ritardo è proporzionale allo spessore delle strutture che il raggio laser attraversa e al loro orientamento microscopico; la "retardation", proporzionale allo spessore del RNFL, fornisce una valutazione indiretta della loro funzionalità. Più sottile è lo strato RNFL, più celere è il ritorno del fascio polarizzato e più

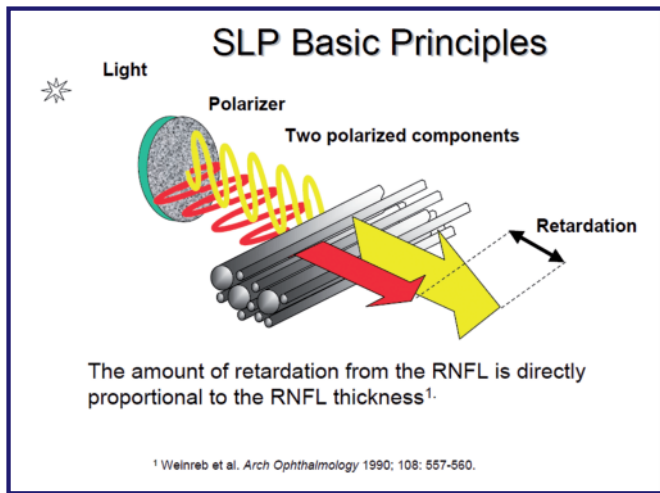


Fig. 4 - Schema della "retardation" delle componenti della luce polarizzata al passaggio delle fibre ottiche, direttamente proporzionale al loro spessore

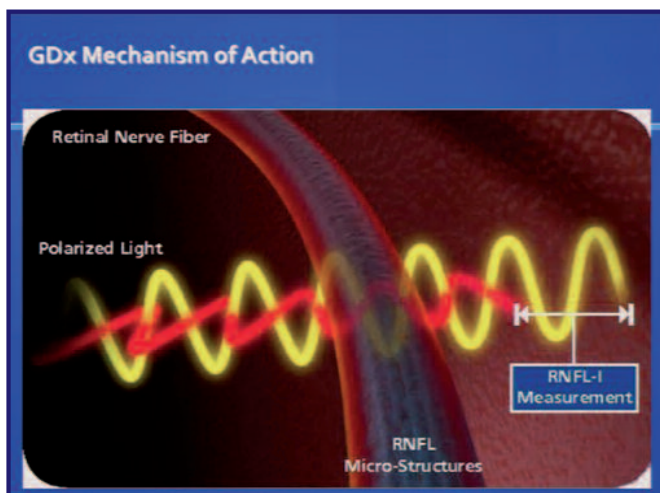


Fig. 5 - Schema della luce polarizzata nel GDx attraverso i microtubuli delle fibre ottiche

elevato è il danno degli assoni delle cellule gangliari. La luce, per la teoria ondulatoria, è costituita da onde elettromagnetiche che vibrano in tutte le direzioni lungo una linea di propagazione; in natura la luce non è polarizzata. Se le onde elettromagnetiche incontrano un filtro polarizzatore (prisma di Nicol con cristalli di calcite o particolari filtri Polaroid) vengono tutte assorbite tranne quelle che vibrano nello stesso piano del filtro polarizzatore che attraversano; ne fuoriesce una luce che vibra su un solo piano lineare (Fig. 4). La necessità di usare una luce polarizzata è dovuta al fatto che le fibre ottiche sono anisotrope, con un indice di rifrazione che varia secondo la direzione della luce. La birifrangenza, del resto, è un fenomeno fisico proprio dei materiali che scompongono la luce diffusa in due raggi polarizzati ortogonali tra loro; una struttura biologica, per essere birifrangente, deve essere anisotropa, cambiando le sue caratteristiche fisiche nella

direzione longitudinale e trasversale. Le fibre ottiche non sono le uniche strutture oculari a essere birifrangenti. La luce prima di arrivare sulle fibre ottiche attraversa la cornea, il cristallino e colpisce la retina con le fibre di Henle, strutture altrettanto birifrangenti. Questa diffusa birifrangenza oculare produce notevole interferenza con quella delle fibre ottiche alterando la "retardation" del segnale, con errori nel rilievo finale da parte dello strumento. L'ultima versione del GDx, GDxPRO, possiede un compensatore corneale, ECC (Enhanced Corneal Compensation) migliorato rispetto al precedente VCC (Variable Corneal Compensation), in modo da offrire dati più selettivi sulla birifrangenza delle fibre ottiche, scervi da sovrapposizioni dovute ad altre strutture oculari, ed evitare, per quanto possibile la comparsa di aspetti atipici di birifrangenza, frequenti nei casi di ridotto rapporto segnale/rumore. La luce polarizzata attraversa lo strato RNFL fornendo una mappa di struttura in falsi colori su oltre 32000 punti, in base alla "retardation" tra la luce che attraversa parallelamente lo strato RNFL, fase lenta di polarizzazione, e quella che lo attraversa perpendicolarmente, fase veloce di polarizzazione. La misura dello Shift tra le due fasi definisce, con elaborazione algoritmica proprietaria e confrontato con un database normativo in dieci centri internazionali, l'integrità del RNFL (Fig. 5).

