

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI GENOVA  
SCUOLA DI SCIENZE MEDICHE E FARMACEUTICHE  
Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia



TESI DI LAUREA

**Correlazioni punto a punto tra OCT e campo  
visivo 24-2C Humphrey nel glaucoma ad  
angolo aperto**

**Relatore:**

*Prof. Michele Iester*

**Candidata:**

*Federica Tessitore*

Anno accademico 2020-2021



# Indice

## 1. INTRODUZIONE

### Il glaucoma

1.1 Definizione .....	pag. 5
1.2 Epidemiologia .....	pag. 6
1.3 Classificazione .....	pag. 6
1.4 Fattori di rischio .....	pag. 9
1.5 Ruolo della genetica .....	pag. 10
1.6 Pressione intraoculare .....	pag. 11
1.6.1 Fisiologia della pressione intraoculare .....	pag. 11
1.6.1.1 Produzione e composizione dell'umor acqueo .....	pag. 11
1.6.1.2 Deflusso dell'umor acqueo .....	pag. 12
1.6.1.3 Fattori che influenzano la pressione intraoculare .....	pag. 13
1.6.1.4 Variazioni circadiane della pressione intraoculare .....	pag. 13
1.6.2 Distribuzione nella popolazione e relazione al glaucoma .....	pag. 14
1.7 Patogenesi della neuropatia ottica glaucomatosa .....	pag. 15
1.8 Diagnosi .....	pag. 15
1.8.1 Anamnesi .....	pag. 16
1.8.2 Esame del paziente .....	pag. 16
1.8.2.1 Tonometria .....	pag. 16
1.8.2.2 Gonioscopia .....	pag. 18
1.8.2.3 Esame della testa del nervo ottico e delle fibre nervose retiniche .....	pag. 22
1.8.2.3.1 Anatomia e patologia del nervo ottico .....	pag. 22
1.8.2.3.2 Apporto vascolare alla testa del nervo ottico .....	pag. 23
1.8.2.3.3 Papilla ottica: caratteristiche normali ed alterazioni nel glaucoma ..	pag. 24
1.8.2.4 Strumenti di diagnostica per immagini .....	pag. 29
1.8.2.4.1 Tomografia a coerenza ottica .....	pag. 29
1.8.2.4.2 Tomografia retinica di Heidelberg .....	pag. 33
1.8.2.4.3 Polarimetria a scansione laser .....	pag. 34
1.8.2.5 Esame del campo visivo .....	pag. 34
1.8.2.5.1 Tecniche di perimetria .....	pag. 35
1.8.2.5.2 Algoritmi di test e programmi .....	pag. 36

1.8.2.5.3 Istruzioni per il paziente .....	pag. 39
1.8.2.5.4 Classificazione dei difetti .....	pag. 41
1.8.2.5.5 Indici di affidabilità .....	pag. 43
1.8.2.5.6 Valori di sensibilità .....	pag. 44
1.8.2.5.7 Indici perimetrici .....	pag. 45
1.8.2.5.8 Valutazione dell'andamento nel tempo .....	pag. 45
1.8.2.5.9 Stadiazione del danno .....	pag. 46
1.9 Trattamento .....	pag. 47
1.9.1 Terapia medica .....	pag. 49
1.9.2 Trattamento chirurgico .....	pag. 50

## **2. PARTE SPERIMENTALE**

2.1 Obiettivi .....	pag. 52
2.2 Pazienti e metodi .....	pag. 53
2.3 Risultati .....	pag. 55
2.4 Discussione .....	pag. 66
2.5 Conclusioni .....	pag. 67

<b>Bibliografia</b> .....	pag. 68
---------------------------	---------

# 1. INTRODUZIONE

## Il glaucoma

### 1.1 Definizione

Il “glaucoma” è una neuropatia ottica cronica progressiva, caratterizzata da un danno alla testa del nervo ottico (ONH, *Optic Nerve Head*) e allo strato di fibre nervose retiniche (RNFL, *Retinal Nerve Fibre Layer*) associata alla perdita del campo visivo all’avanzare del danno.<sup>1</sup> Le manifestazioni cliniche del glaucoma sono incrementali e spesso non vengono notate finché la perdita della vista non è acuta. Una volta sopraggiunto, il danno visivo è per lo più irreversibile, e questo ha portato il glaucoma ad essere descritto come il "ladro silenzioso della vista".<sup>2</sup> La pressione intraoculare è l’unico fattore di rischio noto. Altri importanti fattori sono l’età avanzata, l’etnia di colore e una storia familiare di glaucoma.<sup>3</sup>

Il glaucoma si configura, quindi, come una delle più importanti patologie oculari, sia per quanto riguarda la prevalenza e l’impatto socioeconomico, sia per quanto riguarda la prognosi e la qualità di vita del paziente. È bene sottolineare, inoltre, che si tratta di una patologia sotto-diagnosticata, per la quale al momento gli screening di popolazione non hanno dimostrato un favorevole rapporto costi/benefici.<sup>3</sup> Boland *et al.*, in uno studio pubblicato nel 2013, confermano questa linea e raccomandano lo screening del glaucoma solamente per le popolazioni ad alto rischio, incluse le persone con storia familiare positiva e di etnia di colore. In questo caso l’indagine si rivela essere utile ed efficace.<sup>4</sup>

La definizione classica di glaucoma fa riferimento alla *triade di von Graefe*, ossia alla contemporanea presenza di ipertono oculare (>21 mmHg), otticopatia ed alterazioni del campo visivo. Tuttavia, è bene precisare che, sebbene la pressione intraoculare (IOP, *Intraocular Pressure*) sia riconosciuta come uno dei principali fattori di rischio nello sviluppo e nella progressione del glaucoma, e l’unico ad essere stato dimostrato trattabile per il rallentamento del peggioramento della malattia, essa non rientra nella definizione di glaucoma. Questo è dato dal fatto che ogni livello di pressione intraoculare può influire sul rischio di sviluppare la patologia. A sottolineare ciò esiste una particolare forma di glaucoma in cui i livelli di IOP risultano entro la finestra dei valori di normalità: il glaucoma a pressione normale o a bassa pressione.<sup>5</sup>

## 1.2 Epidemiologia

*Stein JD et al.*, nella review “Glaucoma in Adults - Screening, Diagnosis, and Management” del 2021, valutano come 3 milioni di persone negli Stati Uniti siano affetti da glaucoma, numero che dovrebbe aumentare a 6,3 milioni entro il 2050. In tutto il mondo, si stima che questa condizione interessi più di 76 milioni di persone, con proiezioni che aumentano a 112 milioni entro il 2040. Il glaucoma è la principale causa di cecità irreversibile in tutto il mondo e la seconda negli Stati Uniti.<sup>1</sup> A causa dell'associazione con l'età più avanzata, la prevalenza del glaucoma è risultata inferiore nelle regioni con popolazioni più giovani rispetto alle regioni ad alto reddito con popolazioni relativamente più anziane.<sup>6</sup>

Una metanalisi del 2014 ha riportato una prevalenza globale di glaucoma di circa il 3,5% per le persone di età compresa tra i 40 e gli 80 anni. Il glaucoma primario ad angolo aperto, con una prevalenza globale di circa il 3,1%, è risultato essere sei volte più comune rispetto al glaucoma primario ad angolo chiuso, che ha mostrato una prevalenza globale del 0,5% circa. La prevalenza del glaucoma primario ad angolo aperto è risultata più alta in Africa (4,2%), mentre il glaucoma primario ad angolo chiuso è apparso più prevalente in Asia (1,1%). Nel 2013 si è stimato che 64,3 milioni di persone nel mondo, con età compresa tra i 40 e gli 80 anni, fosse affetto da glaucoma e si è previsto un aumento a 76 milioni nel 2020 e a 112 milioni nel 2040. Per quanto riguarda il glaucoma primario ad angolo aperto, gli uomini erano più propensi delle donne ad avere questo disturbo, così come lo erano le persone di origine africana rispetto a quelle di origine europea. La prevalenza della cecità bilaterale correlata al glaucoma è risultata più alta nelle persone con glaucoma primario ad angolo chiuso rispetto a quelle con glaucoma ad angolo aperto, suggerendo una prognosi peggiore in caso di chiusura angolare.<sup>7</sup>

## 1.3 Classificazione

Secondo le linee guida dell'*European Glaucoma Society*<sup>3</sup>, il glaucoma può essere distinto in varie tipologie e sottotipi.

Forme congenite primarie/glaucomi infantili: il glaucoma congenito primario è una patologia rara ma con un forte impatto sullo sviluppo del bambino e sulla sua qualità di vita. Una diagnosi precoce, insieme ad un approccio di tipo chirurgico (sempre necessario) può influenzare enormemente la prognosi visiva del soggetto.

- *Glaucoma congenito primario (Primary Congenital Glaucoma, PCG)*: dalla nascita fino a >2 anni di età. La disgenesia dell'angolo irido-corneale è causata dallo sviluppo incompleto del trabecolato prima e/o dopo la nascita.
- *Glaucoma infantile ad angolo aperto ad esordio tardivo/Glaucoma giovanile precoce* (esordio oltre i 2 anni fino alla pubertà)
- *Glaucoma infantile secondario*: può riconoscere diversi meccanismi patogenetici, tra cui anomalie oculari congenite, patologie sistemiche congenite o sindromi (es. sindrome di Marfan), patologie oculari acquisite (come uveiti, traumi, retinopatia del prematuro), esiti di chirurgia della cataratta infantile.

Glaucomi primari ad angolo aperto: sono neuropatie ottiche progressive croniche che hanno in comune tipici cambiamenti morfologici della papilla e dello strato delle fibre nervose retiniche, in assenza di altre patologie oculari o anomalie congenite. Associata a queste alterazioni vi è una progressiva morte delle cellule ganglionari retiniche e conseguente perdita del campo visivo.

- *Glaucoma primario ad angolo aperto (Primary Open-Angle Glaucoma, POAG)*: è la forma più frequente di glaucoma. Trattasi di una neuropatia ottica progressiva caratterizzata da tipici cambiamenti morfologici della papilla e dello strato delle fibre nervose retiniche, in assenza di altre patologie oculari o anomalie congenite.
- *Glaucoma primario ad angolo aperto/Glaucoma a Pressione Elevata (High Pressure Glaucoma, HPG)*. Il rischio relativo per lo sviluppo di POAG aumenta proporzionalmente con i valori di pressione intraoculare (*Intraocular Pressure, IOP*) e non esiste alcuna evidenza a proposito di una pressione intraoculare "soglia" al di sopra della quale questo avvenga.
- *Glaucoma primario ad angolo aperto/Glaucoma a Pressione Normale (Normal Pressure Glaucoma, NPG)*. La pressione intraoculare è normale. La patofisiologia è sconosciuta, tuttavia in alcune famiglie è stata riscontrata una mutazione riguardante l'optineurina, codificata dal gene OPTN.
- *Glaucoma giovanile primario*: si tratta di una forma ad eziologia sconosciuta, legata ad un diminuito deflusso dell'umor acqueo.
- *Glaucoma primario ad angolo aperto sospetto (POAG sospetto)*: eziologia e patogenesi sconosciute.
- *Iperensione Oculare (Ocular Hypertension, OH)*: IOP > 21 mmHg sine terapia, campo visivo nella norma, papilla e strato delle fibre nervose retiniche nella norma, anamnesi

negativa.

Glaucomi secondari: costituiscono un gruppo eterogeneo di patologie nelle quali la IOP elevata rappresenta il principale fattore responsabile della patogenesi della neuropatia ottica glaucomatosa. La maggior parte delle forme di glaucoma secondario, quali il glaucoma uveitico o da trauma, presentano meccanismi patogenetici complessi ed includono forme sia ad angolo aperto che ad angolo chiuso.

a) *Glaucoma ad angolo aperto secondario causato da patologie oculari*. Rientrano in questo gruppo:

- Glaucoma esfoliativo (pseudo-esfoliativo)
- Glaucoma pigmentario
- Glaucoma ad angolo aperto indotto dal cristallino
- Glaucoma associato ad emorragie intra-oculari
- Glaucoma uveitico
- Glaucoma neovascolare
- Glaucoma associato a tumori intra-oculari
- Glaucoma associato a distacco di retina
- Glaucoma ad angolo aperto dovuto a traumi oculari

b) *Glaucoma ad angolo aperto secondario di tipo iatrogeno*. Può dipendere da:

- Terapia corticosteroidica topica, intra-vitreal o sistemica a dosi elevate e per lunghi periodi, che può portare ad un innalzamento pressorio acuto o cronico.
- Chirurgia oculare e trattamento laser

c) *Glaucoma ad angolo aperto secondario causato da patologie extra-bulbari*:

- Glaucoma causato da aumentata pressione venosa episclerale.

### Glaucomi da angolo chiuso

- *Glaucoma primario da angolo chiuso (Primary Angle Closure Glaucoma, PACG)*. La chiusura angolare viene definita dalla presenza di contatto irido-trabecolare (ITC), visualizzata tramite gonioscopia.

La chiusura angolare primaria è il risultato di un affollamento del segmento anteriore, e come tale, avviene solitamente in occhi con dimensione del segmento anteriore minore rispetto alla media.

- *Glaucoma secondario da angolo chiuso: acuto o cronico*.

I meccanismi che possono portare alla chiusura angolare includono:



- Blocco pupillare
- Trazione anteriore senza blocco pupillare
- Spinta posteriore senza blocco pupillare

## 1.4 Fattori di rischio

Tra i fattori di rischio per lo sviluppo del glaucoma vi sono una storia familiare di glaucoma, l'età, l'origine etnica ed altri fattori.<sup>8</sup>

Storia familiare di glaucoma: una storia familiare di glaucoma in un parente di primo grado è associata ad un significativo aumento del rischio di glaucoma.<sup>9</sup> Per esempio, avere un gemello affetto da glaucoma ha un odds ratio di 3.7 per POAG.<sup>10</sup> Tuttavia, specifiche mutazioni genetiche associate a glaucoma sono presenti in meno del 5% dei casi di POAG.<sup>11</sup>

Età: la prevalenza del glaucoma aumenta nettamente con l'avanzare dell'età. Il tasso di glaucoma tra i neri e gli ispanici con età compresa tra 40 e 49 anni è di circa l'1%. Negli individui neri ed ispanici con più di 80 anni la prevalenza di glaucoma varia da 11,3% a 23,2% e tra 12,6% e 21,8%, rispettivamente.<sup>12-14</sup> Nei bianchi con più di 75 anni, la prevalenza di POAG è del 9%.<sup>15</sup>

Origine etnica: le popolazioni di etnia nera ed ispanica hanno un'augmentata prevalenza di POAG, un glaucoma più grave alla presentazione e un maggior rischio di cecità. Il PACG è proporzionalmente più prevalente negli eschimesi, cinesi, indiani ed individui del sud-est asiatico. La prevalenza ed il rischio di cecità dovuta al glaucoma sono maggiori nei paesi in via di sviluppo.<sup>16-20</sup>

Altri fattori di rischio. Studi di popolazione hanno riportato risultati contrastanti in merito all'associazione tra diabete mellito e glaucoma.<sup>21,22</sup> Tuttavia, una recente metanalisi ha concluso che il diabete è associato ad un aumentato rischio di sviluppo di POAG e di elevata pressione intraoculare.<sup>23,24</sup> Recenti studi hanno mostrato come una ipotensione notturna o cali nella pressione sanguigna notturna siano associati con una progressione dei deficit del campo visivo nei pazienti affetti da glaucoma. Nonostante ciò, le implicazioni cliniche restano incerte.<sup>25-27</sup> Fattori di rischio addizionali per il glaucoma possono essere riscontrati

durante un esame obiettivo dell'occhio, tra cui un'elevata pressione intraoculare, uno spessore corneale centrale sottile ed un errore refrattivo (la miopia è un fattore di rischio per POAG, mentre l'ipermetropia lo è per PACG).<sup>28</sup>

## 1.5 Ruolo della genetica

Il glaucoma è una malattia umana complessa altamente ereditabile, con una stima di ereditabilità del 70%.<sup>29</sup> I parenti di primo grado di persone glaucomatose hanno un rischio di sviluppare la patologia nel corso della loro vita del 22%, rispetto al 2.3% della popolazione generale.<sup>9</sup> Alla base del *glaucoma primario ad angolo aperto* sono implicati più di 70 loci del genoma umano, ma solamente la mutazione di due geni è ampiamente accettata nell'eziologia del glaucoma.<sup>30</sup> Il primo è il gene MYOC, che codifica per la proteina miocillina presente nel trabecolato. È trasmesso con modalità autosomica dominante e si associa ad un'elevata IOP.<sup>31</sup> Ne sono state descritte diverse mutazioni, anche se la funzione normale di questa proteina e il suo ruolo nella patologia glaucomatosa rimane ancora incerto. È stato dimostrato che, se un soggetto sviluppa il glaucoma prima dei 35 anni, la probabilità che ci sia una mutazione patogenetica del gene della miocillina è pari al 33 %. L'indagine genetica di un paziente e dei suoi familiari può essere valutata se tre o più parenti di primo grado di due diverse generazioni sono affetti, oppure a fini di ricerca.<sup>32</sup> Il trattamento dei pazienti con questa mutazione è tutt'ora in studio, ed ha trovato una ottima risposta l'editing del genoma murino attraverso il sistema CRISPR-Cas9.<sup>33</sup> Il secondo è il gene OPTN, che codifica per l'optineurina, una proteina citosolica diffusamente presente nell'organismo e in particolare in diversi tessuti oculari, tra cui il trabecolato, l'epitelio ciliare non pigmentato e la retina.<sup>32</sup> Nella maggior parte di glaucomi primari ad angolo aperto, tuttavia, l'ereditarietà non è mendeliana ed è causata invece da contributi cumulativi di molti fattori differenti, genetici e ambientali. Questo è noto come "glaucoma complesso".

Riguardo al *glaucoma primario ad angolo chiuso*, finora sono stati riscontrati 8 loci fortemente associati con questo tipo di glaucoma. Questi loci suggeriscono come l'adesione cellulare, il metabolismo del collagene, una via correlata al diabete di tipo 2 e la trasmissione del segnale mediata dall'acetilcolina siano meccanismi importanti nella fisiopatologia del glaucoma primario ad angolo chiuso.<sup>34,35</sup>

Considerando i risultati di questi studi genetici, la valutazione della storia familiare di glaucoma è clinicamente importante.

## **1.6 Pressione intraoculare**

### **1.6.1 Fisiologia della pressione intraoculare**

La pressione intraoculare (IOP) nella popolazione ha una distribuzione approssimativamente normale, con una curva asimmetricamente inclinata a destra. Nella popolazione adulta sana la IOP media stimata è di circa 15-16 mmHg, con una deviazione standard di circa 30 mmHg. Tradizionalmente è definita “normale” una IOP al di sopra di due derivazioni standard rispetto alla normalità, con un cut-off di 21 mmHg al di sopra del quale qualsiasi valore viene considerato elevato. Il valore di IOP è uno dei principali fattori di rischio per lo sviluppo e peggioramento del glaucoma. Ad esempio il rischio di sviluppare la malattia in pazienti con valori di IOP maggiori o uguali a 26 mmHg è considerato 12 volte superiore rispetto a quelli con valori all’ambito della normalità.<sup>36</sup>

#### **1.6.1.1 Produzione e composizione dell’umor acqueo**

L’umore acqueo è prodotto dall’epitelio ciliare della pars plicata del corpo ciliare a partire dal plasma, attraverso una combinazione di secrezione attiva e passiva. Ne viene prodotto in quantità media pari a 2-3 $\mu$ L/min.<sup>32</sup> La composizione dell’acqueo è molto simile a quella del plasma, da cui differisce per quanto riguarda la concentrazione di alcuni soluti organici ed elettroliti. Tra gli elementi contenuti si possono citare:

- fattori di crescita
- alcuni enzimi come l’anidrasi carbonica, il lisozima, la diamina ossidasi, l’attivatore del plasminogeno, la dopamina  $\beta$ -idrossilasi e la fosfolipasi A2
- prostaglandine
- AMPc
- catecolamine
- ormoni steroidei
- acido ialuronico.

