



Correlazione tra struttura e funzione del nervo ottico nella neuropatia ottica glaucomatosa

Tommaso Marchese, Laura Bossolesi, Marco Bordin, Marta Raimondi, Sara Lanteri,
Sara Lombardo, Alice Chandra Verticchio Vercellin, Giovanni Milano

Clinica Oculistica, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia

Correlazione tra struttura e funzione del nervo ottico nella neuropatia ottica glaucomatosa

Scopo: confrontare i dati forniti dal polarimetro a scansione laser con compensazione corneale variabile (VCC) con quello a compensazione corneale migliorata (ECC) e verificare la correlazione tra i dati strutturali forniti dal GDx con i dati funzionali dalla perimetria automatizzata standard (SAP).

Materiali e metodi: sono stati considerati 339 occhi di 182 pazienti afferenti all'ambulatorio glaucoma della Clinica Oculistica dell'Università degli Studi di Pavia. I pazienti sono stati sottoposti a visita oculistica completa, perimetria automatizzata standard (SAP) e polarimetria a scansione laser con GDx-VCC e GDx-ECC. Di ogni esame GDx si è considerato la qualità dell'immagine (Q), la tipicità della scansione (TSS), l'indice delle fibre nervose (NFI), lo spessore medio dello strato delle fibre nervose nella banda parapapillare (TSNIT average) e della sua parte superiore (TSNIT sup) e inferiore (TSNIT inf). I valori di Q, TSS e i parametri morfometrici forniti da VCC ed ECC sono stati confrontati applicando il Wilcoxon signed-rank test. La correlazione fra parametri GDx e indici perimetrici globali è stata valutata calcolando l'indice di correlazione di Pearson "r". Gli stessi test statistici sono stati poi applicati ad un più ristretto campione di 118 soggetti caratterizzati da una qualità elevata della scansione polarimetrica ($Q > 7$ e $TSS > 80$ sia con VCC che con ECC).

Risultati: ECC fornisce immagini di qualità superiore rispetto a VCC: solo 204 immagini su 339 (60%) sono di buona qualità ($Q > 7$) con VCC mentre 325 su 339 (96%) lo sono con ECC. 140 scansioni su 339 (41%) sono atipiche ($TSS < 80$) con VCC mentre con ECC sono atipiche 20 scansioni su 339 (6%). In entrambi i gruppi ECC rispetto a VCC rileva costantemente spessori dello strato delle fibre nervose (TSNIT) inferiori e NFI superiori sia nel gruppo complessivo che in quello ristretto. Nel gruppo complessivo la correlazione struttura/funzione è da povera a moderata ed è migliore per i parametri di ECC e soprattutto per NFI. Nel gruppo ristretto invece la differenza ECC/VCC si riduce in virtù di un aumento della correlazione struttura/funzione dei parametri VCC in particolare per TSNIT inferior e average di VCC.

Conclusioni: ECC è in grado di fornire immagini di qualità superiore rispetto a VCC e probabilmente è in grado di riprodurre in modo più affidabile la reale struttura di RNFL rispetto alla versione precedente (VCC). ECC evidenzia spessori di RNFL inferiori, valori di NFI superiori e una migliore correlazione con gli indici perimetrici rispetto a VCC. GDx-ECC può migliorare la precocità della diagnosi di glaucoma. Dal momento che la correlazione struttura/funzione risulta essere da povera a moderata anche con ECC, una corretta diagnosi di neuropatia ottica glaucomatosa necessita in ogni caso di una valutazione della struttura e della funzione del nervo ottico.

Correlation between structure and function of the optic nerve in the glaucomatous neuropathy

Purpose: to compare scanning laser polarimetry (GDx) with variable corneal compensation (VCC) versus enhanced corneal compensation (ECC) and to correlate GDx structural data with functional data of Standard Automated Perimetry (SAP).

Methods: 339 eyes of 182 glaucoma suspects were included and screened by the glaucoma unit of the University Eye Clinic of Pavia (Italy). Patients were submitted to complete ophthalmic examination, standard automated perimetry (SAP), scanning laser polarimetry with GDx-VCC and GDx-ECC. Quality image (Q), typical scan score (TSS), nerve fibers index (NFI), nerve fibers layer average thickness in a band around the optic nerve head (TSNIT average) and in the upper (TSNIT sup) and lower sector (TSNIT inf) provided by VCC and ECC were taken into account and compared using Wilcoxon signed-rank test. Correlation between GDx and perimetric global indexes MD, PSD was evaluated with Pearson correlation index. The same statistics tests were applied to a smaller group of 118 eyes characterized by a scanning laser polarimetry of optimal quality (Q>7 and TSS>80 both with VCC and ECC).

Results: ECC provides better quality images than VCC: 204 images out of 339 (60%) were of good quality (Q >7) with VCC and 325 out of 339 (96%) with ECC. 140 images out of 339 (41%) were atypical (TSS <80) with VCC but only 20 out of 339 with ECC (6%). In both groups ECC versus VCC constantly displays lower TSNIT thickness and higher NFI and structure/function correlation was only poor to moderate, better for ECC parameters and above all for NFI. In the selected group of 118 patients the difference ECC/VCC reduces and there is an increase of the structure/function correlation for VCC parameters particularly for TSNIT inferior and average.

Conclusions: ECC provides better quality images than VCC and probably reproduces a more reliable RNFL structure model than VCC. ECC points out lower RNFL thickness and higher NFI and reveals a better correlation to perimetric indexes as compared to VCC. GDx-ECC could improve early glaucoma diagnosis. Considering a poor to moderate structure/function correlation even with GDx-ECC, a correct diagnosis of glaucomatous optic neuropathy still requires an evaluation of structure and function of the optic nerve.

Introduzione

Il glaucoma primario ad angolo aperto (GPAA) è una neuropatia ottica cronica contraddistinta da una perdita progressiva di cellule ganglionari retiniche e di fibre ottiche, in assenza di altre malattie oculari.

Il glaucoma ad angolo aperto colpisce entrambi gli occhi in modo asimmetrico; è solitamente asintomatico fino allo stadio di maggiore gravità e se non è tempestivamente diagnosticato e adeguatamente trattato evolve purtroppo verso la cecità. È una patologia acquisita, multifattoriale, ad eziopatogenesi ancora in parte sconosciuta. Esistono una teoria patogenetica meccanica, che ritiene che il danno alle fibre nervose sia provocato direttamente dalla pressione intraoculare (PIO) a livello della lamina cribrosa [1-2], ed una teoria vascolare, la quale considera preponderanti delle alterazioni vascolari che portano ad ischemia della papilla ottica [3-5].