Centinaia di studi scientifici hanno ampiamente dimostrato la validità del contributo del GDxPRO nella diagnosi precoce del danno glaucomatoso e l'ECC ottimizza ulteriormente le performance della versione precedente. Medeiros e altri autori (IOVIS 2007) hanno stabilito su 196 occhi che per la determinazione dello spessore TSNIT delle fibre (Temporale-Superiore-Nasale-Inferiore-Temporale) lo strumento si attesta allo 0.93 della curva ROC. Il Printout più rappresentativo del GDxPRO è il Nerve Fiber Analysis con sei mappe, tre grafici e una tabella di parametri per i due occhi in esame (Fig. 6). Divisi in due colonne, a destra e sinistra per i rispettivi occhi, le tre mappe in sequenza dall'alto in basso rappresentano:

- Nervi ottici e retina circumpapillare (Fundus Image);*
- Mappe dello spessore del RNFL (Nerve Fiber Thickness Map);*
- Mappe di deviazione del RNFL con il database normativo su 540 occhi (Deviation Map).*

I tre grafici disposti inferiormente confrontano lo spessore del RNFL dei due occhi attorno al bordo papillare, in modo separato e sovrapposto. Questi grafici visualizzano l'andamento degli spessori delle fibre intorno alla papilla. La tabella dei parametri clinici, posta centralmente al Printout di stampa, TSNIT Parameters Table, identifica, in modo numerico, i valori degli spessori delle fibre ottiche visti in grafico, utilizzando colori dal bianco ($p \geq 5\%$) al rosso ($p \leq 0.5\%$) in modo da evidenziare al massimo gli

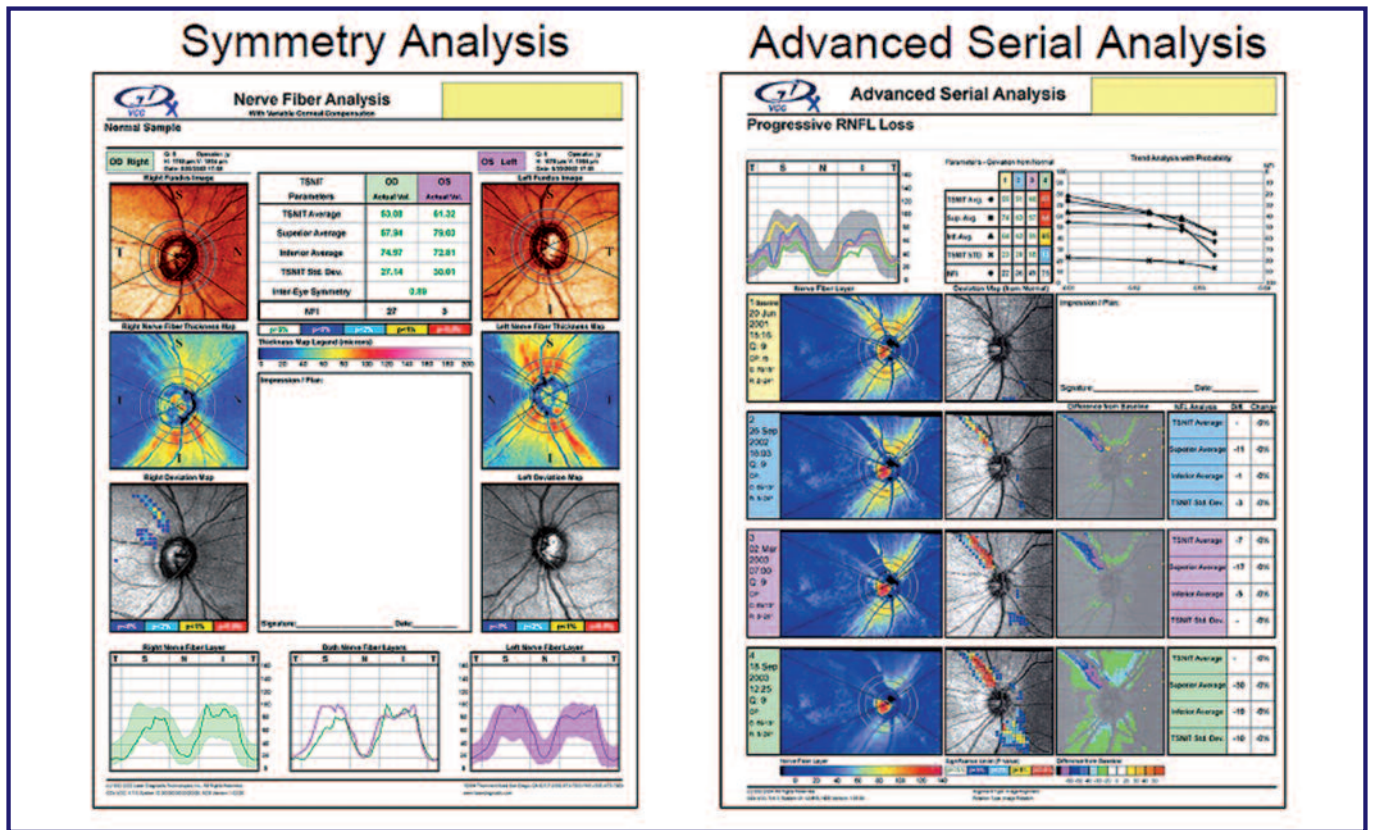


Fig. 6 - Printout del GDx con l'analisi simmetrica delle papille, delle fibre ottiche e delle variazioni progressive nel tempo degli spessori del RNFL

spessori patologici in tutti i settori topografici dell'area peri-papillare.

Alla fine della tabella è posto il Nerve Fiber Indicator, NFI, parametro calcolato dal software dello strumento, utilizzando una rete neurale calibrata per distinguere le aree peri-papillari patologiche dalle normali. Secondo Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Mohammadi K e Weinreb RN è il parametro più sensibile nella discriminazione tra occhi normali e glaucomatosi. Inoltre, sempre per gli stessi autori, l'indagine GDx rispetto alla fotografia Red-Free è risultata maggiormente predittiva nel distinguere i soggetti sani dai glaucomatosi. Il NFI è espresso con valori che vanno da 0 a 100; l'aumento del valore numerico rende più probabile il danno glaucomatoso. Valori fino a 30 indicano uno stato di normalità, da 31 a 50 un sospetto glaucoma, da 51 a 100 sicuramente un glaucoma. Un secondo Printout permette di seguire i pazienti nel tempo, Advanced Serial Analysis, evidenziare il danno, Progressive RNFL Loss, mettendo in serie i grafici della progressione del danno con colori distinti secondo le date degli esami, tracciando una Trend Analysis with Probability basata sul dato NFI.