Per salvaguardare la chiarezza ottica, la barriera sangue-acqueo garantisce anche una concentrazione molto bassa di proteine nell’acqueo stesso (meno dell’1% della concentrazione plasmatica). L’acqueo è secreto attivamente nella camera posteriore dall’epitelio ciliare, passa intorno all’equatore del cristallino e defluisce attraverso la pupilla nella camera anteriore, dove circola grazie a correnti convettive originate dalle differenze di temperatura tra cornea e iride.<sup>37</sup>

L'umor acqueo fuoriesce nella camera posteriore dell'occhio attraverso tre meccanismi fisiologici:

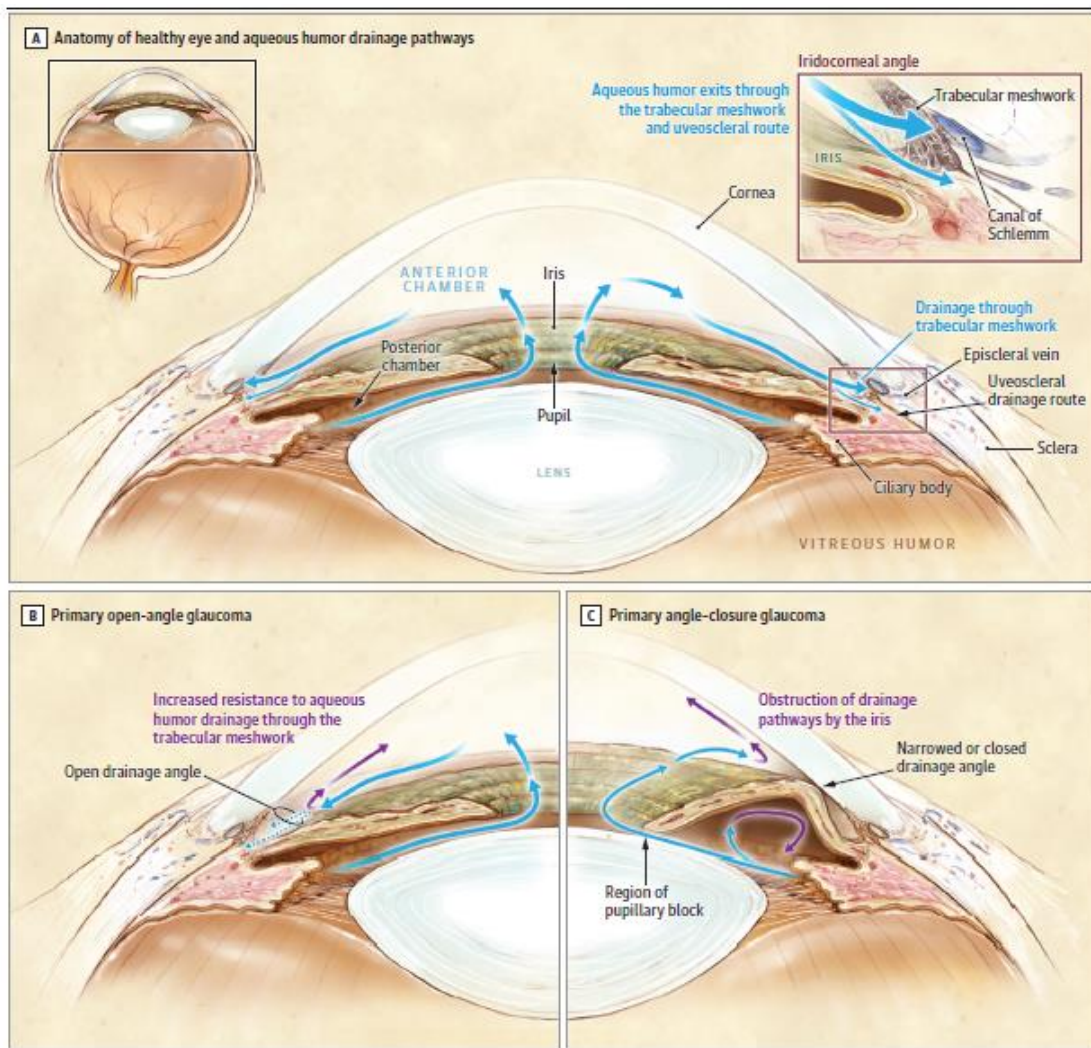
- 1) **Secrezione attiva:** meccanismo prevalente che consiste nel trasporto di  $\text{Na}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{Cl}^-$  e altri ioni contro un gradiente elettrochimico, a dispendio di energia. Il gradiente osmotico che si viene a creare facilita il flusso passivo dell'acqua nella camera posteriore.
- 2) **Ultrafiltrazione:** movimento dipendente dal gradiente pressorio esistente tra la pressione idrostatica presente all'interno dei capillari e la pressione intraoculare.
- 3) **Diffusione semplice:** movimento passivo di ioni attraverso una membrana, basato sulla carica e sulla concentrazione.<sup>38</sup> La secrezione è soggetta all'influenza del sistema nervoso simpatico: la stimolazione dei recettori  $\beta_2$  aumenta la produzione, quella dei recettori  $\alpha_2$  la riduce. Anche l'azione dell'enzima *anidrasi carbonica* è molto importante nel regolare la produzione dell'umor acqueo.<sup>38</sup>

#### **1.6.1.2 Deflusso dell'umor acqueo**

L'umor acqueo prodotto a livello del corpo ciliare passa dalla camera posteriore a quella anteriore e da quest'ultima lascia l'occhio attraverso tre diverse vie:

- 1) **Deflusso trabecolare (90%):** l'acqueo scorre attraverso il trabecolato nel canale di Schlemm e quindi nelle vene episclerali. Questa via è dipendente dalla pressione e dal volume, cosicché all'aumentare della IOP aumenta la fuoriuscita.
- 2) **Drenaggio uveo-sclerale (10%):** l'umore acqueo passa nello spazio sovracoroideale attraverso il corpo ciliare e viene drenato dalla circolazione venosa del corpo ciliare, della coroide e della sclera.
- 3) **Iride:** una minima parte dell'acqueo viene drenata attraverso essa.<sup>32</sup>

Un aumento della pressione intraoculare è dovuto ad una minore capacità di deflusso dell'umor acqueo. Il glaucoma primario si definisce “ad angolo chiuso” quando l'angolo di filtrazione è ristretto a causa dell'eccessiva vicinanza della radice dell'iride alla cornea, oppure “ad angolo aperto” se l'entrata dell'acqueo nei tessuti angolari non è ostacolata.<sup>37</sup> In quest'ultimo caso l'ipertono si instaura per una insufficiente efficacia delle vie di deflusso come un eccesso di resistenza del trabecolato o, più raramente, un collasso del canale di Schlemm.<sup>39</sup>



**Fig. 1** Deflusso normale ed anomalo dell'umor acqueo.

(A) Normale deflusso attraverso il trabecolato, la via uveosclerale e relativa anatomia. (B) Nel glaucoma primario ad angolo aperto, il deflusso dell'acqueo attraverso queste due vie è ridotto.

(C) Nel glaucoma ad angolo chiuso l'iride è posizionato in modo anomalo, così da bloccare il deflusso di acqueo attraverso l'angolo irido-corneale.<sup>1</sup>

### 1.6.1.3 Fattori che influenzano la pressione intraoculare

Il valore di pressione intraoculare varia in funzione di diversi fattori, che includono l'ora del giorno, la posizione corporea, la frequenza cardiaca, la respirazione, l'esercizio fisico, l'introito di liquidi, l'assunzione di farmaci sistemici e di farmaci topici. Anche la componente genetica interviene, è stato infatti osservato che i familiari di pazienti che soffrono di glaucoma primario ad angolo aperto hanno mediamente valori pressori più elevati rispetto al resto della popolazione.<sup>32</sup>

### 1.6.1.4 Variazioni circadiane della pressione intraoculare

Negli individui sani, non affetti da glaucoma, i valori della pressione intraoculare presentano delle fluttuazioni di 2-6 mmHg nell'arco delle 24 ore, in relazione alla variazione della

produzione di umor acqueo e del tasso di deflusso tramite la via trabecolare e uveo-sclerale.<sup>3</sup> *Saccà et al.*, in uno studio randomizzato, hanno valutato come la IOP sia più elevata al mattino sia nei soggetti glaucomatosi che sani. I valori più bassi sono stati riscontrati nelle prime ore pomeridiane, in dipendenza della fisiologica curva del cortisolo. Queste fluttuazioni circadiane sono tuttavia più ampie nei pazienti con glaucoma primario ad angolo aperto (POAG) rispetto alla popolazione sana e ai pazienti con glaucoma a pressione normale (NTG). Le fluttuazioni giornaliere inoltre sono direttamente proporzionali al livello di IOP.<sup>40</sup> Per questo motivo una singola lettura può essere fuorviante e risulta essere buona prassi annotare sempre l'ora a cui viene misurata la IOP.<sup>32</sup>

### **1.6.2 Distribuzione nella popolazione e relazione con il glaucoma**

La pressione intraoculare (IOP) media nella popolazione generale è di circa 16 mmHg alla tonometria ad applanazione e un intervallo di circa 11-21 mmHg viene tradizionalmente accettato come normale, almeno per la popolazione caucasica.<sup>32</sup>

La IOP non ha una distribuzione gaussiana e ha una tendenza verso i valori pressori alti, soprattutto nei soggetti di età maggiore a 40 anni. Il valore di 21 mmHg (2 SD oltre la media) veniva classicamente utilizzato come spartiacque tra valori pressori normali e patologici e per definire quali pazienti avessero bisogno di una terapia oculare ipotonizzante. Questa definizione si è dimostrata tuttavia errata a causa di due errate assunzioni cliniche: il danno glaucomatoso si registra solo a livelli pressori superiori al normale e valori pressori normali non causano danno. Basti pensare che, in base a questi criteri, lo screening per il glaucoma basato solamente su valori pressori superiori ai 21 mmHg non includeva metà delle persone affette da glaucoma e da danno ottico nella popolazione osservata. Da queste considerazioni risulta chiaro come non sia possibile definire chiaramente un valore di IOP al di sotto del quale la pressione possa essere definita “normale” o “sicura” e al di sopra della quale “elevata” o “insicura”. Ad ogni modo è bene ricordare che l'elevazione della IOP è considerata come un fattore di rischio molto importante per il glaucoma e che tutti i trattamenti ad oggi disponibili per questa patologia sono orientati all'abbassamento dei valori pressori. Per i soggetti con valori di IOP  $\geq 26$  mmHg viene infatti stimato che il rischio di sviluppare il glaucoma sia 12 volte più elevato rispetto ai soggetti con valori pressori entro i limiti di normalità.<sup>3</sup>

## 1.7 Patogenesi della neuropatia ottica glaucomatosa

La neuropatia ottica glaucomatosa rientra nella definizione del glaucoma, insieme ai deficit conseguenti del campo visivo. Essa è caratterizzata da tipici cambiamenti morfologici della papilla e dello strato delle fibre nervose retiniche, in assenza di altre patologie oculari o anomalie congenite sottostanti. Associata a queste alterazioni vi è una progressiva morte delle cellule ganglionari retiniche che si verifica principalmente per apoptosi più che per necrosi.<sup>3</sup> L'evento pre-terminale consiste in un influsso di calcio nel corpo cellulare e in un incremento dell'ossido nitrico intracellulare. Dopo una lesione iniziale, una cascata di eventi determina proliferazione degli astrociti e delle cellule gliali, oltre ad alterazioni nella matrice extracellulare della lamina cribrosa, con conseguente rimodellamento della testa del nervo ottico.<sup>32</sup>

Il processo del danno glaucomatoso sembra riconoscere diversi meccanismi ipotetici:

- danno meccanico diretto delle fibre nervose retiniche a livello della testa del nervo ottico, probabilmente in corrispondenza del loro passaggio attraverso la lamina cribrosa;
- danno ischemico dovuto alla compressione dei vasi sanguigni che irrorano la testa del nervo ottico. Può essere correlato alla pressione di perfusione oculare come possibile fattore di rischio del glaucoma;
- vie comuni di danno. Entrambi i meccanismi possono portare a riduzione del flusso assoplasmatico, interferenza con l'apporto di nutrienti o la rimozione di prodotti metabolici, deprivazione di fattori di crescita neuronale, danno ossidativo e avvio di danno immunomediato.<sup>32</sup>

## 1.8 Diagnosi

La diagnosi del glaucoma in fase avanzata è abbastanza semplice, mentre la diagnosi precoce può rivelarsi molto ostica poiché, nelle fasi iniziali della patologia, il suo sviluppo è pressoché asintomatico. Le manifestazioni cliniche del glaucoma sono incrementali e spesso non vengono notate finché la perdita della vista non è acuta. Una volta sopraggiunto, il danno visivo è per lo più irreversibile. Risulta quindi fondamentale intercettare i pazienti in fase precoce di malattia.<sup>2</sup>

### **1.8.1 Anamnesi**

Un'accurata anamnesi serve ad indagare possibili cause e fattori di rischio, tra cui familiarità, assunzione locale e/o sistemica di farmaci (steroidi), traumi ed interventi chirurgici pregressi, patologie gravi cardio-vascolari e/o respiratorie. Successivamente si procederà all'esame obiettivo oculare del paziente.<sup>32</sup>

### **1.8.2 Esame del paziente**

Per avere una diagnosi di certezza di glaucoma serve un completo esame oftalmologico; la sola misurazione della IOP infatti non è sufficiente ad individuare tale patologia. Per diagnosticare il glaucoma sarà necessario eseguire un esame alla lampada a fessura per valutare anomalie o patologie delle strutture del segmento anteriore, la tonometria, la gonioscopia, l'esame del polo posteriore includente la papilla ottica ed indagini strumentali come pachimetria corneale, esame del campo visivo ed esame di tomografia a coerenza ottica (OCT).<sup>32</sup>

#### **1.8.2.1 Tonometria**

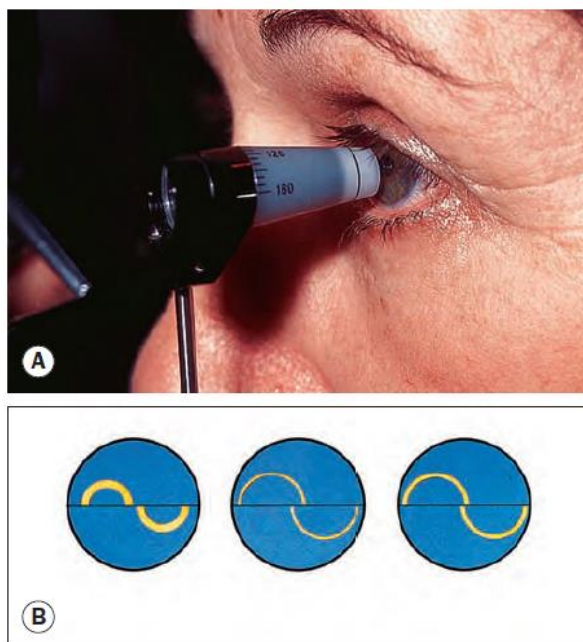
Il principio della tonometria si basa sulla relazione tra la pressione esistente all'interno dell'occhio e la forza necessaria a deformare il profilo corneale. Le proprietà biomeccaniche della cornea, quali spessore ed elasticità, possono incidere sul valore pressorio misurato. Lo strumento maggiormente adoperato e, ad oggi, considerato il *gold standard* della pratica clinica, è il tonometro ad appianazione di Goldmann (GAT) montato su lampada a fessura.<sup>3</sup>

La tonometria ad appianazione di Goldmann (GAT) si basa sul principio di Imbert-Fick, secondo il quale per una sfera asciutta a parete sottile, la pressione interna (P) è uguale alla forza (F) necessaria per appiattire la sua superficie divisa per l'area (A) dell'appiattimento ( $P=F/A$ ). Teoricamente, la rigidità corneale media (ritenuta pari a 520  $\mu\text{m}$  per la GAT) e l'attrazione capillare del menisco lacrimale si annullano l'una con l'altra quando la superficie di contatto dell'area appiattita ha il diametro di 3,06 mm del prisma di Goldmann, che è applicato alla cornea utilizzando il tonometro di Goldmann con una forza misurabile dalla quale viene dedotta la IOP.<sup>32</sup>

La tecnica prevede l'applicazione di un anestetico topico (generalmente prossimetacaina 0.5%) e di fluoresceina e l'illuminazione della testa bi-prismatica del tonometro (montato sulla lampada a fessura) con una luce blu cobalto. La manopola graduata presente sul fianco



dello strumento viene impostata su 1 (corrispondente a 10 mmHg) e il prisma viene fatto avanzare fino a toccare l'apice della cornea. Si osserverà uno schema formato da due mire semicircolari verdi, che rappresentano il film lacrimale colorato con fluoresceina che tocca le metà esterne (superiore ed inferiore) del prisma. La manopola viene quindi ruotata finché il margine interno dei due menischi di lacrime fluorescenti entrano in contatto. La lettura della manopola, moltiplicata per 10, dà la IOP. È disponibile anche una versione di lettura digitale.<sup>32</sup>



**Fig. 2** Tonometria ad applanazione di Goldmann montato sulla lampada a fessura. (A) Contatto tra il prisma del tonometro e la cornea; (B) mire semicircolari colorate con fluoresceina.<sup>32</sup>

Errori di misurazione associati all'uso del tonometro di Goldmann possono essere dovuti all'impiego di una tecnica non corretta e alla variabilità biologica dell'occhio e dell'orbita. Di particolare interesse è l'influenza dello spessore corneale centrale (*Central Corneal Thickness*, CCT).