Vi sono fattori di rischio che sono associati alla malattia e che contribuiscono a determinare la suscettibilità del nervo ottico al danno glaucomatoso; la pressione intraoculare è il principale fattore di rischio ma non il fattore causale in quanto influisce sulla probabilità dell'individuo di sviluppare il GPAA ma non determina la malattia, che può pertanto svilupparsi a qualsiasi livello di tono oculare.

Dal punto di vista anatomopatologico l'otticopatologia glaucomatosa è contraddistinta da una perdita di fibre nervose e di cellule ganglionari [6-8] probabilmente per apoptosi, un processo di necrosi programmata e spontanea dei neuroni in eccesso nel corso dello sviluppo. L'evidenza clinica di malattia è dimostrata dal rilievo di alterazioni a carico della morfologia del nervo ottico e della sua funzione [9].

L'esame funzionale utilizzato è il campo visivo (CV) che è anche l'esame clinico di riferimento per la diagnosi ed il follow-up della malattia, anche se riesce ad evidenziare le prime perdite di sensibilità luminosa quando una parte consistente di cellule gangliari e di fibre nervose è ormai persa [10-11]. La morfologia della testa del nervo ottico e dello strato delle fibre nervose può essere valutata con esame oftalmoscopico,

fotografia o stereofotografia del fondo oculare oppure utilizzando i più moderni esami strumentali come il tomografo retinico a scansione laser HRT, il tomografo a coerenza ottica OCT e il GDx.

GDx è un polarimetro a scansione laser confocale in grado di trasformare in misure di spessore il ritardo con cui un raggio di luce polarizzata attraversa le strutture birifrangenti del polo posteriore [12]. Si ritiene che la birifrangenza sia dovuta alla presenza dei microtubuli nelle fibre nervose [13]. La luce polarizzata emessa dallo strumento attraversa anche altre strutture birifrangenti (cornea e in parte cristallino) che possono modificare il segnale dovuto alle fibre nervose [14-15].

La versione GDx-VCC (Variable Corneal Compensation) utilizzata in clinica negli ultimi anni possiede un compensatore corneale variabile (VCC) che misura in ogni paziente l'entità e l'asse della birifrangenza dei mezzi che viene proiettata sulla fovea per poi sottrarla dalla birifrangenza totale per ottenere la birifrangenza delle fibre nervose entro una banda parapapillare dello strato delle fibre nervose (RNFL). Trasformando il ritardo con cui la luce ritorna allo strumento in misure di spessore di RNFL grazie ad un fattore 0.67 nm/ μ m [16] e confrontando statisticamente gli spessori così ottenuti con un database normativo, si può ottenere una valutazione morfometrica del singolo paziente sottoforma di parametri e mappe.

In una percentuale di casi variabile tra il 7% e il 51 % [17-19] le immagini fornite da GDx-VCC mostrano aspetti atipici di birifrangenza (ABP) con chiazze colorate indicanti la presenza di strutture birifrangenti disposte disordinatamente attorno alla testa del nervo ottico in sedi incompatibili con la presenza di ritardo e quindi di fibre [17]. La comparsa di ABP è più frequentemente associata a età avanzata, miopia, colore pallido del fondo ed a condizioni nelle quali è alterata la normale riflettività dell'epitelio pigmentato retinico (EPR) [17-18]. Si tratta in generale di situazioni in cui è ridotto il rapporto segnale/rumore [20]. Ridotta birifrangenza o interferenze nella regolare trasmissione della luce polarizzata all'interno del bulbo possono modificare la capacità di VCC di discriminare il segnale dipendente dalle fibre nervose. In definitiva la presenza di ABP impedisce una corretta valutazione di RNFL rendendo pertanto inutile l'esame.

Recentemente si è reso disponibile una nuova versione di polarimetro laser che utilizza un nuovo algoritmo per migliorare la compensazione corneale. Nei casi in cui il polarimetro debba misurare piccole differenze di ritardo nel segnale il nuovo GDx-ECC (Enhanced Corneal Compensation), oltre a valutare la birifrangenza individuale dovuta ai mezzi diottrici, è in grado di aggiungere alla birifrangenza misurata, una birifrangenza predeterminata che è quantitativamente di 50 nm ed è orientata con asse verticale (bias retarder) consentendo così un aumento della sensibilità del sistema [21-23] (Figura 1).

Nell'elaborazione dei risultati alla birifrangenza misurata viene sottratto il valore del bias retarder ed il risultato netto viene trasformato in spessore e statisticamente elaborato nel confronto con il database normativo. Si dovrebbe così ottenere un maggior numero di immagini tipiche di qualità elevata e quindi clinicamente valutabili. Si deve ricordare che lo strumento fornisce un punteggio Q da 1 a 10 alla qualità dell'immagine e un parametro TSS (Typical Scan Score) da 1 a 100 alla tipicità della scansione. Valori di $Q \leq 7$ sono considerati insufficienti e di $TSS \leq 80$ sono considerati atipici.

La relazione tra struttura e funzione è importante nel glaucoma perché può aiutare a determinare l'efficacia relativa dei due tipi di test nella diagnosi precoce, nella stadiazione e nella precoce individuazione dell'evoluzione del danno al nervo ottico. Numerosi lavori nella letteratura internazionale hanno affrontato questa problematica [26-31]. Di questi solo alcuni hanno utilizzato il polarimetro GDx e solo nella sua versione VCC [28-29].

Scopo del lavoro

Scopo dello studio è quello di correlare i dati funzionali dalla perimetria automatizzata standard (SAP) con gli spessori di RNFL misurati dal polarimetro laser GDx sia nella versione VCC che ECC utilizzando i parametri forniti routinariamente dagli strumenti nella pratica clinica quotidiana.

Materiali e metodi

Presso l'Ambulatorio Glaucoma della Clinica Oculistica dell'Università degli Studi di Pavia sono stati valutati 182 pazienti consecutivi affetti da malattia glaucomatosa o sospetti. Dopo aver raccolto l'anamnesi, sono stati sottoposti a visita specialistica completa di valutazione della refrazione e dell'acutezza visiva, esame con lampada a fessura del segmento anteriore e del segmento posteriore con lenti di +90 D e tonometria ad applanazione. Il valore tonometrico e l'eventuale terapia ipotonizzante oculare non sono stati considerati discriminanti il reclutamento. Si sono selezionati pazienti con acuità visiva >0.5 con la migliore correzione con lenti.