Il GDxPRO è dotato, infine, del GPA, Guided Progression Analysis, software già applicato con successo sul perimetro Humphrey per seguire nel tempo le perdite del RNFL, così come avviene nei campi visivi con grafici e

algoritmi proprietari che l'operatore può scegliere. Il modello GDxPRO è, quindi, chiaramente vincente per molteplici fattori che elenco per brevità in modo nominale. In fase di acquisizione sono state migliorate:

- La messa a fuoco automatica, la vista del fondo in tempo reale, l'allineamento automatico della pupilla, la mira di bassa funzione visiva, il controllo immagine dell'iride, il Sistema Touch Screen.

In fase di analisi sono state migliorate e implementate:

- L'ECC (Enhanced Corneal Compensation), per la compensazione della birifrangenza della cornea;
- Il VCC già presente nel modello precedente, integrato ora con ECC;
- Il GPA (Guided Progression Analysis), per identificare nel tempo le perdite di fibre dal punto di vista statistico.

HRT

L'HRT (Heidelberg Retina Tomograph, Heidelberg Engineering Germany) giunto alla terza versione, HRT III, è un oftalmoscopio confocale a scansione laser che utilizza una luce a lunghezza d'onda di 670 nm (Fig. n° 8).

L'Oftalmoscopio Confocale a Scansione Laser, CSLO, disponibile dal 1988 come prototipo e messo in commercio nel 1992, è frutto degli studi iniziati a Heidelberg negli anni Ottanta da R. Webb a Boston e da J. F. Bille. Utilizza

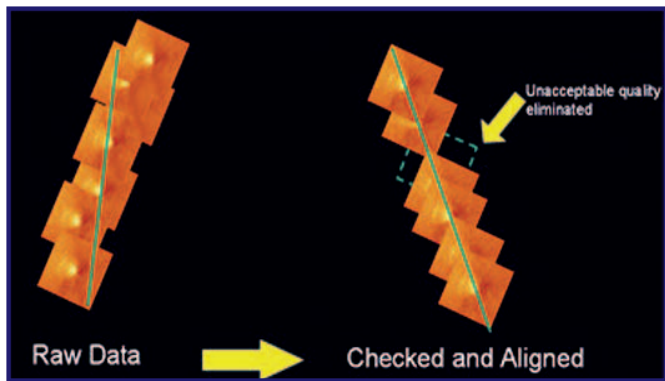


Fig. 7a - Formazione dell'immagine dei singoli strati all'HRT III

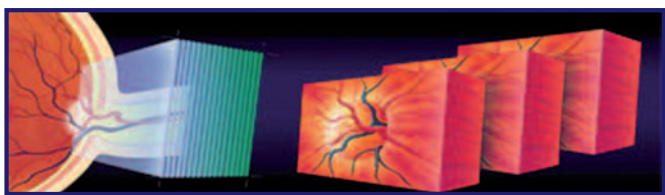


Fig. 7b - Formazione dell'immagine tridimensionale della papilla ottica assemblando le singole immagini all'HRT III

ottiche confocali per ottenere misure in profondità della retina procedendo per piani focali consecutivi, in modo da fornire mappe topografiche complete, dalla lamina cribrosa alla superficie interna della retina.

Oltre a misurare lo spessore delle fibre ottiche peripapillari analizza tridimensionalmente la testa del nervo ottico, fornendo informazioni dettagliate sulla topografia del disco ottico.

È uno strumento molto collaudato, essenziale per la rilevazione e la gestione del glaucoma, soprattutto per aiutare l'identificazione di lesioni pre-perimetriche e la progressione della malattia. Linda Zangwill e Robert Weinreb hanno dimostrato, analizzando 438 pazienti (865 occhi) con uno studio prospettico e multicentrico, che l'indagine di Moorfields MRA con HRT III è molto predittiva nell'individuare i futuri deficit campimetrici. Infatti, partendo dall'ampio studio sul trattamento dell'ipertensione oculare (OHTS), hanno dimostrato che l'analisi morfometrica sul disco ottico può rilevare la conversione in glaucoma nel 55% dei casi prima dell'insorgere di perdite rilevabili della funzione visiva riconoscendo, anzitempo, quei difetti delle fibre nei settori supero-temporali che si convertiranno in altrettanti deficit perimetrici, confermati a distanza di 5 anni di follow-up nel 40% dei casi. Altrettanto impressionante è che il 93% di tutti i casi segnalati come normali dall'HRT, rispetto al suo database normativo, è rimasto tale durante tutto il periodo d'osservazione.

Il CSLO di ultima generazione, l'Heidelberg Retina To-

mografo HRT III, più compatto e maneggevole rispetto alle versioni precedenti, impiega la stessa tecnologia di acquisizione delle immagini e software degli originali tomografi Heidelberg HRT I e II. Le modifiche fondamentali consistono soprattutto nel miglioramento della Moorfields Regression Analysis (MRA). Quest'algoritmo stima la rima neuro-retinica globale suddividendola in sei settori, e la paragona al database in dotazione dello strumento. La MRA è stata introdotta da oltre 10 anni e rappresenta una formula di regressione con capacità diagnostiche tra l'80-90% secondo vari studi, migliore di altri parametri morfologici presi singolarmente. Il nuovo software dell'HRT III utilizza, inoltre, un'analisi automatica per la valutazione del danno glaucomatoso, il Glaucoma Probability Score (GPS), indice di probabilità di glaucoma, calcolato sulla profondità e pendenza dell'escavazione papillare, con riferimento agli assi verticale e orizzontale. L'indice può assumere valori tra 0 e 100 (normale tra 0-28; sospetto tra 28-64; alterato tra 64-100). Utilizzando la tecnica della Machine Learning, una delle aree fondamentali dell'intelligenza artificiale, attraverso la costruzione di algoritmi, il software dell'HRT III riesce ad apprendere e riconoscere automaticamente modelli d'indagine complessi, prendere decisioni sulla base dell'archivio dei tre gruppi etnici in memoria, fornire indizi di normalità o di patologia sulle scansioni eseguite. In quest'ultima versione la "contour line" può essere tracciata con una certa indipendenza dall'operatore su base di modelli tridimensionali; il GPS, che costituisce il suo punto di forza, utilizza questa possibilità. Tuttavia la contour line resta ancora un punto debole di questo strumento. Lo strumento esegue tre serie di 32 scansioni retiniche in 24 millisecondi, più veloce delle scansioni oculari involontarie (150 millisecondi), ogni scansione è composta di 384x384 pixel per un totale di 147.456 punti su 15° x 15° di superficie, con una risoluzione ottica di 10 µm in trasversale, 62 µm in longitudinale e una risoluzione digitale di 10 µm/pixel (trasversale).