Secondo le ultime linee guida dell'*European Glaucoma Society*, lo spessore corneale centrale (*Central Corneal Thickness*, CCT) influenza le misurazioni della GAT.<sup>3</sup>

Le misurazioni con il tonometro di Goldmann sono infatti più precise quando lo spessore corneale è pari a 520  $\mu\text{m}$ . Una cornea più spessa offre maggiore resistenza all'applanazione portando ad una sovrastima del valore della IOP, mentre una cornea più sottile porta ad una sottostima per il motivo speculare. Lo spessore corneale può essere misurato tramite tomografia corneale con Scheimpflug camera (pachimetria ottica), che fornisce una mappa

pachimetrica della cornea, o tramite una sonda ad ultrasuoni (pachimetria acustica). Un valore di IOP sottostimato può anche derivare da una cheratectomia fotorefrattiva (PRK) o da una cheratomileusi laser assistita in situ (LASIK). Tuttavia, non vi è accordo sulla possibilità di un algoritmo validato ed utile per correggere la GAT secondo i valori di CCT. La distribuzione normale dello spessore corneale centrale è  $540 \pm 30\mu\text{m}$  (media  $\pm$  SD). Le variazioni di CCT dopo chirurgia refrattiva corneale rendono difficile l'interpretazione della GAT. È utile memorizzare i valori di CCT preoperatori per gestire i pazienti indirizzati alla chirurgia refrattiva.<sup>41,42</sup> La necessità di un nuovo metodo per una moderna tonometria è perciò evidente ed impellente, potendo aprire nuovi orizzonti nella prevenzione dei danni glaucomatosi ed evitando false diagnosi e terapie inopportune perché inutili nei falsi ipertesi o troppo tardive, per un danno già avanzato e non rilevato adeguatamente dal tonometro. È importante inoltre per evitare una rilevazione dello spessore corneale a volte eccessiva, che determina una sottostima del tono rilevato.<sup>43</sup> Considerando inoltre come le fluttuazioni circadiane del tono intraoculare siano maggiori nei pazienti glaucomatosi, risulta opportuno in questi pazienti l'uso di curve tonometriche.<sup>40</sup>

### **1.8.2.2 Gonioscopia**

La gonioscopia è una parte importante di una visita oculistica completa in una persona adulta ed è essenziale per la valutazione dei pazienti con glaucoma sospetto o conclamato.<sup>44</sup> Lo scopo della gonioscopia è quello di esaminare l'angolo irido-corneale. L'esame è basato sull'identificazione dei punti di repere angolari e deve sempre considerare almeno i seguenti elementi:

- livello di inserzione iridea, sia reale che apparente;
- forma del profilo periferico dell'iride;
- ampiezza dell'approccio angolare (angolo compreso tra l'endotelio corneale e la superficie anteriore dell'iride periferica)
- grado di pigmentazione del trabecolato
- aree di apposizione iridotrabecolare e sinechie

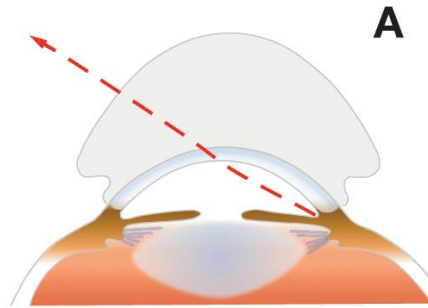
Altri metodi per valutare l'angolo irido-corneale sono la tomografia a coerenza ottica (OCT) del segmento anteriore e la biomicroscopia ad ultrasuoni (UBM, Ultrasonic BioMicroscopy) ad alta frequenza. Offrono vantaggi per alcuni aspetti rispetto alla gonioscopia, ma l'attuale opinione clinica suggerisce che la integrino piuttosto che la sostituiscano.<sup>32</sup>

L'esame dovrebbe essere effettuato in una stanza buia, utilizzando una fessura di luce il più

sottile possibile, evitando di puntare il fascio sulla pupilla ed indurre quindi miosi.<sup>45,46</sup>

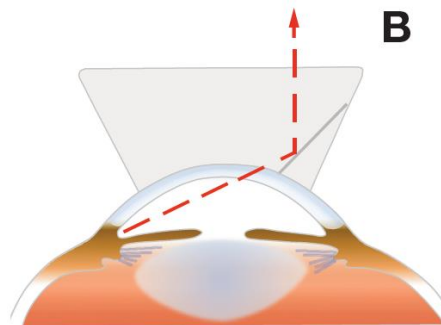
Esistono varie tecniche per visualizzare l'angolo camerulare:

- Gonioscopia diretta: l'uso di una lente a contatto da gonioscopia come la lente di Koeppe o Barkan permette alla luce di passare dalla camera anteriore attraverso la cornea, in modo da poter visualizzare in maniera diretta l'angolo. Per effettuare questa tecnica il paziente deve giacere supino. La gonioscopia diretta offre un buon ingrandimento ed un possibile confronto simultaneo tra i due occhi.<sup>3</sup>



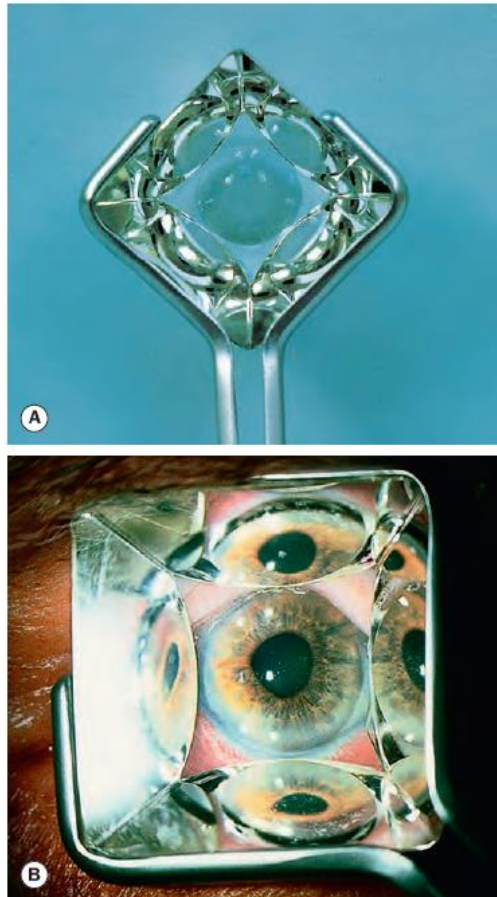
*Fig. 3 Gonioscopia diretta.*<sup>3</sup>

- Gonioscopia indiretta: la luce dalla camera anteriore esce attraverso uno specchio posto all'interno della lente. Questa tecnica viene effettuata con il paziente seduto alla lampada a fessura ed è più rapida rispetto alla gonioscopia diretta. La parte centrale della lente permette di vedere il fundus. Non possono invece essere confrontati i due occhi simultaneamente.<sup>3</sup>



*Fig. 4 Gonioscopia indiretta.*<sup>3</sup>

- Gonioscopia dinamica: si effettua tramite l'uso di una lente per indentazione a piccolo diametro. Includono le Zeiss, le Posner e le Sussman, che sono tutti gonioprismi a quattro specchi. Nel momento in cui si esercita con la lente una leggera pressione sul centro della cornea l'umore acqueo viene spostato all'indietro. È fondamentale per distinguere una chiusura angolare da apposizione, dove l'angolo può essere riaperto, da una chiusura sinechiale, dove la zona d'angolo interessata rimane chiusa nonostante l'indentazione.<sup>3</sup>



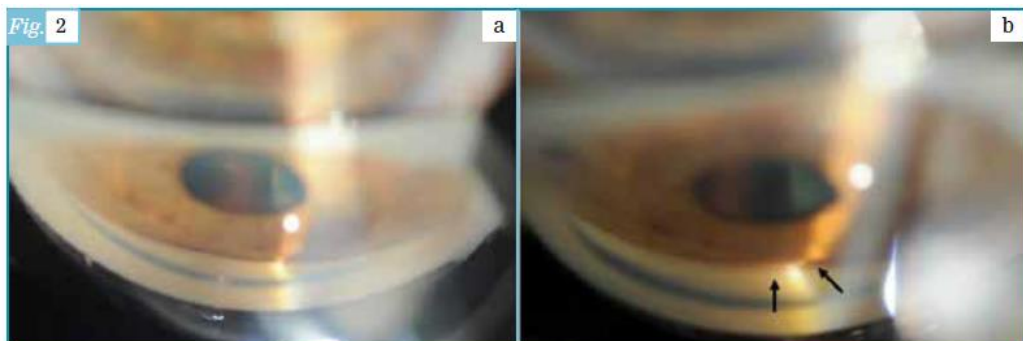
*Fig. 5 Gonioscopia dinamica con lente Zeiss.<sup>32</sup>*

Identificazione delle strutture angolari:

- Linea di Schwalbe: è la struttura più anteriore, che appare biancastra o variamente pigmentata. Dal punto di vista anatomico è una condensazione della membrana di Descemet che segna il confine tra il trabecolato e l'endotelio corneale. Può essere ispessita, rilevata e spostata anteriormente (embriotoxon posteriore) o può essere sede di abbondante pigmentazione (sindrome pseudoesfoliativa).
- Cuneo corneale: è utile per localizzare una linea di Schwalbe poco visibile.
- Trabecolato: si estende dalla linea di Schwalbe allo sperone sclerale, con una larghezza media di 600  $\mu\text{m}$ . Nei soggetti giovani ha un aspetto traslucido a vetro smerigliato. Se il trabecolato non è visibile su almeno 180°, è presente una chiusura d'angolo.
- Canale di Schlemm: può essere identificato nell'angolo, specialmente se non pigmentato, come una linea leggermente più scura sotto il trabecolato posteriore. Talvolta si può osservare sangue nel canale. Un reflusso ematico dalle vene episclerali si può verificare nei casi di fistole carotido-cavernose, nella sindrome di Sturge Weber, nella compressione venosa, nell'ipotonìa, nell'anemia a cellule falciformi o per effetto della

suzione da parte della lente da gonioscopia.

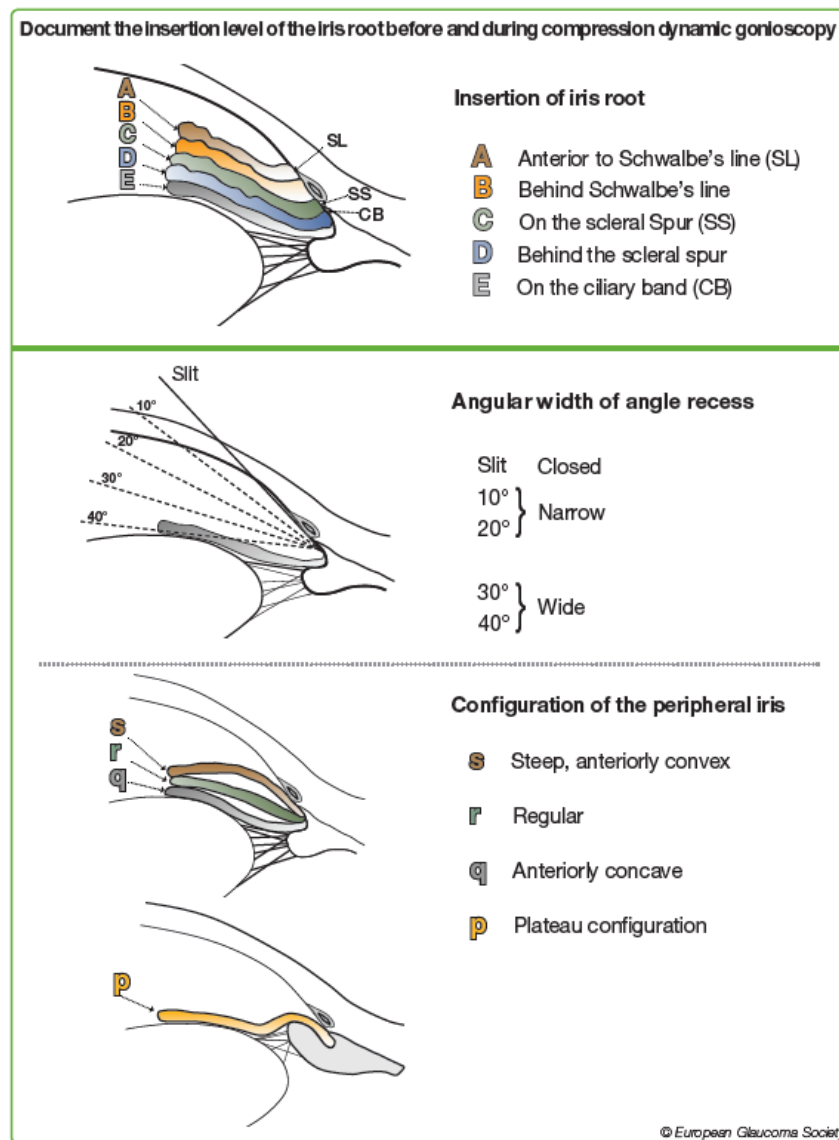
- Sperone sclerale: appare come una banda bianca che ingiallisce con l'età. È localizzato tra il trabecolato pigmentato e il corpo ciliare.
- Corpo ciliare: sporge subito dietro lo sperone sclerale come una banda rosa, marrone pallido o grigio ardesia. La sua ampiezza dipende dalla posizione dell'inserzione dell'iride e tende ad essere più stretta in occhi ipermetropi e più larga in occhi miopi.
- Processi iridei: sono piccole estensioni, solitamente sottili, della superficie anteriore dell'iride che si inseriscono a livello dello sperone sclerale e coprono in varia misura il corpo ciliare. Sono presenti in 1/3 degli occhi normali e si riscontrano più frequentemente nei giovani. Quando sono numerosi e prominenti possono rappresentare una forma di sindrome/anomalia di Axenfeld/Rieger.
- Vasi sanguigni: normalmente presenti, a caratteristico orientamento radiale o circonferenziale, non superano lo sperone sclerale. I vasi patologici sono generalmente più sottili, hanno un orientamento disordinato e possono attraversare lo sperone sclerale fino a formare una membrana neovascolare. Vasi patologici si riscontrano nell'iridociclite eterocromica di Fuchs e nell'uveite cronica anteriore.<sup>3,32</sup>



**Fig. 6** *Gonioscopia dinamica. (a) Nessuna struttura visibile in posizione primaria. (b) Durante l'indentazione apposizione dell'iride al trabecolato diventa visibile insieme allo sperone sclerale (freccia centrale); notare il cambiamento della forma dell'iride periferica (freccia a destra). In questo paziente l'indentazione induce solo piccole variazioni del recesso angolare, facendo ipotizzare che oltre al blocco pupillare potrebbe essere presente una componente facomorfica o iride a plateau.<sup>47</sup>*

## Classificazione

L'uso di un sistema classificativo per la gonioscopia è altamente consigliabile dal momento che permette un confronto dei vari reperti in diversi momenti, la classificazione di pazienti diversi e stimola l'osservatore ad un approccio sistematico nella valutazione dell'anatomia dell'angolo. Sono stati proposti diversi sistemi classificativi, tra cui quello di Spaeth che risulta essere il più dettagliato.<sup>47</sup>



**Fig. 7** Classificazione di Spaeth dei reperti gonioscopici.<sup>3</sup>

### 1.8.2.3 Esame della testa del nervo ottico e delle fibre nervose retiniche

#### 1.8.2.3.1 Anatomia e patologia del nervo ottico

Il nervo ottico deve essere considerato come una estroflessione del sistema nervoso centrale, sviluppata nella vita fetale dalla vescicola ottica.<sup>48</sup> Gli assoni di più di un milione di cellule gangliari retiniche convergono a livello della papilla del nervo ottico (ONH, *Optic Nerve*

*Head*) e abbandonano l'occhio, penetrando nella sclera e formando il nervo ottico. La ONH rappresenta quella parte del nervo ottico che giace all'interno del bulbo oculare. Dato che in questa regione mancano tutti gli elementi neuronali della retina, tranne gli assoni delle cellule gangliari, essa è insensibile alla luce e costituisce la "macchia cieca".<sup>37</sup>

Il nervo ottico è lungo circa 50 mm, con variazioni individuali. Sulla base dei principali rapporti che contrae nel suo decorso, esso può essere suddiviso nelle seguenti quattro parti: intrabulbare, orbitaria, canalicolare, intracranica. La *porzione intrabulbare* è costituita dalle fibre che immediatamente seguono la papilla, le quali acquistano la guaina mielinica nell'attraversare la sclera. Emergendo dal bulbo oculare, il nervo ottico viene avvolto da tre guaine (durale, aracnoidea e piaie) che si continuano con le rispettive meningi. La *porzione intraorbitaria* è lunga circa 3 cm ed ha decorso flessuoso. Tali curve evitano che il nervo venga stirato in seguito ai movimenti del bulbo oculare. La *porzione canalicolare* ha una lunghezza di circa 8 mm. In questo tratto il nervo, dopo aver attraversato il canale tendineo di Zinn, percorre il canale ottico, contraendo rapporto con la piccola ala dello sfenoide e con l'arteria oftalmica. La *porzione intracranica* è lunga circa 10 mm e tramite questa il nervo ottico raggiunge il chiasma. In questo tratto perde il suo rivestimento durale e rimane circondato soltanto dalla aracnoide e dalla pia madre.<sup>49</sup>

Il diametro medio della testa del nervo ottico, o papilla, è approssimativamente 1,5-1,7 mm, con una notevole variabilità tra gli individui e i gruppi etnici.<sup>32</sup>

Per quanto riguarda la distribuzione delle fibre nervose al loro ingresso nella papilla, le fibre periferiche decorrono strettamente in rapporto con la coroide e fuoriescono nella periferia del nervo ottico, mentre le fibre che originano più in prossimità della papilla, decorrono in vicinanza del vitreo e occupano la porzione centrale del nervo ottico.

Le fibre nervose arcuate che entrano in corrispondenza dei poli superiore e inferiore del canale sclerale sembrano essere più suscettibili al danno glaucomatoso. Questa maggiore suscettibilità giustifica la frequente ricorrenza dei difetti a fascio arcuato delle fibre nervose del campo visivo nel glaucoma.<sup>32</sup>

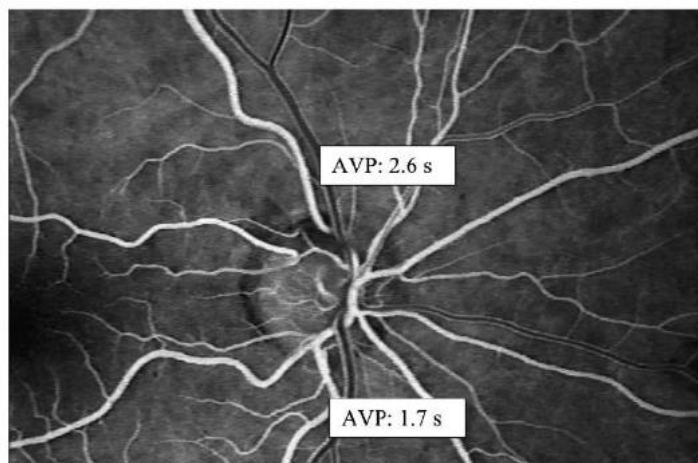
#### **1.8.2.3.2 Apporto vascolare alla testa del nervo ottico**

A livello della testa del nervo ottico si incontrano due sistemi vascolari, retinico e ciliare. Il contributo del circolo retinico è tuttavia minimo, essendo la vascolarizzazione distrettuale assicurata essenzialmente dal circolo ciliare. Il circolo ciliare si compone di 1-5 arterie ciliari posteriori derivate dalla arteria oftalmica, che poi si suddividono in 10-20 arterie ciliari

posteriori brevi prima di penetrare nel globo posteriore. Queste ultime attraversano la sclera perineurale per poi irrorare la coroide peripapillare mentre altre decorrono, senza diramarsi, direttamente nella coroide. Alcuni rami inoltre formano un anello arterioso all'interno della sclera e intorno alla testa del nervo ottico, il cerchio arterioso di Zinn/Haller.