Tutti i pazienti si sono poi sottoposti a valutazione della funzione del nervo ottico con perimetria automatizzata standard con programma 24-2 del perimetro Humphrey ed a valutazione morfometrica di RNFL con GDx-VCC e GDx-ECC in un intervallo di tempo non superiore ai tre mesi. Di SAP sono stati presi in considerazione gli indici perimetrici globali difetto medio (MD, Mean Defect) e deviazione standard dal modello (PSD, Pattern Standard Deviation). In base agli indici perimetrici tutti i CV sono stati classificati utilizzando il Glaucoma Staging System 2 di Brusini (GSS2) che permette una stadiazione del difetto perimetrico dallo stadio S0 (normalità) allo stadio S5 (difetto terminale) [24].

La polarimetria a scansione laser di RNFL è stata eseguita sia con VCC che con ECC.

Di ciascuna immagine GDx è stata valutata la qualità in base al punteggio Q e la qualità della scansione in base al parametro TSS. La morfometria di RNFL è stata valutata con i parametri TSNIT average, TSNIT superior, TSNIT inferior e NFI. Sono stati esclusi pazienti con anamnesi positiva o con rilievi obiettivi di diabete mellito o di patologie a carico della retina e del nervo ottico che potessero modificare il risultato degli esami in modo indipendente dalla neuropatia ottica glaucomatosa.

Si sono così selezionati 339 occhi di 182 pazienti le cui caratteristiche sono riassunte nella tabella 1 e che indicheremo come gruppo totale o gruppo 1. Dai valori degli indici perimetrici MD e PSD e dalla stadiazione GSS si constata che un buon numero di soggetti reclutati presentavano CV normale (GSS =0) mentre il difetto glaucomatoso rilevato nella maggioranza di essi era iniziale (GSS =1 e 2).

Le caratteristiche dei due algoritmi del polarimetro GDx sono state valutate confrontando la qualità della scansione e i parametri morfometrici con il Wilcoxon signed-rank test.

Calcolando il coefficiente di correlazione di Pearson r è stato poi possibile correlare i parametri GDx con gli indici perimetrici MD e PSD e con la stadiazione del difetto perimetrico valutata con GSS2. Gli stessi test statistici sono stati poi applicati ad un più ristretto campione di 118 soggetti, che indicheremo come gruppo ristretto o gruppo 2, caratterizzato da una qualità elevata della scansione polarimetrica poiché tutti i soggetti avevano $Q >7$ e $TSS >80$ sia con VCC che con ECC. Le caratteristiche del gruppo 2 sono descritte nella tabella 2.

I due gruppi non si presentano significativamente diversi per età, entità dei difetti perimetrici e neppure per quanto riguarda i parametri morfometrici dei due algoritmi di GDx. Si deve invece segnalare come i criteri di selezione dei pazienti nel gruppo 2 influiscano in modo decisamente positivo sulla qualità dell'esame con GDx-VCC ma non modifichino la qualità dell'esame con GDx-ECC già assai elevata nel gruppo 1.

Risultati

I risultati del confronto VCC/ECC per quanto riguarda la qualità della scansione (Q e TSS) e i parametri morfometrici (NFI e TSNIT average, superior, inferior) sono riassunti in tabella 3. Il Wilcoxon signed-rank test evidenzia una differenza altamente significativa tra i due algoritmi del polarimetro per tutti i parametri considerati con l'unica parziale eccezione dello spessore di RNFL nei settori inferiori nel gruppo 2.

Se si osservano le figure 2, 3, 4, e 5 risulta ben evidente come i due diversi algoritmi di GDx forniscono immagini di qualità assai diversa sia per Q che per TSS con una qualità dell'immagine di ECC che è significativamente superiore. In particolare se si distribuiscono i pazienti secondo i valori crescenti di Q da 1 a 10 si può osservare come nel gruppo 1 con VCC le scansioni con $Q > 7$ siano solo 204 su 339 (60%) mentre ECC mostra ben 325 su 339 (96%) con $Q > 7$ (Figure 2 e 3). Analogo risultato si ottiene distribuendo i valori di TSS su una scala crescente 1-100 (Figura IV e V). Ricordando che la scansione è tipica quando $TSS > 80$, con VCC sono atipiche 140 scansioni su 339 (41%), mentre con ECC sono atipiche solo 20 su 339 (6%) nel gruppo 1. Tuttavia anche se si considera il gruppo 2, selezionato proprio in base ai risultati qualitativi elevati, Q e TSS sono assai diversi tra algoritmi e i valori qualitativi nettamente migliori sono sempre a carico di ECC.

Esaminando i dati nelle tabelle appare anche evidente che VCC e ECC danno misure diverse dello stesso RNFL e che ECC misura spessori, e quindi birifrangenza, costantemente inferiori rispetto a VCC da cui derivano valori di NFI costantemente più elevati. Nel complesso ECC rispetto a VCC sembra dare valutazioni più patologiche di RNFL e anche quando si prendono in considerazione solo le immagini migliori come nel gruppo 2, le differenze tra i due algoritmi si mantengono seppur lievemente ridotte.

Si è poi provveduto a correlare struttura e funzione prendendo in considerazione gli indici perimetrici globali MD e PSD e la stadiazione del difetto con GSS2 e calcolando il coefficiente di correlazione r di Pearson (Tabelle 4 e 5). Nel gruppo dei 339 soggetti la correlazione struttura/funzione è per lo più moderata e costantemente migliore per ECC mentre con VCC il valore di r relativo a TSNIT inferior e average indica una correlazione addirittura scarsa. Nel campione con $Q > 7$ e $TSS > 80$ (gruppo 2) la differenza ECC/VCC si riduce in virtù di un aumento della correlazione struttura/funzione dei parametri VCC, con un aumento di r particolarmente evidente per TSNIT inferior e average di VCC. Con ECC il miglioramento della correlazione polarimetria/perimetria è meno evidente confermando una riproduzione della birifrangenza del fondo già buona nel gruppo 1. Si può addirittura rilevare nel gruppo 2 valori di r lievemente inferiori per TSNIT superior e NFI. Tale riduzione è tuttavia così limitata da non poter essere considerata significativa in quanto non modifica la qualità della correlazione.

Discussione

Lo studio ha voluto confrontare le due versioni di polarimetro a scansione laser, GDx-VCC e GDx-ECC tra loro e rispetto ai risultati di SAP in una popolazione di soggetti afferenti all'ambulatorio glaucoma. Nessuna particolare limitazione è stata posta nella selezione dei soggetti allo scopo di riprodurre le più frequenti condizioni cliniche. Si sono solamente esclusi pazienti con ridotta acuità visiva e patologie retiniche o del nervo ottico che modificassero i risultati degli esami in modo imprevedibile e incompatibile con la neuropatia ottica glaucomatosa.