Un software proprietario, TruTrak, allinea le scansioni in pile d'immagini singole, esaminate per qualità, scartate se al di fuori di standard fissati dal software (Fig. 7a e 7b). L'HRT III da poco tempo è proposto anche come HRT & HEP, specifico per il glaucoma dove, alle performance conosciute dell'HRT III, si sommano le qualità del nuovo perimetro HEP, Heidelberg Edge Perimeter, così da permettere un'indagine completa a 360 gradi sul glaucoma. I nuovi Report di stampa dell'HRT & HEP indagano insieme le due facce della malattia glaucomatosa, la struttura e la funzione, integrando i dati sul nervo ottico e sullo spessore delle fibre dell'HRT III e i dati funzionali del campo visivo del perimetro HEP. L'imaging finale è molto efficace e sicuramente accattivante. A fronte di tanti meriti ci sono alcuni limiti che anche questa versione supertec-

nologica presenta:

- La papilla ottica deve avere un range tra 1,68 e 2,75 per essere ben interpretata dal software dello strumento;
- Le performance diagnostiche possono essere influenzate dallo stadio della malattia;
- Il GPS ha una scarsa riproducibilità nei valori borderline tra 30 e 78, i più frequenti tra i pazienti sospetti, risultando meno attendibile del previsto;
- Alcuni studi multicentrici (Oddone, Centofanti, Iester et al.) hanno trovato un'accuratezza moderata degli algoritmi dell'HRT III ed evidenziato un'elevata sensibilità e bassa specificità del GPS.

Probabilmente è presto per dare un giudizio definitivo. L'HRT III resta un potente ausilio nella diagnosi e nel follow-up del malato glaucomatoso. I suoi software, in continua evoluzione, permettono certamente un'analisi morfologica molto ampia e completa della malattia glaucomatosa, aggiungendo dati preziosi per la piena comprensione della malattia.

OCT

Com'è stato detto nell'articolo "L'evoluzione degli OCT", n° 3 - anno 2010 di questa Rivista, la tomografia ottica a radiazione coerente ha positivamente sconvolto il campo dell'oftalmologia mondiale. Il primo strumento OCT1 della ditta Zeiss è del 1995. Rivolto inizialmente all'indagine retinica, la tomografia si è dimostrata altrettanto valida nello studio della papilla ottica e del RNFL.

Il software dello Stratus, ancora in produzione, già offre un'indagine accurata sulla papilla ottica, rilevando i dati anatomici bidimensionali della papilla e lo spessore del RNFL a 3,4 mm dal bordo del disco ottico. Inoltre è capace di determinare gli spessori decrescenti delle fibre ottiche da 2,9 mm a 6,8 mm dal bordo papillare, permettendo di valutare, in modo panoramico, gli spessori delle fibre a distanza, anticipando, per un certo verso, le recenti e più sofisticate indagini GCC di alcuni Spectral, come l'RTVue e il Cirrus Zeiss nella versione 6.0. Con l'introduzione degli Spectral Domain è stato possibile acquisire immagini più rapidamente e con maggiore risoluzione. Attraverso l'utilizzo della trasformata di Fourier si è passati da 400 misurazioni assiali al secondo, con risoluzione di 10-15 micron del Time Domain, a 25/50000 misurazioni assiali al secondo, con risoluzione di 3-6 micron degli Spectral Domain. Numerosi studi hanno ampiamente dimostrato che gli Spectral Domain OCT sono riproducibili sia in occhi sani che glaucomatosi. Una problematica che sta emergendo, con l'uscita sul mercato di tanti modelli di OCT, è la confrontabilità dei dati, l'agreement tra gli OCT. La concordanza nelle misurazioni eseguite da strumenti diversi sullo stesso paziente è un fatto clinicamente rilevante ai fini diagnostici e prognostici. Stratus e Cirrus