L'arteria centrale della retina, anch'essa un ramo posteriore orbitario dell'arteria oftalmica, penetra nell'occhio a livello della papilla ottica e si divide in quattro rami, i quali ulteriormente si suddividono in rami più piccoli che non contraggono anastomosi tra di loro. Permettono di irrorare lo strato delle fibre nervose superficiali.<sup>37,49,50</sup>

La valutazione vascolare con angio-OCT è di fondamentale importanza nei pazienti glaucomatosi, in cui si può valutare un'alterata perfusione retinica e della testa del nervo ottico, con aumento del leakage in relazione ai cambiamenti strutturali della lamina cribrosa e della vascolarizzazione delle fibre ottiche.<sup>51</sup> I dati forniti dalla angiografia con fluoresceina rivelano inoltre l'allungamento di tempo nel passaggio artero-venoso nei glaucomi normotensivi e ipertensivi ad angolo aperto, deficit di riempimento settoriali o focali nelle forme normotensive, ipoperfusioni diffuse nei glaucomi ipertensivi di lunga durata.<sup>52</sup>



*Fig. 8 Immagine angiografica con fluoresceina. Sono riportati i tempi di passaggio artero-venoso. Il tempo AVP del vaso posto supero-temporalmente è patologicamente prolungato, a differenza di quello posto inferiormente che rientra nei livelli di riferimento sani.<sup>51</sup>*

#### **1.8.2.3.3 Papilla ottica: caratteristiche normali ed alterazioni nel glaucoma**

Il glaucoma porta a caratteristiche modificazioni dell'aspetto del nervo ottico e dello strato delle fibre nervose retiniche (RNFL, *Retinal Nerve Fiber Layer*). Poiché tali variazioni sono apprezzabili meglio in visione stereoscopica, è consigliabile effettuare in midriasi la prima valutazione e le visite di follow-up in cui si vogliono valutare eventuali cambiamenti. La valutazione stereoscopica del polo posteriore viene eseguita alla lampada a fessura con:

- Lente indiretta non a contatto dotata di sufficiente ingrandimento



- Lente diretta a contatto

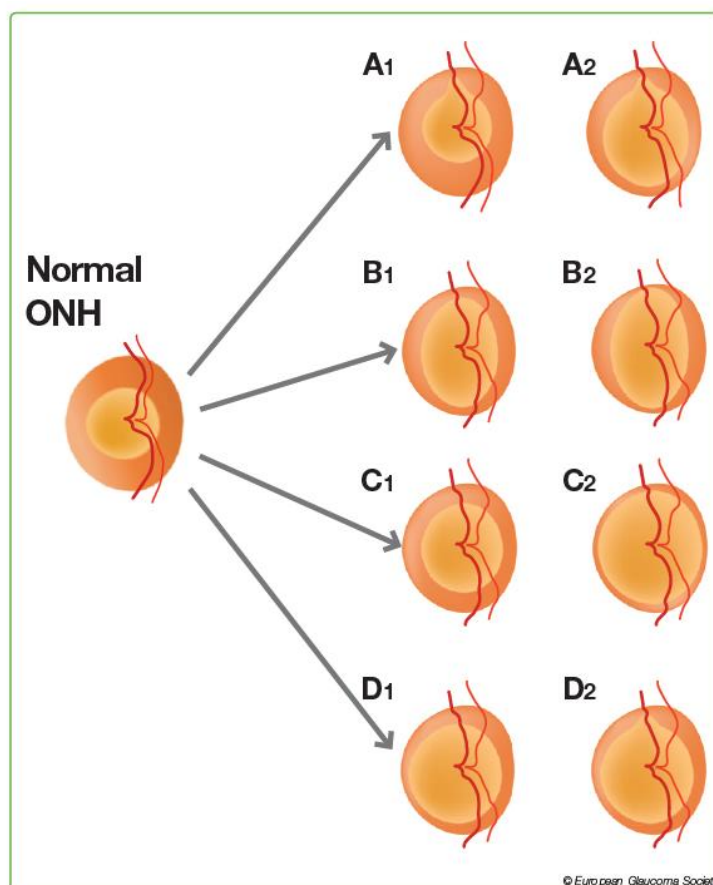
Anche l'oftalmoscopia diretta è utile per la valutazione della papilla e dello strato di fibre nervose.<sup>3</sup>

### **Esame clinico qualitativo**

#### Rima neuroretinica

La rima neuroretinica (NRR, *NeuroRetinal Rim*) è il tessuto arancio-rosa compreso tra il margine esterno dell'escavazione e il margine del disco ottico. La rima inferiore è la più ampia, seguita da quella superiore, nasale e temporale (*regola I.S.N.T.*).<sup>32</sup> Il glaucoma è caratterizzato dal progressivo assottigliamento del bordo papillare. Esso avviene in modo variabile e può manifestarsi come assottigliamento diffuso, localizzato (*notch*) oppure come la combinazione dei due aspetti. L'assottigliamento del bordo è generalmente più frequente ed accentuato ai poli inferiore e superiore rispetto alla perdita diffusa a tutti i settori.<sup>3</sup>

*Wendy W. et al.*, in uno studio retrospettivo hanno dimostrato che la presenza di una rima neuroretinica inferiore ad un terzo rispetto al normale, valutata dal parametro MDB (*Minimum Distance Band*) nell'OCT, sia la soglia a livello della quale la alterazione strutturale si associa a quella funzionale alla perimetria. Questo studio valuta inoltre come gli strumenti di intelligenza artificiale, come le reti neurali convoluzionali, potrebbero essere applicate con successo per studiare l'insorgenza e la progressione del glaucoma, in quanto capaci di fornirci informazioni utili prima della manifestazione dei deficit funzionali di malattia.<sup>53</sup>



**Fig. 9** Peggioramento del danno glaucomatoso a livello della papilla:

(A1) perdita localizzata iniziale, (A2) peggioramento della perdita localizzata e iniziale perdita diffusa; (B1) perdita localizzata iniziale del bordo, (B2) perdita localizzata più pronunciata; (C1) perdita del bordo diffusa e concentrica, (C2) perdita grave; (D1) perdita del bordo diffusa, (D2) perdita diffusa associata a perdita localizzata.<sup>3</sup>

### Strato delle fibre nervose retiniche

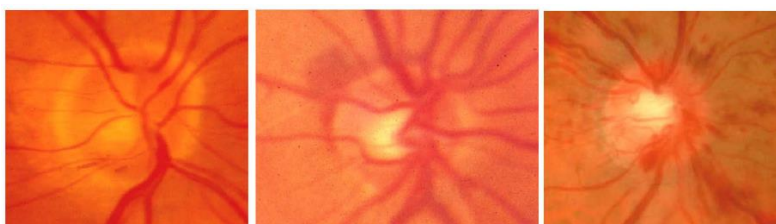
Il miglior metodo con cui valutare lo strato delle fibre nervose retiniche è la fotografia con luce rosso-privata (verde), dal momento che aumenta il contrasto con la retina normale. Negli occhi sani, i vasi retinici più piccoli sono immersi nello strato delle fibre nervose retiniche (RNFL, *Retinal Nerve Fibre Layer*). I fasci di fibre nervose appaiono come strie argenteo. A circa due diametri papillari di distanza dalla papilla l'RNFL si assottiglia e si sfrangia. Esso diventa meno evidente con il passare degli anni ed è più difficoltoso da osservare in fondi poco pigmentati. I difetti sono meglio visibili entro due diametri papillari. I difetti focali sono visibili come bande scure, più larghe dei vasi retinici e a partenza dal margine papillare. Questi sono più facilmente visibili rispetto ad un assottigliamento generalizzato dell'RNFL, che si manifesta come una perdita di luminosità e densità delle strie, ed è un segno la cui obiettività è difficile da confermare. Quando l'RNFL si assottiglia, le pareti dei vasi sanguigni sono nitide e i vasi appaiono sollevarsi in rilievo, in contrasto con uno sfondo opaco.

L'iniziale anomalia dell'RNFL nel glaucoma può essere o un diffuso assottigliamento o difetti localizzati. Dato che la prevalenza dei difetti dell'RNFL è < 3% nella popolazione normale, la loro presenza è altamente suggestiva della presenza di una patologia.<sup>3</sup>

### Emorragie papillari

La prevalenza di piccole emorragie “a fiamma” della papilla o del bordo pupillare è presente solo in una ristretta percentuale della popolazione sana (0,2%). Queste lesioni sono rilevabili invece in circa un terzo di pazienti affetti da glaucoma e la loro presenza sembra essere correlata ad un peggioramento della malattia, per cui si rende necessaria una valutazione dettagliata e un attento follow-up.<sup>3</sup> Spesso possono sfuggire durante le visite e sono più facilmente rilevabili con le stereofoto.<sup>54</sup>

Oltre all'eziologia glaucomatosa, le emorragie della testa del nervo ottico possono anche essere provocate da distacco vitreale, diabete mellito, occlusione di branche venose retiniche e terapia anticoagulante.<sup>50</sup>



*Fig. 10 A sinistra emorragia a scheggia tipica del glaucoma. Al centro emorragia peripapillare non glaucomatosa tra la retina neurale e l'epitelio pigmentato retinico. A destra emorragie retiniche e discali multiple associate all'occlusione della vena centrale retinica.<sup>55</sup>*

### Vasi papillari

L'assottigliamento del tessuto neuroretinico si accompagna a cambiamenti della posizione dei vasi a livello della papilla, determinandone inginocchiamento, denudamento o conformazione “a baionetta”. L'osservazione di tali modificazioni assume particolare importanza, specie se confrontata con le foto fatte alle visite iniziali, per rilevare un eventuale peggioramento di malattia.<sup>3</sup>

### Atrofia peripapillare

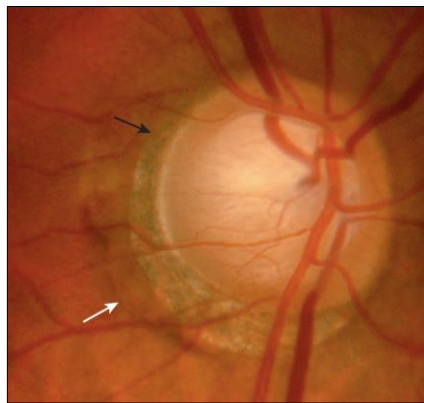
L'atrofia peripapillare (PPA, *PeriPapillary Atrophy*) che circonda la testa del nervo ottico può essere significativa nel glaucoma e può essere un segno di danno precoce nei pazienti con ipertensione oculare. L'atrofia peripapillare può essere distinta in:

- una zona  $\alpha$ : è situata esternamente ed è caratterizzata da alterazioni dell'epitelio pigmentato retinico superficiale, con aree irregolari di ipo- e iperpigmentazione. Tende

ad essere di maggiori dimensioni e più comune negli occhi glaucomatosi.

- una zona  $\beta$ : presente nel 25% degli occhi normali e in una percentuale molto più elevata negli occhi con glaucoma. È situata internamente ed è caratterizzata da atrofia corioretinica. L'epitelio pigmentato retinico è del tutto assente e c'è una perdita quasi completa dei fotorecettori retinici. Anche in questo caso sembra essere di maggiori dimensioni e di maggiore diffusione negli occhi glaucomatosi ed è un fattore di rischio per la progressione del glaucoma. La posizione dell'atrofia peripapillare della zona  $\beta$  sembra indicare l'orientamento della probabile perdita del campo visivo.<sup>32</sup>

Entrambe le zone si localizzano più frequentemente al margine temporale della papilla, più spesso in regione infero-temporale che supero-temporale. Nella pratica clinica, l'osservazione di un'ampia zona  $\beta$  (in particolare in occhi non miopi) dovrebbe essere considerata come un indizio aggiuntivo piuttosto che un segno inequivocabile di glaucoma.<sup>3</sup>



*Fig. 11 Alterazioni peripapillari. Zona  $\alpha$  (freccia bianca) e zona  $\beta$  (freccia nera).<sup>32</sup>*

### **Esame clinico quantitativo**

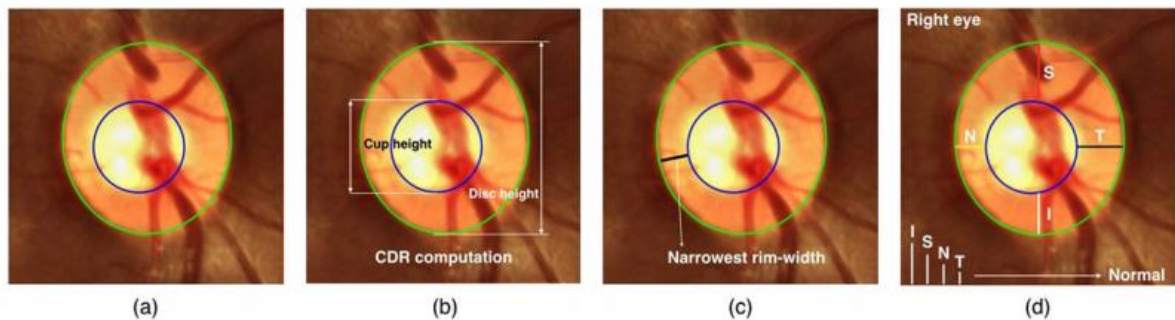
#### Dimensioni della papilla (diametro verticale)

La dimensione della papilla ottica è notevolmente variabile nella popolazione. La larghezza del bordo e conseguentemente le dimensioni dell'escavazione variano con la dimensione globale della papilla. Il diametro papillare verticale medio è circa 1.5 mm. Il diametro verticale della papilla può essere misurato mediante la lampada a fessura utilizzando una lente convessa di alto potere. Il fascio di luce della lampada deve essere coassiale all'asse di osservazione; un fascio sottile è utilizzato per misurare il diametro verticale del disco utilizzando come riferimento il margine più interno dell'anello di Elschnig. Il valore misurato può dover essere aggiustato tramite un fattore di correzione, a seconda della lente utilizzata per la misurazione.<sup>3</sup>

### Rapporto escavazione/disco (C/D)

Il rapporto escavazione/disco C/D (*cup-to-disc ratio*) indica il diametro dell'escavazione espresso come frazione del diametro del disco; viene generalmente misurato il rapporto verticale e non quello orizzontale. Dischi ottici di diametro inferiore hanno escavazioni piccole e viceversa, per cui esiste il rischio di considerare come glaucomatose delle papille altrimenti normali. Per tale ragione l'utilizzo del rapporto C/D non è raccomandato per classificare i pazienti, mentre l'attenzione deve essere focalizzata sulla rima neuroretinica. Solo il 2% della popolazione ha un rapporto C/D superiore al 0.7.<sup>32</sup>

In occhi sani, l'escavazione tende ad essere simmetrica tra i due occhi, con una differenza di C/D verticale inferiore a 0,2% in più del 96% dei soggetti normali. Una differenza nel rapporto C/D tra i due occhi con uguale dimensione del disco è suggestiva di un danno acquisito e di neuropatia glaucomatosa.<sup>3</sup>



**Fig. 12** (a) Rima neuroretinica; (b) Cup-to-disc ratio; (c) Rim-to-disc-ratio; (d) ISNT.<sup>56</sup>

#### **1.8.2.4 Strumenti di diagnostica per immagini**

La diagnostica per immagini della papilla, dello strato delle fibre nervose e degli strati maculari interni è diffusamente utilizzata nella diagnosi del glaucoma e per il riconoscimento del peggioramento di malattia.

Le principali tecnologie disponibili sono la tomografia a coerenza ottica (OCT), la tomografia retinica di Heidelberg (HRT) e la polarimetria a scansione laser.<sup>3</sup>

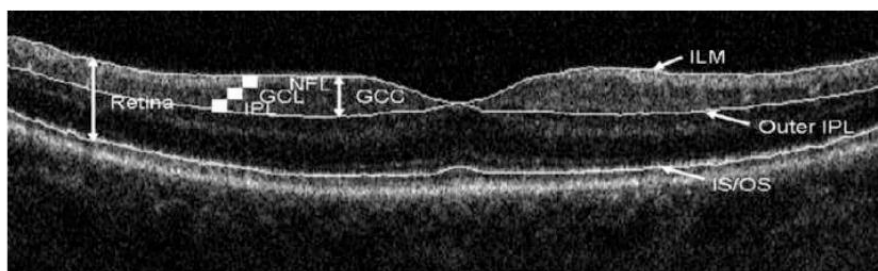
##### **1.8.2.4.1 Tomografia a coerenza ottica (OCT)**

La tomografia a coerenza ottica è una tecnica di imaging basata sulla interferometria, che acquisisce immagini in vivo ad alta risoluzione da tessuti trasparenti o semitrasparenti, con una risoluzione pari ad un microscopio a bassa potenza e con una profondità di 2-4 mm.<sup>57</sup> L'OCT è analoga all'ecografia B-scan, ma utilizza l'interferometria della luce nello spettro dell'infrarosso invece delle onde sonore e le immagini vengono acquisite dall'analisi dell'interferenza tra le onde riflesse di riferimento e le onde del tessuto.<sup>58</sup> I tipi di OCT

attualmente in uso sono lo Spectral-Domain (SD) o Fourier-Domain (FD) e lo Swept-Source (SS) OCT, che permettono acquisizioni più rapide, con maggiore risoluzione e con migliore segmentazione dell'immagine rispetto al time-domain OCT. In diversi strumenti è stato introdotto un software di analisi della progressione che fornisce una valutazione computerizzata dell'estensione nel tempo del danno, riportata in forma grafica. Le rispettive caratteristiche tecniche, il software ed il database variano da strumento a strumento, pertanto le misurazioni ottenute con OCT differenti non sono interscambiabili.<sup>3</sup>

Nell'ambito della valutazione dei difetti associati al glaucoma, l'OCT viene oggi ampiamente utilizzato per l'analisi di diversi aspetti:

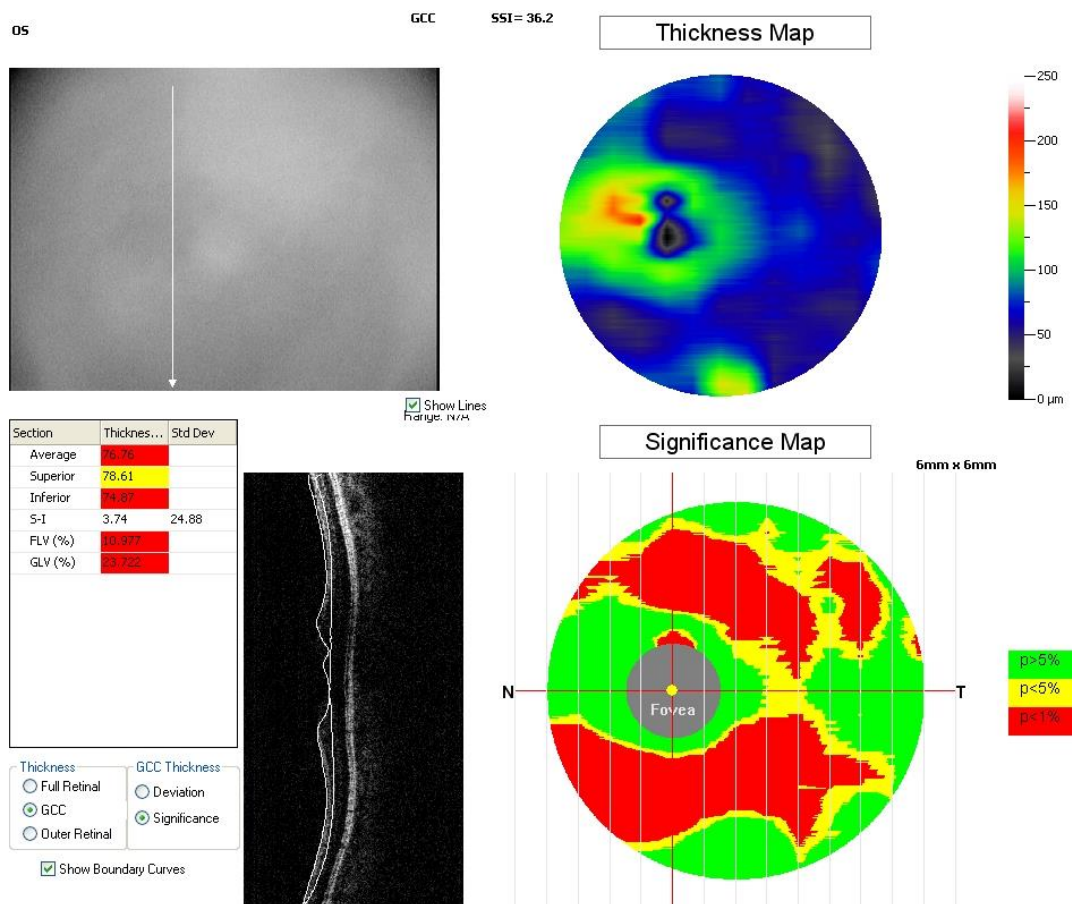
- Complesso delle cellule ganglionari (GCC, *Ganglion Cell Complex*). La valutazione del GCC prevede la misurazione dello spessore retinico a livello della macula allo scopo di identificare i danni glaucomatosi in fase precoce. Esso comprende: lo strato delle fibre nervose retiniche (RNFL), lo strato delle cellule ganglionari (GCL) e lo strato plessiforme interno (IPL).<sup>3</sup>



**Fig. 13** L'immagine mostra la segmentazione del complesso delle cellule ganglionari (GCC) comprendente RNFL, GCL e IPL, comparata alla segmentazione dell'intera retina. L'immagine in sezione trasversale è stata acquisita utilizzando un OCT Fourier-Domain (FD).<sup>59</sup>

I dati ottenuti mediante le scansioni vengono visualizzati sottoforma di una mappa rappresentata mediante una scala di falsi colori che indica lo spessore del Complesso delle Cellule Ganglionari (GCC) punto per punto (*Thickness Map*). Le zone con spessore maggiore sono indicate dai colori caldi, mentre le aree a spessore inferiore con colori freddi. La mappa di un occhio sano mostra una banda luminosa circolare intorno alla macula e rappresenta un GCC più spesso in relazione alla normale anatomia retinica. Il centro della macula è più sottile in quanto in questa zona non sono presenti cellule ganglionari. I valori dello spessore del GCC sono analizzati e comparati con il database. La *Deviation Map* mostra la perdita percentuale di cellule ganglionari rispetto ai valori normali. Questa mappa è creata sulla base del seguente