Si sono così selezionati 182 pazienti dei quali sono stati presi in considerazione entrambi gli occhi (tabella 1). Come si evidenzia dai valori della mediana e di $p25$ e $p75$ relativi ai parametri perimetrici MD, PSD e GSS2 ed ai parametri morfometrici NFI, TSNIT average, TSNIT superior, TSNIT inferior la popolazione era prevalentemente costituita da pazienti sospetti o con glaucoma iniziale. Si tratta di soggetti nei quali i

dati forniti dall'indagine clinica e strumentale sono spesso incerti e discordanti e per i quali poter disporre di strumenti sensibili ed affidabili nel rilevare piccoli difetti attribuibili alla malattia glaucomatosa può permettere decisioni e strategie cliniche mirate alla conservazione del nervo ottico del singolo individuo.

La qualità dell'esame è il primo elemento importante. Una polarimetria di qualità elevata consente di riprodurre in modo presumibilmente corretto la birifrangenza del fondo oculare e quindi gli spessori di RNFL. La polarimetria dei 339 pazienti arruolati conferma come ECC fornisca immagini qualitativamente migliori rispetto a VCC. Il numero di esami di alta qualità $Q > 7$ (Figure 2 e 3) e con scansione tipica $TSS > 80$ (Figure 4 e 5) è nettamente a favore di ECC.

Si è pertanto selezionato un sottogruppo di 118 soggetti che avevano scansioni di qualità ottimale in quanto avevano $Q > 7$ e $TSS > 80$. Questo criterio incide positivamente soprattutto sulle scansioni VCC poiché include solo quelle di qualità migliore che sono solo il 35% del totale, mentre con ECC la qualità delle immagini è già elevata in più del 90% dei casi nel gruppo 1.

I parametri che valutano la qualità Q dell'immagine e la tipicità della scansione TSS , lo spessore di RNFL nei diversi settori (TSNIT average, inferior e superior), l'indicatore NFI che giudica la probabilità di neuropatia, sono stati confrontati statisticamente nel gruppo 1 (tutti i 339 soggetti arruolati) e nel gruppo 2 (ristretto ai 118 soggetti con qualità elevata dell'esame). È evidente come con ECC si abbiano scansioni di qualità migliore rispetto a VCC (Figure 2, 3, 4, e 5). L'elevata significatività del test di Wilcoxon per Q e TSS conferma una netta differenza qualitativa della scansione tra i due algoritmi anche nel gruppo dei pazienti con un esame ben fatto. Inoltre le due versioni di GDx forniscano delle misure di RNFL significativamente diverse (Wilcoxon signed-rank test) in tutti i parametri morfometrici considerati e con ECC che misura costantemente spessori di RNFL inferiori cui corrisponde un valore più elevato di NFI (Tabelle 1 e 2) e quindi una maggiore probabilità di patologia.

Il calcolo del coefficiente di correlazione di Pearson r mette in evidenza una correlazione perimetria/polarimetria non ottimale. L'algoritmo più recente evidenzia una moderata correlazione con gli indici perimetrici che, nonostante piccole fluttuazioni, si mantiene sostanzialmente costante in entrambi i gruppi. VCC mostra un miglioramento di r nel gruppo ristretto soprattutto per quanto riguarda TSNIT inferior e average e proprio TSNIT inferior mostra le minori differenze tra i due algoritmi soprattutto quando le immagini sono più tipiche.

È possibile che, almeno tra i pazienti inclusi nello studio, la misura del segnale di ritardo proveniente dal settore inferiore di RNFL sia maggiormente disturbata da rumore lungo il percorso della luce polarizzata. Poiché dall'esame dei pazienti non si sono evidenziate particolari patologie o asimmetrie nelle caratteristiche dei mezzi diottrici, della regione maculare o della testa del nervo ottico, è possibile che la misura di RNFL sia influenzata da opacità vitreali che si dispongono inferiormente per gravità e che influiscono sulla trasmissione della luce polarizzata in condizioni di ridotto rapporto segnale/rumore.

Una correlazione struttura/funzione non ottimale è coerente con i dati presenti in letteratura [26-31]. Si ritiene che la perimetria sia relativamente insensibile nel rilevare limitate perdite di fibre nervose [26-27] e probabilmente più tardiva nell'evidenziare i primi segni di neuropatia glaucomatosa. La perimetria standard misura la sensibilità luminosa differenziale (DLS) proiettando uno stimolo di 4 mm^2 (III di Goldmann) su una cupola illuminata da luce bianca di luminanza fotopica (31.5 asb). Lo stimolo bianco stimola non selettivamente le cellule fotosensibili organizzate in campi recettoriali più ampi e con maggiore parziale sovrapposizione dal centro alla periferia. Un unico stimolo luminoso evoca la risposta di più cellule gangliari e se alcune cellule mancano ve ne sono altre che rispondono allo stimolo. Da questa organizzazione anatomica deriva il concetto fisiologico di riserva funzionale che può giustificare la relativa insensibilità della perimetria a rilevare precocemente i danni da neuropatia glaucomatosa [10-11]. Tuttavia è esperienza comune osservare anche casi di glaucoma che esordiscono con alterazioni riproducibili di SAP e normalità nella morfologia del nervo ottico e di RNFL. La relazione struttura/funzione è quindi più complessa.

SAP è l'esame che riproduce meglio la qualità della visione del paziente glaucomatoso che è ciò che dobbiamo in definitiva preservare. Tuttavia la riserva funzionale la rende relativamente tardiva nell'evidenziare i difetti. Questa relativa insensibilità è accentuata dall'unità di misura di DLS che viene misurata in unità logaritmiche (dB). Si è infatti osservato che la scala logaritmica minimizza i cambiamenti quando si hanno elevati valori di dB ed elevata sensibilità e li enfatizza quando DLS è ridotta a pochi dB [28-31]. Altro elemento di confusione è la natura psicofisica dell'esame perimetrico soggetto alle fluttuazioni di attenzione del paziente e alle fluttuazioni di sensibilità luminosa che possono essere fisiologiche ma anche accentuate dalla presenza di una patologia del nervo ottico.

