



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA

SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE

CORSO DI LAUREA IN MEDICINA E CHIRURGIA

Dipartimento di neuroscienze, riabilitazione, oftalmologia, genetica e
scienze materno-infantili

TESI DI LAUREA

**Analisi dei parametri funzionali in correlazione all'angio-OCT in
pazienti con glaucoma**

Relatore

Chiar.mo Prof. Michele Iester

Candidata

Beatrice Aglione

Anno Accademico 2025/2026

SOMMARIO

ABSTRACT	1
CAPITOLO I – INTRODUZIONE	2
1.1 Definizione di Glaucoma.....	2
1.2 Classificazione.....	2
1.2.1 Glaucoma primario ad angolo aperto (<i>Primary Open Angle Glaucoma</i> , POAG).....	3
1.2.2 Glaucoma primario da chiusura angolare (<i>Primary Angle Closure Glaucoma</i> , PACG).....	4
1.2.3 Glaucoma secondario ad angolo aperto	5
1.2.4 Glaucoma secondario da chiusura angolare	6
1.3 Epidemiologia e fattori di rischio	7
1.4 Fisiopatologia	7
1.4.1 Il ruolo della pressione intraoculare	8
1.4.2 Meccanismi vascolari nella fisiopatologia del glaucoma.....	9
1.4.3 Correlazione tra danno strutturale e danno funzionale.....	10
1.5 Diagnosi.....	11
1.5.1 Anamnesi.....	12
1.5.2 Tonometria	13
1.5.3 Gonioscopia.....	14
1.5.4 Valutazione della testa del nervo ottico e dello strato di fibre nervose retiniche	15
1.5.5 Perimetria	16
1.5.6 Tomografia a coerenza ottica (OCT)	20
1.5.7 Angio-OCT.....	21
CAPITOLO II – OBIETTIVI DELLO STUDIO	25
CAPITOLO III – MATERIALI E METODI	26

3.1 Disegno dello studio	26
3.2 Popolazione in studio.....	26
3.2.1 Criteri di inclusione.....	26
3.2.2 Criteri di esclusione.....	27
3.3 Visita oftalmologica.....	28
3.4 Valutazione dell'esame perimetrico	29
3.5 Valutazione mediante angio-OCT	30
3.6 Raccolta e organizzazione dei dati.....	32
3.7 Analisi statistica.....	33
CAPITOLO IV – RISULTATI	36
4.1 Caratteristiche della popolazione in studio	36
4.2 Parametri funzionali.....	37
4.3 Parametri angio-OCT.....	38
4.4 Analisi delle correlazioni	39
4.4.1 Analisi quadrante per quadrante.....	40
4.4.2 Analisi mediante media dei quadranti.....	43
CAPITOLO V – DISCUSSIONE.....	46
5.1 Correlazione tra parametri funzionali e vessel density	47
5.2 Analisi settoriale	49
5.3 Significato delle correlazioni nei diversi strati retinici	50
5.4 Variabilità interoculare e analisi complessiva	53
5.5 Implicazioni cliniche.....	54
5.6 Limiti dello studio.....	55
CAPITOLO VI – CONCLUSIONI.....	57
BIBLIOGRAFIA	59

ABSTRACT

Il glaucoma è una neuropatia ottica cronica e progressiva caratterizzata dalla perdita delle cellule ganglionari retiniche e delle loro fibre nervose, associata a modificazioni strutturali della papilla ottica e a deficit funzionali del campo visivo. Negli ultimi anni, l'angio-OCT ha consentito una valutazione non invasiva della microvascolarizzazione retinica e peripapillare, offrendo quindi nuove possibilità nello studio della fisiopatologia e della progressione della malattia glaucomatosa.

Scopo: analizzare la correlazione tra i parametri funzionali del campo visivo e i parametri vascolari ottenuti mediante angio-OCT in pazienti affetti da glaucoma.

Metodi: sono stati inclusi 16 pazienti con diagnosi di glaucoma. Per ciascun paziente sono stati raccolti i principali parametri funzionali del campo visivo (VFI, MD, PSD e sensibilità retinica) e i valori di vessel density dei quattro quadranti nei diversi strati retinici (TOP, ILM, RNFL/CGL, CGL/IPL, IPL/INL, OS/RPE, OS/RPE+ e BM) ottenuti mediante angio-OCT. Successivamente è stata effettuata un'analisi statistica mediante correlazione di Pearson, valutando sia le correlazioni quadrante per quadrante sia tramite media dei quadranti.

Risultati: l'analisi ha dimostrato la presenza di correlazioni significative tra i parametri vascolari e quelli funzionali del campo visivo. In particolare, gli strati retinici interni e i quadranti inferiori sono quelli che hanno mostrato le correlazioni più forti, prevalentemente tra vessel density e VFI e MD.

Conclusione: l'angio-OCT si è dimostrato uno strumento utile nello studio del glaucoma, permettendo di evidenziare alterazioni microvascolari correlate al danno funzionale del campo visivo. L'integrazione dei dati strutturali, vascolari e funzionali potrebbe quindi contribuire a una valutazione più completa della malattia glaucomatosa e del suo monitoraggio nel tempo.

CAPITOLO I – INTRODUZIONE

1.1 Definizione di Glaucoma

Il glaucoma può essere definito come una patologia cronica, multifattoriale, progressiva neurodegenerativa che, se non trattata, conduce a una perdita irreversibile della funzione visiva, rappresentando una delle principali cause di cecità nel mondo (1).

È caratterizzato da un danno strutturale del nervo ottico. In particolare, si osserva una degenerazione delle cellule ganglionari retiniche (*retinal ganglion cells*, RGC) e dei loro assoni con conseguente perdita della funzione visiva e difetti del campo visivo. Il glaucoma si manifesta quindi con modificazioni caratteristiche della papilla ottica, quali escavazione progressiva, assottigliamento dello strato delle fibre nervose retiniche (*retinal nerve fiber layer*, RNFL) e perdita della sensibilità visiva, inizialmente a livello periferico e successivamente anche nelle regioni centrali del campo visivo (2).

L'aumento della pressione intraoculare (*intraocular pressure*, IOP) rappresenta sicuramente il principale fattore di rischio modificabile, ma nonostante questo il glaucoma non può essere definito esclusivamente come una patologia ipertensiva oculare, ma piuttosto come una neuropatia ottica complessa in cui intervengono molteplici fattori di rischio, tra cui predisposizione genetica, età avanzata e alterazioni vascolari (1).

1.2 Classificazione

La notevole variabilità eziopatogenetica e clinica che contraddistingue il glaucoma rende necessaria una classificazione sistematica, fondamentale per l'inquadramento diagnostico e per l'impostazione terapeutica.

Secondo le più recenti linee guida della European Glaucoma Society, la classificazione del glaucoma si basa principalmente su criteri anatomici, eziologici e temporali, distinguendo forme primarie e secondarie, nonché vari sottotipi in relazione all'età di insorgenza e al meccanismo patogenetico.

Una prima distinzione fondamentale è quella che divide:

- Glaucoma primario: quando non è identificabile una causa oculare o sistemica specifica;
- Glaucoma secondario: quando si riesce ad indentificare una condizione oculare o sistemica che causa il danno.

Un ulteriore criterio di classificazione è rappresentato dalla configurazione dell'angolo irido-corneale, valutabile mediante gonioscopia, distinguendo quindi:

- Glaucoma ad angolo aperto
- Glaucoma da chiusura angolare

Infine, un capitolo a parte è rappresentato dal glaucoma in età pediatrica, di cui fanno parte:

- Glaucoma congenito primario (PCG)
- Glaucoma giovanile ad angolo aperto (JOAG)
- Glaucomi secondari dell'infanzia (1)

1.2.1 Glaucoma primario ad angolo aperto (*Primary Open Angle Glaucoma, POAG*)

Rappresenta la forma più frequente nei Paesi occidentali. È caratterizzato da un angolo irido-corneale anatomicamente aperto, ma da un'alterazione progressiva del deflusso dell'umor acqueo a livello del trabecolato con, nella maggior parte dei casi, conseguente aumento della pressione intraoculare (1).

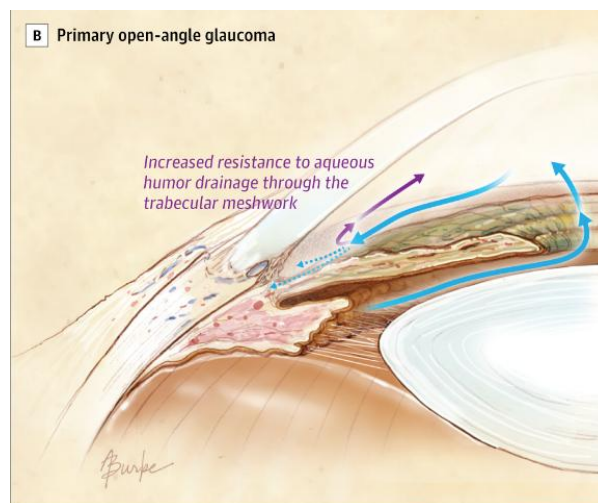


Figura 1: Vie di deflusso dell'umor acqueo in occhio con glaucoma primario ad angolo aperto, (3)

Il danno glaucomatoso può essere legato a fattori meccanici come la pressione intraoculare elevata, ma anche a fattori vascolari e neurodegenerativi che contribuiscono alla perdita delle cellule ganglionari retiniche (2).

I fattori di rischio per lo sviluppo del POAG sono rappresentati da:

- Età avanzata
- Aumento IOP
- Etnia afroamericana
- Ridotto spessore corneale centrale
- Familiarità per glaucoma
- Miopia
- Alterazioni della pressione arteriosa
- Patologie cardiovascolari, OSAS (1)

Clinicamente è caratterizzato da un decorso cronico e lentamente progressivo, assenza di sintomi nelle fasi iniziali, comparsa tardiva di difetti del campo visivo (tipicamente arcuati o nasali) e un'escavazione progressiva della papilla ottica.

Una variante importante è il glaucoma a pressione normale (*Normal Tension Glaucoma*, NTG), in cui il danno del nervo ottico non è causato da un aumento della pressione intraoculare, ma probabilmente da fattori vascolari o da una suscettibilità individuale.

1.2.2 Glaucoma primario da chiusura angolare (*Primary Angle Closure Glaucoma*, PACG)

A differenza del precedente, questo tipo di glaucoma è caratterizzato da una riduzione o chiusura dell'angolo irido-corneale che causa un ostacolo al deflusso dell'umor acqueo, portando ad un rapido incremento della pressione intraoculare (1). Il meccanismo più comune è il blocco pupillare, in cui, a causa di un contatto tra iride e cristallino, viene ostacolato il passaggio dell'umor acqueo dalla camera posteriore a quella anteriore.

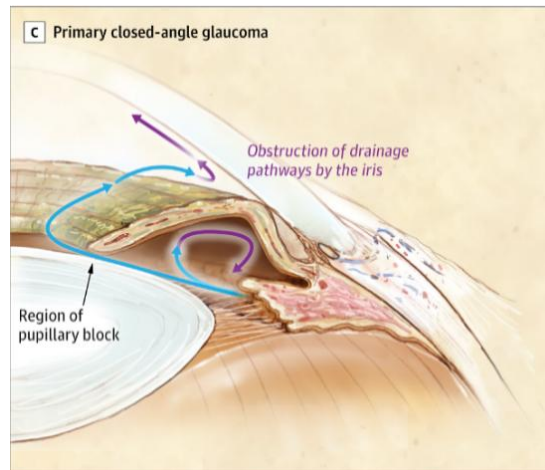


Figura 2: Vie di deflusso dell'umor acqueo in occhio con glaucoma primario da chiusura angolare, (3)

Si possono distinguere forme croniche, tipicamente paucisintomatiche, e forme acute che rappresentano invece un'emergenza oftalmologica che, se non trattata tempestivamente, può determinare danni irreversibili al nervo ottico.

Fattori di rischio per PACG sono rappresentati dai:

- Età avanzata
- Familiarità
- Ipermetropia
- Etnia (Inuit, Sud-Est asiatico e Cina)
- Sesso femminile
- Aumentato spessore irideo periferico
- Inserzione iridea spostata anteriormente
- Volta del cristallino prominente e anteriore (1)

1.2.3 Glaucoma secondario ad angolo aperto

Sono un gruppo eterogeneo di patologie caratterizzate da angolo irido-corneale aperto e aumento della pressione intraoculare, nelle quali è possibile identificare una causa responsabile.

Tra le principali cause si includono:

- Malattie oculari: glaucoma pseudoesfoliativo (deposito di materiale fibrillare su trabecolato e altre strutture oculari), glaucoma pigmentario (rilascio di pigmento irideo), glaucoma causato da cataratta o da trauma del cristallino, glaucoma causato da emorragie intraoculari, glaucoma uveitico, glaucoma da tumori intraoculari;
- Danni iatrogeni: uso prolungato di corticosteroidi, interventi chirurgici nel segmento anteriore o vitreo-retinici;
- Traumi oculari;
- Malattie extra-oculari: ustioni chimiche o radiazioni che causano un danno alle vene episclerali, emangioma, nevo di Ota, orbitopatie endocrine, tumori orbitari, pseudotumor, flebiti orbitali, fistole arterovenose orbitali o intracraniche, trombosi dei seni cavernosi;
- Malattie sistemiche: ostruzione della vena cava superiore, della vena giugulare o della vena polmonare (1).

Queste forme presentano spesso un'evoluzione più rapida rispetto al POAG e possono essere caratterizzate da fluttuazioni pressorie più marcate.

1.2.4 Glaucoma secondario da chiusura angolare

Sono un gruppo di patologie determinate da meccanismi che portano alla chiusura dell'angolo in presenza di una causa identificabile.

I meccanismi che possono portare a questo tipo di glaucoma sono:

- Blocco pupillare relativo o assoluto: l'iride viene spinta in avanti andando a chiudere l'angolo (es: sinechie posteriori, cataratta, dislocazioni anteriori della lente, corpo vitreo protrudente)
- Pulling: strutture patologiche trazionano l'iride anteriormente (es: glaucoma neovascolare, in cui si forma una membrana fibro-vascolare trabecolare indotta da una malattia microvascolare oculare associata a ischemia retinica, oppure la sindrome irido-corneale endoteliale o il glaucoma maligno tipicamente causato da chirurgie filtranti, o tumori intraoculari) (1).

1.3 Epidemiologia e fattori di rischio

Il glaucoma rappresenta una delle principali cause di cecità irreversibile nel mondo ed è la neuropatia ottica cronica più diffusa a livello globale. La prevalenza della malattia è aumentata progressivamente negli ultimi decenni, soprattutto in relazione all'invecchiamento della popolazione e all'incremento dell'aspettativa di vita. Oggi in Europa circa il 3% della popolazione sopra i 40 anni è affetta da glaucoma, ma oltre la metà dei casi risulta non diagnosticata a causa del decorso inizialmente asintomatico della malattia.

Il glaucoma è responsabile di circa l'11-14% dei casi di cecità a livello mondiale e, sebbene il glaucoma ad angolo aperto sia più frequente, quello ad angolo chiuso presenta un rischio maggiore di evoluzione verso la cecità.

Il principale fattore di rischio per lo sviluppo ed evoluzione del glaucoma è sicuramente l'aumento della pressione intraoculare (si ritengono normali valori di IOP compresi tra 10 e 21 mmHg). Altri fattori che possono concorrere sono l'età avanzata, la familiarità positiva per glaucoma, la miopia e l'appartenenza ad etnie afrodiscendenti. Inoltre, si pensa che possano essere coinvolti anche fattori vascolari e cardiovascolari come alterazioni della perfusione oculare e disfunzioni della regolazione pressoria sistemica (1).

1.4 Fisiopatologia

Il glaucoma è una neuropatia ottica cronica e progressiva caratterizzata dalla degenerazione delle cellule ganglionari retiniche e dei loro assoni con conseguenti alterazioni morfologiche a livello della testa del nervo ottico e una progressiva compromissione del campo visivo.

Da un punto di vista fisiopatologico, storicamente, sono state proposte due principali ipotesi patogenetiche: la teoria meccanica e la teoria vascolare.