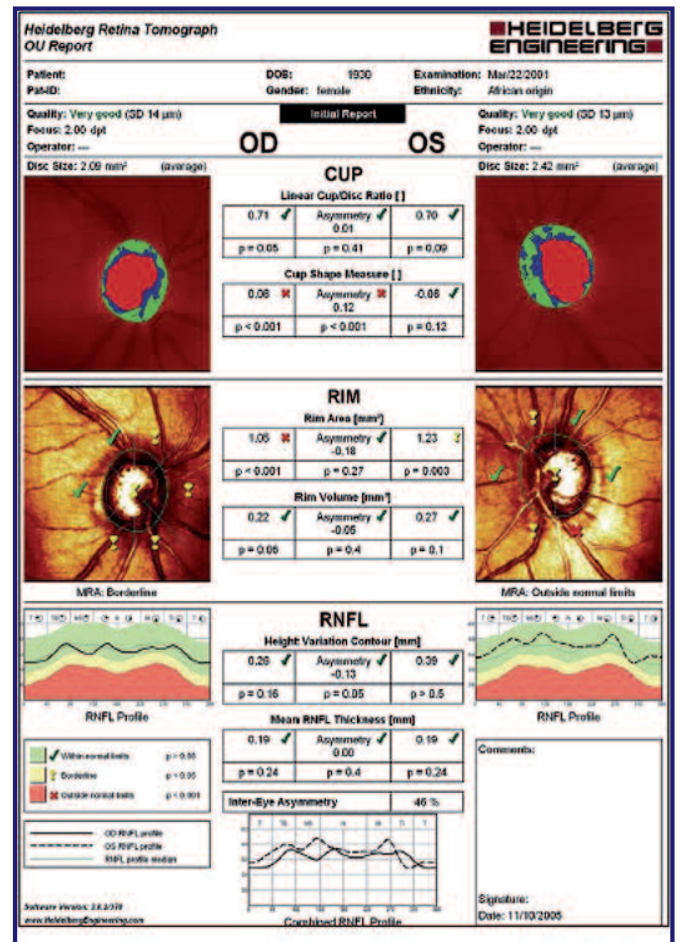


Fig. 8 - HRT III "OU Report" con i risultati del cambiamento dell'analisi topografica (in alto) e la regressione Moorfields Analysis (al centro). Misure dello spessore RNFL e dell'asimmetria tra gli occhi sono fornite nella sezione inferiore della stampa.

della Zeiss mostrano una correlazione più che accettabile, così come Stratus e RTVue di Optovue. Confronti tra tutti gli OCT non sono ancora disponibili, anche se lavori in questo senso sono stati già intrapresi per lo spessore retinico (L. Piero Comunicazione SOI 2011); generalmente il termine di paragone è ancora lo Stratus. La capacità degli OCT nel riconoscere pazienti malati è, in genere, maggiore in presenza di danni medio-elevati, meno efficiente con danni lievi, nei pazienti cosiddetti pre-perimetrici e nel discriminare i vari stadi di malattia.

I printout di stampa degli Spectral, nell'indagine sul nervo ottico e sul RNFL, evidenziano in modo originale i dati anatomici dell'indagine tomografica. L'OCT RTVue ha proposto per primo, in modo originale, l'indagine dello spessore GCC nella regione maculare (con oltre il 50% delle cellule gangliari retiniche) dove, più attendibilmente e precocemente una loro diminuzione può essere individuata e rilevata da misurazioni strumentali nei danni glaucomatosi precoci.

L'Optovue ha sviluppato, infatti, già da qualche tempo

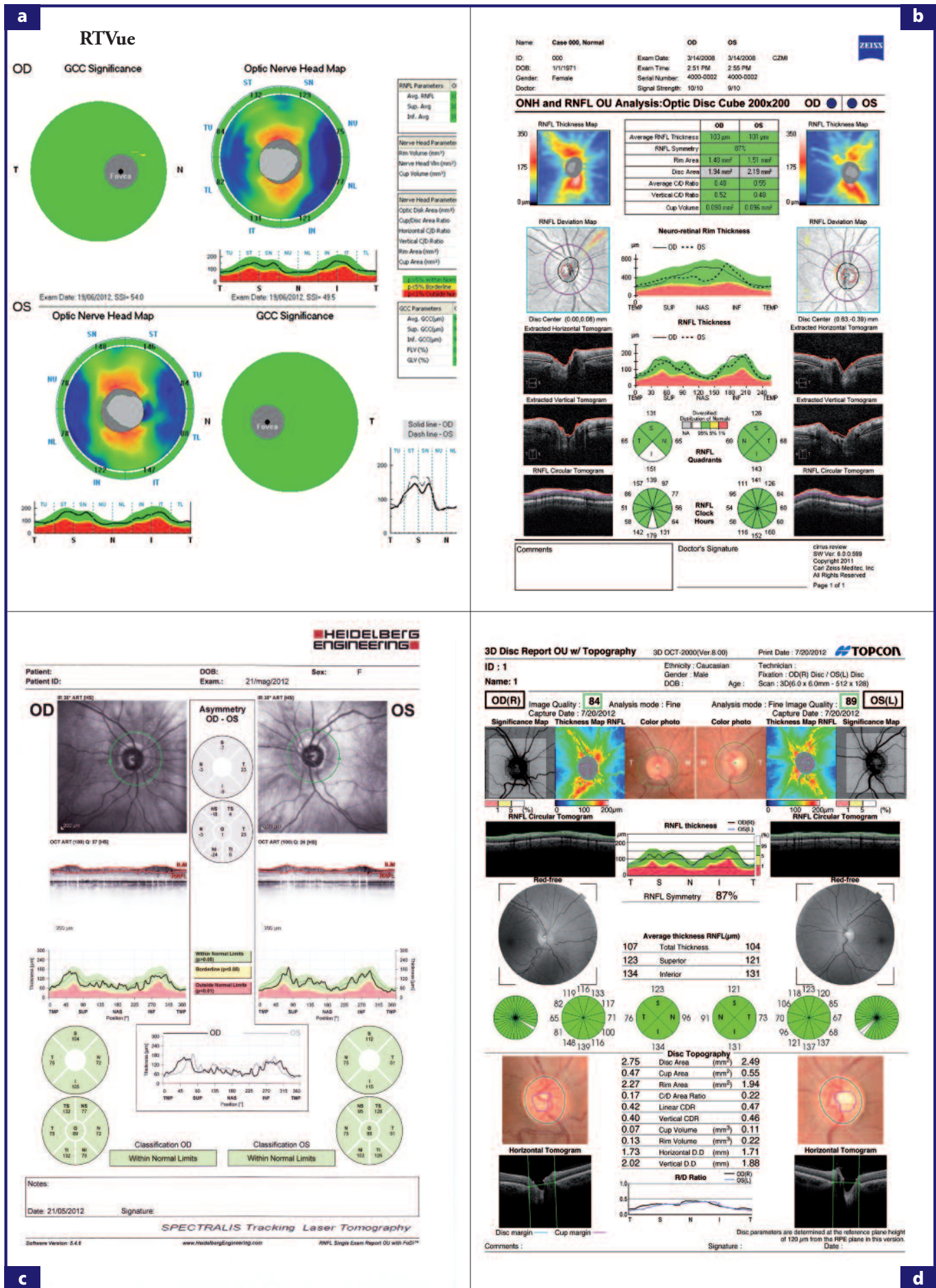


Fig. 9 - Printouts glaucoma di (a) RTVue, (b) Cirrus HD-OCT, (c) Spectralis OCT e (d) Topcon OCT 2000