Il rilievo clinico precoce del danno strutturale può creare anche altri tipi di problemi pratici. La stereofotografia della testa del nervo ottico (ONH) e di RNFL è ancora considerato l'esame di riferimento ma pone problemi di esecuzione e di interpretazione che è ancora soggettiva cioè basata sul giudizio personale di un esperto. I più moderni esami di imaging si basano su interpretazioni di grandezze anatomiche che sono in gran parte degli artefatti e non misure effettuate su sezioni istologiche. OCT e HRT misurano spessori di ONH e RNFL nei quali contribuiscono le fibre nervose e altre strutture come cellule gliali, vasi e nervi. Diverse dimensioni soggettive di ONH e/o diverso contenuto di glia possono modificare le misure in modo indipendente dal numero di fibre nervose presenti. Il polarimetro laser GDx dovrebbe misurare selettivamente la birifrangenza del fondo oculare che a sua volta dovrebbe dipendere esclusivamente dai microtubuli presenti nelle fibre nervose. Purtroppo la qualità della compensazione della birifrangenza dei mezzi e la qualità della regione maculare su cui viene tarato individualmente lo strumento, possono modificare sensibilmente il risultato.

Tutti gli esami automatizzati danno una valutazione statistica confrontando i risultati con un database normativo. Si deve ricordare che i database sono diversi tra i vari strumenti e le diverse numerosità, le diverse stratificazioni per età, sesso, razza possono influenzare i risultati statistici in modo diverso nei diversi strumenti e soprattutto in modo indipendente dalla patologia.

È quindi possibile che la riserva funzionale del nervo ottico, la misura di DLS in unità logaritmiche, le fluttuazioni soggettive fisiologiche e patologiche della soglia comportino la normalità statistica del CV in presenza di un difetto strutturale ma è anche possibile che soggetti con RNFL di spessore elevato per un elevato contenuto di glia non permettano di evidenziare assottigliamenti statisticamente significativi ma solo difetti della funzione. Lo stesso risultato si avrebbe in presenza di fibre nervose sofferenti e non funzionanti ma ancora anatomicamente presenti. Questo caso giustifica una certa ripresa funzionale che si osserva spesso dopo che la pressione oculare sia stata ridotta con la terapia, riducendo così la sofferenza delle fibre nervose presenti che possono ricominciare a funzionare.

Oltre a queste possibili diverse forme di esordio della malattia glaucomatosa si deve anche considerare che la nostra capacità diagnostica potrebbe dipendere dagli strumenti clinici che abbiamo a disposizione, poiché è possibile che strumenti diversi diano valutazioni diverse nello stesso paziente in base alle caratteristiche proprie e del proprio database. Si potrebbe addirittura supporre che il problema della diagnosi precoce della neuropatia glaucomatosa possa dipendere, almeno in parte dalle formule matematiche che usano gli strumenti automatizzati.

In definitiva è comprensibile come lo studio sia stato in grado di evidenziare una correlazione struttura/funzione significativa ma limitata, prendendo in considerazione un campione di soggetti con glaucoma sospetto o al massimo iniziale. La qualità elevata dell'esame GDx migliora la correlazione ma non la modifica radicalmente. In letteratura questa correlazione è resa più stretta modificando i dati clinici sia trasformando l'unità di misura di DLS da unità logaritmiche (dB) a misure lineari (1/Lambert) e anche suddividendo il nervo ottico in settori e misurando in ciascuno di essi le correlazioni tra misure di spessore della rima e sensibilità luminosa [27-31].

Nel nostro studio si è voluto procedere simulando la pratica clinica quotidiana. Si sono selezionati pazienti consecutivi giunti all'osservazione dell'ambulatorio e sospetti per un'iniziale glaucoma e i risultati degli esami clinici sono stati analizzati usando i parametri globali forniti normalmente dagli strumenti. Ciò ha reso le correlazioni struttura/funzione meno significative statisticamente ma più coerenti all'esperienza clinica reale. In ogni caso i nostri risultati sono coerenti con quanto viene riferito dalla letteratura utilizzando lo stesso tipo di analisi [27-31].

In conclusione possiamo dire che, in un campione che si ritiene rappresentativo dei pazienti comunemente valutati nella pratica clinica quotidiana formato da sospetti glaucomi iniziali, il polarimetro a scansione laser con compensazione corneale migliorata sembra fornire un elevato numero di scansioni di RNFL tipiche e di qualità elevata. Questo fa ritenere di poter ottenere modelli di nervo ottico più vicini al reale rispetto alla versione precedente. Se ECC misura spessori di RNFL inferiori a VCC e questi dati strutturali sono anche meglio correlati ai dati funzionali perimetrici (SAP), allora è possibile che GDx-ECC sia in grado di rilevare in modo più affidabile e più precoce i segni di neuropatia ottica glaucomatosa. In ogni caso una corretta diagnosi di neuropatia ottica glaucomatosa necessita di una valutazione della struttura e della funzione del nervo ottico.

Tabelle e figure

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti del gruppo 1.

Variabili	N	Mediana	p25	p75
<i>Età</i>	339	67.1	60	73.8
<i>MD</i>	339	-2.765	-5.69	-1.035
<i>PSD</i>	339	2.155	1.555	5.34
<i>GSS2</i>	339	1	0	2
<i>Q GDx-VCC</i>	339	8	6	9
<i>Q GDx-ECC</i>	339	9	9	9
<i>TSS GDx-VCC</i>	339	84	57	97
<i>TSS GDx-ECC</i>	339	100	99	100
<i>TSNIT average GDx-VCC</i>	339	52.4	45.6	57.3
<i>TSNIT average GDx-ECC</i>	339	45.1	38.6	50.5
<i>TSNIT superior GDx-VCC</i>	339	59.2	50.1	68.4
<i>TSNIT superior GDx-ECC</i>	339	54.8	44.4	61.7
<i>TSNIT inferior GDx-VCC</i>	339	58.7	50.5	65.6
<i>SNIT inferior GDx-ECC</i>	339	55.1	47.6	61.6
<i>NFI GDx-VCC</i>	339	25	17	45
<i>NFI GDx-ECC</i>	339	30	22	60

Tabella 2. Caratteristiche dei pazienti del gruppo 2.