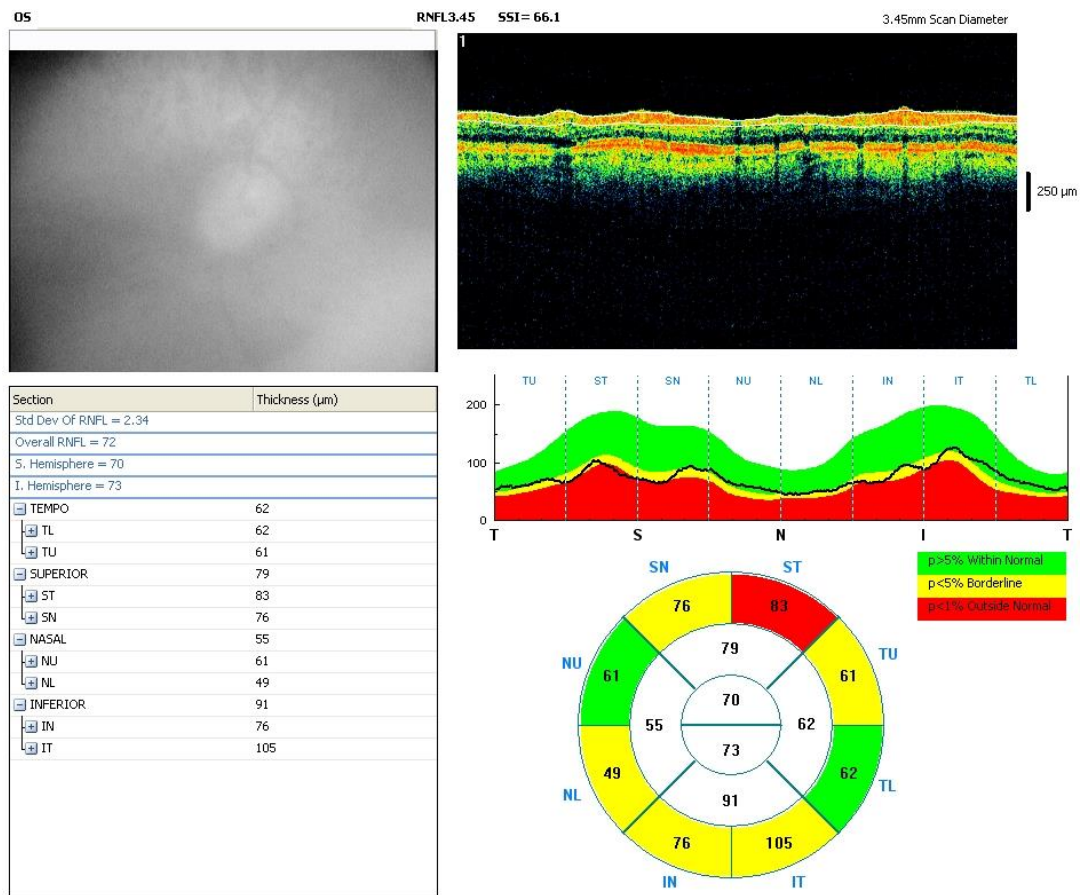
calcolo: perdita % = (valore del paziente in esame – valore normale di riferimento) / valore normale di riferimento. La mappa è rappresentata da una scala di falsi colori in cui il blu rappresenta una riduzione del 20-30% dello spessore del GCC e il nero una riduzione > 50%. La *Significance Map* mostra le regioni dove la variazione del GCC dai valori normali risulta essere statisticamente significativa. Anche qui troviamo una scala di falsi colori in cui il verde rappresenta i valori compresi all'interno del range di normalità (p-value 5-95%), il giallo indica i valori borderline (p-value <5%) e il rosso rappresenta i risultati al di fuori dai limiti normali (p-value <1%). La stessa mappatura può essere fatta prendendo in considerazione RNFL.<sup>60</sup>



**Fig. 14** OCT con analisi del complesso delle cellule ganglionari (GCC).

- Strato delle fibre nervose retiniche (RNFL, Retinal Nerve Fiber Layer) peripapillare. Prevede l'acquisizione di una scansione circolare della retina intorno alla testa del nervo ottico. Lo spessore retinico viene confrontato con il valore normale di riferimento.<sup>32</sup> È stato dimostrato che l'analisi dello strato delle fibre nervose retiniche tramite OCT è in grado di identificare il danno glaucomatoso in alcuni occhi prima della comparsa dei difetti del campo visivo riscontrabili tramite perimetria e sembra che in alcuni casi

questa tecnica possa avere anche un ruolo predittivo dello sviluppo di futuri difetti del campo visivo in occhi dove si sospetta la presenza di glaucoma.<sup>3</sup> Esistono due strategie di base per l'analisi RNFL peripapillare con OCT: la prima permette di costruire una mappa tridimensionale dello strato di fibre nervose retiniche e viene effettuata dai sistemi Current Carl Zeiss Meditec, Topcon Medical Systems e Optovue Inc. La seconda strategia consiste invece nel misurare lo spessore RNFL peripapillare su un cerchio di scansione di 3.46 mm centrato sulla testa del nervo ottico.



**Fig. 15** OCT con analisi dello strato delle fibre nervose retiniche (RNFL) peripapillare.

- Testa del nervo ottico. Le scansioni trasversali radiali permettono una valutazione obiettiva e ripetibile della morfologia del disco.<sup>32</sup>
- Software di analisi della progressione. È stato introdotto su diversi apparecchi e fornisce una valutazione computerizzata dell'estensione nel tempo del danno presentato in forma grafica.<sup>3,32</sup>



L'analisi delle cellule ganglionari per la valutazione del glaucoma viene effettuata con delle scansioni della regione maculare, in quanto contiene più del 50% delle cellule ganglionari retiniche.<sup>61</sup> Inoltre in questa zona le cellule ganglionari hanno un volume maggiore rispetto a quello delle cellule ganglionari localizzate in altre zone retiniche e a livello della retina centrale la densità cellulare ha una minore variabilità rispetto alla retina periferica.<sup>62</sup>

*Yiwei Wang et al.*, in uno studio su 79 occhi di 72 soggetti, 31 normali, 26 con pre-perimetric glaucoma e 22 con early glaucoma, hanno ritrovato che sia la Vessel Density (VD) che lo spessore GCC in macula erano significativamente diminuiti rispetto ai soggetti sani. L'imaging OCT/OCTA in area maculare nel loro studio si conferma come target molto sensibile nella diagnosi dell'early glaucoma, presentando alterazioni strutturali e vascolari prima della comparsa dei deficit al CV. In particolare gli autori nel loro interessante lavoro affermano:

- Una graduale riduzione della Vessel Density e dello spessore GCC negli occhi con PPG e early glaucoma rispetto a occhi sani;
- Una capacità diagnostica simile tra la Macular Vessel Density e spessore GCC nel rilevare e distinguere soggetti con PPG o con early glaucoma;
- Una riduzione maggiore della Vessel Density e dello spessore GCC in area perifoveale rispetto all'area parafoveale nei soggetti con PPG e con early glaucoma nei confronti dei soggetti sani.<sup>63</sup>

#### **1.8.2.4.2 Tomografia retinica di Heidelberg**

Questa tecnica è basata sul principio dell'oftalmoscopia laser confocale e consente una visualizzazione tridimensionale e un'analisi ripetibile della testa del nervo ottico e della retina peripapillare.

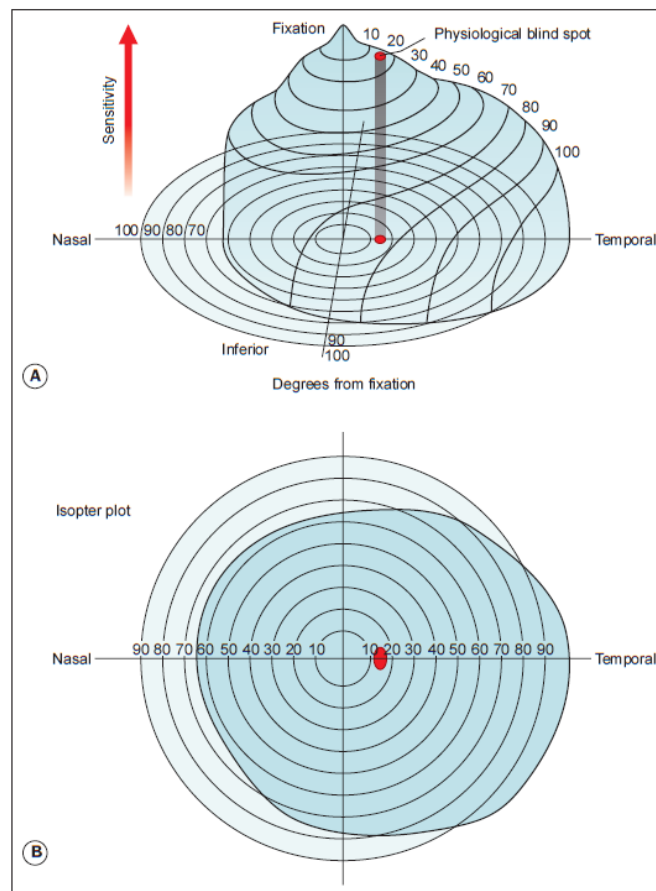
Può affiancare l'OCT e la perimetria nello studio del glaucoma ed è più sensibile dell'analisi del campo visivo nell'individuare i danni precoci del nervo ottico.

Per l'analisi della progressione, il software fornisce una mappa di cambiamenti di altezza della superficie papillare rispetto all'esame iniziale (Topographic Change Analysis, TCA); l'area ed il volume delle zone in cui vengono rilevati cambiamenti sono mostrate in sequenza temporale. Sono inoltre disponibili grafici relativi ai cambiamenti dell'area del bordo nel tempo.<sup>3</sup>

### 1.8.2.4.3 Polarimetria a scansione laser

Si tratta di una metodica che sfrutta la polarizzazione della radiazione elettromagnetica per studiare lo spessore delle fibre nervose di cui è composto il nervo ottico. La misurazione dello spessore delle fibre nervose è indiretta, in quanto analizza il ritardo che un fascio di luce acquisisce nell'attraversare i microtubuli, strutture birfrangenti presenti all'interno delle fibre nervose. L'alterazione è direttamente proporzionale allo spessore dello strato.<sup>32</sup>

### 1.8.2.5 Esame del campo visivo



**Fig. 16** (A) Collina della vista; (B) Grafico delle isoptere.<sup>32</sup>

Per campo visivo si intende l'area del mondo circostante percepita dall'occhio quando si fissa un punto esterno.

Può essere rappresentato da una struttura tridimensionale simile ad una collina di sensibilità crescente. Esso si estende di circa 50° verso l'alto, 60° in direzione nasale, 70° verso il basso e 90° in direzione temporale. La sensibilità visiva è massima in corrispondenza della fovea (in cima alla collina), dove c'è la massima concentrazione di coni, e decresce progressivamente verso la periferia.

Temporalmente, tra il 10° e il 20°, vi è una zona detta “macchia cieca fisiologica” o “pozzo senza fondo”, corrispondente alla papilla ottica, dove non sono presenti fotorecettori. In una perimetria sono presenti varie componenti:

- Un'*isoptera* è una linea che collega punti con la stessa sensibilità e su un grafico bidimensionale racchiude un'area nella quale è visibile uno stimolo di una determinata forza.
- Lo *scotoma* è invece è un'area di perdita relativa o assoluta della vista, circondata da un'area che vede.
- La *luminanza* è l'intensità di uno stimolo luminoso e viene misurato in apostilb (asb). Nella perimetria clinica generalmente ci si concentra sulla sensibilità dell'occhio piuttosto che sull'intensità dello stimolo e la misurazione viene effettuata in decibel (dB). Con questo metodo di valutazione la lettura cresce man mano che aumenta la sensibilità retinica, che ovviamente corrisponde alla riduzione dell'intensità dello stimolo percepito.
- La *sensibilità differenziale alla luce* rappresenta il grado con cui la luminanza di un obiettivo deve superare la luminanza di fondo per essere percepito.
- La *soglia* in una determinata posizione del campo visivo è la luminosità di uno stimolo alla quale esso può essere rilevato da un soggetto.<sup>32</sup>

Nella gestione del paziente affetto da glaucoma, la perimetria è rimasta uno strumento imprescindibile per identificare e quantificare i difetti del campo visivo, tramite la comparazione con i dati di riferimento di normalità. Permette inoltre di monitorare la perdita della funzionalità visiva nel tempo e di stimare come tale perdita si associ al rischio futuro di disabilità funzionale. Nonostante la laboriosità del test e la dipendenza dalla compliance del paziente, rimane quindi uno degli esami cardine. Vi è una ricerca continua volta alla implementazione di questa analisi, al fine di migliorare il processo decisionale clinico.<sup>64-66</sup>

#### **1.8.2.5.1 Tecniche di perimetria**

##### Perimetria statica

È un metodo per valutare i campi, solitamente automatizzato, in cui la posizione di uno stimolo resta fissa e l'intensità aumenta finché non è vista dal soggetto.<sup>32,67</sup>

### Perimetria dinamica

È eseguita meno comunemente che quella statica. In questo caso uno stimolo di grandezza e intensità costante viene mosso da un'area in cui il soggetto non vede ad un'area in cui vede ad una velocità standardizzata. Questo tipo di perimetria può essere eseguito attraverso un perimetro manuale di Goldmann o automatizzato.<sup>32,67</sup>

### Perimetria manuale

Prevede la presentazione di uno stimolo da parte del perimetrista, con registrazione manuale della risposta. Oggi viene solo occasionalmente usata in caso di pazienti con limitazioni cognitive, che non sono in grado di interagire adeguatamente con un sistema automatizzato, e per le prove dinamiche dei campi periferici.<sup>32</sup>

### Perimetria automatizzata standard (SAP)

È quella più usata. I perimetri automatizzati di uso comune includono l'Humphrey Field Analyzer (HFA), Octopus, Medmont, Henson e Dicon. Essi utilizzano principalmente le prove statiche, anche se su alcuni apparecchi è disponibile un software per eseguire le valutazioni dinamiche.<sup>32,68</sup>

La tecnica di scelta nella gestione del glaucoma dovrebbe essere la perimetria statica computerizzata. La perimetria cinetica di Goldmann non è adatta per l'individuazione di perdite precoci del campo visivo o di piccoli difetti. La perimetria computerizzata è anche meno soggettiva, i risultati sono numerici e sono disponibili degli strumenti per l'interpretazione computerizzata.<sup>69</sup>

#### **1.8.2.5.2 Algoritmi di test e programmi**

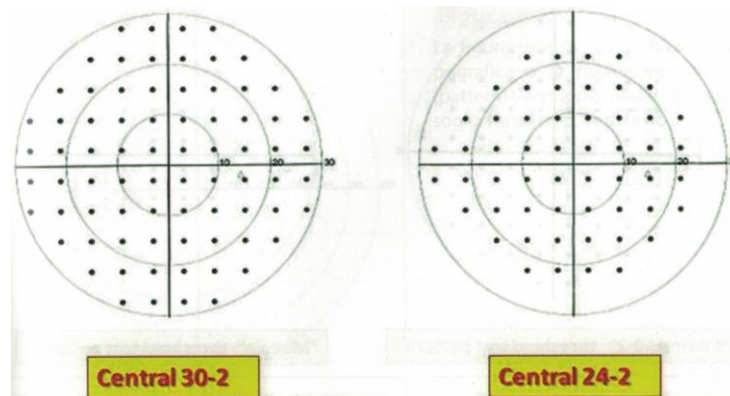
La perimetria di soglia è considerata lo standard per la gestione del glaucoma.

La perimetria di soglia prevede una valutazione dettagliata della collina della vista ponendo su un grafico il valore di luminanza (intensità di uno stimolo luminoso) soglia in diversi punti del campo visivo e confrontando i risultati con valori normali abbinati per età. Il test consiste nel presentare al paziente uno stimolo luminoso di intensità superiore a quella prevista; se questo viene percepito, l'intensità viene poi gradualmente ridotta finché non viene più percepito. Lo stimolo viene quindi nuovamente aumentato fino a quando non viene visto dal soggetto. Se lo stimolo non è visto inizialmente, la sua intensità viene aumentata gradualmente finché non viene percepito.<sup>32</sup>

Per lo studio del glaucoma la perimetria analizza stimoli tipo III di Goldmann nei 25-30° centrali del campo visivo dove sono localizzate la maggior parte delle cellule ganglionari retiniche.<sup>3</sup>

I pattern dei test di soglia più comunemente utilizzati sono il 30-2 Humphrey e il 32 Octopus, con identica griglia di punti esaminati, oppure il G1 e G2 Octopus che esaminano i 30° centrali.<sup>3</sup> Un programma comunemente utilizzato è il 24-2 Humphrey, che esplora 54 punti entro l'area dei 24° centrali. Copre una regione lievemente inferiore rispetto al 30-2 Humphrey, che esplora 76 punti entro il parallelo dei 30° centrali. In pratica, ciò che differenzia i due pattern è l'esclusione della fila più esterna della griglia, con l'eccezione dei punti nasali, allo scopo di non perdere di efficacia nell'esplorazione di un'area molto sensibile al danno glaucomatoso (*si veda Fig. 17*).<sup>70</sup> Esaminando aree lievemente più ristrette si perde solo una piccola quantità di informazioni, clinicamente non rilevanti, mentre si riducono gli artefatti dovuti alla palpebra superiore o alla lente di prova.<sup>3</sup> Sono presenti inoltre pattern perimetrici ancora più ristretti, come il 10-2. Quest'ultimo esplora 68 punti, pochi di meno rispetto al 30-2, ma li concentra tutti entro il 10° parallelo centrale, dove il 30-2 ne esplora appena 4. Questa tipologia di esame è particolarmente utile quando si sospetta un piccolo scotoma centrale, che i normali programmi standard non riescono a rilevare. Inoltre si rivela assai importante per tenere monitorata la progressione del danno in quei casi di glaucoma terminale nei quali sopravvive soltanto una esigua isola centrale di visione.<sup>70</sup> Tra i pattern di soglia disponibili nei perimetri Humphrey di nuova generazione è presente il 24-2C. Esso presenta l'analisi di 10 punti aggiuntivi rispetto al 24-2 all'interno dei 10° centrali, 5 in ciascun emicampo. Sono distribuiti asimmetricamente e non seguono la distribuzione dei restanti punti nella griglia. L'introduzione di questa analisi, focalizzata a livello centrale del campo visivo, permette di testare quei punti frequentemente colpiti dal glaucoma. Il vantaggio di utilizzare questo pattern è dato inoltre dall'associazione con la strategia di soglia SITA Faster, che riduce di molto la durata del test.<sup>71</sup>

È fondamentale prima di effettuare il test il controllo della vista, al fine di usare una lente idonea per l'errore rifrattivo del paziente. La scelta della lente è inoltre influenzata dall'età.<sup>3</sup>



**Fig. 17** Mostra la distribuzione topografica e la risoluzione spaziale dei punti esplorati dai test di soglia Central 30-2 e Central 24-2. Il pattern di quest'ultimo si riferisce ad un occhio destro.<sup>70</sup>