l'indagine dello strato GCC, somma delle fibre nervose assonali (NFL), dei nuclei delle cellule gangliari (GCL) e dello strato plessiforme interno (IPL), quest'ultimo costituito dai dendriti delle gangliari in sinapsi con le bipolari. Larry Alexander e Michael Sinai, in studi aziendali (Optovue), affermano che nel glaucoma variazioni di spessore del complesso GCC precedono quelle del RNFL. Affidandosi a un esteso database normativo formato da 1000 occhi sani di varia nazionalità, 600 statunitensi e con una gamma di età tra 18 e 82 anni, RTVue utilizza colori caldi, hot colors, (Yellow & Red) per le regioni retiniche più spesse e colori freddi, cooler colors, (Blue & Green) per le regioni più sottili.

La visione d'insieme del Glaucoma mette insieme tre Printout, l'Optic Nerve Head (ONH) Report, il Ganglion Cell Complex (GCC) Report e il Combined ONH & GCC Report, con indici statistici di deviazione standard, in modo efficace ma, forse, non immediatamente intuitivo rispetto ai Report degli altri OCT, Stratus e Spectral. Altri studi saranno necessari per validare l'importanza della variazione spessore GCC nel paziente iperteso e/o glaucomatoso; il fatto che anche altre case stiano seguendo questa stessa strada fa pensare che è quella giusta. Una nuova e inedita versione del RTVue sta per essere messa in commercio, RTVue XR, con 70000 A/Scan al secondo. Sicuramente ci darà nuove emozioni iconografiche e utili dettagli strutturali e funzionali.

Il Cirrus indaga in modo tridimensionale le fibre ottiche con un cubo di 6 x 6 millimetri estraendo 256 scansioni A di 30 micrometri di pixel lungo il percorso del cerchio che corre parallelo al bordo del disco ottico, raffigurando i dati in una mappa di falsi colori dello spessore del RNLF; i colori caldi indicano, come sempre, maggiori spessori delle fibre, i freddi spessori minori. Al contrario, nel tracciato a doppia gobba delle fibre, la linea nera dello spessore RNFL, per essere normale, deve restare sempre inscritta nella banda verde; e questo vale per tutti i sistemi OCT, nella rappresentazione del RNFL/TSNIT, intorno al disco ottico.

Nell'ultimo Release 6.0 del Cirrus l'analisi del complesso delle cellule gangliari, Ganglion Cell Complex (Ganglion Cell Layer + Inner Plexiform Layer, GCL+IPL) è posta con particolare cura iconografica nel Printout di stampa. Il database comprende 282 soggetti normali di età superiore a 18 anni, con un errore rifrattivo tra +8 D e -12 D. La misura dello spessore del GCC viene ottenuta in un cubo di 6 mm x 6 mm su due anelli ellittici centrati sulla fovea di 0.5 mm e 2,0 mm rispettivamente. Questa regione retinica sembra meno soggetta a variazioni interindividuali rispetto alla regione peri-papillare dove si misura lo spessore del RNFL e ciò garantirebbe, nei confronti dello spessore del RNFL, risultati migliori e più attendibili,

con predittività significativamente maggiori. Questi primi dati sono naturalmente da confermare su grandi numeri e da valutare nel tempo per un completo valore scientifico. Il programma GPA del Cirrus, inoltre, consente di seguire il decorso della malattia con la possibilità di vedere, in un unico Report, il campo visivo dell'Humphry integrato ai dati strutturali con un sicuro effetto empatico. L'OCT Spectralis Heidelberg propone un Printout con lo spessore del RNFL per i due occhi separatamente in 6 settori peripapillari in modo semplice ed efficace, senza ancora la completezza statistica del Cirrus e di RTVue. Il sicuro sviluppo dei software glaucoma riserverà, in futuro, anche per Spectralis, novità d'integrazione statistica nei Printout di stampa, alla stessa stregua dell'indagine retinica, eseguita del resto mirabilmente. L'OCT Topcon 2000 offre, infine, una stampa molto dettagliata sul disco ottico e sulle fibre, iconograficamente accattivante anche dal punto di vista cromatico, completa in ogni parametro utile per quantificare variazioni rispetto al database normativo in memoria. Si attende a breve una nuova versione OCT Topcon con tecnologia **Swept Source**, DRI OCT-1, (Deep Range Imaging OCT-1) fino a 100000 A Scan al secondo, che rivoluzionerà ancora una volta il mondo degli OCT, nuova tecnologia tutta da scoprire, studiare e verificare.

Considerazioni Finali

La tecnologia Hi-Tech sicuramente avrà sempre più spazio nella diagnosi e prognosi delle patologie oculari, in special modo nel glaucoma. Negli ultimi anni la tomografia a radiazione coerente è stata utilizzata in altri settori diagnostici, come in cardiologia e neurologia. Nelle malattie sistemiche demielinizzanti e nell'Alzheimer si stanno trovando interessanti correlazioni tra lo spessore del RNFL e della macula e lo stadio di queste patologie, mentre in cardiologia la tomografia a coerenza ottica è utilizzata nel fine studio delle pareti arteriose delle coronarie, aprendo nuovi orizzonti di ricerca. L'ulteriore sviluppo di queste tecnologie e la loro applicazione in campi diversi della patologia umana renderà maggiormente accurate e precise le informazioni strutturali delle sezioni di tessuto esaminate, offrendo preziose informazioni, assimilabili sempre più ad un esame istologico in vivo. Nel glaucoma l'indagine delle fibre e della papilla ottica avvicinerà gli aspetti strutturali e funzionali, in un mix d'imaging più completo e variegato. L'alto costo industriale e di distribuzione rende non sempre fruibile, su larga scala, le strumentazioni innovative prodotte. La speranza è che l'aumentata esigenza di diagnosi precoce, essenziale per efficaci terapie e per ridurre i costi sociali delle patologie invalidanti come il glaucoma, renda, quasi inevitabilmente, questi strumenti Hi-Tech di più larga diffusione e a costi minori, con beneficio della salute di tutti. ■