Variabili	N	Mediana	p25	p75
<i>Età</i>	118	63.8	57.5	72
<i>MD</i>	118	-2.215	-4.7	-0.76
<i>PSD</i>	118	2.18	1.57	4.2
<i>GSS2</i>	118	0.75	0	2
<i>Q GDx-VCC</i>	118	9	8	9
<i>Q GDx-ECC</i>	118	9	9	9
<i>TSS GDx-VCC</i>	118	96	89	100
<i>TSS GDx-ECC</i>	118	100	100	100
<i>TSNIT average GDx-VCC</i>	118	50.7	43.7	54.7
<i>TSNIT average GDx-ECC</i>	118	45.15	38.6	50
<i>TSNIT superior GDx-VCC</i>	118	60.1	50.1	68.5
<i>TSNIT superior GDx-ECC</i>	118	56.5	44.9	61.1
<i>TSNIT inferior GDx-VCC</i>	118	56.25	46.1	62.5
<i>SNIT inferior GDx-ECC</i>	118	55.9	47.1	60.6
<i>NFI GDx-VCC</i>	118	26	17	49
<i>NFI GDx-ECC</i>	118	29	23	56

Tabella 3. Risultati del Wilcoxon signed-rank test nei due gruppi studiati.

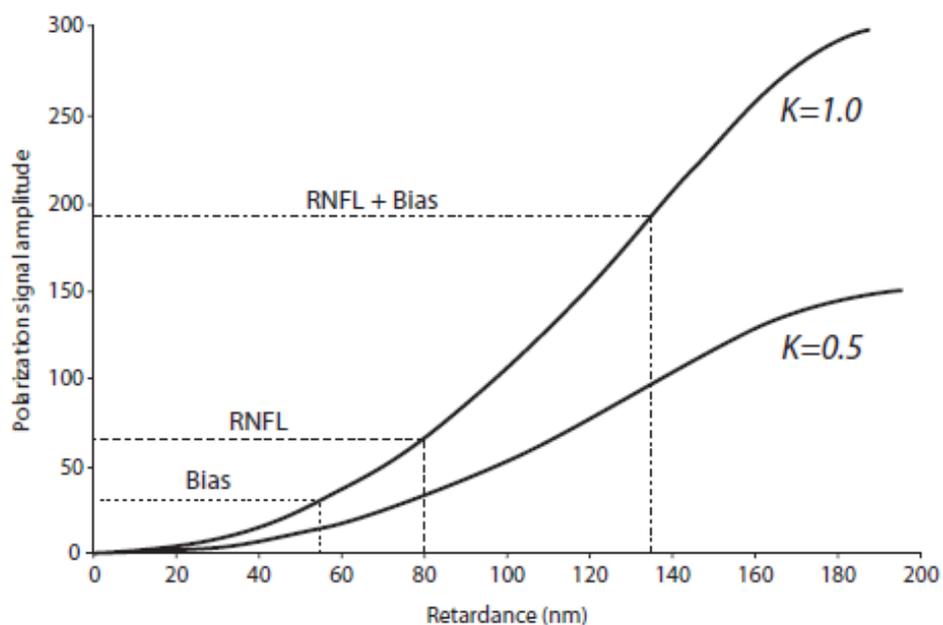
Wilcoxon signed-rank test		Totale	TSS >80 e Q >7
		N° 339	N° 118
		P	P
<i>Q GDx-VCC</i>	<i>Q GDx-ECC</i>	<0.0001	<0.0001
<i>TSS GDx-VCC</i>	<i>TSS GDx-ECC</i>	<0.0001	<0.0001
<i>NFI GDx-VCC</i>	<i>NFI GDx-ECC</i>	<0.0001	<0.0001
<i>TSNIT average GDx-VCC</i>	<i>TSNIT average GDx-ECC</i>	<0.0001	<0.0001
<i>TSNIT superior GDx-VCC</i>	<i>TSNIT superior GDx-ECC</i>	<0.0001	<0.0001
<i>SNIT inferior GDx-VCC</i>	<i>SNIT inferior GDx-ECC</i>	<0.0001	0.0481

Tabella 4. Coefficienti di correlazione di Pearson r per il campione di 339 soggetti.

Variabili	MD	PSD	GSS2
<i>MD</i>	1.0000		
<i>PSD</i>	-0.7968	1.0000	
<i>GSS2</i>	-0.9278	0.8810	1.0000
<i>TSNIT average GDx-VCC</i>	0.2636	-0.3589	-0.2963
<i>TSNIT average GDx-ECC</i>	0.5397	-0.5815	-0.5419
<i>TSNIT superior GDx-VCC</i>	0.4559	-0.4948	-0.4691
<i>TSNIT superior GDx-ECC</i>	0.5711	-0.5756	-0.5645
<i>TSNIT inferior GDx-VCC</i>	0.2559	-0.3148	-0.2879
<i>SNIT inferior GDx-ECC</i>	0.4813	-0.5223	-0.4974
<i>NFI GDx-VCC</i>	-0.5190	0.5368	0.5363
<i>NFI GDx-ECC</i>	-0.5872	0.5968	0.5974

Tabella 5. Coefficienti di correlazione di Pearson r per il campione di 118 soggetti.

Variabili	MD	PSD	GSS2
MD	1.0000		
PSD	-0.7971	1.0000	
GSS2	-0.8971	0.8939	1.0000
TSNIT average GDx-VCC	0.5621	-0.5670	-0.5623
TSNIT average GDx-ECC	0.6010	-0.5825	-0.5672
TSNIT superior GDx-VCC	0.5272	-0.5237	-0.5369
TSNIT superior GDx-ECC	0.5645	-0.5080	-0.5291
TSNIT inferior GDx-VCC	0.5409	-0.5539	-0.5506
SNIT inferior GDx-ECC	0.5567	-0.5876	-0.5485
NFI GDx-VCC	-0.5866	0.5867	0.5890
NFI GDx-ECC	-0.5982	0.6022	0.5874

Figura 1. Grafico ampiezza del segnale di polarizzazione-ritardo per diversi gradi di riflettanza (K).