La teoria meccanica attribuisce un ruolo centrale all'aumento della pressione intraoculare, responsabile dello stress biomeccanico a livello della lamina cribrosa, causando una progressiva sofferenza degli assoni delle cellule ganglionari fino alla loro morte.

Secondo la teoria vascolare, invece, una ridotta perfusione della testa del nervo ottico e del microcircolo retinico contribuirebbe alla progressiva perdita delle cellule ganglionari retiniche attraverso fenomeni ischemici cronici e alterazioni dell'autoregolazione vascolare. Tale meccanismo sembra rivestire un ruolo centrale nelle forme di glaucoma a pressione normale.

Attualmente il glaucoma è considerato invece una patologia multifattoriale, in cui fenomeni meccanici, vascolari, metabolici e neurodegenerativi risultano strettamente interconnessi. (1,3)

1.4.1 Il ruolo della pressione intraoculare

La pressione intraoculare dipende dall'equilibrio tra produzione di umor acqueo da parte dei processi ciliari del corpo ciliare e drenaggio attraverso il trabecolato e la via uveo-sclerale. A causa di un aumento della resistenza al deflusso a livello del trabecolato (glaucoma ad angolo aperto) o perché l'iride blocca fisicamente l'angolo irido-corneale (glaucoma ad angolo chiuso), si può venire a determinare un aumento della pressione intraoculare. Tale alterazione rappresenta il principale fattore di rischio modificabile per lo sviluppo e la progressione del glaucoma, nonostante ci siano pazienti con glaucoma con valori pressori nei limiti. Numerosi studi clinici hanno però dimostrato come la riduzione della IOP sia associata a un rallentamento della progressione del danno glaucomatoso, confermando quindi il ruolo centrale della componente pressoria nella fisiopatologia della malattia (1,3).

Il principale sito di danno glaucomatoso è rappresentato dalla lamina cribrosa, struttura localizzata a livello della testa del nervo ottico attraverso cui decorrono gli assoni delle cellule ganglionari retiniche. L'incremento della pressione intraoculare determina uno stress biomeccanico a carico di questa struttura, inducendone una deformazione posteriore. Questo causa una compressione assonale e un'alterazione della normale architettura del nervo ottico (3).

Tali alterazioni compromettono il normale trasporto assonale anterogrado e retrogrado, fondamentale per il mantenimento dell'integrità neuronale. Infatti, si avrà una ridotta disponibilità di fattori neurotrofici essenziali per la sopravvivenza cellulare, determinando progressiva sofferenza neuronale e attivazione dei processi apoptotici (3,4).

La morte delle cellule ganglionari retiniche rappresenta l'evento neuropatologico fondamentale per lo sviluppo del glaucoma. Tale processo è sostenuto da differenti meccanismi molecolari tra cui stress ossidativo, disfunzione mitocondriale, eccitotossicità da glutammato e neuroinfiammazione. La progressiva perdita delle cellule ganglionari e dei loro assoni determina un assottigliamento dello strato delle fibre nervose retiniche e del complesso delle cellule ganglionari maculari. Queste alterazioni strutturali sono rilevabili mediante OCT (2,4).

Il danno strutturale si associa successivamente alla comparsa di deficit funzionali perimetrici, pertanto le moderne tecniche di imaging risultano fondamentali nell'identificazione precoce del glaucoma (2).

1.4.2 Meccanismi vascolari nella fisiopatologia del glaucoma

Accanto alla teoria meccanica, è emersa l'importanza di fattori vascolari nella patogenesi del glaucoma. Numerosi studi hanno, infatti, evidenziato come alterazioni della perfusione oculare e del microcircolo retinico possano contribuire alla progressione del danno glaucomatoso, soprattutto nelle forme di glaucoma a pressione normale.

La testa del nervo ottico presenta infatti un'elevata richiesta metabolica e necessita di un adeguato apporto ematico per il mantenimento dell'integrità delle cellule ganglionari retiniche e dei loro assoni. Una riduzione cronica della perfusione oculare può quindi determinare una condizione di sofferenza ischemica subclinica con conseguente danno progressivo delle fibre nervose retiniche.

Un aspetto centrale nella patogenesi del glaucoma, secondo questa ipotesi, è rappresentato dalla disregolazione del microcircolo oculare. In condizioni fisiologiche esistono dei meccanismi di autoregolazione che consentono di garantire un adeguato e relativamente costante apporto ematico alla testa del nervo ottico nonostante le variazioni della pressione arteriosa o intraoculare. Nei pazienti con glaucoma questi meccanismi possono essere alterati, determinando un'insufficiente capacità di compenso vascolare ed una maggiore vulnerabilità del nervo ottico ai fenomeni ischemici (5).

Questi fenomeni possono quindi contribuire alla sofferenza delle cellule ganglionari retiniche e delle fibre nervose retiniche, favorendo la produzione di radicali liberi,

l'attivazione dello stress ossidativo e, di conseguenza, il progressivo danno cellulare e perdita di fibre nervose (3).

Le moderne tecniche di imaging, in particolare l'angiografia OCT (OCTA), hanno permesso di studiare in vivo il microcircolo retinico e peripapillare, dimostrando, nei pazienti glaucomatosi, una riduzione della densità vascolare e della perfusione peripapillare. Queste alterazioni microvascolari mostrano inoltre una significativa correlazione con il danno strutturale della RNFL e con il deficit funzionale del campo visivo (2).

1.4.3 Correlazione tra danno strutturale e danno funzionale

La perdita delle cellule ganglionari retiniche e dei loro assoni rappresenta il principale evento patologico del glaucoma. Essa causa un progressivo assottigliamento delle fibre nervose retiniche ed è quindi responsabile delle alterazioni strutturali della testa del nervo ottico e della retina e anche del successivo deterioramento funzionale del campo visivo.

La progressiva degenerazione delle fibre nervose retiniche si traduce in una riduzione della sensibilità retinica e nella comparsa di deficit perimetrici progressivi. I difetti del campo visivo rappresentano quindi la manifestazione funzionale del danno glaucomatoso e sono correlati alla severità delle alterazioni strutturali (2).

Numerosi studi hanno definito l'esistenza di una stretta relazione tra alterazioni strutturali e funzionali nel glaucoma. Tuttavia, tale correlazione non risulta perfettamente lineare. È stato infatti dimostrato che nelle fasi iniziali della malattia il danno strutturale può precedere la comparsa di alterazioni funzionali evidenziabili all'esame del campo visivo. Al contrario, negli stadi più avanzati della malattia, la capacità delle metodiche strutturali, quali OCT e OCTA, di documentare un'ulteriore progressione del danno può risultare limitata. Questo perché negli stadi avanzati della malattia, lo spessore della RNFL raggiunge un valore minimo residuo al di sotto del quale ulteriori perdite di fibre nervose non risultano più rilevabili mediante le metodiche di imaging strutturale (2).

Negli ultimi anni c'è stato un crescente interesse per lo studio della correlazione tra alterazioni microvascolari retiniche e danno funzionale glaucomatoso. In particolare, la riduzione della densità vascolare peripapillare sembra correlare con l'assottigliamento dello strato delle fibre nervose retiniche (RNFL) e con la compromissione dei parametri

funzionali del campo visivo, supportando ulteriormente l'ipotesi di una stretta interazione tra componente strutturale, vascolare e funzionale nella fisiopatologia della malattia glaucomatosa. Inoltre, alcune evidenze suggeriscono come le alterazioni del microcircolo retinico possano essere rilevabili anche nelle fasi iniziali della malattia, contribuendo potenzialmente all'identificazione precoce del danno glaucomatoso (6,7).

1.5 Diagnosi

La diagnosi di glaucoma rappresenta tutt'oggi una delle principali sfide dell'oftalmologia moderna, in quanto si basa sull'integrazione di molteplici dati clinici, strutturali e funzionali. Il glaucoma richiede quindi un approccio multimodale che comprende:

- anamnesi
- misurazione della pressione intraoculare
- gonioscopia
- esame del fundus oculi per valutazione della testa del nervo ottico e dello strato delle fibre nervose retiniche
- pachimetria corneale
- esame del campo visivo
- OCT

Le linee guida dell'European Glaucoma Society sottolineano quindi come l'OCT non debba essere utilizzata isolatamente per formulare diagnosi di glaucoma, ma sempre interpretata nel contesto clinico complessivo del paziente (1).

L'introduzione di tecniche di imaging avanzate ha profondamente modificato l'approccio diagnostico al glaucoma. In particolare, l'OCT, consentendo una valutazione quantitativa dello spessore delle fibre nervose retiniche e delle cellule ganglionari, potrebbe permettere l'identificazione precoce di alterazioni strutturali. Parallelamente, l'angiografia OCT (OCTA) ha introdotto la possibilità di studiare in maniera non invasiva il microcircolo retinico e peripapillare, aprendo nuove prospettive nello studio della correlazione tra danno strutturale, vascolare e funzionale.

1.5.1 Anamnesi

L'anamnesi rappresenta una fase fondamentale nell'inquadramento diagnostico del paziente glaucomatoso poiché consente di identificare numerosi fattori di rischio associati allo sviluppo e alla progressione della malattia. Una raccolta anamnestica accurata deve comprendere sia la storia oculare sia quella sistemica del paziente.

Tra i fattori di rischio oculari da indagare ritroviamo:

- familiarità per glaucoma;
- pregressi traumi oculari;
- precedenti interventi chirurgici oculari;
- pregresse infiammazioni oculari, come uveiti;
- storia di elevata pressione intraoculare o diagnosi precedente di ipertono oculare;
- miopia elevata;
- uso attuale o pregresso di corticosteroidi topici oculari;
- patologie oculari concomitanti note, come pseudoesfoliazione, occlusioni vascolari retiniche o patologie retiniche (1).

Per quanto riguarda invece i fattori di rischio sistemici e altre patologie associate:

- ipertensione arteriosa;
- ipotensione arteriosa, soprattutto notturna;
- patologie cardiovascolari;
- alterazioni della perfusione vascolare;
- vasospasmo;
- emicrania;
- diabete mellito;
- disturbi cerebrovascolari;
- uso di corticosteroidi sistemici (1,5)

L'anamnesi deve infine comprendere la valutazione dei sintomi riferiti dal paziente, nonostante il glaucoma primario ad angolo aperto risulti frequentemente asintomatico nelle fasi iniziali, motivo per cui la diagnosi viene spesso posta durante controlli oculistici

di routine. La progressione della malattia è infatti generalmente lenta e insidiosa, consentendo al paziente di adattarsi progressivamente al deficit visivo.

Con il progredire del danno glaucomatoso, il paziente può riferire una progressiva riduzione del campo visivo periferico, difficoltà nell'orientamento spaziale, nella deambulazione e nella percezione degli ostacoli laterali. Possono iniziare a comparire difficoltà alla guida, soprattutto notturna, una riduzione della sensibilità al contrasto e una maggiore difficoltà nello svolgimento delle attività quotidiane. La visione centrale tende invece a conservarsi fino alle fasi tardive della malattia, nella maggior parte dei casi (1).

Nel glaucoma normotensivo, invece, sono frequentemente riportati sintomi e condizioni associate a disfunzione vascolare sistemica, quali emicrania, estremità fredde e fenomeni vasospastici (5).

Diverso è invece l'esordio del glaucoma acuto da chiusura angolare. Questo rappresenta un'emergenza oftalmologica caratterizzata da sintomatologia improvvisa e severa. In particolare, il paziente può presentare dolore oculare intenso, cefalea, riduzione dell'acuità visiva, visione offuscata, aloni colorati attorno alle luci, nausea e vomito, associati a marcato aumento della pressione intraoculare (1).

1.5.2 Tonometria

La misurazione della pressione intraoculare (IOP) rappresenta uno degli elementi fondamentali nella valutazione diagnostica del glaucoma. I valori considerati normali per la IOP sono quelli compresi tra 10 e 21 mmHg. Tuttavia, valori pressori superiori a 21 mmHg non sono di per sé sufficienti per porre diagnosi, così come valori normali non consentono di escluderla. Per tale motivo, la tonometria deve essere sempre interpretata nel contesto clinico del paziente.

La metodica di riferimento per la misurazione della pressione intraoculare è la tonometria ad appianazione di Goldmann, considerata il gold standard nella pratica clinica. Questa tecnica si basa sul principio secondo cui la pressione intraoculare è proporzionale alla forza necessaria per deformare la superficie corneale e, in questo modo, consente una misurazione accurata della IOP. Questa metodica può però essere influenzata da diversi fattori, in particolare dallo spessore corneale.

La **pachimetria corneale centrale** riveste quindi un ruolo importante nell'interpretazione dei valori tonometrici: una cornea particolarmente sottile può determinare una sottostima della pressione intraoculare, mentre una cornea più spessa può condurre a una sovrastima dei valori misurati. Non esistono però formule per integrare il valore della pachimetria nella misurazione tonometrica. Inoltre, uno spessore corneale centrale ridotto è stato identificato come fattore di rischio indipendente per la progressione del glaucoma.

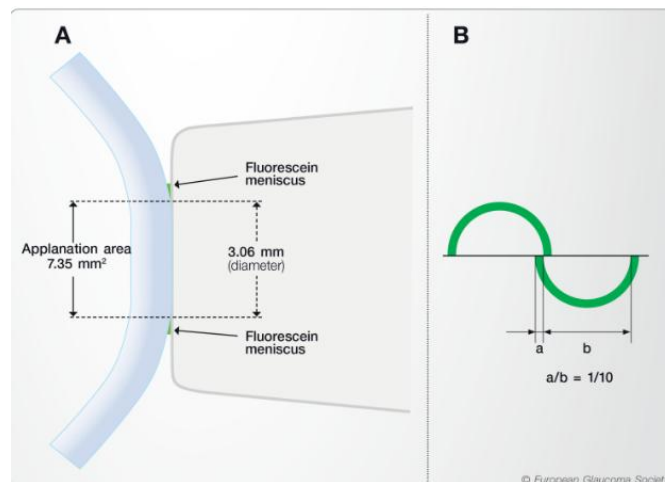


Figura 3: Tonometria ad applanazione di Goldmann, (1)

Sono poi disponibili altre metodiche per la misurazione della pressione intraoculare, tra cui la tonometria a soffio (*non contact tonometry*), la tonometria rebound e i dispositivi portatili (1).

È inoltre importante tenere in considerazione che la pressione intraoculare può presentare fisiologiche variazioni circadiane e quindi, in alcuni pazienti glaucomatosi, può risultare utile l'esecuzione di un profilo tonometrico giornaliero (5).

1.5.3 Gonioscopia

La gonioscopia rappresenta un esame fondamentale nella valutazione del glaucoma, in quanto consente lo studio dell'angolo irido-corneale e delle strutture coinvolte nel

deflusso dell'umor acqueo, permettendo quindi di distinguere le diverse forme di glaucoma.

L'osservazione dell'angolo camerulare viene effettuata mediante l'utilizzo di specifiche lenti gonioscopiche che consentono di superare il fenomeno della riflessione totale della luce a livello corneale in modo da poter valutare il grado di apertura dell'angolo, l'inserzione dell'iride, la presenza di sinechie anteriori periferiche, pigmentazione trabecolare, materiale pseudoesfoliativo o neovascolarizzazioni.

Nel glaucoma primario ad angolo aperto, l'angolo appare generalmente aperto e normalmente conformato, mentre nel glaucoma ad angolo chiuso si osserva una riduzione più o meno marcata dell'ampiezza angolare fino all'eventuale completa chiusura. La gonioscopia risulta pertanto indispensabile per identificare anche pazienti a rischio di chiusura angolare ed impostare quindi un corretto iter terapeutico.

Permette inoltre di identificare eventuali forme secondarie di glaucoma, come il glaucoma pseudoesfoliativo, pigmentario o neovascolare, attraverso il riconoscimento di alterazioni anatomiche caratteristiche (1).

1.5.4 Valutazione della testa del nervo ottico e dello strato di fibre nervose retiniche

Il danno glaucomatoso causa alterazioni morfologiche della papilla ottica e dello strato delle fibre nervose retiniche. Pertanto, l'esame del fundus oculi risulta fondamentale nell'identificare segni strutturali suggestivi di neuropatia ottica glaucomatosa, spesso presenti anche prima della comparsa di deficit funzionali evidenziabili al campo visivo.