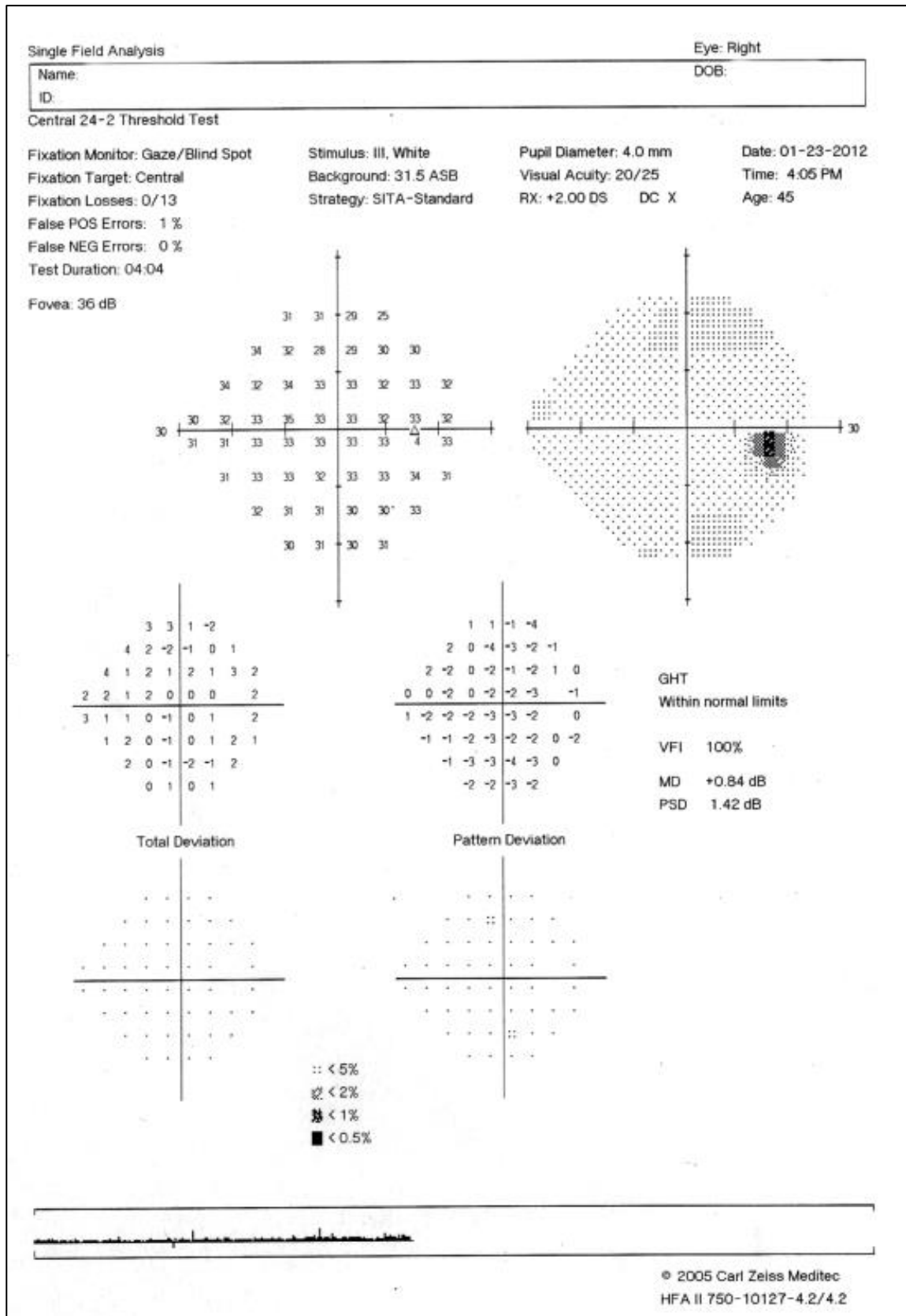
La strategia di soglia comunemente utilizzata nei perimetri Octopus è denominata “Dynamic”, mentre nei perimetri Humphrey le metodiche più utilizzate sono “SITA Standard”, “SITA Fast” e “SITA Faster”.<sup>3</sup>

- *SITA Standard*: rappresenta un ottimo compromesso tra l'esigenza di contenere i tempi di esecuzione dell'esame e quella di ottenere risultati affidabili. L'algoritmo cui fa riferimento questa strategia è ingegnoso e assai sofisticato. Esso si basa essenzialmente sulla capacità, da parte del software, di calcolare la curva FOS (Frequency of Seeing Curve) in ogni punto del campo visivo, nonché sulla capacità di possedere in memoria le più frequenti modificazioni che possono intervenire in un campo visivo patologico, correlandole con la distribuzione delle fibre nervose retiniche.<sup>70</sup>
- *SITA Fast*: nel caso di questa strategia, la soglia viene determinata nei cosiddetti quattro “punti primari” (uno per ogni quadrante) che consentono di prevedere qual è il profilo del “colle della visione” del soggetto esaminato. Negli altri punti viene presentato lo stimolo di intensità minima con massima probabilità di essere percepito sulla base della sensibilità della statistica stimata. Se lo stimolo viene percepito, il programma di esame non attua alcuna ulteriore manovra. Se invece la percezione non avviene, in quel punto inizia una sequenza di presentazioni di stimoli con uguale incremento di luminanza, pari a 4 dB. La prima percezione viene assunta come soglia. Si tratta di una strategia di esecuzione davvero rapida, che tuttavia paga questo vantaggio a prezzo di essere meno accurata. Per questo motivo la strategia SITA Standard rimane attualmente il gold standard.<sup>70</sup>
- *SITA Faster*: introdotta nel 2017, è disponibile solo per lo strumento HFA3 e per il programma 24-2. Questa strategia è in grado di abbattere i tempi di esecuzione

dell'esame di circa il 50% rispetto alla strategia SITA Standard e del 30% rispetto a quella SITA Fast. Questa straordinaria riduzione dei tempi di esecuzione è stata ottenuta grazie all'eliminazione dei tempi morti successivi agli stimoli non visti, all'ottimizzazione della soglia di partenza, all'eliminazione della localizzazione della macchia cieca e alla eliminazione della ricerca delle risposte false negative. In assenza del classico monitoraggio della macchia cieca diventa pertanto essenziale, ai fini della valutazione dell'affidabilità dell'esame, prendere in considerazione il "gaze tracking" e controllare in maniera molto attenta lo svolgimento dell'esame. Il razionale che supporta questa rincorsa all'abbreviazione dei tempi di esecuzione è data dall'importanza della velocità di progressione del danno perimetrico nei pazienti glaucomatosi. L'entità di tale velocità può essere valutata soltanto aumentando significativamente la frequenza dell'esecuzione degli esami.

#### **1.8.2.5.3 Istruzioni per il paziente**

Il ruolo dell'operatore è di grande importanza. L'operatore deve spiegare ai pazienti che eseguono per la prima volta un esame perimetrico cosa aspettarsi e come reagire agli stimoli. L'operatore deve restare nelle vicinanze del perimetro per rispondere ad ogni quesito del paziente. È raccomandabile che l'esame si svolga in ambiente tranquillo, debolmente illuminato. Una breve dimostrazione prima dell'inizio dell'esame aiuterà i pazienti a capire il test. L'operatore stesso dovrebbe sottoporsi all'esame per capire meglio le sensazioni che si provano nell'eseguirlo.<sup>3</sup>



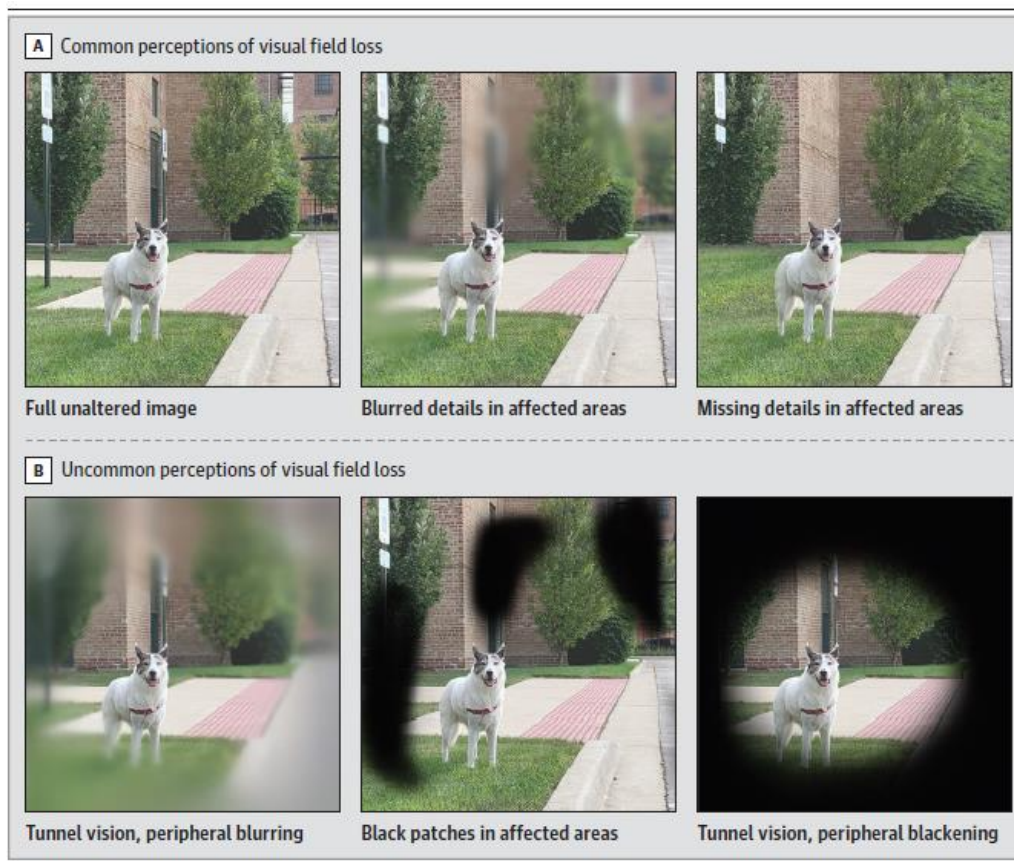
*Fig. 18* Esito dell'esame del campo visivo di un occhio destro di un soggetto normale ottenuto tramite il test SITA Standard 24-2 del perimetro Humphrey.<sup>72</sup>



#### 1.8.2.5.4 Classificazione dei difetti

I difetti del campo visivo caratteristici del glaucoma possono consistere in:

- Alterazioni precoci: includono un aumento della variabilità della risposta in aree che successivamente sviluppano difetti e una lieve asimmetria tra i due occhi. Si possono manifestare con piccoli scotomi in un'area critica del campo visivo, compresa tra i 10° e i 20-25° di eccentricità, chiamata "area di Bjerrum". Questi difetti, almeno in un primo tempo, compaiono in una sola metà (superiore o inferiore) del campo visivo e sono relativi. Un'altra manifestazione è la lieve depressione diffusa della sensibilità luminosa rispetto a soggetti sani di pari età.<sup>73</sup>
- Alterazioni intermedie: con il progredire del processo patologico, i piccoli scotomi paracentrali relativi tendono ad approfondirsi, diventando assoluti. Inoltre tendono a confluire formando così, nell'area di Bjerrum, i caratteristici scotomi arciformi, che rispecchiano l'anatomia dei fasci di fibre danneggiati. Quando uno scotoma arciforme si ricongiunge con la macchia cieca, fondendosi con essa, assume un caratteristico aspetto "a stella cometa". Con l'evolvere della malattia, anche l'asimmetria della sensibilità al di sopra e al di sotto della linea mediana orizzontale si accentua, rendendosi particolarmente evidente nei settori nasali. Anatomicamente questa area corrisponde al rafe orizzontale dello strato delle fibre nervose retiniche.
- Alterazioni terminali: con l'ulteriore evolvere della malattia gli scotomi arciformi si ampliano, perdendo la loro topografia arcuata e arrivando ad interessare un intero quadrante o un intero emicampo. Si manifestano gli "scotomi ad anello" quando i difetti arciformi superiori ed inferiori diventano continui. Le aree più resistenti a questo processo, le ultime ad essere perse, sono costituite da un'isola di visione strettamente centrale (10° circa) e da un'area di visione periferica situata solitamente nel quadrante temporale inferiore. Quando anche quest'ultima viene persa, il campo visivo del paziente viene definito "tubulare". In questa fase la qualità di vita del paziente è fortemente compromessa, in quanto viene meno la capacità di muoversi autonomamente nello spazio.<sup>39,74,75</sup>



**Fig. 19** Esempi di perdita visiva in pazienti glaucomatosi.<sup>1</sup>

I poli superiori e inferiori del nervo ottico sembrano essere più suscettibili al danno glaucomatoso. Ad ogni modo il danno ai piccoli fasci di assoni del nervo ottico produce comunemente un decremento generalizzato della sensibilità, che è più difficile da riconoscere rispetto ai danni localizzati.

Tipicamente l'isola centrale della visione e il campo visivo infero-temporale sono preservati fino alle fasi più avanzate del danno al nervo ottico.

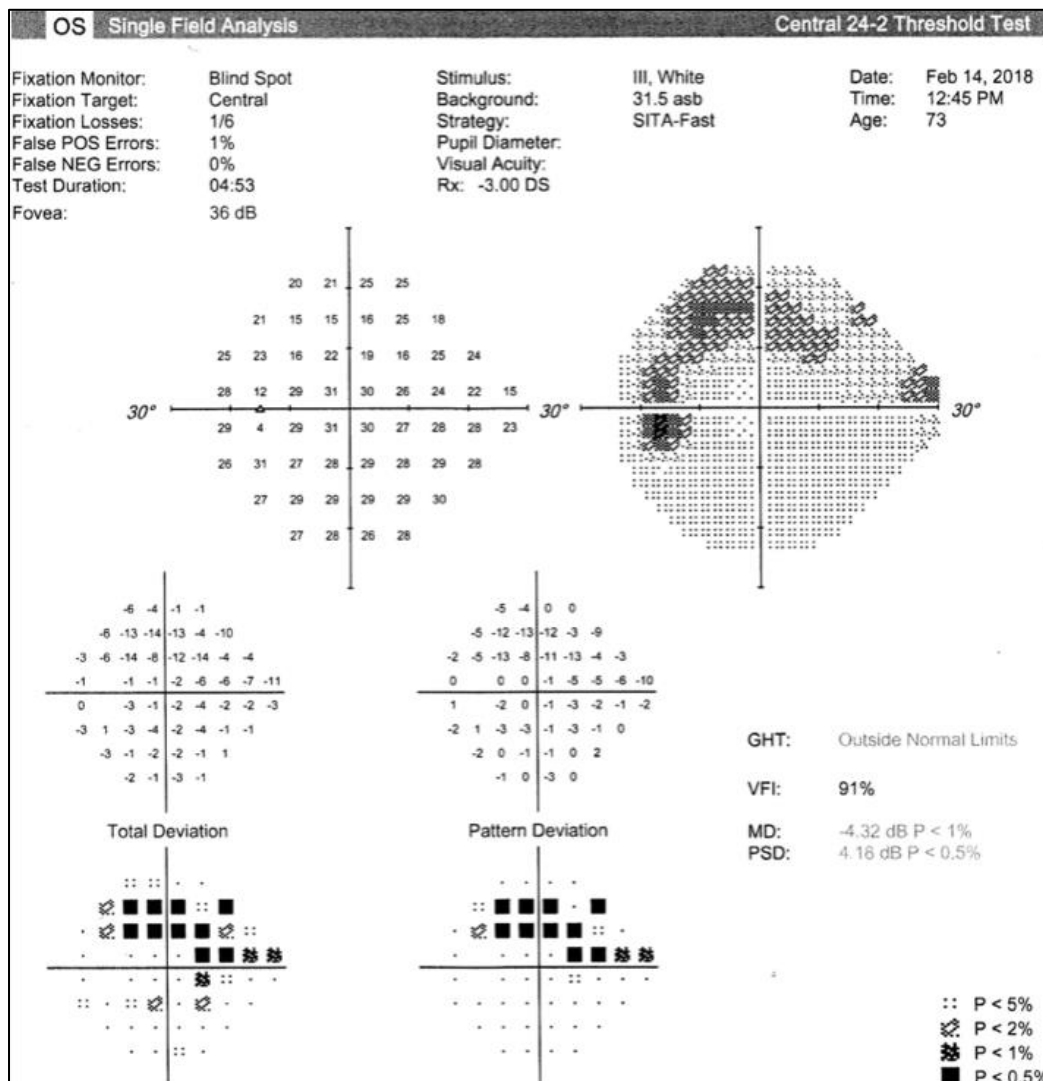


Fig. 20 Scotoma arciforme esteso ai quadranti supero-nasale e supero-temporale.<sup>67</sup>

### 1.8.2.5.5 Indici di affidabilità

Gli indici di affidabilità (si veda Fig. 18 e 20 angolo in alto a sinistra) rispecchiano quanto sono affidabili i risultati del paziente. Con le strategie SITA, i falsi negativi o positivi superiori al 15% devono essere considerati molto significativi sull'influenzare negativamente l'attendibilità dell'esame; allo stesso modo con le strategie a soglia completa le perdite della fissazione superiori al 20% e i falsi positivi o negativi superiori al 33%. Per ottimizzare l'esecuzione del test, è fondamentale spiegare al paziente come si esegue l'esame. La descrizione verbale associata alla visione di un filmato sembrerebbe essere la strategia migliore.<sup>76</sup> Nei pazienti con i quali non si riesce ad ottenere regolarmente una buona affidabilità, può essere utile passare ad una strategia sopra-soglia o alla perimetria cinetica.

- Le perdite di fissazione indicano la fissità dello sguardo durante il test. I metodi di valutazione includono la presentazione di stimoli a livello del punto cieco per

garantire che non sia registrata alcuna risposta e l'uso di un monitor che valuta lo sguardo del paziente (eye/gaze tracking).

- I falsi positivi sono generalmente valutati sdoppiando lo stimolo dal suono di accompagnamento. Se viene presentato il solo suono e il paziente risponde ancora, viene registrato un falso positivo. Nei test SITA i falsi positivi sono stimati in base al tempo di risposta: se il paziente risponde prima, durante lo stimolo o troppo presto rispetto alla normale reazione del paziente viene considerato come errore.
- I falsi negativi sono registrati presentando uno stimolo molto più luminoso della soglia in una posizione in cui la soglia è già stata determinata. Se il paziente non risponde, viene registrato un falso negativo. I falsi negativi valutano la disattenzione del paziente. In alcuni pazienti con glaucoma, nonostante la corretta esecuzione del test, un tasso di falsi negativi aumentato potrebbe rispecchiare la perdita del campo visivo. Per questo motivo, mentre un elevato numero di risposte false positive sia un chiaro segno di scarsa attendibilità, le risposte false negative sono di relativa importanza.<sup>3,32,67</sup>

#### **1.8.2.5.6 Valori di sensibilità**

- Un display numerico (*si veda Fig. 18 e 20, in alto a sinistra*) mostra la soglia misurata o stimata (a seconda della strategia) in dB per ogni punto.
- Una scala di grigi (*si veda Fig. 18 e 20, in alto a destra*) rappresenta il display numerico in forma grafica: la riduzione della sensibilità è rappresentata da toni più scuri, così come il punto cieco fisiologico, situato a livello temporale tipicamente subito sotto l'asse orizzontale. Ogni variazione del tono della scala di grigi è equivalente a una variazione di 5 dB di sensibilità in quella posizione.
- La deviazione totale (*si veda Fig. 18 e 20, in centro a sinistra*) mostra la differenza tra una soglia derivata dal test in un determinato punto e la sensibilità normale in quel punto per la popolazione generale, corretta per l'età. I valori negativi indicano una sensibilità inferiore al normale, i valori positivi superiore al normale. La gamma di sensibilità nei soggetti sani è più ampia nella periferia che al centro. Nel paziente glaucomatoso la sua valutazione è molto importante, in quanto la deviazione del pattern può sottostimare il peggioramento del campo visivo.<sup>77</sup>
- La deviazione dal pattern (*si veda Fig. 18 e 20, in centro a destra*) deriva dai valori di deviazione totale aggiustati secondo qualsiasi riduzione generalizzata della sensibilità nel campo generale e mostra difetti localizzati.

- I grafici dei valori di probabilità della deviazione totale e dal pattern (*si veda Fig. 18 e 20, in basso a sinistra e destra*) sono una rappresentazione della percentuale (da <5% a <0.5%) della popolazione normale in cui sarebbe previsto il difetto misurato in ogni punto. I simboli più scuri rappresentano una maggiore probabilità che un difetto sia significativo.<sup>32,67</sup>

#### **1.8.2.5.7 Indici perimetrici**

Gli indici perimetrici sono numeri che riassumono i risultati dell'esame (*si veda Fig. 18 e 20, centralmente a destra*). Tengono conto dei dati normali abbinati per età, e sono principalmente usati per monitorare la progressione del danno glaucomatoso piuttosto che la diagnosi iniziale.

- L'indice del campo visivo (VFI, *Visual Field Index*) nell'HFA è una misura della funzione del campo visivo generale del paziente espressa come percentuale, in cui il valore normale aggiustato per l'età è pari al 100%. Rispetto alla MD, è meno influenzato da una riduzione diffusa della sensibilità.<sup>78</sup>
- La deviazione media (MD, *Mean Deviation* in Humphrey e *Mean Defect* in Octopus) sull'HFA fornisce un'indicazione della sensibilità generale del campo. È derivata dalla differenza media tra i valori di sensibilità normali per fascia di età ed i valori soglia misurati per ogni punto testato del campo visivo. L'unità di misura è il dB.
- La derivazione standard dal pattern (PSD, *Pattern Standard Deviation*) è una misura della perdita focale o della variabilità all'interno del campo tenendo conto di qualsiasi depressione generalizzata nella collina della vista. Un aumento della PSD è quindi un indicatore più specifico di danno glaucomatoso rispetto alla MD.<sup>3,32</sup>

#### **1.8.2.5.8 Valutazione dell'andamento nel tempo**

Durante il follow-up è importante capire se il campo visivo stia peggiorando e a quale velocità. Un presunto peggioramento rispetto all'esame iniziale deve essere confermato in due o più esami.