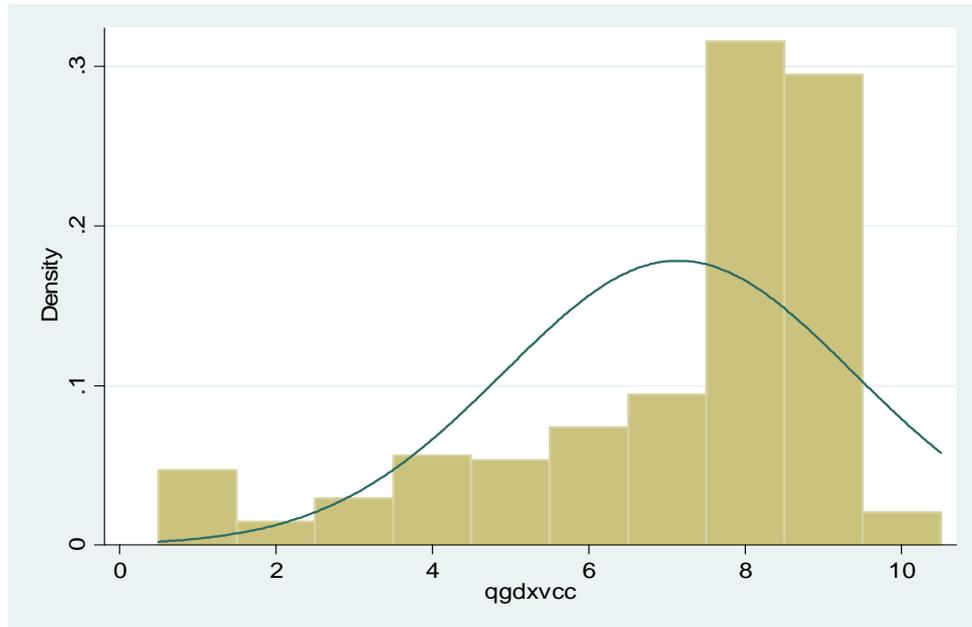


Figura 2. Distribuzione di Q con GDx-VCC nel gruppo 1.

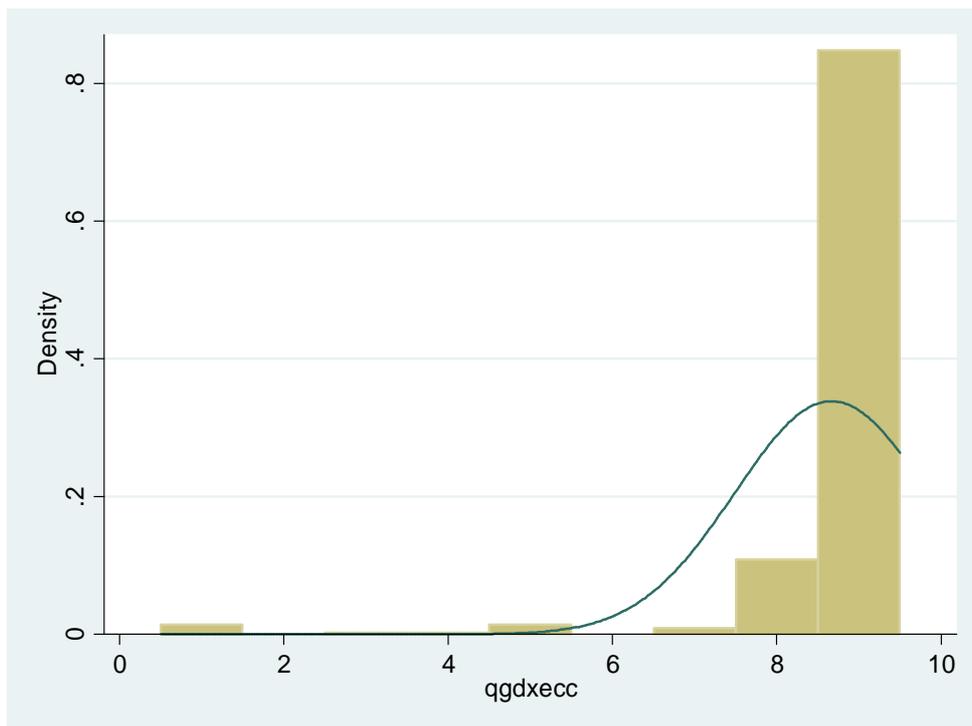


Figura 3. Distribuzione di Q con GDx-ECC nel gruppo 1.

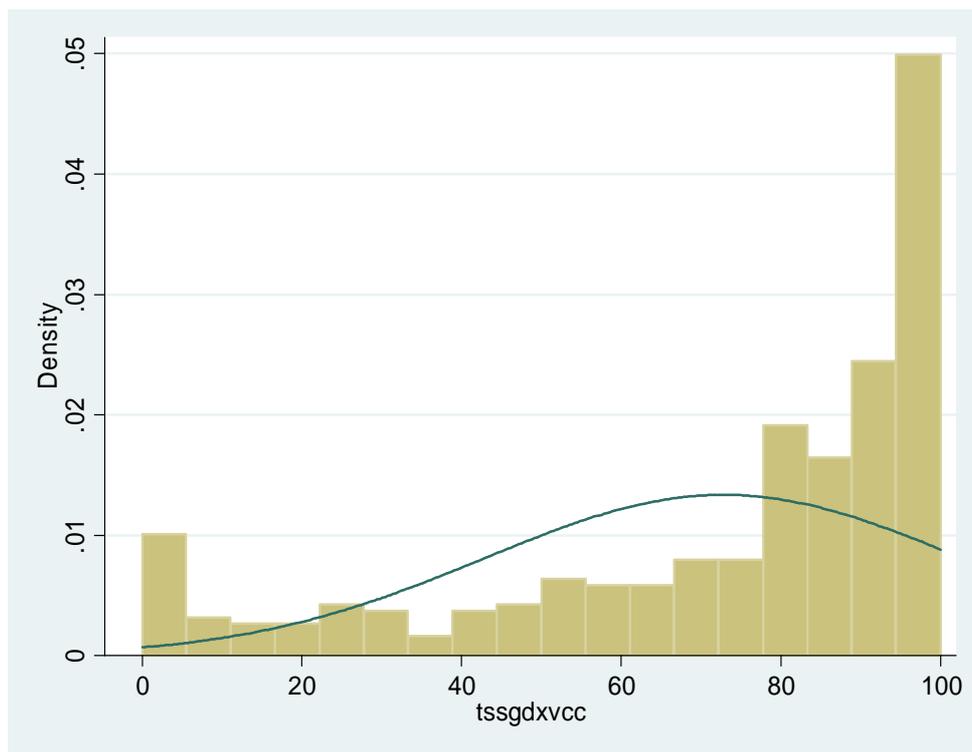


Figura 4. Distribuzione di TSS con GDx-VCC nel gruppo 2.