Tra le principali alterazioni papillari osservabili nel glaucoma vi sono l'aumento dell'escavazione papillare, l'assottigliamento del bordo della papilla ottica, la perdita del normale rapporto tra i quadranti papillari descritto dalla regola ISNT (in un nervo ottico normale, lo spessore della rima segue generalmente questo ordine: $I > S > N > T$), la presenza di emorragie papillari e la progressiva atrofia peripapillare. È inoltre importante confrontare sempre l'escavazione nei due occhi perché l'osservazione di un'asimmetria può rappresentare un segno precoce di malattia.

Inoltre, all'esame del fundus oculi possono essere evidenziati difetti localizzati o diffusi dell'RNFL, visibili come aree di ridotta riflettività o assottigliamento delle fibre nervose (1).

Numerosi studi hanno dimostrato come il danno strutturale glaucomatoso possa precedere la comparsa delle alterazioni funzionali rilevabili mediante esame del campo visivo. L'esame clinico della papilla ottica e dell'RNFL rimane pertanto un elemento essenziale nella gestione del paziente glaucomatoso, nonostante il crescente impiego delle moderne tecniche di imaging retinico.

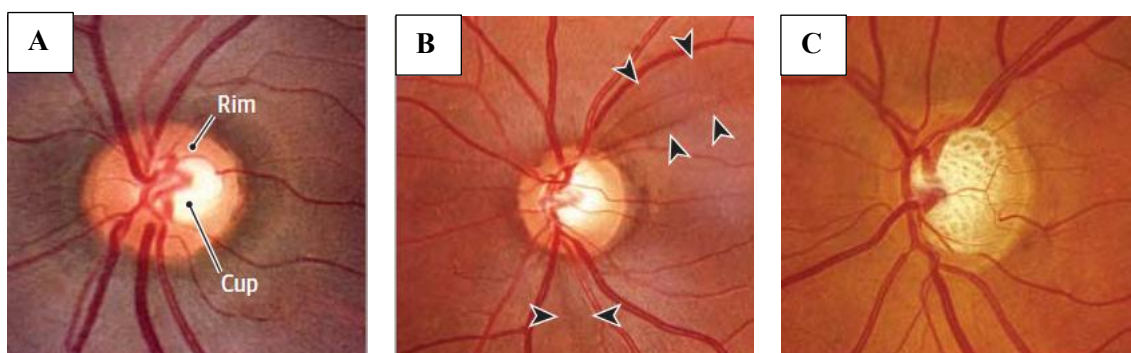


Figura 4: Progressiva alterazione della testa del nervo ottico nel glaucoma: papilla normale (A), danno glaucomatoso iniziale/moderato (B) e glaucoma avanzato (C). Adattata da (3).

1.5.5 Perimetria

L'esame del campo visivo rappresenta uno degli strumenti fondamentali nella diagnosi di glaucoma, in quanto consente di valutare il danno funzionale conseguente alla perdita progressiva delle cellule ganglionari retiniche e dei loro assoni. Inoltre, la compromissione perimetrica è strettamente correlata alla progressione della malattia ed è quindi fondamentale anche nella fase di follow-up (1).

La metodica maggiormente utilizzata nella pratica clinica è la perimetria automatizzata standard (*Standard Automated Perimetry*, SAP), che va a misurare la sensibilità retinica differenziale attraverso la presentazione di stimoli luminosi di diversa intensità in differenti punti del campo visivo, consentendo di identificare eventuali deficit funzionali.

Lo strumento più comunemente impiegato è l'Humphrey Field Analyzer (HFA) che utilizza prevalentemente strategie di acquisizione SITA (*Swedish Interactive Threshold*

Algorithm), sviluppate per ridurre i tempi di esecuzione, mantenendo un'elevata accuratezza diagnostica. I protocolli che possono essere utilizzati nella valutazione del glaucoma sono il 30-2, il 24-2 o il 10-2. I programmi 24-2 e 30-2 consentono di valutare l'area centrale del campo visivo nella quale è localizzata la maggior parte di cellule ganglionari retiniche. Il 10-2, invece, permette una valutazione più dettagliata dei difetti centrali e paracentrali. In particolare, un esame focalizzato esclusivamente sui 10° centrali del campo visivo potrebbe risultare particolarmente utile negli occhi con grave perdita della funzione paracentrale e periferica o nei casi in cui residui unicamente una visione "a tunnel" (1).

È importante però ricordare che il danno funzionale evidenziabile al campo visivo può manifestarsi solo dopo una significativa perdita delle cellule ganglionari retiniche, motivo per cui la valutazione delle alterazioni strutturali della testa del nervo ottico e del RNFL rimane fondamentale nella diagnosi precoce di danno glaucomatoso.

L'interpretazione dell'esame del campo visivo si basa sull'analisi di diversi parametri e indici statistici che consentono di quantificare l'entità e la distribuzione del danno funzionale glaucomatoso.

I parametri che si valutano sono:

- **Mean Deviation (MD)**: esprime la differenza media tra la sensibilità retinica del paziente e quella attesa in una popolazione normale di pari età. Valori maggiormente negativi di MD indicano una più importante compromissione del campo visivo. L'MD è anche uno dei parametri più frequentemente utilizzati nel follow-up e negli studi clinici per valutare la progressione funzionale della malattia.
- **Pattern Standard Deviation (PSD)**: misura la variabilità localizzata della sensibilità retinica rispetto al profilo normale del campo visivo. Valori elevati indicano la presenza di difetti focali, tipici delle fasi iniziali del glaucoma, mentre negli stadi molto avanzati il PSD può ridursi a causa della perdita diffusa della sensibilità retinica.
- **Visual Field Index (VFI)**: espresso in percentuale, rappresenta una stima della funzionalità visiva residua, attribuendo maggiore peso ai punti centrali del campo visivo. Un valore pari al 100% corrisponde a un campo visivo normale, mentre

valori progressivamente inferiori indicano un grado di compromissione via via maggiore. Questo parametro è meno influenzato dalla presenza di opacità dei mezzi diottrici rispetto all'MD e risulta quindi molto utile nel monitoraggio della progressione del danno.

- **Mappe di Total Deviation e Pattern Deviation:** la prima rappresenta la differenza tra la sensibilità misurata e quella attesa nei singoli punti testati, mentre la seconda corregge eventuali riduzioni diffuse della sensibilità, consentendo di evidenziare più accuratamente difetti glaucomatosi localizzati.
- **Valutazione dell'affidabilità dell'esame:** parametri quali fixation losses, falsi positivi e falsi negativi consentono di stabilire la qualità e la riproducibilità del test. Un'elevata percentuale di falsi positivi o falsi negativi può compromettere significativamente l'interpretazione del campo visivo (1).

Analizzando il campo visivo di pazienti con glaucoma possiamo osservare alcuni difetti perimetrici tipici. Tali difetti seguono l'anatomia delle fibre nervose retiniche e rispettano generalmente il meridiano orizzontale nasale. Risultano tipicamente localizzate nelle fasi iniziali della malattia, per poi estendersi progressivamente negli stadi più avanzati.

I pattern perimetrici più caratteristici del glaucoma comprendono:

- Salto nasale: un difetto localizzato a livello del meridiano orizzontale nasale, dovuto all'interessamento selettivo delle fibre nervose superiori o inferiori
- scotomi paracentrali: in prossimità del punto di fissazione, possono risultare sintomatici e interferire con attività quotidiane
- difetti arcuati: si estendono dal punto cieco verso il settore nasale seguendo il decorso arcuato delle fibre nervose retiniche
- progressiva restrizione concentrica del campo visivo fino alla cosiddetta "visione tubulare"

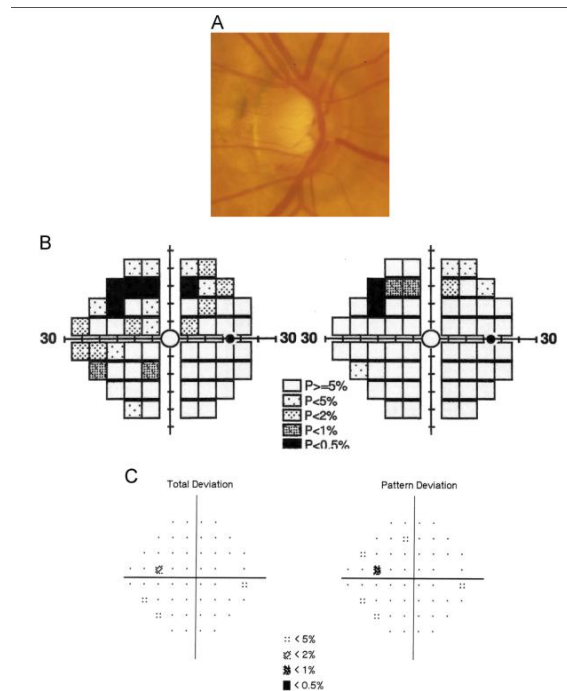


Figura 5: (A) Fotografia della papilla ottica di un paziente con iniziale danno glaucomatoso ed emorragia papillare a ore 7. (B) Grafici della total deviation e della pattern deviation che mostrano un iniziale difetto arcuato superiore. (C) Il campo visivo acromatico standard risulta sostanzialmente conservato, (8).

Nel glaucoma primario ad angolo aperto (POAG), il nasal step rappresenta uno dei difetti più precoci e frequenti e il settore superiore del campo visivo risulta spesso maggiormente coinvolto rispetto a quello inferiore.

Nel glaucoma a tensione normale (NTG), invece, i difetti tendono a essere più profondi, localizzati e vicini al punto di fissazione centrale, con frequente interessamento maculare precoce (9).

Dal punto di vista anatomico-funzionale, diversi autori hanno dimostrato che specifiche aree del campo visivo corrispondono a precisi settori del disco ottico e del RNFL, fornendo una base anatomica fondamentale per interpretare la concordanza tra OCT e perimetria. Questo concetto è fondamentale nella pratica clinica moderna, poiché permette di correlare la riduzione dello spessore delle fibre nervose retiniche o della densità vascolare all'angio-OCT con i corrispondenti deficit funzionali perimetrici (10).

Nonostante la perimetria automatizzata standard rappresenti il gold standard per la valutazione funzionale del glaucoma, questo esame presenta alcuni limiti che devono essere considerati:

- è un esame soggettivo e fortemente dipendente dalla collaborazione del paziente;
- può essere presente un “learning effect”, soprattutto nelle prime esecuzioni, con progressivo miglioramento delle performance nei test successivi;
- variabilità intra- ed inter-test, particolarmente elevata negli stadi avanzati della malattia;
- presenza di cataratta o di altre opacità dei mezzi diottrici può inoltre determinare una riduzione diffusa della sensibilità retinica (1).

È importante ricordare inoltre che il danno funzionale perimetrico può diventare evidente solo dopo una significativa perdita di cellule ganglionari retiniche. Per questo motivo, nelle fasi iniziali del glaucoma possono essere già presenti alterazioni strutturali rilevabili mediante OCT in assenza di evidenti deficit perimetrici.

1.5.6 Tomografia a coerenza ottica (OCT)

L'OCT rappresenta una delle principali metodiche di imaging utilizzate nella diagnosi e nel monitoraggio del glaucoma. Si tratta di una tecnica non invasiva ad alta risoluzione che consente di ottenere sezioni tomografiche della retina e della testa del nervo ottico mediante l'utilizzo di interferometria a bassa coerenza (1). Permette, quindi, una valutazione quantitativa e riproducibile delle strutture retiniche coinvolte nel danno glaucomatoso, del complesso delle cellule ganglionari maculari e della morfologia della testa del nervo ottico. L'assottigliamento delle fibre nervose sarà rilevabile fin dalle fasi iniziali (1).

La misurazione dello spessore della RNFL, tramite OCT, rappresenta uno dei principali parametri utilizzati nella pratica clinica, poiché la perdita assonale delle cellule ganglionari retiniche determina un progressivo assottigliamento delle fibre nervose, particolarmente evidente nei settori superiore e inferiore. Anche l'analisi maculare delle cellule ganglionari ha acquisito importanza, soprattutto per l'identificazione precoce del danno centrale (10).

Negli ultimi anni, con l'introduzione delle tecnologie spectral-domain OCT (SD-OCT), è migliorata significativamente la risoluzione e la velocità di acquisizione delle immagini, consentendo una maggiore accuratezza nell'identificazione del danno glaucomatoso precoce e nel monitoraggio della progressione della malattia.

L'OCT risulta inoltre particolarmente utile nel follow-up del paziente glaucomatoso, consentendo di monitorare nel tempo la progressione del danno strutturale della malattia mediante confronti seriali dei parametri retinici.

Tuttavia, l'OCT presenta alcuni limiti che devono essere considerati nell'interpretazione clinica dei risultati:

- opacità dei mezzi diottrici;
- difetti di fissazione;
- artefatti di acquisizione;
- variabilità anatomica interindividuale.

È importante ricordare però che, negli stadi avanzati del glaucoma, la capacità dell'OCT di rilevare ulteriori perdite di fibre nervose può risultare limitata a causa del cosiddetto *floor effect*, fenomeno per cui lo spessore residuo della RNFL raggiunge un valore minimo oltre il quale ulteriori riduzioni non risultano più adeguatamente misurabili. Per questo motivo, la valutazione del paziente glaucomatoso richiede sempre un'integrazione tra dati clinici, funzionali e strutturali (1).

1.5.7 Angio-OCT

L'angio-OCT è una tecnica diagnostica che permette la visualizzazione non invasiva del microcircolo retinico e coroideale. Essa rappresenta l'evoluzione dell'OCT e si differenzia dalle metodiche angiografiche tradizionali, come la fluorangiografia o l'angiografia al verde di indocianina, perché non richiede l'utilizzo di mezzi di contrasto endovenosi, permettendo quindi un'acquisizione rapida e ripetibile delle immagini vascolari retiniche.

Questa tecnica sfrutta la variazione del segnale OCT tra due scansioni consecutive eseguite nella stessa porzione retinica. Le variazioni del segnale riflesse dagli eritrociti in movimento consentono di distinguere i vasi sanguigni dai tessuti statici, generando immagini dettagliate della vascolarizzazione retinica e della testa del nervo ottico.

Uno dei principali vantaggi dell'OCTA è rappresentato dalla possibilità di ottenere una segmentazione stratificata dei diversi plessi vascolari retinici, consentendo l'analisi separata della vascolarizzazione superficiale e profonda, della regione peripapillare e

maculare. In particolare, nel glaucoma, l'attenzione è maggiormente focalizzata sulla valutazione della microvascolarizzazione della testa del nervo ottico e dello strato delle fibre nervose retiniche (RNFL) (11).

Negli ultimi anni l'OCTA ha assunto un ruolo crescente nello studio del glaucoma, dal momento che numerose evidenze hanno dimostrato una riduzione della perfusione vascolare nei pazienti glaucomatosi rispetto ai soggetti sani.

L'angio-OCT fornisce alcuni parametri vascolari per consentire una valutazione quantitativa della microvascolarizzazione retinica e della testa del nervo ottico. Tra questi, quello maggiormente studiato nel glaucoma è la **vessel density** (VD), definito come la percentuale di area occupata dai vasi sanguigni all'interno della regione analizzata. Questo dato può essere valutato a livello papillare, peripapillare e maculare. In particolare, la regione peripapillare è quella che riveste maggiore importanza nel glaucoma, poiché comprende la sede precoce del danno glaucomatoso, ovvero le RNFL (6,11).

La riduzione della densità vascolare risulta generalmente più marcata nei pazienti con glaucoma in stadio avanzato, suggerendo una correlazione tra alterazioni microvascolari e severità della malattia. Diverse evidenze hanno inoltre mostrato come la vessel density peripapillare presenti una significativa associazione con i principali parametri funzionali del glaucoma (MD e VFI), indicando una possibile relazione tra ridotta perfusione e danno funzionale perimetrio (6).