BIBLIOGRAFIA

- 1 Blumenthal EZ, Williams JM, Weinreb RN, Girkin CA, Berry CC, Zangwill LM. Reproducibility of nerve fiber layer thickness measurements by use of optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2000;107(12):2278–2282.
- 2 Schuman JS. Spectral domain optical coherence tomography for glaucoma (an AOS thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc* 2008;106:426–458.
- 3 Budenz DL, Chang RT, Huang X, Knighton RW, Tielsch JM. Reproducibility of retinal nerve fiber thickness measurements using the stratus OCT in normal and glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(7):2440–2443.
- 5 Budenz DL, Fredette MJ, Feuer WJ, Anderson DR. Reproducibility of peripapillary retinal nerve fiber thickness measurements with stratus OCT in glaucomatous eyes. *Ophthalmology* 2008;115(4):661–666 e4.
- 6 Chen TC, Zeng A, Sun W, Mujat M, de Boer JF. Spectral domain optical coherence tomography and glaucoma. *Int Ophthalmol Clin* 2008;48(4):29–45.
- 7 Mumcuoglu T, Wollstein G, Wojtkowski M, et al. Improved visualization of glaucomatous retinal damage using high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2008;115(5):782–789 e2.
- 8 Vizzeri G, Weinreb RN, Gonzalez-Garcia AO, et al. Agreement between spectral-domain and time-domain OCT for measuring RNFL thickness. *Br J Ophthalmol* 2009;93(6):775–781. VOL. 150,
- 9 Townsend KA, Wollstein G, Schuman JS. Imaging of the retinal nerve fibre layer for glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2009;93(2):139–143.
- 10 Vizzeri G, Balasubramanian M, Bowd C, Weinreb RN, Medeiros FA, Zangwill LM. Spectral domain-optical coherence tomography to detect localized retinal nerve fiber layer defects in glaucomatous eyes. *Opt Express* 2009;17(5):4004–4018.
- 11 Bland JM. Comparing within-subject variances in a study to compare two methods of measurement. Available at: <http://www-users.york.ac.uk/~mb55/meas/compsd.htm>. Accessed: May 18, 2010.
- 12 Gonzalez-Garcia AO, Vizzeri G, Bowd C, Medeiros FA, Zangwill LM, Weinreb RN. Reproducibility of RTVue retinal nerve fiber layer thickness and optic disc measurements and agreement with Stratus optical coherence tomography measurements. *Am J Ophthalmol* 2009;147(6):1067–1074, 1074 e1.
- 13 Hood DC, Raza AS, Kay KY, et al. A comparison of retinal nerve fiber layer (RNFL) thickness obtained with frequency and time domain optical coherence tomography (OCT). *Opt Express* 2009;17(5):3997–4003.
- 14 Kim JS, Ishikawa H, Sung KR, et al. Retinal nerve fibre layer thickness measurement reproducibility improved with spectral domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol* 2009;93(8):1057–1063.
- 15 Knight OJ, Chang RT, Feuer WJ, Budenz DL. Comparison of retinal nerve fiber layer measurements using time domain and spectral domain optical coherent tomography. *Ophthalmology* 2009;116(7):1271–1277.
- 16 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, 1263 e1–2.
- 17 Fayers T, Strouthidis NG, Garway-Heath DF. Monitoring glaucomatous progression using a novel Heidelberg Retina Tomograph event analysis. *Ophthalmology*. 2007;114:1973–80.[PubMed]
- 18 Chauhan BC, Hutchison DM, Artes PH, Caprioli J, Jonas JB, Leblanc RP, et al. Optic Disc Progression in Glaucoma. Comparison of Confocal Scanning Laser Tomography to Optic Disc Photographs in a Prospective Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;50:1682–91.[PubMed]
- 19 Bowd C, Balasubramanian M, Weinreb RN, Vizzeri G, Alencar LM, O’Leary N, et al. Performance of confocal scanning laser tomograph Topographic Change Analysis (TCA) for assessing glaucomatous progression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:691–701. [PMC free article][PubMed]
- 20 Medeiros FA, Alencar LM, Zangwill LM, Bowd C, Vizzeri G, Sample PA, et al. Detection of progressive retinal nerve fiber layer loss in glaucoma using scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:1675–81.[PMC free article][PubMed]
- 21 Zangwill LM, Bowd C, Medeiros FA. Optic disc imaging. In: Shaarawy TM, Sherwood MB, Medeiros FA, Crowston JG, editors. *Glaucoma, Medical Diagnosis and Therapy*. Amsterdam: Saunders Elsevier; 2009. pp. 225–38.
- 22 Sharma P, Sample PA, Zangwill LM, Schuman JS. Diagnostic tools for glaucoma detection and management. *Surv Ophthalmol*. 2008;53:S17–32. [PMC free article][PubMed]
- 23 Strouthidis NG, Garway-Heath DF. New developments in Heidelberg retina tomograph for glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19:141–8.[PubMed]
- 24 Susanna R, Medeiros FA. *Rio de Janeiro: Cultura Medica; 2006. The Optic Nerve in Glaucoma.*
- 25 Arthur SN, Aldridge AJ, De Leon-Ortega J, McGwin G, Xie A, Girkin CA. Agreement in assessing cup-to-disc ratio measurement among stereoscopic optic nerve head photographs, HRT II, and Stratus OCT. *J Glaucoma*. 2006;15:183–9.[PubMed]
- 26 Harizman N, Zelefsky JR, Ilitchev E, Tello C, Ritch R, Liebmann JM. Detection of glaucoma using operator-dependent versus operator-independent classification in the Heidelberg retinal tomograph-III. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1390–2.[PMC free article][PubMed]