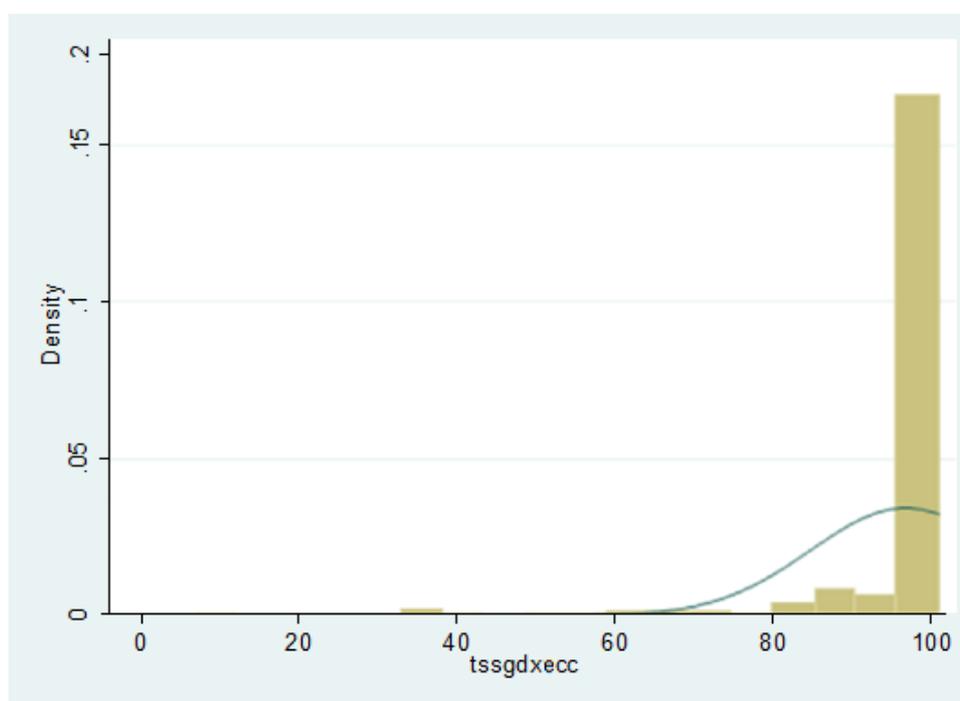


Figura 5. Distribuzione di TSS con GDx-ECC nel gruppo 2.

Bibliografia

1. Zeimer RC, Ogura Y. The relation between glaucomatous damage and optic nerve head mechanical compliance. *Arch Ophthalmol* 1989;107:1232.
2. Coleman AL, Quigley HA, Vitale S et al. Displacement of the optic nerve head by acute changes in intraocular pressure in monkey eyes. *Ophthalmology* 1991;98:35.
3. Hayreh SS. Progress in the understanding of the vascular etiology of glaucoma. *Curr Opin Ophthalmol* 1994;5:11.
4. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P et al. Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders. *Am J Ophthalmol* 1991;117:603.
5. Pillunat LE, Stodtmeister R, Wilmanns I et al. Autoregulation of ocular blood flow during changes in intraocular pressure: Preliminary results. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1985;223:219.
6. Quigley HA. Chronic human glaucoma causing selectively greater loss of large optic nerve fibers. *Ophthalmol* 1988;95:357-363.
7. Glovinsky Y, Quigley HA, Dunkelberger GR. Retinal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991;32:484-491.
8. Glovinsky Y, Quigley HA, Pease M. Foveal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:395-400.
9. Terminologia e Linee-guida per il Glaucoma. 2003, II edizione. *Editrice Dogma*, Savona, Italia.
10. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989;107:453-464.
11. Sommer A, Katz J, Quigley HA et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109:77-83.
12. Weinreb RN, Dreher AW, Coleman A et al. Histopathology validation of Fourier-ellipsometry measurement of retinal nerve fiber layer thickness. *Arch Ophthalmol* 1990;108:557-560.
13. Knighton RW, Huang X, Zhou Q. Microtubule contribution to the reflectance of the retinal nerve fiber layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:189-193.
14. Knighton RW, Huang X-R. Linear birefringence of the central human cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:82-86.
15. Zhou Q, Weinreb RN. Individualized compensation of anterior segment birefringence during laser scanner polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2221-2228.
16. Zhou Q, Reed J, Betts R W et al. Detection of glaucomatous retinal nerve fiber layer damage by scanning laser polarimetry with custom corneal compensation. *Proc SPIE Int Soc Opt Eng* 2003;4951:32-41.
17. Reus NJ, Lemji HG. Diagnostic accuracy of the GDx VCC for glaucoma. *Ophthalmology* 2004;111:1860-1865.
18. Bagga H, Greenfield DS, Feuer WJ. Quantitative assessment of atypical birefringence images using scanning laser polarimetry with variable corneal compensation. *Am J Ophthalmol* 2005;139:437-446.
19. Toth M, Hollo G. Enhanced corneal compensation for scanning laser polarimetry on eyes with atypical polarization pattern. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1139-1142.
20. Susanna R Jr, Medeiros FA. Enhanced corneal compensation (ECC). In: *The Optic Nerve in Glaucoma. Cultura Medica*; Rio de Janeiro, Brazil, 2006.
21. Medeiros FA, Bowd C, Zangwill LM et al. Detection of Glaucoma Using Scanning Laser Polarimetry with Enhanced Corneal Compensation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3146-3153.
22. Mai ThF, Reus NJ, and Lemij HG. Structure-function relationship is stronger with enhanced corneal compensation than with variable corneal compensation in scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:1651-1658.
23. Reus NJ, Zhou Q and Lemij HG. Enhanced Imaging Algorithm for Scanning Laser Polarimetry with Variable Corneal Compensation. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:3870-3877.
24. Brusini P, Filacorda S. Enhanced Glaucoma Staging System (GSS2) for classifying functional damage in glaucoma. *J Glaucoma* 2006;15:40-46.
25. Reus NJ, Lemij HG. Sensitivity and specificity of the Eye conference. Fort Lauderdale, FL, 2003.
26. Harwert RS, Carter-Dawson L, Shen F et al. Ganglion cell losses underlying visual field defects from experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40:2242-2250.
27. Garway-Heath DF, Caprioli J, Fitzke FW et al. Scaling the hill of vision: the physiological relationship between light sensitivity and ganglion cell numbers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:1774-1782.
28. Garway-Heath DF, Holder GE, Fitzke FW et al. Relationship between electrophysiological, physiological, and anatomical measurements in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:2213-2220.
29. Schlottmann PG, DE Cilla S, Greenfield DS et al. Relationship between visual field sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness as measured by scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004;45:1823-1829.
30. Bowd C, Zangwill LM, Medeiros FA et al. Structure-function relationships using confocal scanning laser ophthalmoscopy, optical coherence tomography, and scanning laser polarimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:2889-2895.
31. Hood DC, Anderson DC, Wall M et al. Structure versus function in glaucoma: an application of a linear model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:3662-3668.