Anche l'analisi maculare ha assunto una certa rilevanza, in quanto la macula presenta un'elevata concentrazione di cellule ganglionari retiniche. Sono infatti state descritte alterazioni vascolari anche a livello maculare. La riduzione della vessel density maculare appare particolarmente rilevante nelle regioni corrispondenti ai difetti perimetrici. In particolare, nei pazienti con difetti limitati a un singolo emicampo visivo, sono state osservate riduzioni focali della densità vascolare nelle aree retiniche corrispondenti, sia a livello peripapillare che maculare (7).

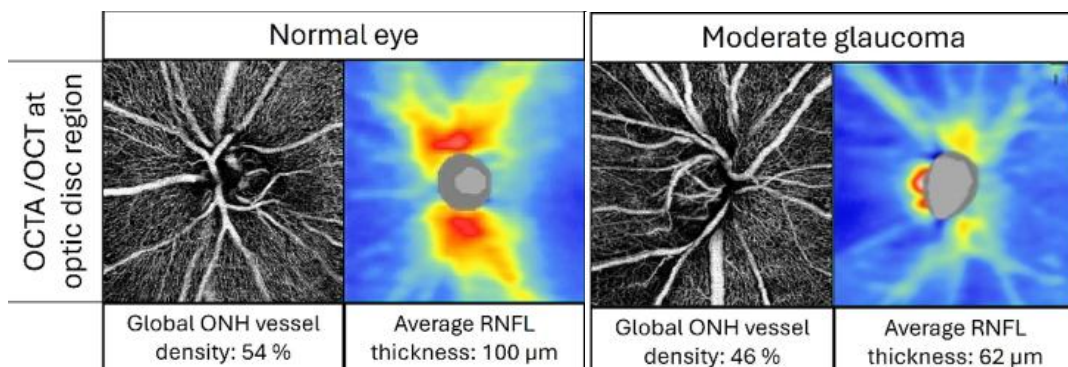


Figura 6: Immagini angio-OCT della regione peripapillare e relative mappe dello spessore RNFL in occhio sano e glaucomatoso. Nell'immagine a destra si osserva una progressiva riduzione della VD e un assottigliamento dello RNFL, (12)

Inoltre, alcuni studi hanno evidenziato alterazioni della microvascolarizzazione retinica anche in pazienti privi di evidenti difetti perimetrici. Questo fa sì che l'angio-OCT possa risultare fondamentale nell'identificazione precoce del danno glaucomatoso. Tuttavia, non è ancora completamente chiarito se le alterazioni vascolari rappresentino un evento primario nella patogenesi del glaucoma oppure siano secondarie alla perdita delle cellule ganglionari retiniche e delle fibre nervose (5,11).

Alcuni dispositivi consentono inoltre la valutazione di ulteriori parametri quantitativi, come la **perfusion density** e il **flow index**. La perfusion density esprime l'area perfusa dai vasi sanguigni nella regione esaminata, mentre il flow index è una misura indiretta del flusso ematico basata sull'intensità del segnale di decorrelation. Tuttavia, la standardizzazione di questi parametri risulta ancora limitata, anche a causa della variabilità tra i diversi strumenti disponibili nella pratica clinica (11).

È stato quindi dimostrato che esiste una correlazione topografica tra la riduzione della vessel density e la localizzazione dei difetti perimetrici, oltre ad un'associazione con i principali indici funzionali del campo visivo. Queste evidenze suggeriscono che le alterazioni microvascolari possono riflettere il grado e la distribuzione del danno funzionale glaucomatoso e supportano quindi il possibile ruolo dell'OCTA come strumento complementare nella valutazione e nel monitoraggio della progressione della malattia glaucomatosa. Tuttavia, il rapporto tra alterazioni microvascolari rilevate mediante angio-OCT e deficit funzionali del campo visivo non risulta ancora completamente definito.

La valutazione funzionale mediante perimetria standard automatizzata continua, infatti, a rappresentare uno strumento essenziale nella diagnosi e nel monitoraggio del glaucoma, nonostante la relazione tra danno strutturale, danno vascolare e perdita funzionale appaia complessa e non sempre lineare. Sappiamo infatti che alterazioni anatomiche della retina e della testa del nervo ottico possono precedere la comparsa di deficit perimetrici evidenti, così come pazienti con simile compromissione strutturale possono presentare differenti pattern di danno all'esame del campo visivo.

Alla luce di queste considerazioni, risulta di particolare interesse approfondire la correlazione tra parametri funzionali perimetrici e parametri vascolari ottenuti mediante angio-OCT nei pazienti affetti da glaucoma. Questo perché una più approfondita conoscenza di tale relazione potrebbe contribuire a migliorare l'identificazione precoce della patologia, il monitoraggio della progressione e l'inquadramento fisiopatologico della malattia.

CAPITOLO II – OBIETTIVI DELLO STUDIO

Nonostante i numerosi progressi ottenuti negli ultimi anni grazie a tecniche di imaging avanzate, il rapporto tra le alterazioni microvascolari retiniche e il danno funzionale nei pazienti affetti da glaucoma risulta ancora non completamente chiarito. Diversi studi hanno già dimostrato una riduzione della vessel density nei pazienti glaucomatosi e una possibile correlazione con la severità del deficit perimetrico. Tuttavia, i risultati presenti in letteratura mostrano ancora alcune variabilità, legate sia alle differenti metodiche di acquisizione e analisi dell'OCTA, sia all'eterogeneità dei parametri funzionali considerati.

Inoltre, è ancora importante oggetto di studio il comportamento della vessel density nei diversi settori e strati retinici analizzati, così come il loro rapporto con i parametri funzionali del campo visivo (13).

Alla luce delle considerazioni fatte, lo scopo principale del presente studio è stato quello di studiare la correlazione tra i parametri funzionali valutabili con l'esame del campo visivo e i parametri vascolari ottenuti mediante angio-OCT in pazienti affetti da glaucoma.

Dopodiché sono stati definiti ulteriori obiettivi secondari finalizzati ad approfondire il rapporto tra danno microvascolare e compromissione funzionale nel glaucoma.

In particolare, è stata analizzata la correlazione tra i principali parametri perimetrici e i valori di vessel density ottenuti nei quattro quadranti retinici (superiore, inferiore, nasale e temporale), al fine di valutare l'eventuale presenza di associazioni settoriali specifiche.

Un ulteriore obiettivo dello studio è stato quello di valutare quale tra i differenti layer retinici, analizzati mediante angio-OCT, mostrasse la correlazione più significativa con i parametri del campo visivo.

Lo studio si è inoltre proposto di confrontare le correlazioni ottenute mediante analisi dei singoli quadranti con quelle derivate dalla media complessiva della vessel density nei quattro quadranti, al fine di verificare l'eventuale esistenza di una correlazione significativa anche facendo un'analisi globale.

CAPITOLO III – MATERIALI E METODI

3.1 Disegno dello studio

Il seguente lavoro è stato condotto come studio osservazionale retrospettivo trasversale. I pazienti sono stati reclutati presso la Clinica Oculistica dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova, con l'obiettivo di analizzare la correlazione tra i parametri funzionali del campo visivo e i parametri vascolari ottenuti mediante angio-OCT in pazienti affetti da glaucoma.

La raccolta dei dati è stata effettuata nell'arco di circa due mesi e, durante questa fase preliminare, sono stati inclusi 16 pazienti, dai 33 agli 87 anni, selezionati secondo specifici criteri clinici e strumentali. Considerato il ristretto numero di pazienti arruolati, il presente lavoro rappresenta una prima analisi pilota di un progetto più ampio che comprenderà all'incirca cento pazienti, con l'obiettivo di ottenere una casistica numericamente più rappresentativa e consolidare i risultati preliminari osservati.

Per ciascun paziente sono stati raccolti dati clinici, funzionali e strumentali derivanti dalla visita oculistica standard, dall'esame del campo visivo computerizzato e dall'esecuzione dell'angio-OCT della testa del nervo ottico.

Le analisi sono state effettuate separatamente per occhio destro e occhio sinistro, infine considerando globalmente entrambi gli occhi.

3.2 Popolazione in studio

3.2.1 Criteri di inclusione

All'interno di questo studio sono stati inclusi pazienti che avessero già ricevuto diagnosi di glaucoma e, in più, che presentassero difetti perimetrici compatibili con danno glaucomatoso e/o alterazioni morfologiche della papilla ottica.

Per quanto riguarda i difetti del campo visivo, era necessario che i pazienti avessero almeno uno tra:

- 2 punti contigui con sensibilità inferiore a 10 dB;

- 3 punti contigui con sensibilità inferiore a 5 dB, di cui almeno uno inferiore a 10 dB;
- oppure 2 punti nell'emicampo nasale con una differenza di sensibilità di almeno 10 dB rispetto ai punti controlaterali.

Per quanto riguarda la valutazione morfologica della papilla ottica, invece, sono stati considerati come criteri di inclusione:

- aumento dell'escavazione papillare;
- presenza di perdita focale del bordo neuroretinico "a colpo d'unghia" (*notch*) a ore 10 o ad ore 12;
- assottigliamento del bordo neuroretinico superiore o inferiore.

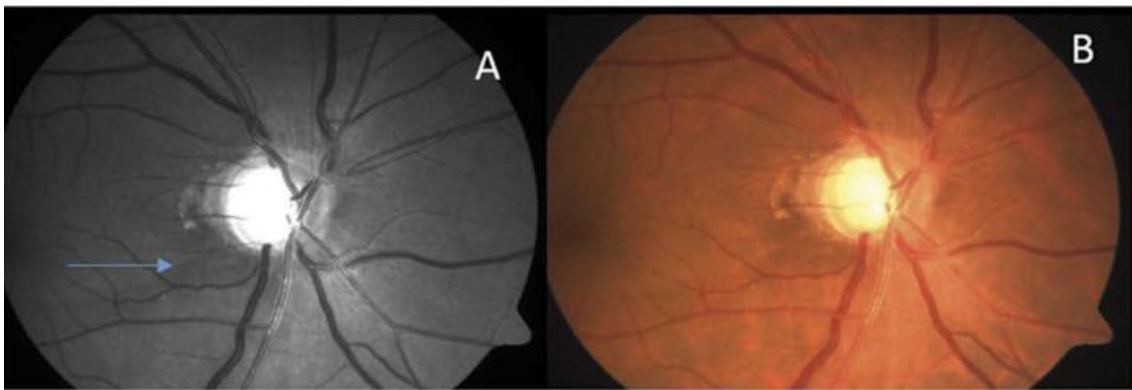


Figura 8: Papilla ottica glaucomatosa con notch inferiore completo e difetto dello strato delle fibre nervose retiniche in immagine red-free (A) e fotografia a colori del fundus (B), (14).

Inoltre, era necessario che i pazienti disponessero di un esame del campo visivo computerizzato attendibile eseguito in prossimità dell'acquisizione dell'angio-OCT.

3.2.2 Criteri di esclusione

Sono, invece, stati esclusi dallo studio pazienti con condizioni oculari potenzialmente in grado di interferire con l'acquisizione e l'interpretazione degli esami funzionali e strumentali. In particolare, non sono stati considerati:

- pazienti con opacità dei mezzi diottrici tali da compromettere la qualità delle immagini OCTA;

- pazienti con patologie retiniche concomitanti;
- pazienti affetti da neuropatie ottiche non glaucomatose;
- esami del campo visivo giudicati inattendibili;
- immagini angio-OCT che presentassero artefatti significativi o di qualità insufficiente.

3.3 Visita oftalmologica

Tutti i pazienti inclusi nello studio sono stati sottoposti a una valutazione oculistica completa presso la Clinica Oculistica dell'Ospedale Policlinico San Martino di Genova.

Tale visita comprendeva inizialmente la raccolta anamnestica. Durante questa fase si è valutata l'eventuale esistenza di una precedente diagnosi di glaucoma, la storia clinica oculare e sistemica del paziente, l'eventuale familiarità positiva per glaucoma, le terapie in atto e la presenza di precedenti patologie o interventi oculari. Queste informazioni sono risultate fondamentali al fine di ottenere un corretto inquadramento clinico del paziente e valutarne l'idoneità all'inclusione nello studio.

Successivamente è stato eseguito l'esame obiettivo del segmento anteriore mediante lampada a fessura, al fine di valutare le condizioni delle strutture oculari anteriori ed escludere eventuali pazienti con alterazioni che potessero interferire con gli esami strumentali successivi.

Durante questa fase è stata anche misurata la pressione intraoculare mediante tonometria ad applanazione.

Infine, dopo dilatazione pupillare farmacologica, si è proceduto con la valutazione del fundus oculi, con particolare attenzione all'analisi della testa del nervo ottico e dello strato delle fibre nervose retiniche. Lo scopo era quello di ricercare alterazioni morfologiche compatibili con danno glaucomatoso e che rispettassero i criteri di inclusione previsti dallo studio.

3.4 Valutazione dell'esame perimetrico

L'analisi funzionale del danno glaucomatoso è stata effettuata mediante esame del campo visivo computerizzato. I dati perimetrici utilizzati derivavano da esami eseguiti dai pazienti nell'ambito del normale follow-up clinico e resi disponibili al momento della visita oculistica. Nella maggior parte dei casi gli esami sono stati effettuati con protocollo 24-2, mentre in una minoranza di pazienti era disponibile un protocollo 30-2. Sono stati presi in considerazione per lo studio esclusivamente esami giudicati attendibili e acquisiti in prossimità temporale dell'esecuzione dell'angio-OCT.

Per ciascun paziente sono stati raccolti i principali parametri perimetrici impiegati nella valutazione della severità del danno glaucomatoso:

- Visual Field Index (VFI);
- Mean Deviation (MD);
- Pattern Standard Deviation (PSD);
- Sensibilità retinica punto a punto.

Il VFI rappresenta la percentuale globale di funzione visiva residua e valori prossimi al 100% sono indicativi di una funzione visiva conservata. Il MD esprime la deviazione media della sensibilità retinica rispetto ai valori normali attesi per l'età del paziente e, quanto più questo valore è negativo, maggiore è la riduzione di sensibilità retinica. Il PSD, invece, fornisce informazioni relative alla presenza di difetti localizzati e tende ad assumere valori maggiori nelle fasi iniziali e avanzate della malattia, senza includere la fase terminale.

Per quanto riguarda la sensibilità retinica, sono stati raccolti i valori punto per punto e successivamente è stata calcolata la media dei quadranti superiori e dei quadranti inferiori e, infine, anche la media complessiva.

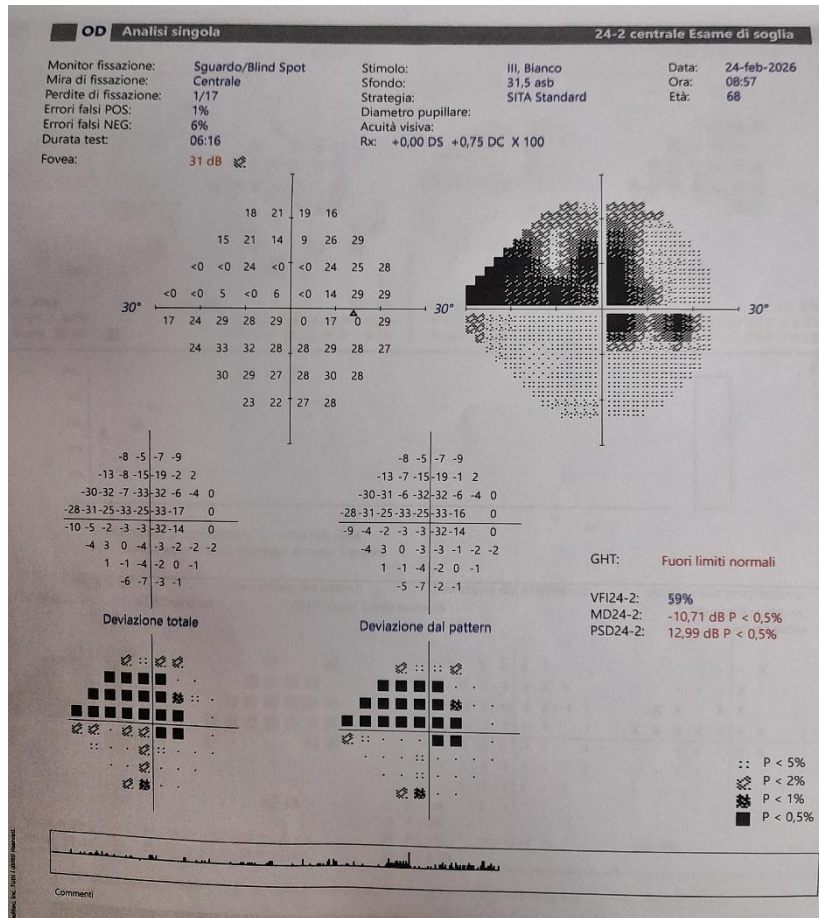


Figura 9: Esempio di esame del campo visivo computerizzato mediante protocollo 24-2 relativo a uno dei pazienti inclusi nello studio. L'esame evidenzia un difetto arcuato superiore, associato a riduzione del VFI e alterazione dei parametri MD e PSD

3.5 Valutazione mediante angio-OCT

La valutazione della componente microvascolare retinica è stata effettuata mediante angio-OCT (OCT Topcon ImageNet 6; DRI OCT Triton). Questa metodica rappresenta una tecnica di imaging non invasiva che consente la visualizzazione del microcircolo retinico e peripapillare senza l'utilizzo di mezzi di contrasto ed è diventata ormai fondamentale nella valutazione della vascolarizzazione retinica nei pazienti glaucomatosi (15).