L'analisi computerizzata del peggioramento può essere suddivisa in due gruppi:

- 1) Analisi basate sull'evento (ideate per capire se il campo visivo sia peggiorato).

Con il *Glaucoma Change Probability Maps* (GCPMs) tutti gli esami perimetrici vengono confrontati con un esame iniziale di riferimento, equivalente alla media fra i primi due esami

effettuati. Il programma segnala i punti che mostrano una riduzione della soglia superiore alla variabilità nota delle misurazioni ripetute. Gli occhi che mostrano una riduzione della soglia in almeno tre punti vengono segnalati come “in possibile peggioramento” se il risultato viene confermato in due esami consecutivi, e “in probabile peggioramento” se riscontrato in tre esami consecutivi.<sup>3</sup>

2) Analisi di tendenza (ideate per quantificare la velocità di peggioramento).

Attraverso questa modalità vengono confrontati tutti i campi visivi di un periodo specifico. La velocità perimetrica di peggioramento corrisponde alla velocità di peggioramento del campo visivo. Essa viene normalmente quantificata mediante analisi lineare dell'MD o del più recente VFI nel tempo ed è espressa in dB/anno nel primo caso oppure in %/anno nel secondo. È noto che la velocità di progressione del peggioramento visivo è variabile a seconda dell'individuo e pertanto la sua stima è importante per determinare il rischio di danno funzionale e stabilire l'aggressività e la tempestività del trattamento. L'analisi del trend degli indici globali include la regressione lineare dell'MD e del VFI con l'Humphrey e di MD, LV, DD e LD con l'Octopus. Quest'ultimo fornisce un'analisi di tendenza relativa a gruppi di punti correlati funzionalmente. Sviziati programmi, introdotti da gruppi indipendenti, sono in grado di effettuare analisi di tendenza di punti singoli o raggruppati o degli indici globali. Alcuni di questi sistemi sfruttano i dati del *trend* con l'intento di fare previsioni sull'andamento futuro del campo visivo.<sup>3</sup>

#### Numero di esami

Sia le analisi di tendenza che quelle basate sull'evento implicano la valutazione di almeno cinque o più esami per identificare un peggioramento. In alcuni casi, tuttavia, può essere sufficiente un numero inferiore di test. Una maggiore frequenza di indagini perimetriche è indicata nelle fasi iniziali della patologia glaucomatosa, al fine di identificare precocemente le alterazioni iniziali del campo visivo.

La determinazione della velocità di peggioramento richiede un periodo di tempo sufficientemente lungo (almeno due anni) e un numero adeguato di campi visivi. Idealmente, è raccomandabile l'esecuzione di tre esami perimetrici SAP all'anno durante i primi due anni successivi alla diagnosi di glaucoma.<sup>3,79</sup>

#### **1.8.2.5.9 Stadiazione del danno**

La stadiazione del glaucoma è principalmente basata sulla valutazione dell'entità dei difetti

del campo visivo. Il *Glaucoma Staging System* utilizza la combinazione della deviazione media (MD) e della deviazione standard del pattern (PSD). Una delle classificazioni più utilizzate nella stadiazione del danno glaucomatoso è quella secondo Hodapp:

#### DIFETTI GLAUCOMATOSI PRECOCI

- a) MD < -6 dB
- b) Meno di 18 punti depressi sotto il livello di probabilità del 5% e meno di 10 punti sotto il livello p < 1%
- c) Nessun punto nei 5 gradi centrali con una sensibilità inferiore ai 15 dB

#### DIFETTI GLAUCOMATOSI MODERATI

- a) MD < -12 dB
- b) Meno di 37 punti depressi sotto il livello di probabilità del 5% e meno di 20 punti sotto il livello p < 1%
- c) Assenza di difetti assoluti (0 dB) nei 5 gradi centrali
- d) Solo un emicampo con punti di sensibilità < 15 dB nei 5 gradi centrali

#### DIFETTI GLAUCOMATOSI GRAVI

- a) MD > -12 dB
- b) Più di 37 punti depressi sotto il livello di probabilità del 5% o più di 20 punti sotto il livello p < 1%
- c) Presenza di difetti assoluti (0 dB) nei 5 gradi centrali
- d) Sensibilità < 15 dB nei 5 gradi centrali in entrambi gli emicampi<sup>3</sup>

## 1.9 Trattamento

Il glaucoma è ancora una delle principali cause di cecità in Europa. Una percentuale considerevole di pazienti glaucomatosi diventa cieco bilateralmente o va incontro a difetti perimetrici importanti in entrambi gli occhi.<sup>80,81</sup> I fattori di rischio primari per cecità dovuta al glaucoma sono la gravità del danno al momento della diagnosi e l'aspettativa di vita.<sup>82</sup> L'obiettivo della terapia del glaucoma è quello di conservare un grado di funzione visiva e di conseguente qualità di vita adeguati alle esigenze del singolo paziente, ad un costo sostenibile. Merita una grande attenzione il costo del trattamento in termini sia di convivenza

ed effetti collaterali che di implicazioni economiche per il singolo e per la società.<sup>3</sup> L'obiettivo del trattamento è quello di prevenire la perdita della vista e i trattamenti attuali sono volti ad abbassare la IOP ad un livello tale per cui si possano prevenire ulteriori danni del nervo ottico. A breve termine, l'efficacia del trattamento viene misurata in base al livello di IOP.<sup>50</sup>

La pressione 'target' rappresenta il limite superiore di IOP al di sotto del quale si stima che il rischio di progressione della malattia sia sufficientemente basso da ridurre al minimo il rischio di ulteriore perdita sintomatica della vista nel corso della vita del paziente. Il valore di pressione target dovrebbe essere individualizzato per il paziente, in base ai seguenti parametri: livello di IOP al quale si ritiene che si siano verificati i danni, la gravità del danno, il tasso di progressione osservato in precedenza (se noto), l'aspettativa di vita del paziente, i fattori di rischio (come pregresse emorragie del disco, miopia elevata, una cornea più sottile ed una storia familiare di grave perdita della vista dovuta al glaucoma), rischi ed effetti avversi del trattamento e le preferenze del paziente.<sup>83-85</sup>

Più avanzata è la malattia alla presentazione iniziale, minore sarà la pressione target richiesta per prevenire un'ulteriore progressione del danno. Evidenze suggeriscono che la gravità del danno del nervo ottico possa aumentare la probabilità di progressione continua della patologia. Inoltre, se vi è già una grave perdita della vista, un ulteriore danno avrà un grande impatto negativo sulla funzione visiva e sulla qualità di vita del paziente. Una riduzione della IOP di almeno il 25% al di sotto del valore di partenza è considerata un target iniziale appropriato per la maggior parte dei pazienti con danno lieve-moderato.<sup>50</sup> Dopo aver determinato il valore di IOP target, si dovrà decidere se ottenere questo valore attraverso la terapia medica o quella chirurgica. In linea generale i pazienti con grave perdita funzionale o i pazienti giovani con malattia conclamata dovrebbero ricevere un trattamento più aggressivo e controlli più ravvicinati rispetto ai pazienti con rischio basso o assente, ad esempio i pazienti molto anziani con difetti perimetrici iniziali o patologia monolaterale. Tuttavia non vi sono garanzie che riducendo la pressione intraoculare al valore della IOP target la progressione si arresti. Nel caso in cui si verifichi una nuova progressione, si dovrà rivedere il valore della pressione intraoculare target.

I fattori da considerare quando viene deciso l'obiettivo pressorio sono:

- Stadio del glaucoma
- PIO prima del trattamento
- Età e aspettativa di vita
- Velocità di peggioramento durante il follow-up



- Presenza di altri fattori di rischio (es. Sindrome da pseudo esfoliazione)
- Effetti collaterali e rischi connessi al trattamento
- Preferenze individuali<sup>3</sup>

### **1.9.1 Terapia medica**

Il trattamento iniziale della maggior parte dei tipi di glaucoma si avvale, di solito, di farmaci ipotonizzanti. È importante massimizzare la compliance spiegando la malattia e la ragione del trattamento. La maggior parte dei medicinali per il glaucoma viene somministrata per via topica, ma può verificarsi comunque un significativo assorbimento sistemico, con conseguenti effetti avversi. L'assorbimento si riduce di circa il 50% grazie all'occlusione lacrimale di 3 minuti dopo l'instillazione, e questa percentuale può essere aumentata applicando una pressione digitale sul sacco lacrimale. Gli effetti sulla cute perioculare possono essere ridotti assorbendo il quantitativo in eccesso dalle palpebre subito dopo l'instillazione.<sup>32</sup>

Esistono diverse classi di farmaci ipotonizzanti oculari in base alla struttura chimica ed all'azione farmacologica.

Queste classi includono:

- analoghi delle prostaglandine
- farmaci adrenergici (antagonisti  $\beta$ -adrenergici non selettivi e selettivi e agonisti adrenergici)
- inibitori dell'anidrasi carbonica (topici e sistemici)
- agenti parasimpaticomimetici (miotici)
- agenti iperosmotici<sup>3,50,66</sup>

Quando viene iniziato il trattamento farmacologico, la prima scelta consiste nella monoterapia. È raccomandabile usare combinazioni fisse qualora i pazienti non raggiungano il proprio obiettivo pressorio con la monoterapia.

Per quanto riguarda l'uso di integratori alimentari, al momento non esistono studi convincenti che dimostrino effetti positivi derivanti dall'uso di integratori alimentari in pazienti glaucomatosi.<sup>3</sup>

## 1.9.2 Trattamento chirurgico

Il trattamento chirurgico del glaucoma è di solito effettuato quando la terapia medica non è o appropriata o tollerata o efficace o seguita correttamente da un particolare paziente, ed il glaucoma continua a progredire o ha un elevato rischio di peggiorare nel tempo.

Il trattamento chirurgico include sia procedure laser che procedure incisionali.

La chirurgia laser viene utilizzata come trattamento primario, aggiuntivo o profilattico in vari tipi di glaucoma. Per il glaucoma primario da chiusura angolare, il trattamento più frequente è l'iridotomia laser e l'iridoplastica laser per ampliare l'angolo e, meno comunemente, la trabeculoplastica laser e la ciclodistruzione per ridurre la IOP. Nel glaucoma ad angolo aperto, il trattamento più frequente è la trabeculoplastica laser per ridurre la IOP, ma la ciclodistruzione può essere effettuata in casi selezionati.

La chirurgia incisionale è il trattamento di prima linea in caso di glaucoma primario congenito. Per la maggior parte degli altri tipi di glaucoma, si tenta di solito di controllare la IOP con i farmaci ipotonizzanti e/o con il laser. E' infatti necessaria particolare cautela nel raccomandare la chirurgia incisionale in quanto si tratta di un trattamento caratterizzato da potenziali effetti avversi (infezioni, ipotonia, cataratta), che possono causare perdita della vista.<sup>50</sup>

I primi studi che avevano valutato la trabeculectomia come trattamento iniziale del glaucoma erano stati fatti prima dell'introduzione dei farmaci anti-glaucomatosi attualmente in uso e suggerivano che la trabeculectomia potesse offrire dei vantaggi: un migliore controllo della IOP, una riduzione nel numero delle visite di follow-up ed una migliore preservazione del campo visivo. I risultati del Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS) hanno confermato che il trattamento chirurgico iniziale conferisca un miglior controllo della IOP rispetto al trattamento medico. Tuttavia, questi risultati non si sono tradotti in una migliore stabilizzazione del campo visivo, poiché i pazienti sottoposti a trattamento chirurgico iniziale hanno avuto un maggior rischio di cataratta a lungo termine. In entrambi i gruppi è stata registrata una bassa incidenza di progressione del danno glaucomatoso. Tuttavia, i dati del follow-up a 9 anni hanno mostrato che il trattamento chirurgico iniziale abbia causato una minore perdita del campo visivo rispetto al trattamento medico iniziale in pazienti con perdita avanzata del campo visivo alla presentazione, mentre soggetti con diabete mellito hanno avuto una maggiore progressione del danno se trattati inizialmente con la chirurgia.<sup>86,87</sup> In base ai risultati di questo studio ed alla pratica clinica attuale, la maggior parte degli oftalmologi effettua la chirurgia incisionale per il glaucoma primario ad angolo

aperto in caso di fallimento del trattamento medico iniziale o del laser. La chirurgia può comunque essere anticipata nei pazienti con perdita avanzata del campo visivo alla presentazione. Quando è indicata la chirurgia, occorre selezionare la procedura più appropriata in base alle condizioni specifiche ed alla situazione clinica.<sup>3,50</sup>

## 2. PARTE SPERIMENTALE

### 2.1 Obiettivi

L'Optical Coherence Tomography (OCT) è un potente strumento per aiutare i medici a rilevare e monitorare cambiamenti statisticamente significativi nell'insorgenza e nella progressione del glaucoma.

Lo scopo di questo studio era di fornire una mappatura dettagliata delle relazioni tra la sensibilità al campo visivo e le misurazioni della struttura retinica fornite dal sistema Spectral Domain (SD) - OCT (RTvue-100 Optovue). La capacità di prevedere la perdita di specifici pattern visivi a partire dai dati forniti dall'OCT, soprattutto a livello della visione centrale, è tuttavia dubbia. Per ovviare a questa lacuna in letteratura, abbiamo valutato le correlazioni punto a punto tra la sensibilità del campo visivo e le misurazioni dello spessore retinico acquisite tramite Spectral Domain OCT. In particolare, abbiamo preso in considerazione il complesso delle cellule ganglionari (GCC, *Ganglion Cell Complex*) e lo strato delle fibre nervose retiniche (RNFL, *Retinal Nerve Fiber Layer*) peripapillare e abbiamo correlato questi parametri a quelli forniti dalla perimetria Humphrey 24-2 e 24-2C. Non abbiamo valutato lo spessore degli strati retinici esterni (ORL, *Outer Retinal Layers*) in accordo con lo studio condotto da *Cirafici et al.*, che ha messo in evidenza come il GCC e RNFL siano più sensibili dell'ORL nel predire i difetti del campo visivo.<sup>88</sup>

Abbiamo scelto di utilizzare il perimetro Humphrey 24-2C in quanto la letteratura mette in luce il fatto che permetta un campionamento migliore delle aree visive centrali rispetto al 24-2, ma non è ancora chiara la possibilità di un suo utilizzo nella stadiazione di malattia glaucomatosa.<sup>89</sup> Sia lo spessore GCC maculare che lo spessore RNFL hanno dimostrato di avere un potenziale diagnostico per la rivelazione di glaucoma precoce, moderato e grave, tuttavia non è ancora chiara la correlazione con modelli specifici di perdita del campo visivo.<sup>90,91(p)</sup> Se questo fosse possibile, si potrebbe valutare lo stadio del glaucoma, tipicamente valutato tramite la perimetria, direttamente dai dati offerti dall'OCT.

Per quanto riguarda l'RNFL, *Garway-Heath et al.* sono stati i primi a fornire una mappa retinotopica della testa del nervo ottico. Da questa mappatura è risultato evidente come nella perimetria standard alcune aree retiniche siano sovra o sottocampionate rispetto alla distribuzione RNFL. Questo studio ha inoltre messo in evidenza come la direzione delle fibre retiniche RNFL o la proporzione degli assoni in una sezione trasversale RNFL in

ciascun settore non fosse regolarmente distribuito tra i punti del campo visivo, e ciò era dovuto alla distribuzione delle fibre intorno alla testa del nervo ottico.<sup>92</sup> I precisi effetti della disposizione dei punti della perimetria sulla valutazione della correlazione struttura-funzione tra il danno della fibra nervosa e la perdita di campo visivo devono ancora essere stabiliti, sebbene studi precedenti abbiano mostrato che il tasso di rilevamento dei difetti al campo visivo in pazienti glaucomatosi sia influenzato dalla disposizione<sup>93</sup> e numero di punti di prova.<sup>94-96</sup>

Oltre a queste considerazioni struttura-funzione, è inoltre importante notare come il glaucoma sia tipicamente una malattia bilaterale, la cui gravità può essere asimmetrica nei due occhi.<sup>97</sup>

Pertanto gli obiettivi del presente studio erano:

- 1) analizzare la sensibilità delle due differenti strategie Humphrey 24-2 SITA Standard e il 24-2C SITA Faster;
- 2) creare una mappatura dettagliata delle relazioni tra la sensibilità del campo visivo e le diverse misure della struttura retinica fornite dal sistema Spectral Domain (SD) - OCT (RTvue-100 Optovue);
- 3) confrontare la capacità del campo visivo Humphrey 24-2 SITA Standard e il 24-2C SITA Faster nella identificazione dei difetti della visione centrale.

## **2.2 Pazienti e metodi**

### **Pazienti**

Quarantanove occhi di pazienti con glaucoma ad angolo aperto sono stati inclusi in questo studio retrospettivo osservazionale (18 maschi, 9 femmine, età media  $72,1 \pm 11,7$  anni).

I principali criteri di inclusione erano un'età sopra ai 45 anni e una diagnosi di glaucoma ad angolo aperto (mono o bilaterale) sotto trattamento medico.

Questi pazienti hanno eseguito due test perimetrici, il 24-2 e il 24-2C Humphrey, e la valutazione OCT.

I criteri di esclusione erano: glaucoma secondario, anomalie del segmento anteriore dell'occhio, anomalie della cornea con entità tale da influenzare la valutazione della pressione intraoculare, comorbilità distinte dal glaucoma che potrebbero causare difetti perimetrici (miopia degenerativa, cataratta, maculopatia), migliore acuità visiva corretta  $<2/10$ , qualsiasi precedente chirurgia oculare ad eccezione dell'intervento di cataratta, gravidanza o allattamento al seno.

Tutti i partecipanti allo studio sono stati sottoposti ad una visita oftalmologica completa, che includeva: la migliore correzione dell'acuità visiva, spessore RNFL e GCC con Spectral Domain (SD) - OCT (RTvue-100 Optovue). I valori degli spessori retinici superiori e inferiori, così come i valori medi, sono stati registrati sia per il GCC maculare che RNFL peripapillare. Lo spessore RNFL è stato ulteriormente suddiviso in quattordici settori separati:

- le fibre più interne in: superiori e inferiori;
- le fibre in posizione intermedia in: superiori, temporali, inferiori e nasali;
- le fibre più esterne in: superiori nasali, superiori temporali, temporali superiori, temporali inferiori, inferiori temporali, inferiori nasali, nasali inferiori, nasali superiori

### **Analisi dei dati**

Il coefficiente di correlazione di Pearson è stato impiegato per valutare il grado di dipendenza lineare tra due variabili qualsiasi. Ove possibile, sono stati raccolti i dati OCT e perimetrici da entrambi gli occhi di ciascun paziente. La valutazione è stata condotta considerando l'occhio destro e sinistro in una unica analisi, in quanto non statisticamente indipendenti.<sup>88</sup> Per effettuare le correlazioni tra i due diversi occhi, i dati sono stati inseriti nel database tenendo conto della loro specularità. Per ogni parametro considerato è stata calcolata la media tra i vari pazienti, e su questi dati medi è stata effettuata la correlazione punto a punto tra i parametri dell'OCT e la sensibilità visiva in tutte le sedi del campo visivo Humphrey 24-2 SITA Standard e 24-2C SITA Faster. I valori anomali sono stati identificati come tutti quei valori che discostavano dalla media di più di 3 SD e sono stati rimossi prima dell'analisi di ciascun individuo.

Durante tutte le analisi, sono stati considerati i valori di p-value < 0,05 come statisticamente significativi. In particolare, per mettere in evidenza le correlazioni a maggiore significatività statistica, abbiamo considerato i dati con p-value <0,05, <0,01 e <0,001, assegnando ad ogni categoria un colore differente nella rappresentazione grafica.