segue →

BIBLIOGRAFIA

← segue

- 27 Zangwill LM, Jain S, Racette L, Ernstrom KB, Bowd C, Medeiros FA, et al. The effect of disc size and severity of disease on the diagnostic accuracy of the Heidelberg Retina Tomograph Glaucoma Probability Score. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:2653–60.[PubMed]
- 28 Medeiros FA, Alencar LM, Zangwill LM, Sample PA, Susanna R, Jr, Weinreb RN. Impact of atypical retardation patterns on detection of glaucoma progression using the GDx with variable corneal compensation. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:155–63.[PMC free article][PubMed]
- 29 Medeiros FA, Bowd C, Zangwill LM, Patel C, Weinreb RN. Detection of glaucoma using scanning laser polarimetry with enhanced corneal compensation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:3146–53.[PubMed]
- 30 Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Vessani RM, Susanna R, Jr, Weinreb RN. Evaluation of retinal nerve fiber layer, optic nerve head, and macular thickness measurements for glaucoma detection using optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2005;139:44–55.[PubMed]
- 31 Gabriele ML, Ishikawa H, Wollstein G, Bilonick RA, Townsend KA, Kagemann L, et al. Optical coherence tomography scan circle location and mean retinal nerve fiber layer measurement variability. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49:2315–21.
- 32 Wojtkowski M, Srinivasan V, Ko T, Fujimoto J, Kowalczyk A, Duker J. Ultrahigh-resolution, high-speed, Fourier domain optical coherence tomography and methods for dispersion compensation. *Opt Express.* 2004;12:2404–22.[PubMed]
- 33 Vizzeri G, Weinreb RN, Gonzalez-Garcia AO, Bowd C, Medeiros FA, Sample PA, et al. Agreement between spectral-domain and time-domain OCT for measuring RNFL thickness. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:775–81.[PubMed]
- 34 Gonzalez-Garcia AO, Vizzeri G, Bowd C, Medeiros FA, Zangwill LM, Weinreb RN. Reproducibility of RTVue retinal nerve fiber layer thickness and optic disc measurements and agreement with Stratus optical coherence tomography measurements. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:1067–74.[PubMed]
- 35 Menke MN, Dabov S, Knecht P, Sturm V. Reproducibility of retinal thickness measurements in healthy subjects using spectralis optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2009;147:467–72.[PubMed]
- 36 Forte R, Cennamo GL, Finelli ML, de Crecchio G. Comparison of time domain Stratus OCT and spectral domain SLO/OCT for assessment of macular thickness and volume. *Eye.* 2009;23:2071–8.[PubMed]
- 37 Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, Qiu Q, Liu S, Li H, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: A variability and diagnostic performance study. *Ophthalmology.* 2010;117:267–74.[PubMed]
- 38 Sehi M, Grewal DS, Sheets CW, Greenfield DS. Diagnostic ability of Fourier-domain vs time-domain optical coherence tomography for glaucoma detection. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:597–605. [PMC free article][PubMed]
- 39 Sung KR, Kim DY, Park SB, Kook MS. Comparison of retinal nerve fiber layer thickness measured by Cirrus HD and Stratus optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2009;116:1264–70.[PubMed]
- 40 Leung CK, Cheung CY, Weinreb RN, Qiu K, Liu S, Li H, et al. Evaluation of Retinal Nerve Fiber Layer Progression in Glaucoma with Optical Coherence Tomography Guided Progression Analysis (Gpa) *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:217–22.[PubMed]
- 41 Alencar LM, Zangwill LM, Weinreb RN, Bowd C, Vizzeri G, Sample PA, et al. Agreement for detecting glaucoma progression with the GDx guided progression analysis (GPA), standard automated perimetry and optic disc photography. *Ophthalmology.* 2010;117:462–70. [PMC free article][PubMed]
- 42 Kourkoutas D, Buys YM, Flanagan JG, Hatch WV, Balian C, Trope GE. Comparison of glaucoma progression evaluated with Heidelberg retina tomograph II versus optic nerve head stereophotographs. *Can J Ophthalmol.* 2007;42:82–8.[PubMed]
- 43 Vizzeri G, Weinreb RN, Martinez de la Casa JM, Alencar LM, Bowd C, Balasubramanian M, et al. Clinicians agreement in establishing glaucomatous progression using the Heidelberg retina tomograph. *Ophthalmology.* 2009;116:14–24.[PubMed]
- 44 Balasubramanian M, Bowd C, Weinreb RN, Vizzeri G, Alencar LM, Sample PA, et al. Clinical evaluation of the proper orthogonal decomposition framework for detecting glaucomatous changes in human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:264–71.[PMC free article][PubMed]
- 45 Balasubramanian M, Zabic S, Bowd C, Thompson HW, Wolenski P, Iyengar SS, et al. A framework for detecting glaucomatous progression in the optic nerve head of an eye using proper orthogonal decomposition. *IEEE Trans Inf Technol Biomed.* 2009;13:781–93. [PMC free article][PubMed]
- 46 Fortune B, Cull GA, Burgoyne CF. Relative course of retinal nerve fibre layer birefringence and thickness and retinal function changes after optic nerve transaction. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008; 49: 4444-4452.
- 47 K. Franze et al., “Müller Cells are Living Optical Fibers in the Vertebrate Retina,” *Proc. Natl. Acad. Sci.* 104, 8287 (2007). *Arch Ophthalmol.* 2004 May;122(5):698-704.
- 48 Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C, Mohammadi K, Weinreb RN Comparison of scanning laser polarimetry using variable corneal compensation and retinal nerve fiber layer photography for detection of glaucoma. *Arch Ophthalmol.* 2004 May;122(5):698-704