Per ciascun paziente veniva eseguita un'acquisizione angio-OCT centrata sulla papilla ottica.

Sono stati raccolti i valori di vessel density (VD) relativi ai quattro quadranti peripapillari (superiore, inferiore, nasale e temporale) per i diversi strati retinici resi disponibili dal software di segmentazione dello strumento:

- TOP: rappresenta una visualizzazione complessiva della vascolarizzazione dell'area retinica analizzata;
- ILM: corrisponde alla membrana limitante interna;
- RNFL/GCL: comprende lo strato di fibre nervose retiniche e lo strato delle cellule ganglionari;
- GCL/IPL: include lo strato delle cellule ganglionari e lo strato plessiforme interno;
- IPL/INL: è formato dallo strato plessiforme interno e lo strato nucleare interno;
- OS/RPE: corrisponde al segmento esterno dei fotorecettori e all'epitelio pigmentato retinico;
- OS/RPE+: include il segmento esterno dei fotorecettori, l'epitelio pigmentato retinico e le strutture sottostanti;
- BM: corrisponde alla membrana di Bruch.

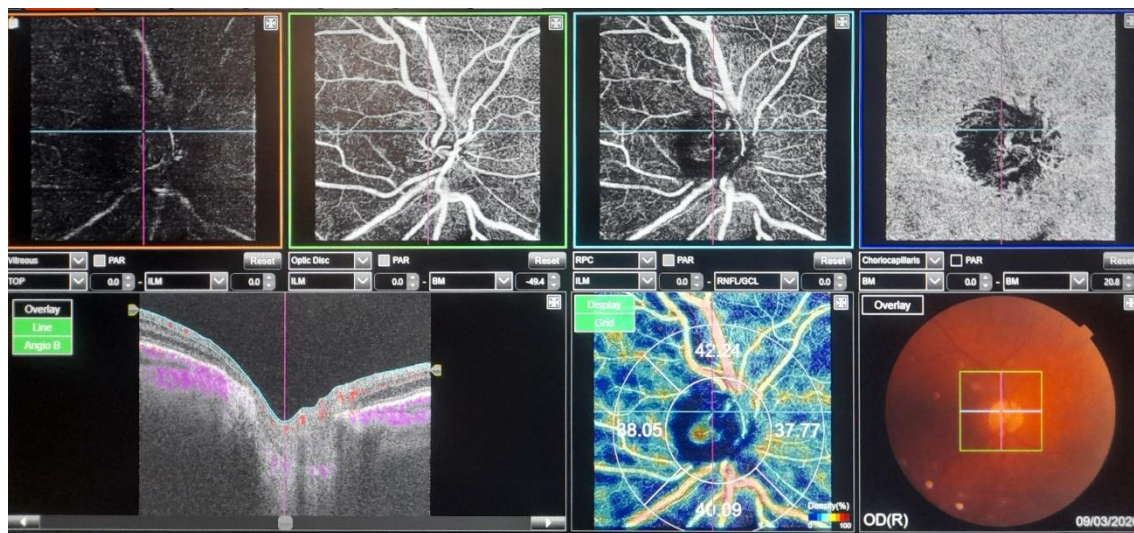


Figura 10: Acquisizione angio-OCT peripapillare mediante sistema Topcon DRI OCT Triton in paziente affetto da glaucoma incluso nello studio. Immagine acquisita presso Clinica Oculistica Ospedale Policlinico San Martino.

Sono stati considerati esclusivamente esami angio-OCT di qualità adeguata, privi di artefatti significativi o di errori di segmentazione che potessero interferire con l'accuratezza delle misurazioni. La qualità dell'immagine rappresenta infatti un aspetto fondamentale nella valutazione OCTA, poiché artefatti, ridotta qualità del segnale ed errori di segmentazione possono influenzare significativamente i valori di VD ottenuti (16).

3.6 Raccolta e organizzazione dei dati

I dati ottenuti dalla valutazione clinica, dall'esame del campo visivo computerizzato e dall'acquisizione angio-OCT sono stati successivamente organizzati in un database dedicato mediante foglio elettronico Microsoft Excel, al fine di consentire la successiva elaborazione statistica.

Per ciascun paziente sono stati registrati separatamente i dati relativi all'occhio destro e all'occhio sinistro, ad eccezione dei casi in cui uno dei due esami angio-OCT risultasse non attendibile o di qualità insufficiente. In questi casi è stato incluso nell'analisi solo l'occhio con acquisizione ritenuta idonea.

I parametri raccolti sono stati organizzati in modo da permettere il confronto tra i dati funzionali derivanti dal campo visivo e i parametri microvascolari ottenuti mediante angio-OCT. In particolare, per ciascun occhio sono stati registrati:

- i principali indici perimetrici (VFI, MD e PSD);
- i valori di sensibilità retinica per singolo punto del campo visivo;
- i valori di VD relativi ai differenti quadranti e strati retinici analizzati.

Successivamente, per quanto riguarda la sensibilità punto a punto, è stata calcolata la media della sensibilità dei quadranti superiori e inferiori e la media complessiva. Invece, per i valori di VD, sono stati registrati i dati dei quattro quadranti peripapillari (superiore, inferiore, nasale e temporale) per ciascuno degli strati retinici analizzati; inoltre, per ogni strato, è stata calcolata la media complessiva dei valori di VD nei quattro quadranti. Questo è stato fatto con lo scopo di ottenere valori globali rappresentativi della funzionalità visiva e della perfusione microvascolare retinica.

Infine, sono state calcolate anche le medie dei parametri ottenuti considerando congiuntamente entrambi gli occhi.

I dati sono stati quindi organizzati in modo da consentire:

- l'analisi separata dell'occhio destro e dell'occhio sinistro;
- l'analisi complessiva di entrambi gli occhi;
- il confronto tra parametri funzionali e parametri microvascolari mediante analisi di correlazione.

L'organizzazione del database ha rappresentato una fase fondamentale dello studio, permettendo una valutazione sistematica del rapporto tra alterazioni della vessel density e compromissione funzionale nei pazienti affetti da glaucoma.

CAMPO VISIVO				ANGIO-OCT RNFL/GCL				ANGIO-OCT ILM				MEDIA SENSIBILITA' RETINICA		
OD														
Rx	VFI%	MD dB	PSD dB	Sup	Inf	Nas	Temp	Sup	Inf	Nas	Temp	Quad sup	Quad inf	Tot
3,5	28	-19,72	13,88	57,64	10,58	33,98	35,7	36,68	8,81	24,79	21,33	22,60526316	23,28947368	22,94737
0,5	59	-10,71	12,99	62,49	25,52	23,07	33,96	36,81	26,49	30,77	35,16	24,96296296	13,77777778	19,37037
2	79	-6,4	8,29	47,19	32,78	44,24	40,4	32,43	33,27	30,94	35,18	26,48148148	18,14814815	22,31481
1,25	7	-27,74	9,14									8,111111111	0,555555556	4,333333
2	98	-3,36	1,46	25,13	33,01	35,38	33,78	22,3	32,83	31,34	25,74	24,96296296	25,03703704	25
3,25	98	-4,47	1,74	44,02	44,17	39,24	45,53	28,64	36,55	36,34	34,3	27,51851852	26,37037037	26,94444
4,5	94	-6,3	6,6	30,51	35,52	26,89	24,3	26,62	33,37	32,91	33,97	22,28947368	20,26315789	21,27632
MEDIA DEI QUATTRO QUADRANTI														
								34,475						22,9025
								36,26						32,3075
								41,1525						32,955
								31,825						28,0525
								43,24						33,9575
								29,305						31,7175

Tabella 1: Estratto del database relativo ai parametri perimetrici e ai valori di vessel density peripapillare raccolti nei pazienti inclusi nello studio.

3.7 Analisi statistica

L'analisi statistica dei dati raccolti è stata eseguita anch'essa mediante Microsoft Excel. Per la caratterizzazione della popolazione in studio sono stati analizzati i principali parametri demografici e clinici, includendo età, refrazione e parametri funzionali e vascolari raccolti durante lo studio.

In una prima fase è stata eseguita un'analisi descrittiva dei dati, calcolando media e deviazione standard dei principali parametri della popolazione in studio. In particolare:

- Parametri clinici: età dei pazienti e difetto refrattivo;

- Parametri funzionali: VFI, MD, PSD e sensibilità retinica dei quadranti superiori, inferiori e complessiva;
- Parametri vascolari: valori di VD dei singoli quadranti e complessivi.

Successivamente è stata effettuata un'analisi di correlazione tra i parametri funzionali del campo visivo e i parametri vascolari ottenuti mediante angio-OCT, allo scopo di valutare l'eventuale relazione tra danno funzionale glaucomatoso e alterazioni della microvascolarizzazione retinica.

Per tale analisi è stato utilizzato il coefficiente di correlazione lineare di Pearson (r), un parametro statistico che consente di misurare la forza e la direzione della relazione lineare tra due variabili quantitative. Il coefficiente r può assumere valori compresi tra -1 e +1:

- valori positivi indicano una correlazione diretta tra le variabili;
- valori negativi indicano una correlazione inversa;
- valori prossimi allo zero indicano assenza di correlazione lineare.

La forza della correlazione è stata interpretata secondo il seguente schema:

- $r = 0-0,2$: correlazione molto debole;
- $r = 0,2-0,4$: correlazione debole;
- $r = 0,4-0,6$: correlazione moderata;
- $r = 0,6-0,8$: correlazione forte;
- $r = 0,8-1$: correlazione molto forte.

Nell'interpretazione del coefficiente di Pearson è stato considerato il differente comportamento dei parametri funzionali del campo visivo in relazione alla progressione del danno glaucomatoso: VFI e MD tendono progressivamente a ridursi con l'aumentare del danno, mentre il PSD tende ad aumentare, determinando quindi possibili differenze nel segno della correlazione osservata.

L'analisi di correlazione è stata eseguita, prima confrontando singolarmente i valori dei diversi quadranti peripapillari con i corrispondenti parametri funzionali del campo visivo, poi è stata effettuata un'analisi complessiva, utilizzando la media dei valori dei quattro

quadranti per ciascuno strato retinico analizzato e confrontando il dato ottenuto con i dati relativi al campo visivo.

Le analisi sono state condotte separatamente per occhio destro, occhio sinistro e successivamente considerando entrambi gli occhi.

Data la ridotta numerosità del campione, l'analisi statistica è stata condotta con finalità prevalentemente descrittive ed esplorative, al fine di evidenziare eventuali tendenze di correlazione tra i parametri funzionali e vascolari analizzati.

CAPITOLO IV – RISULTATI

4.1 Caratteristiche della popolazione in studio

Nello studio sono stati arruolati 16 pazienti affetti da glaucoma, sottoposti a valutazione mediante esame del campo visivo computerizzato e angio-OCT del nervo ottico. Gli occhi analizzati sono stati selezionati sulla base della disponibilità di dati completi relativi sia ai parametri funzionali perimetrici sia ai parametri vascolari ottenuti mediante angio-OCT. Questo ha fatto sì che l'analisi finale includesse un totale di 28 occhi, perché per due pazienti era disponibile esclusivamente l'occhio destro, mentre per altri due soltanto l'occhio sinistro.

L'età dei pazienti inclusi nello studio variava da 33 a 87 anni, con un'età media pari a $71,31 \pm 12,08$ anni. La popolazione studiata era costituita da 10 pazienti di sesso maschile e 6 pazienti di sesso femminile.

Tutti i soggetti inclusi presentavano una diagnosi di glaucoma associata a difetti del campo visivo e/o alterazioni morfologiche della testa del nervo ottico compatibili con danno glaucomatoso.

PARAMETRO	VALORE
N° pazienti	16
N° occhi analizzati	28
Età media \pm DS	$71,31 \pm 12,08$ anni
Maschi	10
Femmine	6

Tabella 2: caratteristiche della popolazione in studio

4.2 Parametri funzionali

Sono stati analizzati i principali parametri funzionali derivanti dall'esame del campo visivo computerizzato, comprendenti Visual Field Index (VFI), Mean Deviation (MD), Pattern Standard Deviation (PSD) e sensibilità retinica. I dati ottenuti sono stati valutati separatamente per occhio destro (OD), occhio sinistro (OS) e per entrambi gli occhi (OO).

Il valore medio di VFI è risultato pari al $75,97 \pm 21,86\%$, con valori medi lievemente inferiori nell'occhio destro rispetto al sinistro. Il MD medio complessivo ottenuto è stato pari a $-9,25 \pm 6,23$ dB, indicativo di una riduzione della sensibilità perimetrica variabile tra i soggetti inclusi nello studio. Per quanto riguarda il PSD, il valore medio totale è risultato pari a $7,87 \pm 4,23$ dB, evidenziando la presenza di alterazioni focali della sensibilità retinica compatibili con danno glaucomatoso.

La sensibilità retinica media totale è risultata pari a $19,89 \pm 5,44$ dB, mentre la sensibilità media dei quadranti superiori è risultata lievemente maggiore rispetto a quella dei quadranti inferiori. In particolare, quella dei quadranti superiori si è ottenuto essere pari a $21,24 \pm 5,53$ dB, mentre quella dei quadranti inferiori è risultata pari a $18,54 \pm 7,10$ dB.

Nel complesso, i parametri funzionali analizzati hanno mostrato una discreta variabilità tra i pazienti studiati, in relazione ai differenti gradi di severità del danno glaucomatoso presente nel campione.

PARAMETRO	OD (media \pm DS)	OS (media \pm DS)	OO (media \pm DS)
VFI %	$72,27 \pm 25,58$	$79,67 \pm 17,48$	$75,97 \pm 21,86$
MD (dB)	$-10,24 \pm 6,60$	$-8,20 \pm 5,84$	$-9,25 \pm 6,23$
PSD (dB)	$9,04 \pm 4,21$	$6,63 \pm 4,03$	$7,87 \pm 4,23$
Sensibilità retinica quadranti sup. (dB)	$21,23 \pm 6,09$	$21,25 \pm 5,07$	$21,24 \pm 5,53$
Sensibilità retinica quadranti inf. (dB)	$18,54 \pm 6,54$	$18,54 \pm 7,89$	$18,54 \pm 7,10$
Sensibilità retinica tot (dB)	$19,89 \pm 5,21$	$19,89 \pm 5,86$	$19,89 \pm 5,44$

Tabella 3: parametri funzionali ottenuti tramite esame del campo visivo nei pazienti in studio

4.3 Parametri angio-OCT

Per tutti gli occhi inclusi nello studio è stata eseguita un'acquisizione angio-OCT della testa del nervo ottico, finalizzata alla valutazione della vessel density (VD) peripapillare nei differenti strati retinici analizzati dal software di segmentazione.

Per ciascun occhio sono stati analizzati i valori di VD dei quattro quadranti peripapillari (superiore, inferiore, nasale e temporale) nei diversi strati retinici valutati (TOP, ILM, RNFL/GCL, GCL/IPL, IPL/INL, OS/RPE, OS/RPE+ e BM). Per ogni strato è stata poi calcolata una media complessiva dei valori ottenuti nei quattro quadranti.

I dati registrati hanno mostrato una certa variabilità tra i diversi strati retinici esaminati. In generale, per quanto riguarda la media dei quattro quadranti, i valori di VD più elevati sono stati osservati negli strati TOP e BM, mentre i più bassi sono stati rilevati negli strati ILM e RNFL/GCL.

STRATO RETINICO	OD (media ± DS)	OS (media ± DS)	OO (media ± DS)
TOP	99,74 ± 6,14	99,04 ± 2,35	99,39 ± 1,68
ILM	31,60 ± 4,58	31,79 ± 4,23	31,69 ± 4,32
RNFL/GCL	38,01 ± 6,14	38,80 ± 5,22	38,40 ± 5,61
GCL/IPL	40,09 ± 5,41	40,34 ± 4,57	40,21 ± 4,92
IPL/INL	40,72 ± 5,64	40,76 ± 4,87	40,74 ± 5,17
OS/RPE	45,56 ± 3,93	45,64 ± 4,39	45,60 ± 4,09
OS/RPE+	48,67 ± 4,94	48,06 ± 5,99	48,37 ± 5,40
BM	51,13 ± 4,48	51,32 ± 6,77	51,22 ± 5,63

Tabella 4: valori della media complessiva dei quattro quadranti della vessel density nei diversi strati retinici analizzati mediante angio-OCT

Anche l'analisi settoriale ha evidenziato alcune differenze nella distribuzione della densità vascolare. In particolare, i quadranti superiori tendevano generalmente a presentare valori medi di VD più elevati rispetto ai quadranti inferiori. Ad esempio, nello strato RNFL/GCL, si è osservato:

- Quadrante superiore: $42,20 \pm 9,27$
- Quadrante inferiore: $35,43 \pm 9,78$

Un andamento analogo è stato rilevato anche nello strato GCL/IPL:

- Quadrante superiore: $43,59 \pm 8,80$
- Quadrante inferiore: $37,40 \pm 9,21$

I quadranti nasali e temporali hanno invece presentato valori intermedi.

QUADRANTE	RNFL/GCL (media \pm DS)	GCL/IPL (media \pm DS)	IPL/INL (media \pm DS)
Superiore	$42,20 \pm 9,27$	$43,59 \pm 8,80$	$42,47 \pm 11,02$
Inferiore	$35,43 \pm 9,78$	$37,40 \pm 9,21$	$38,46 \pm 8,57$
Nasale	$38,12 \pm 7,52$	$40,04 \pm 6,76$	$41,04 \pm 7,46$
Temporale	$37,86 \pm 7,54$	$39,83 \pm 5,60$	$40,99 \pm 5,21$

Tabella 5: Vessel density media nei quadranti peripapillari dei principali strati retinici analizzati

4.4 Analisi delle correlazioni

Per valutare l'eventuale associazione tra alterazioni della microvascolarizzazione retinica e severità del danno glaucomatoso è stata eseguita un'analisi di correlazione mediante coefficiente di Pearson (r) tra i parametri vascolari ottenuti mediante angio-OCT e i principali parametri funzionali del campo visivo.

In particolare, i valori di VD dei diversi strati retinici analizzati sono stati confrontati con VFI, MD, PSD e sensibilità retinica media.

L'analisi è stata effettuata sia mediante confronto quadrante per quadrante sia utilizzando la media complessiva dei quattro quadranti retinici, considerando separatamente occhio destro (OD), occhio sinistro (OS) e successivamente entrambi gli occhi nel loro insieme.

I risultati delle correlazioni ottenute sono riportati nei paragrafi successivi.

4.4.1 Analisi quadrante per quadrante

L'analisi quadrante per quadrante ha evidenziato correlazioni di entità variabile tra i parametri vascolari ottenuti mediante angio-OCT e i parametri funzionali del campo visivo.

Nel complesso, le correlazioni più evidenti sono state osservate tra i valori di VD e gli indici VFI ed MD, mentre il PSD ha mostrato un andamento più eterogeneo, con correlazioni sia positive sia negative nei diversi quadranti e strati retinici analizzati.

Le correlazioni più marcate sono state osservate nell'analisi dell'occhio destro, soprattutto a livello degli strati retinici più superficiali. In particolare, il parametro VFI ha mostrato una correlazione molto forte con la VD dello strato RNFL/GCL nel quadrante inferiore ($r = 0,8044$) e correlazioni forti nei quadranti inferiori di tutti gli altri strati analizzati, ad eccezione del TOP. Correlazioni di grado forte o moderato sono state osservate anche per il quadrante superiore e temporale nella maggior parte degli strati analizzati. Il quadrante nasale non ha invece evidenziato correlazioni significative con il VFI in nessuno dei diversi strati retinici analizzati.

Per quanto riguarda il MD, questo ha mostrato correlazioni prevalentemente forti con la VD, coerentemente con il progressivo peggioramento del difetto perimetrico all'aumentare del danno glaucomatoso. Anche in questo caso le correlazioni più forti si sono osservate per i quadranti inferiori, mentre abbiamo ottenuto correlazioni prevalentemente di grado moderato per i quadranti superiori e temporali.

Il PSD, invece, ha evidenziato correlazioni più variabili, generalmente di grado moderato e prevalentemente negli strati superiori.

Per quanto riguarda, invece, la sensibilità retinica si sono evidenziate correlazioni di grado moderato negli strati TOP, GCL/IPL, IPL/INL e OS/RPE.

Per quanto riguarda l'occhio sinistro, le correlazioni osservate sono risultate globalmente più deboli e meno omogenee rispetto a quelle dell'occhio destro. Solo in alcuni quadranti e strati retinici sono state rilevate correlazioni moderate, prevalentemente nello strato TOP per VFI, MD e PSD, senza tuttavia evidenziare correlazioni forti. Le uniche correlazioni forti sono state osservate tra VD e sensibilità retinica dei quadranti superiori negli strati TOP, RNFL/GCL e GCL/IPL.

La variabilità osservata tra OD e OS potrebbe essere correlata sia alla ridotta numerosità campionaria sia alla differente distribuzione del danno glaucomatoso nei diversi pazienti e nei differenti quadranti retinici analizzati.

Di seguito vengono riportate le correlazioni quadrante per quadrante osservate nell'occhio destro, in cui sono state evidenziate le associazioni più marcate tra i parametri vascolari e funzionali. In verde sono rappresentate le correlazioni molto forti, in arancione quelle forti e in giallo quelle di grado moderato.

VFI							
	ILM	RNFL/GCL	GCL/IPL	IPL/INL	OS/RPE	OS/RPE+	BM
Sup.	-0,67	-0,64	-0,56	-0,52	-0,48	-0,48	-0,49
Inf.	0,79	0,80	0,78	0,71	0,68	0,74	0,65
Nas.	0,36	0,16	0,13	0,005	-0,17	-0,12	-0,05
Temp.	0,46	0,18	0,20	0,21	-0,59	-0,71	-0,68

Tabella 6: Correlazioni quadrante per quadrante tra vessel density e VFI nei diversi strati retinici analizzati mediante angio-OCT in OD.

MD							
	ILM	RNFL/GCL	GCL/IPL	IPL/INL	OS/RPE	OS/RPE+	BM
Sup.	-0,43	-0,38	0,30	-0,26	-0,21	-0,44	-0,47
Inf.	0,79	0,79	0,73	0,68	0,59	0,58	0,55
Nas.	0,50	0,19	0,14	0,08	-0,05	-0,10	-0,12
Temp.	0,64	0,40	0,40	0,34	-0,52	-0,64	-0,57

Tabella 7: Correlazioni quadrante per quadrante tra vessel density e MD nei diversi strati retinici analizzati mediante angio-OCT in OD.

PSD							
	ILM	RNFL/GCL	GCL/IPL	IPL/INL	OS/RPE	OS/RPE+	BM
Sup.	0,68	0,58	0,58	0,55	0,46	0,54	0,54
Inf.	-0,51	-0,55	-0,47	-0,37	-0,31	-0,38	-0,25
Nas.	-0,13	-0,01	0,13	0,21	0,24	0,12	0,20
Temp.	-0,25	-0,24	-0,16	-0,07	0,42	0,49	0,53

Tabella 8: Correlazioni quadrante per quadrante tra vessel density e PSD nei diversi strati retinici analizzati mediante angio-OCT in OD.

SENSIBILITA' RETINICA							
	ILM	RNFL/GCL	GCL/IPL	IPL/INL	OS/RPE	OS/RPE+	BM
Sup.	0,14	0,39	0,44	0,46	0,57	0,31	0,22
Inf.	-0,07	0,19	0,09	-0,01	-0,02	-0,05	-0,13

Tabella 9: Correlazioni quadrante per quadrante tra vessel density e sensibilità retinica nei diversi strati retinici analizzati mediante angio-OCT in OD.

Considerando successivamente entrambi gli occhi nel loro insieme, le correlazioni sono apparse più uniformi, pur mantenendo un'intensità generalmente moderata. In particolare, il VFI e il MD hanno mostrato correlazioni moderate in diversi strati retinici, quasi unicamente nei quadranti inferiori. Anche in questa analisi il PSD ha mostrato un comportamento meno costante rispetto agli altri parametri funzionali, con solo qualche correlazione di grado moderato nei quadranti superiori di alcuni strati analizzati.

Nel complesso, l'analisi settoriale ha mostrato una tendenza generale alla riduzione della VD nei quadranti associati a maggiore compromissione funzionale del campo visivo, con correlazioni maggiormente evidenti nei settori inferiori e negli strati retinici più superficiali.

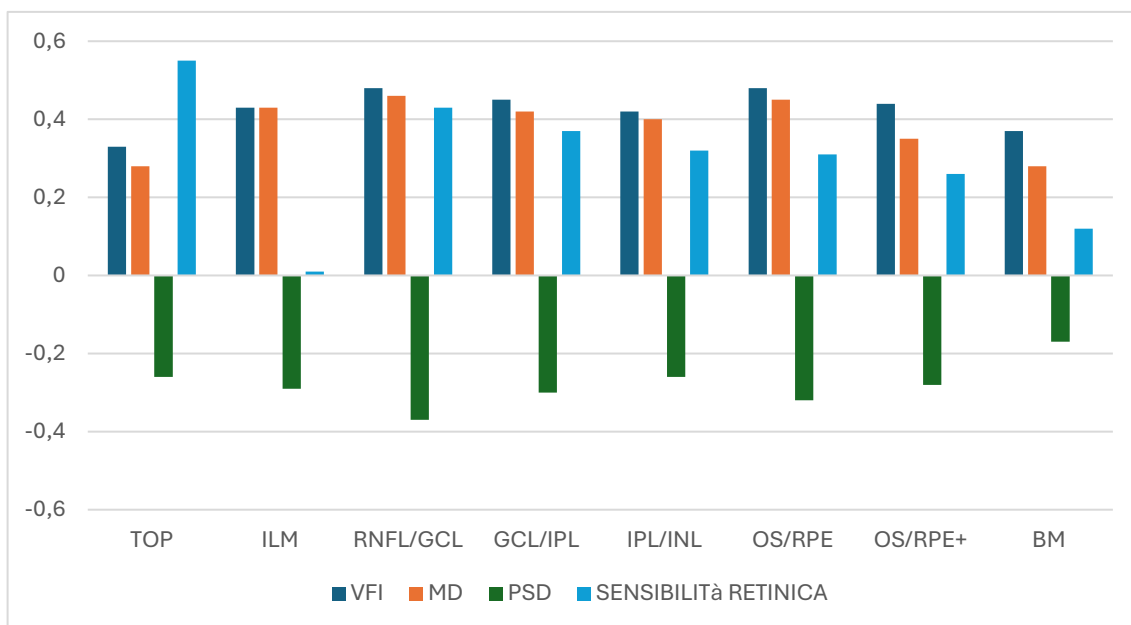


Grafico 2: Grafico a colonne rappresentante i coefficienti di correlazione di Pearson (r) tra VD e i diversi parametri funzionali del campo visivo nei diversi strati retinici analizzati mediante angio-OCT considerando entrambi gli occhi nel loro insieme. Sono stati riportati esclusivamente i valori relativi ai quadranti inferiori.

Alla luce della variabilità osservata nell'analisi settoriale, è stata successivamente eseguita un'analisi complessiva utilizzando la media dei quattro quadranti retinici per ciascuno strato analizzato.

4.4.2 Analisi mediante media dei quadranti

L'analisi effettuata mediante media dei quattro quadranti della VD ha evidenziato correlazioni generalmente deboli o moderate con i parametri funzionali del campo visivo. Non sono infatti emerse correlazioni di grado forte o molto forte.

OCCHIO	STRATO RETINICO	PARAMETRO	r
OD	TOP	MD	-0,45
	ILM	MD	0,57
	OS/RPE+	PSD	0,46
	BM	PSD	0,48
OS	RNFL/GCL	Sens. retinica	0,57
	TOP	VFI	0,52
		MD	0,40
		PSD	-0,51
	GCL/IPL	Sens. retinica	0,43
OO	RNFL/GCL	Sens. retinica	0,41

Tabella 10: Correlazioni di grado moderato osservate tra vessel density media dei quadranti e parametri funzionali del campo visivo nei diversi strati retinici analizzati mediante angio-OCT.

Nell'occhio destro le associazioni più evidenti sono state osservate tra i parametri vascolari degli strati TOP e ILM e il MD ($r = -0,45$ e $r = 0,57$) e tra VD degli strati OS/RPE+ e BM e il PSD ($r = 0,46$ e $r = 0,48$).

Nell'occhio sinistro le correlazioni moderate sono risultate maggiormente rappresentate a livello dello strato TOP, che ha mostrato associazioni moderate positive con VFI ($r = 0,53$) e MD ($r = 0,40$), e moderate negative con il PSD ($r = -0,51$). Inoltre, gli strati RNFL/GCL e GCL/IPL hanno evidenziato una correlazione moderata positiva con la sensibilità retinica media ($r = 0,57$ e $r = 0,43$).

Considerando entrambi gli occhi nel loro insieme, invece, le correlazioni sono risultate complessivamente più deboli e omogenee. Le uniche associazioni di grado moderato sono state osservate tra la sensibilità retinica media e i parametri vascolari dello strato RNFL/GCL ($r = 0,41$).

Complessivamente, l'analisi mediante media dei quadranti suggerisce la presenza di una relazione tra riduzione della VD e compromissione funzionale glaucomatosa, sebbene meno marcata rispetto a quanto osservato nell'analisi settoriale quadrante per quadrante.

Questo risultato potrebbe essere spiegato dal fatto che la media dei quadranti tende a ridurre l'impatto delle alterazioni focali tipiche del glaucoma, determinando una parziale perdita delle informazioni regionali e un aumento del cosiddetto "rumore di fondo" statistico. Di conseguenza, eventuali differenze localizzate della perfusione retinica possono risultare attenuate nelle analisi globali, con una riduzione della forza di correlazione tra i parametri.

Tale osservazione appare coerente con la fisiopatologia del glaucoma, caratterizzata da un danno inizialmente settoriale sia a livello gliale che vascolare.

CAPITOLO V – DISCUSSIONE

Nel presente studio è stata quindi analizzata la correlazione tra i parametri funzionali del campo visivo e la vessel density rilevata mediante angio-OCT nei diversi strati retinici e nei differenti quadranti papillari in pazienti affetti da glaucoma. I risultati ottenuti hanno evidenziato la presenza di associazioni tra la riduzione della VD e il peggioramento dei parametri funzionali perimetrici, supportando l'ipotesi di uno stretto legame tra alterazioni microvascolari retiniche e danno glaucomatoso.

In particolare, le correlazioni più evidenti sono state osservate tra i valori di VD e VFI e MD, mentre risultati più eterogenei sono stati riscontrati per il PSD. Inoltre, le associazioni più marcate sono emerse prevalentemente nei quadranti inferiori e inferotemporal, già noti in letteratura come aree maggiormente vulnerabili al danno glaucomatoso.

I risultati ottenuti appaiono quindi in linea con numerosi studi presenti in letteratura che hanno dimostrato una riduzione della VD nei pazienti affetti da glaucoma e una significativa correlazione tra parametri vascolari e severità del danno funzionale.

In particolare, Rao et al. hanno evidenziato una stretta relazione tra VD peripapillare, spessore dello strato delle fibre nervose retiniche e sensibilità del campo visivo, confermando così il ruolo delle alterazioni vascolari nella fisiopatologia del glaucoma (17). Analogamente, Akil et al. hanno dimostrato come la VD ottenuta mediante OCTA sia significativamente ridotta sia nei pazienti con glaucoma manifesto sia nei soggetti con glaucoma pre-perimetrico rispetto ai controlli sani, suggerendo quindi un possibile coinvolgimento vascolare già nelle fasi iniziali della malattia (18).

Anche studi più recenti hanno poi confermato l'esistenza di una relazione tra compromissione microvascolare e danno funzionale glaucomatoso. In particolare, Akiyama et al. hanno osservato una significativa correlazione tra VD circumpapillare e sensibilità del campo visivo nei pazienti con glaucoma iniziale, sottolineando un'altra volta come le alterazioni vascolari possano rappresentare un utile indicatore del danno glaucomatoso precoce (19).

Nel complesso, i risultati del presente studio confermano quindi il possibile ruolo dell'angio-OCT come strumento complementare nella valutazione del glaucoma, permettendo di integrare le informazioni strutturali e funzionali con l'analisi della componente microvascolare retinica.

5.1 Correlazione tra parametri funzionali e vessel density

Nel presente studio le correlazioni più forti tra i parametri funzionali del campo visivo e la VD sono state osservate con il VFI e il MD. Tali risultati suggeriscono una stretta relazione tra la riduzione della perfusione microvascolare retinica e la severità del danno funzionale glaucomatoso.

Il VFI rappresenta un indice espresso in percentuale della funzionalità residua del campo visivo e tende a ridursi progressivamente con l'avanzare della malattia, mentre il MD esprime la deviazione media della sensibilità retinica rispetto ai valori normali attesi per età, assumendo valori sempre più negativi con l'aumentare del danno.

In questo studio la riduzione della VD risultava associata a valori più bassi di VFI e a valori di MD progressivamente più negativi, risultando quindi in coefficienti di Pearson (r) prevalentemente positivi. In questo modo viene quindi dimostrata una stretta correlazione tra compromissione microvascolare e severità del danno funzionale glaucomatoso, soprattutto nell'analisi di specifici quadranti e strati retinici. Tale comportamento appare coerente con il significato clinico dei due parametri e con la progressiva perdita funzionale che caratterizza la neuropatia ottica glaucomatosa.

Questi risultati appaiono in accordo con quanto riportato in letteratura. Yarmohammadi et al. hanno dimostrato una significativa correlazione tra riduzione della VD e severità del danno perimetrico nei pazienti glaucomatosi, evidenziando un'associazione particolarmente evidente con i principali indici funzionali del campo visivo (6). Analogamente, Shin et al. hanno confermato l'esistenza di una relazione significativa tra VD e compromissione funzionale glaucomatosa, sottolineando come la riduzione della perfusione retinica aumenti progressivamente con la severità della malattia (20).

Anche Kong et al., confrontando i parametri OCTA con i difetti perimetrici, hanno evidenziato una significativa correlazione tra VD e MD, supportando ulteriormente

l'esistenza di una stretta associazione tra danno vascolare e compromissione funzionale nei pazienti glaucomatosi (21).

Nel complesso, tali evidenze suggeriscono come la VD valutata mediante angio-OCT possa rappresentare un parametro strettamente correlato alla severità del danno funzionale glaucomatoso e potenzialmente utile nella valutazione della progressione della malattia.

Per quanto riguarda invece le correlazioni osservate tra VD e PSD, queste sono risultate generalmente meno costanti rispetto a quelle evidenziate con VFI e MD. Tale dato potrebbe essere spiegato dal diverso significato clinico del PSD, parametro che riflette principalmente la presenza di alterazioni focali della sensibilità retinica piuttosto che il danno funzionale globale. Nelle fasi iniziali del glaucoma, infatti, il PSD tende ad aumentare in relazione alla comparsa di difetti localizzati del campo visivo, mentre negli stadi più avanzati tende a ridursi a causa della progressiva diffusione del danno glaucomatoso.

La maggiore variabilità del PSD potrebbe quindi giustificare la presenza di correlazioni meno uniformi con i parametri vascolari. Infatti, a differenza di VFI e MD, che rappresentano indici globali della compromissione funzionale, il PSD risulta maggiormente influenzato dalla distribuzione topografica e dall'eterogeneità del danno perimetrico.

Per quanto riguarda invece la sensibilità dei punti testati, nel presente studio sono state osservate correlazioni più evidenti soprattutto nell'analisi settoriale, in particolare considerando separatamente i diversi quadranti retinici. Tale risultato suggerisce come la riduzione della VD possa essere strettamente associata a deficit funzionali localizzati, confermando l'esistenza di una relazione topografica tra alterazioni microvascolari e danno glaucomatoso.

Anche in questo caso i risultati appaiono coerenti con quanto riportato in letteratura. Rao et al. hanno dimostrato una significativa associazione tra VD peripapillare e perdita della sensibilità visiva nei settori corrispondenti, evidenziando correlazioni particolarmente marcate a livello inferotemporale (17). Analogamente, Akiyama et al. hanno osservato una significativa relazione tra VD circumpapillare e sensibilità del campo visivo,

confermando l'importanza dell'analisi settoriale nella valutazione del danno glaucomatoso (19).

Nel complesso, tali evidenze suggeriscono come l'analisi della sensibilità retinica, soprattutto quando effettuata in maniera settoriale, possa rappresentare un utile parametro per evidenziare il rapporto tra alterazioni microvascolari e danno funzionale glaucomatoso.

5.2 Analisi settoriale

Nel presente studio, l'analisi settoriale ha evidenziato correlazioni particolarmente marcate tra VD e parametri funzionali del campo visivo soprattutto a livello dei quadranti inferiori, con un coinvolgimento particolarmente evidente dei settori infero-temporali. Il fatto che le correlazioni abbiano evidenziato una forza maggiore durante l'analisi quadrante per quadrante rispetto a quella globale suggerisce come il danno glaucomatoso presenti una distribuzione prevalentemente focale e topograficamente correlata alle aree di maggiore compromissione funzionale.

In particolare, nei quadranti inferiori è dove sono state osservate le correlazioni più forti. Questo dato suggerisce come le alterazioni microvascolari retiniche possano riflettere in maniera accurata la localizzazione del danno funzionale glaucomatoso in quanto è coerente con la tipica distribuzione anatomica dei difetti glaucomatosi, che frequentemente interessano le fibre nervose infero-temporali e si associano alla comparsa di deficit nel campo visivo superiore.

Questo aspetto è coerente con quanto descritto in letteratura. Hood et al. hanno infatti evidenziato come le fibre provenienti dalla regione maculare inferiore convergano verso una specifica area infero-temporale della testa del nervo ottico, definita *macular vulnerability zone* (MVZ), considerata particolarmente suscettibile al danno glaucomatoso. Tale vulnerabilità potrebbe contribuire alla più frequente presenza di alterazioni strutturali e funzionali nei settori inferiori e infero-temporali, clinicamente associate alla comparsa di difetti del campo visivo superiore (22).

Nel presente studio, correlazioni tra VD e parametri funzionali sono state osservate anche nei quadranti superiori, sebbene generalmente meno marcate rispetto ai settori inferiori e

infero-temporali. Al contrario, i quadranti nasali hanno mostrato correlazioni più deboli. Tale distribuzione appare coerente con quanto descritto in letteratura, secondo cui il danno glaucomatoso tende a interessare più precocemente le regioni arcuate superiori e inferiori, mentre i settori nasali risultano generalmente meno suscettibili nelle fasi iniziali e moderate della malattia.

In particolare, Shin et al. hanno evidenziato come le correlazioni tra VD e sensibilità del campo visivo risultino particolarmente significative nei settori supero-temporali e infero-temporali, soprattutto nei glaucomi moderati e avanzati (20). Analogamente, Rao et al. hanno osservato che le associazioni più forti tra VD peripapillare e deficit funzionale del campo visivo si localizzano prevalentemente nei settori infero-temporali, confermando la presenza di una stretta relazione topografica tra danno vascolare e compromissione funzionale glaucomatosa (17).

Anche Kong et al., mediante un'analisi sia globale sia settoriale dei parametri OCTA, hanno confermato l'esistenza di una significativa associazione topografica tra riduzione della perfusione retinica e difetti perimetrici localizzati (21).

Le correlazioni osservate nel presente studio risultano inoltre coerenti con gli studi sul *microvasculature dropout* peripapillare, nei quali le aree di perdita focale della microvascolarizzazione risultano frequentemente localizzate nei settori infero-temporali, associate a corrispondenti deficit funzionali glaucomatosi (23).

Nel complesso, queste evidenze suggeriscono come l'analisi settoriale della vessel density possa rappresentare uno strumento particolarmente utile nella valutazione del glaucoma, consentendo di evidenziare in maniera più accurata il rapporto topografico tra alterazioni microvascolari e danno funzionale localizzato, soprattutto nelle regioni inferiori e infero-temporali, che sembrano rappresentare le aree maggiormente vulnerabili alla progressione del danno glaucomatoso.

5.3 Significato delle correlazioni nei diversi strati retinici

Questo studio si è inoltre prefissato l'obiettivo di valutare le correlazioni tra i parametri funzionali del campo visivo e la vessel density nei diversi strati retinici analizzati mediante angio-OCT.

Dall'analisi dei risultati è emerso come gli strati retinici interni, in particolare RNFL/GCL, GCL/IPL e IPL/INL, presentino associazioni generalmente più marcate con VFI, MD e sensibilità retinica, soprattutto nell'analisi effettuata mediante media dei quadranti, rispetto agli strati più profondi.

Queste osservazioni sono coerenti con il coinvolgimento predominante delle strutture neuronali interne nella fisiopatologia del glaucoma. Gli strati retinici interni comprendono infatti le fibre nervose retiniche, il complesso delle cellule ganglionari e le relative connessioni sinaptiche, strutture direttamente interessate dal processo neurodegenerativo tipico della malattia. Pertanto, la riduzione della VD osservata a questo livello potrebbe rappresentare l'espressione della perdita neuronale e della conseguente riduzione delle richieste metaboliche locali.

Diversi studi presenti in letteratura supportano questa interpretazione. In particolare, Shin et al., in un altro lavoro, hanno evidenziato come la riduzione della VD interessi prevalentemente gli strati vascolari più interni, mentre le alterazioni osservate negli strati profondi risultano generalmente meno marcate e di più complessa interpretazione. Gli autori hanno inoltre dimostrato come il *superficial vascular layer* presenti una capacità diagnostica superiore rispetto al *deep vascular layer* nella discriminazione tra occhi glaucomatosi e sani (24).

Tali osservazioni appaiono particolarmente rilevanti considerando che i capillari radiali peripapillari, localizzati negli strati superficiali della retina, rappresentano una fonte di nutrimento fondamentale per le cellule ganglionari retiniche e per i loro assoni. Una compromissione della microcircolazione superficiale potrebbe pertanto contribuire direttamente al danno strutturale e funzionale tipico del glaucoma (24).

Anche altri studi hanno evidenziato come le alterazioni microvascolari degli strati interni siano strettamente associate al danno funzionale glaucomatoso. Yoon et al., valutando la VD maculare superficiale, hanno osservato una significativa associazione tra riduzione della perfusione microvascolare e progressione del danno perimetrico nei pazienti con glaucoma ad angolo aperto e coinvolgimento centrale del campo visivo (25).

Nel complesso, i risultati ottenuti nel presente studio sembrano quindi confermare il ruolo centrale degli strati retinici interni nella relazione tra alterazioni microvascolari e

compromissione funzionale nel glaucoma. L'analisi OCTA di tali livelli potrebbe pertanto rappresentare un utile strumento per la valutazione della severità della malattia e della sua progressione funzionale.

Per quanto riguarda, invece, le correlazioni osservate negli strati retinici esterni, queste sono risultate generalmente meno costanti. Tale dato appare in accordo con quanto riportato in letteratura, dove il ruolo della microvascolarizzazione profonda nel glaucoma risulta ancora non completamente chiarito (24).

Alcuni autori hanno ipotizzato che le alterazioni dei plessi vascolari esterni e della microcircolazione coroideale possano essere in qualche modo coinvolte nel peggioramento della malattia, soprattutto nei pazienti con difetti centrali del campo visivo o nelle forme più avanzate di glaucoma. Tuttavia, i risultati disponibili risultano ancora molto eterogenei e di complessa interpretazione (23,25).

Una possibile spiegazione di tale variabilità potrebbe essere legata anche ai limiti tecnici dell'imaging OCTA nei layer profondi. Diversi studi hanno infatti evidenziato come le misurazioni effettuate a questo livello possano essere maggiormente influenzate dalla presenza di artefatti di proiezione, dalla ridotta qualità del segnale e dalle variazioni anatomiche individuali, tra cui la lunghezza assiale del bulbo oculare (16).

Un dato particolarmente interessante riguarda lo strato TOP. Nell'analisi settoriale quadrante per quadrante, questo strato non ha mostrato correlazioni particolarmente significative con i parametri funzionali del campo visivo, mentre nell'analisi mediante media dei quadranti sono emerse correlazioni moderate con VFI, MD e PSD, soprattutto nell'occhio sinistro.

Questo comportamento potrebbe essere spiegato dal fatto che lo strato TOP rappresenta una valutazione più globale della perfusione retinica e peripapillare, risultando quindi meno sensibile alle alterazioni focali tipiche del glaucoma nelle analisi settoriali. L'utilizzo della media dei quadranti, invece, potrebbe ridurre la variabilità locale e mettere maggiormente in evidenza alterazioni vascolari diffuse, consentendo l'emergere di correlazioni non osservabili nell'analisi quadrante per quadrante.

Anche gli strati più profondi, OS/RPE, OS/RPE+ e BM, hanno mostrato alcuni risultati di interesse. In particolare, nell'analisi quadrante per quadrante, questi strati hanno

evidenziato numerose correlazioni di grado moderato e alcune correlazioni forti con i principali parametri funzionali valutati all'esame del campo visivo. Infatti, sebbene gli strati profondi non rappresentino il principale sito del danno glaucomatoso, anche in letteratura alcuni studi suggeriscono un possibile coinvolgimento della retina esterna e della microcircolazione coroideale nella progressione della malattia.

Panda e Jonas, in particolare, hanno ipotizzato che le alterazioni della retina esterna possano riflettere fenomeni neurodegenerativi secondari al danno delle cellule ganglionari retiniche, evidenziando una possibile riduzione dei fotorecettori e alterazioni degli strati più profondi nei pazienti glaucomatosi (26).

Nel complesso, i risultati ottenuti sembrano quindi suggerire come le alterazioni microvascolari degli strati retinici interni riflettano più direttamente il danno funzionale glaucomatoso, mentre le modificazioni osservate negli strati profondi potrebbero rappresentare fenomeni secondari o complementari, il cui significato fisiopatologico necessita di ulteriori approfondimenti.

5.4 Variabilità interoculare e analisi complessiva

L'analisi separata di occhio destro, occhio sinistro e dei due occhi considerati complessivamente ha evidenziato alcune differenze nell'intensità delle correlazioni osservate. In particolare, alcune associazioni sono risultate più evidenti nell'OD rispetto all'OS, mentre l'analisi complessiva dei due occhi ha mostrato un andamento generalmente più stabile e uniforme.

Tale variabilità può essere spiegata dal fatto che il glaucoma è una patologia caratterizzata da un'elevata eterogeneità anatomica e funzionale. È infatti noto come il danno glaucomatoso possa presentarsi in maniera asimmetrica tra i due occhi, sia in termini di perdita di fibre nervose retiniche sia per quanto riguarda il coinvolgimento vascolare e funzionale.

Studi precedenti hanno dimostrato infatti come anche la VD valutata mediante angio-OCT possa mostrare significative differenze interoculari, soprattutto nelle fasi iniziali della malattia (27).

Tra i risultati ottenuti in questo studio, nonostante siano evidenziabili alcune differenze quantitative tra OD e OS, il pattern generale delle correlazioni è risultato sovrapponibile, con una tendenza costante a dimostrare associazioni tra riduzione della VD e peggioramento dei parametri funzionali del campo visivo.

L'analisi combinata dei due occhi ha inoltre consentito di ottenere correlazioni generalmente più stabili rispetto all'analisi monoculare. Questo aspetto potrebbe dipendere dall'aumento della numerosità campionaria e dalla riduzione dell'impatto della variabilità individuale. Alcuni studi hanno infatti evidenziato come le correlazioni struttura-funzione e vascolarizzazione-funzione tendano a diventare più robuste quando considerate su popolazioni più ampie o in presenza di danni glaucomatosi più avanzati (20).

Nel complesso, i risultati ottenuti confermano comunque che la riduzione della VD rappresenta un parametro strettamente associato al danno funzionale glaucomatoso, indipendentemente dall'occhio analizzato, pur in presenza di fisiologiche differenze interoculari.

5.5 Implicazioni cliniche

I risultati ottenuti in questo studio suggeriscono quindi che la valutazione della VD mediante angio-OCT possa rappresentare un utile strumento nella gestione diagnostica e nel follow-up dei pazienti affetti da glaucoma. Le correlazioni osservate tra parametri vascolari e indici funzionali del campo visivo confermano infatti l'esistenza di una stretta relazione tra alterazioni microvascolari retiniche e danno funzionale glaucomatoso, già descritta in numerosi studi presenti in letteratura.

Inoltre, dal punto di vista clinico, l'utilizzo dell'angio-OCT presenta diversi vantaggi. Si tratta infatti di una metodica non invasiva, rapida e ripetibile, in grado di fornire informazioni quantitative sulla microcircolazione retinica e peripapillare senza necessità di mezzo di contrasto. Tali caratteristiche rendono quindi questa tecnica particolarmente utile come possibile strumento integrativo rispetto alle metodiche tradizionali utilizzate nella diagnosi e nel monitoraggio del glaucoma.

Un aspetto particolarmente rilevante emerso nel presente studio riguarda la presenza di correlazioni significative soprattutto a livello degli strati retinici superficiali ed interni, già noti per essere maggiormente coinvolti nel danno glaucomatoso. Questo dato potrebbe contribuire a identificare con maggiore precisione le aree retiniche più vulnerabili e potenzialmente più utili nel monitoraggio della progressione di malattia.

Le correlazioni osservate tra VD e parametri del campo visivo supportano inoltre l'ipotesi che le alterazioni vascolari non rappresentino soltanto una conseguenza del danno neuronale, ma possano avere un ruolo diretto nella fisiopatologia del glaucoma. Diversi studi hanno infatti evidenziato come la riduzione della perfusione microvascolare e la presenza di microvascolature dropout siano associate ad una maggiore severità della patologia e ad una più rapida progressione del danno al campo visivo.

Alla luce di questi risultati, l'angio-OCT potrebbe in futuro assumere un ruolo sempre più rilevante nella stratificazione del rischio e nell'identificazione precoce dei pazienti maggiormente suscettibili alla progressione glaucomatosa. Tuttavia, saranno necessari ulteriori studi longitudinali e con campioni più ampi per definire con maggiore accuratezza il reale valore prognostico dei parametri vascolari retinici valutabili mediante angio-OCT.

5.6 Limiti dello studio

Il presente studio presenta alcuni limiti che devono essere considerati nell'interpretazione dei risultati ottenuti.

Innanzitutto, si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo condotto su un campione limitato di pazienti. La numerosità campionaria ridotta potrebbe aver influenzato la forza statistica delle correlazioni osservate, in particolare nelle analisi separate di OD e OS e nell'analisi quadrante per quadrante.

Un ulteriore limite riguarda la natura trasversale dello studio che non consente di stabilire un rapporto causale tra alterazioni microvascolari e danno funzionale glaucomatoso. Infatti, sebbene le correlazioni osservate suggeriscano una stretta associazione tra VD e parametri del campo visivo, non è possibile distinguere se le alterazioni vascolari rappresentino una causa primaria del danno glaucomatoso o una conseguenza della

perdita neuronale. Tale aspetto rimane ancora oggi oggetto molto importante di dibattito in letteratura.

Va inoltre considerato che le misurazioni ottenute mediante angio-OCT possono essere influenzate dalla presenza di artefatti di acquisizione e segmentazione, soprattutto negli strati retinici più profondi. Questo potrebbe anche compromettere la riproducibilità dei dati ottenuti.

Inoltre, non è stata eseguita un'analisi statistica avanzata con valutazione della significatività statistica mediante p-value o modelli multivariati, ma è stata effettuata unicamente una valutazione della forza delle correlazioni attraverso il coefficiente di Pearson. Di conseguenza, i risultati ottenuti devono essere interpretati principalmente come indicativi di possibili associazioni tra parametri strutturali e funzionali.

Un altro limite è rappresentato dall'eterogeneità del danno glaucomatoso tra i pazienti inclusi. Il glaucoma è infatti una patologia caratterizzata da elevata variabilità clinica, anatomica e funzionale, con possibile interessamento asimmetrico tra i due occhi e differente distribuzione del danno nei vari quadranti retinici. Questo aspetto potrebbe spiegare parte della variabilità osservata nelle correlazioni ottenute.

Infine, non sono stati considerati alcuni potenziali fattori confondenti, come la durata della malattia, i valori pressori nel tempo, la terapia ipotonizzante o eventuali fattori vascolari sistemici, che potrebbero influenzare sia la perfusione retinica sia la progressione del danno glaucomatoso. Saranno pertanto necessari ulteriori studi prospettici longitudinali, condotti su campioni più ampi e con follow-up prolungati, per chiarire il reale significato prognostico delle alterazioni microvascolari rilevate mediante angio-OCT.

CAPITOLO VI – CONCLUSIONI

Il presente studio ha analizzato la correlazione tra i parametri funzionali del campo visivo e la vessel density ottenuta mediante angio-OCT in pazienti affetti da glaucoma, con l'obiettivo di approfondire il rapporto tra alterazioni microvascolari e danno funzionale glaucomatoso.

L'analisi dei dati ha evidenziato la presenza di associazioni tra la riduzione della VD e il peggioramento dei principali parametri funzionali del campo visivo (VFI, MD, PSD e sensibilità retinica). Le correlazioni più evidenti sono emerse soprattutto nell'analisi settoriale e a livello degli strati retinici più superficiali.

Un aspetto interessante emerso dal lavoro riguarda infatti le differenze osservate tra i diversi strati retinici analizzati mediante angio-OCT. Gli strati più interni della retina hanno mostrato correlazioni generalmente più evidenti nelle valutazioni quadrante per quadrante, mentre alcuni strati più esterni hanno evidenziato associazioni moderate soprattutto nelle analisi effettuate mediante media dei quadranti. Tali differenze potrebbero riflettere le differenti caratteristiche anatomiche e vascolari dei vari plessi retinici, oltre ai limiti tecnici propri dell'angio-OCT (28).

I risultati ottenuti confermano inoltre l'importanza dell'analisi settoriale nella valutazione del glaucoma. La distribuzione topografica delle alterazioni vascolari è apparsa infatti coerente con quella del danno funzionale evidenziato al campo visivo, supportando il possibile ruolo dell'angio-OCT come metodica complementare nello studio della malattia glaucomatosa.

Dal punto di vista clinico, l'angio-OCT potrebbe quindi rappresentare uno strumento utile per integrare le informazioni strutturali e funzionali già ottenute mediante OCT strutturale e perimetria automatizzata standard. La possibilità di valutare in maniera non invasiva la componente microvascolare potrebbe contribuire a una caratterizzazione più completa del danno glaucomatoso e, potenzialmente, a una migliore identificazione dei pazienti a maggior rischio di progressione.

Lo studio presenta tuttavia alcuni limiti, tra cui il numero relativamente contenuto di pazienti e la natura osservazionale dell'analisi. Sebbene siano emerse diverse correlazioni

statisticamente significative, la limitata numerosità campionaria potrebbe infatti aver ridotto la capacità di evidenziare associazioni ancora più robuste tra i parametri funzionali e vascolari analizzati. È plausibile quindi che l'inclusione di un maggior numero di pazienti possa consentire di confermare i risultati ottenuti e mettere in evidenza correlazioni di maggiore intensità. Saranno pertanto necessari ulteriori studi con campioni più ampi e follow-up longitudinali per chiarire meglio il ruolo prognostico dei parametri vascolari ottenuti mediante angio-OCT e la loro possibile applicazione nella pratica clinica.

In conclusione, l'angio-OCT rappresenta una metodica promettente nello studio del glaucoma, in grado di fornire informazioni aggiuntive sulla compromissione microvascolare associata al danno funzionale. L'integrazione tra parametri vascolari, strutturali e funzionali potrebbe contribuire in futuro a una valutazione più precoce e completa della malattia glaucomatosa.

BIBLIOGRAFIA

1. Pazos M, Traverso CE, Viswanathan A, European Glaucoma Society, Guidelines Task Force, Guidelines Writers, Authors and Contributors, et al. European Glaucoma Society - Terminology and guidelines for glaucoma, 6th Edition. *Br J Ophthalmol*. 8 settembre 2025;109(Suppl 1):1–212. doi:10.1136/bjophthalmol-2025-egsguidelines PubMed PMID: 41026937.
2. Hood DC, Kardon RH. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Progress in Retinal and Eye Research*. 1 novembre 2007;26(6):688–710. doi:10.1016/j.preteyeres.2007.08.001
3. Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA. The Pathophysiology and Treatment of Glaucoma: A Review. *JAMA*. 14 maggio 2014;311(18):1901–11. doi:10.1001/jama.2014.3192
4. Yang Y, Sun X. Retinal Ganglion Cell Death in Glaucoma: Advances and Caveats. *Current Eye Research*. 2 gennaio 2023;48(1):1–10. doi:10.1080/02713683.2022.2068182 PubMed PMID: 35614865.
5. Leung DY, Tham CC. Normal-tension glaucoma: Current concepts and approaches-A review. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2022;50(2):247–59. doi:10.1111/ceo.14043
6. Yarmohammadi A, Zangwill LM, Diniz-Filho A, Suh MH, Yousefi S, Saunders LJ, et al. Relationship between Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density and Severity of Visual Field Loss in Glaucoma. *Ophthalmology*. dicembre 2016;123(12):2498–508. doi:10.1016/j.ophtha.2016.08.041
7. 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*. maggio 2017;124(5):709–19. doi:10.1016/j.ophtha.2017.01.004
8. Nouri-Mahdavi K. Selecting visual field tests and assessing visual field deterioration in glaucoma. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 1 dicembre 2014;GLAUCOMA MANAGEMENT49(6):497–505. doi:10.1016/j.cjjo.2014.10.002

9. Vandersnickt MF, van Eijgen J, Lemmens S, Stalmans I, Pinto LA, Vandewalle EM. Visual field patterns in glaucoma: A systematic review. *Saudi J Ophthalmol.* 26 dicembre 2024;38(4):306–15. doi:10.4103/sjopt.sjopt_143_24 PubMed PMID: 39943959; PubMed Central PMCID: PMC11811403.
10. Garway-Heath DF, Poinoosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the Visual Field to the Optic Disc in Normal Tension Glaucoma Eyes. *Vol. 107.* 2000;107(10).
11. Spaide RF, Fujimoto JG, Waheed NK, Sadda SR, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. *Progress in Retinal and Eye Research.* maggio 2018;64:1–55. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.11.003
12. Shen R, Chan LKY, Yip ACW, Chan PP. Applications of optical coherence tomography angiography in glaucoma: current status and future directions. *Front Med.* 19 settembre 2024;11. doi:10.3389/fmed.2024.1428850
13. Sakaguchi K, Higashide T, Udagawa S, Ohkubo S, Sugiyama K. Comparison of Sectoral Structure-Function Relationships in Glaucoma: Vessel Density Versus Thickness in the Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 13 ottobre 2017;58(12):5251–62. doi:10.1167/iovs.17-21955
14. Anatomical Characterization of an Optic Disc Notch Using SD-OCT in Glaucoma [Internet]. [citato 16 maggio 2026]. Disponibile su: <https://www.tandfonline.com/doi/epdf/10.1080/08820538.2018.1540709?needAccess=true>
15. Optical Coherence Tomography Angiography and Glaucoma: A Brief Review. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2019. doi:10.22608/APO.201914
16. Kamalipour A, Moghimi S, Hou H, Penteado RC, Oh WH, Proudfoot JA, et al. OCT Angiography Artifacts in Glaucoma. *Ophthalmology.* ottobre 2021;128(10):1426–37. doi:10.1016/j.ophtha.2021.03.036
17. Rao HL, Pradhan ZS, Weinreb RN, Dasari S, Riyazuddin M, Raveendran S, et al. Relationship of Optic Nerve Structure and Function to Peripapillary Vessel Density

Measurements of Optical Coherence Tomography Angiography in Glaucoma. *Journal of Glaucoma*. giugno 2017;26(6):548. doi:10.1097/IJG.0000000000000670

18. Akil H, Huang AS, Francis BA, Sadda SR, Chopra V. Retinal vessel density from optical coherence tomography angiography to differentiate early glaucoma, pre-perimetric glaucoma and normal eyes. *PLoS One*. 2 febbraio 2017;12(2):e0170476. doi:10.1371/journal.pone.0170476 PubMed PMID: 28152070; PubMed Central PMCID: PMC5289421.

19. Akiyama K, Saito H, Shirato S, Iwase A, Sugimoto K, Fujishiro T, et al. Diagnostic ability and sectoral structure–function relationship of circumpapillary and macular superficial vessel density in early glaucomatous eyes. *Sci Rep*. 9 aprile 2022;12:5991. doi:10.1038/s41598-022-10033-1 PubMed PMID: 35397629; PubMed Central PMCID: PMC8994769.

20. Shin JW, Lee J, Kwon J, Choi J, Kook MS. Regional vascular density–visual field sensitivity relationship in glaucoma according to disease severity. *British Journal of Ophthalmology*. dicembre 2017;101(12):1666–72. doi:10.1136/bjophthalmol-2017-310180

21. Kong AW, Turner ML, Saifee M, Jethi M, Mora M, Ou Y. A Global and Sector-Based Comparison of OCT Angiography and Visual Field Defects in Glaucoma. *Journal of Ophthalmology*. 2022;2022(1):6182592. doi:10.1155/2022/6182592

22. Hood DC, Raza AS, De Moraes CGV, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. *Progress in Retinal and Eye Research*. gennaio 2013;32:1–21. doi:10.1016/j.preteyeres.2012.08.003

23. Lee EJ, Lee SH, Kim JA, Kim TW. Parapapillary Deep-Layer Microvasculature Dropout in Glaucoma: Topographic Association With Glaucomatous Damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 12 giugno 2017;58(7):3004–10. doi:10.1167/iovs.17-21918

24. Shin JW, Sung KR, Lee JY, Kwon J, Seong M. Optical coherence tomography angiography vessel density mapping at various retinal layers in healthy and normal tension glaucoma eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1 giugno 2017;255(6):1193–202. doi:10.1007/s00417-017-3671-4

25. Yoon J, Lee A, Song WK, Kim KE, Kook MS. Association of superficial macular vessel density with visual field progression in open-angle glaucoma with central visual field damage. *Sci Rep.* 3 maggio 2023;13(1):7190. doi:10.1038/s41598-023-34000-6
26. Panda S, Jonas JB. Decreased photoreceptor count in human eyes with secondary angle-closure glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1 luglio 1992;33(8):2532–6.
27. Hou H, Moghimi S, Zangwill LM, Shoji T, Ghahari E, Manalastas PIC, et al. Inter-eye Asymmetry of Optical Coherence Tomography Angiography Vessel Density in Bilateral Glaucoma, Glaucoma Suspect, and Healthy Eyes. *American Journal of Ophthalmology.* giugno 2018;190:69–77. doi:10.1016/j.ajo.2018.03.026
28. Iester M, Violanti S, Borgia L. Clinical Assessment of Retinal Changes by Spectral-Domain OCT. *European Journal of Ophthalmology.* 1 settembre 2015;25(5):443–7. doi:10.5301/ejo.5000602