Questa scelta ha contribuito a garantire che ogni risultato statisticamente significativo riportato potesse corrispondere ad effetti significativi anche dal punto di vista clinico.

## 2.3 Risultati

	<i>Perimetria 24-2 SITA</i>		<i>Perimetria 24-2C SITA</i>	
	<i>Standard</i>		<i>Faster</i>	
	<i>Media</i>	<i>SD</i>	<i>Media</i>	<i>SD</i>
<b>VFI</b>	75,95	21,89	75,61	23,46
<b>MD</b>	-9,33	7,66	-9,21	7,79
<b>PSD</b>	6,78	4,39	6,64	4,43

<i>Parametri RNFL - OCT</i>		
<i>Settori</i>	<i>Media</i>	<i>SD</i>
<b>Superiore interno</b>	74,63	12,91
<b>Inferiore interno</b>	70,92	11,25
<b>Superiore intermedio</b>	88,35	14,37
<b>Temporale intermedio</b>	62,86	16,54
<b>Inferiore intermedio</b>	87,18	13,12
<b>Nasale intermedio</b>	52,79	11,04
<b>Superiore nasale</b>	83,12	12,65
<b>Superiore temporale</b>	93,39	18,99
<b>Temporale superiore</b>	65,79	20,72
<b>Temporale inferiore</b>	59,88	18,82
<b>Inferiore temporale</b>	92,31	19,07
<b>Inferiore nasale</b>	81,98	13,19
<b>Nasale inferiore</b>	49,39	10,18
<b>Nasale superiore</b>	56,12	13,71

<i>Parametri GCC - OCT</i>		
<i>Settori</i>	<i>Media</i>	<i>SD</i>
<b>AVER</b>	78,69	10,59
<b>SUP</b>	80,64	11,69
<b>INF</b>	77,17	10,65

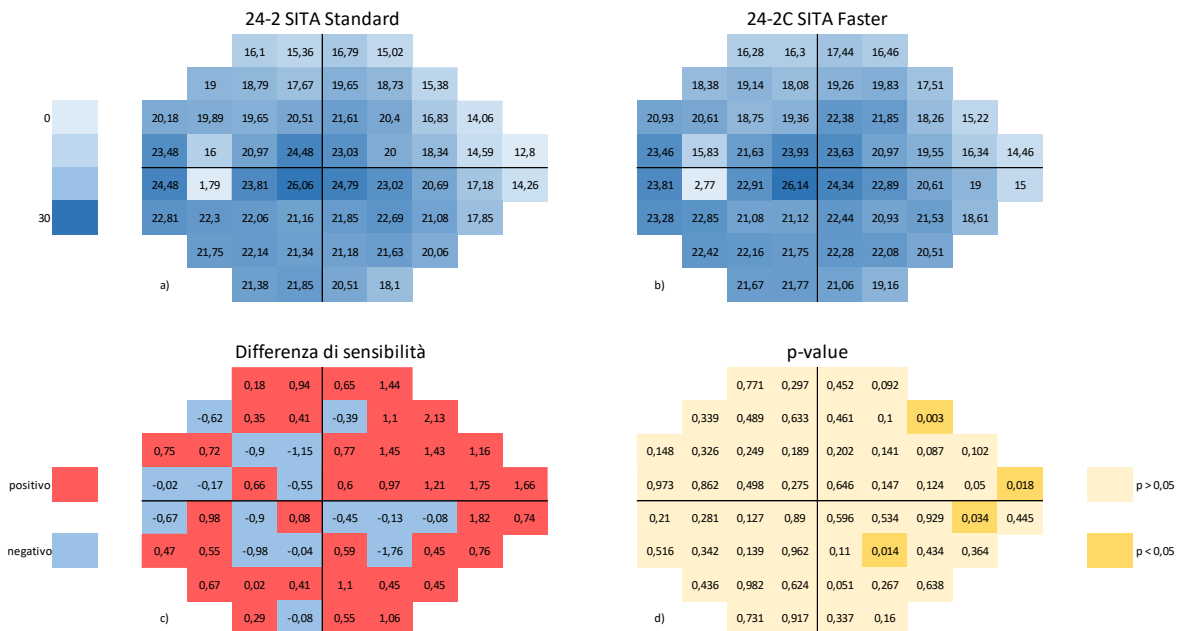
FLV  
GLV

9,76  
21,95

4,34  
8,03

### Confronto punto a punto delle sensibilità tra campo visivo Humphrey 24-2 SITA Standard e 24-2C SITA Faster

Abbiamo calcolato la media della sensibilità per ogni punto del campo visivo 24-2 SITA Standard e del 24-2C SITA Faster (fig. 21 a, b) e la differenza di sensibilità in ciascun punto (fig. 21 c). Per più della metà dei 54 punti analizzati, la perimetria SITA Faster si associa ad una maggiore sensibilità visiva, nonostante solamente 4 punti abbiano significatività statistica con  $p$ -value  $<0,05$  (fig. 21 d).



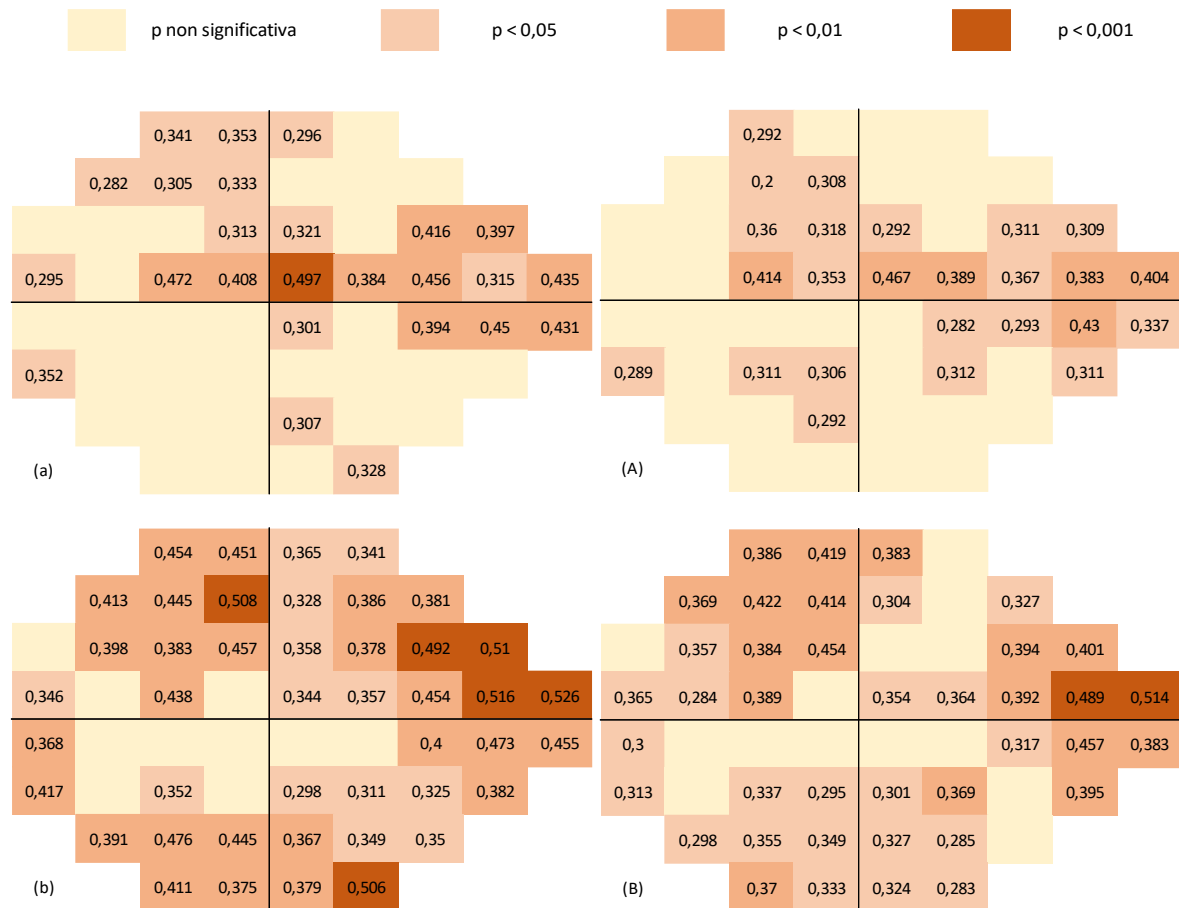
**Fig. 21** a) il grafico mostra la media della sensibilità per ogni punto del campo visivo 24-2 SITA Standard, analogamente in b) per il campo visivo 24-2C SITA Faster; c) mostra la differenza della sensibilità tra il campo visivo 24-2C SITA Faster e il 24-2C SITA Standard; d) è rappresentato il  $p$ -value della correlazione tra i due campi visivi. La scelta dei colori per ogni grafico è indicata dalla legenda.

### Correlazioni punto a punto tra campo visivo Humphrey e parametri RNFL dell'OCT

I parametri inerenti lo strato delle fibre nervose retiniche peripapillare (RNFL) si sono dimostrati essere significativamente e positivamente correlati con i campi visivi 24-2 SITA Standard e 24-2C SITA Faster. Nello specifico, le fig.22-23-24 mostrano come la comparazione con i due campi visivi dia rappresentazioni grafiche concordi, sebbene il 24-2 si associ ad un numero di punti del campo visivo statisticamente significativi maggiori.

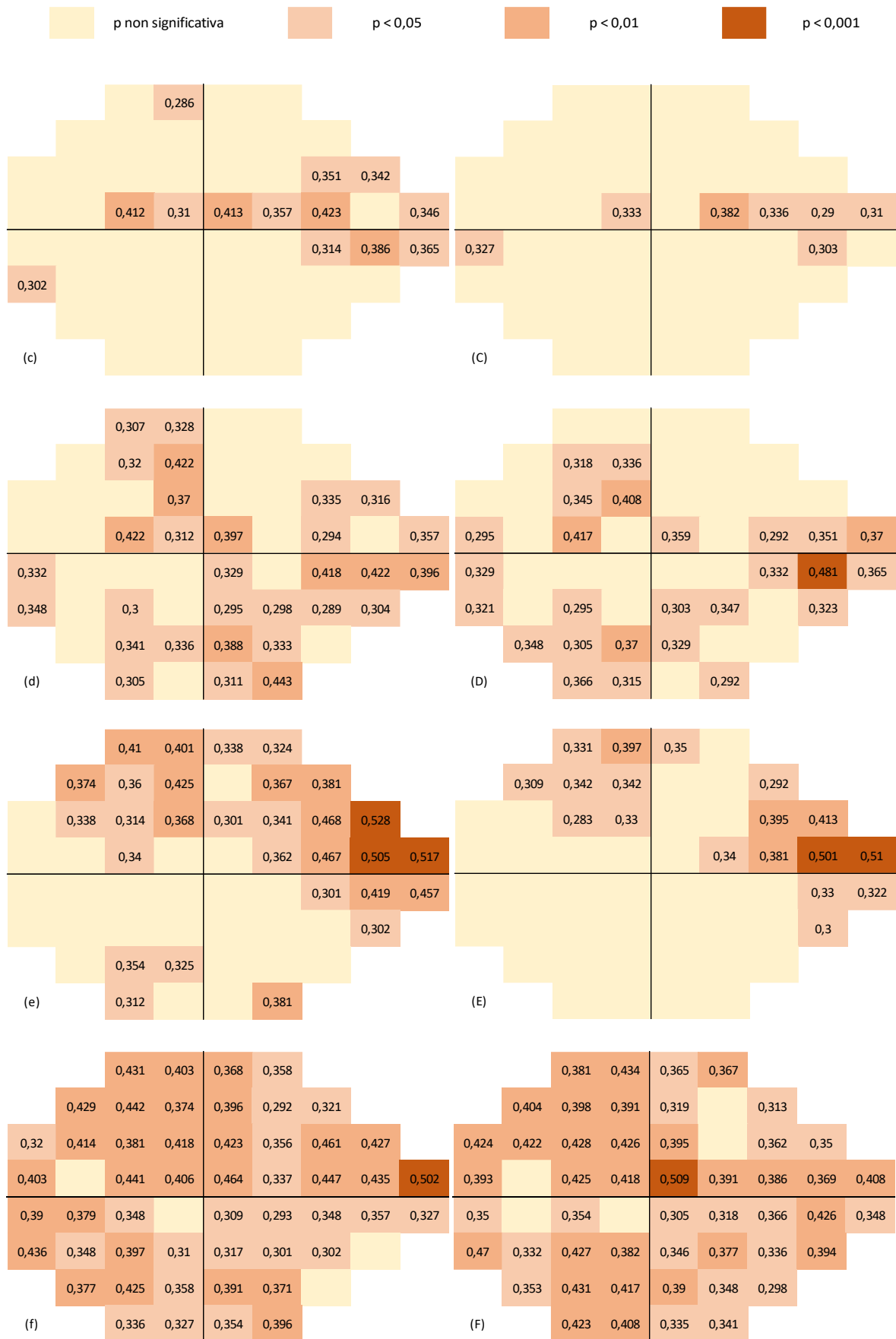


Vicino alla fovea, nella suddivisione delle fibre in 2 settori (superiore e inferiore), quelle inferiori (*fig.22: b, B*) presentano una maggiore correlazione con i punti del campo visivo superiore, sia con la perimetria 24-2 SITA Standard che 24-2C SITA Faster ( $r_b=0,526$ ,  $p_b<0,001$ ;  $r_B=0,514$ ,  $p_B<0,001$ ).



**Fig. 22** Correlazioni punto a punto tra ciascun parametro RNFL derivato dall'OCT e i singoli punti del campo visivo Humphrey 24-2 SITA Standard (a-b, a sinistra) e 24-2C SITA Faster (A-B, a destra). In particolare, è stata analizzata la correlazione tra il campo visivo e il parametro RNFL suddiviso in 2 settori: superiore (a, A) ed inferiore (b, B). La significatività della correlazione in ogni punto del campo visivo è codificata da 4 differenti colori, come mostrato dalla legenda.

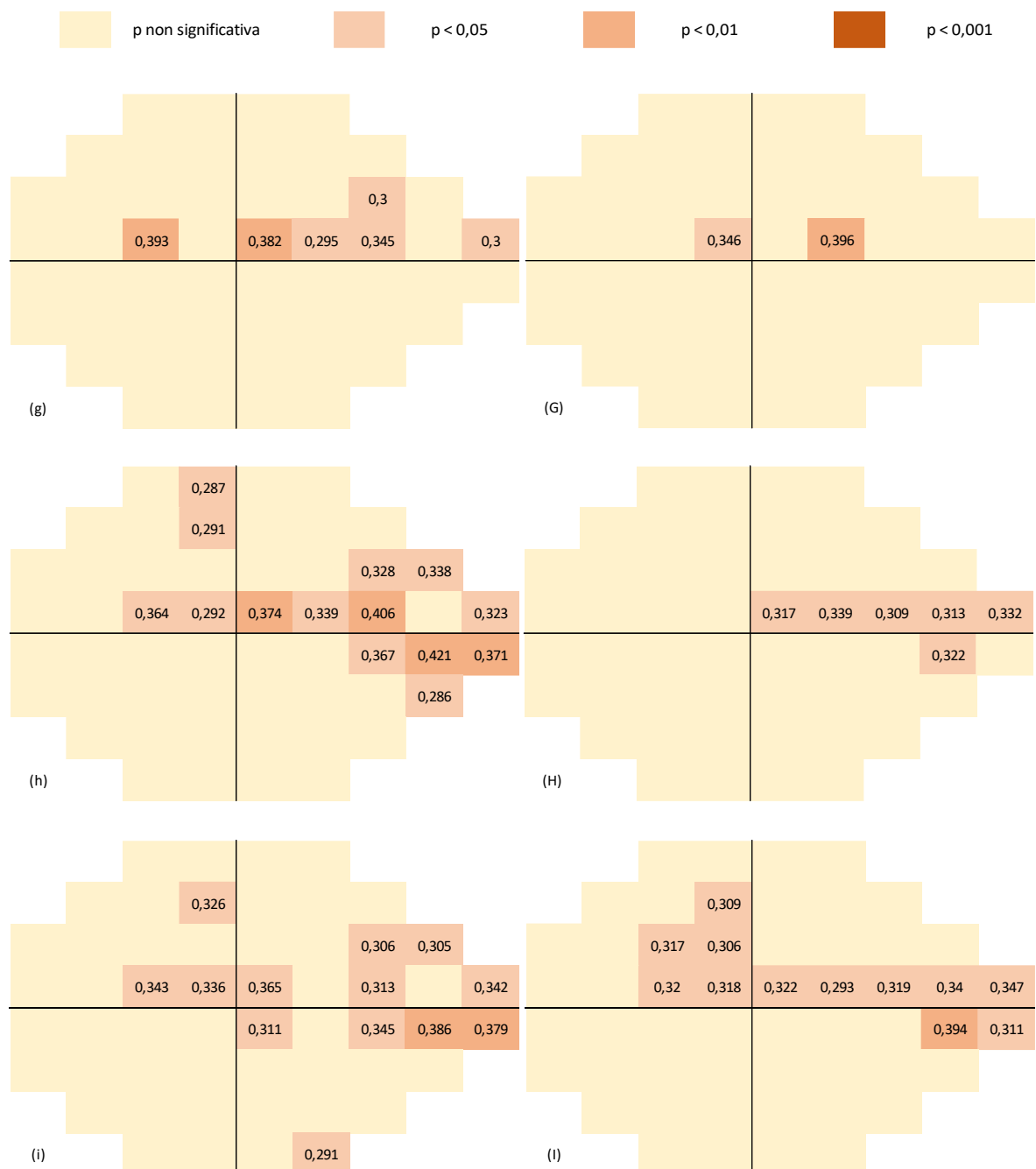
Quando lo spessore del RNFL è diviso in 4 settori (superiore, temporale, inferiore e nasale), il settore nasale è quello che correla maggiormente con i punti del campo visivo. Nella perimetria 24-2 SITA Standard il punto più significativo è a livello del salto nasale superiore (*fig.23: f*;  $r_f=0,502$ ,  $p_f<0,001$ ), mentre nel 24-2C SITA Faster il punto più significativo è a livello paracentrale superiore (*fig.23: F*;  $r_F=0,509$ ,  $p_F<0,001$ ). L'analisi di correlazione tra le fibre RNFL del settore inferiore e la perimetria mostra una correlazione maggiore a livello del salto nasale superiore sia con la perimetria 24-2 SITA Standard (*fig.23: e*;  $r_e=0,528$ ,  $p_e<0,001$ ) che 24-2C SITA Faster (*fig.23: E*;  $r_E=0,510$ ,  $p_E<0,001$ ).

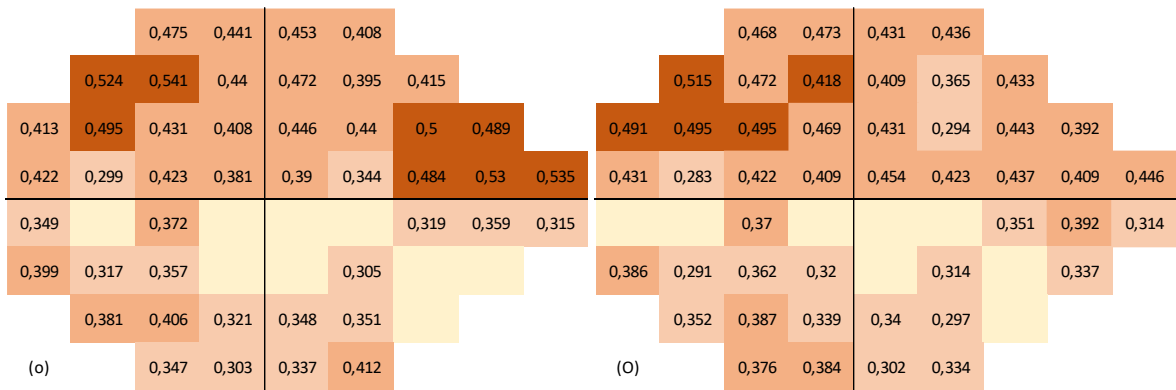
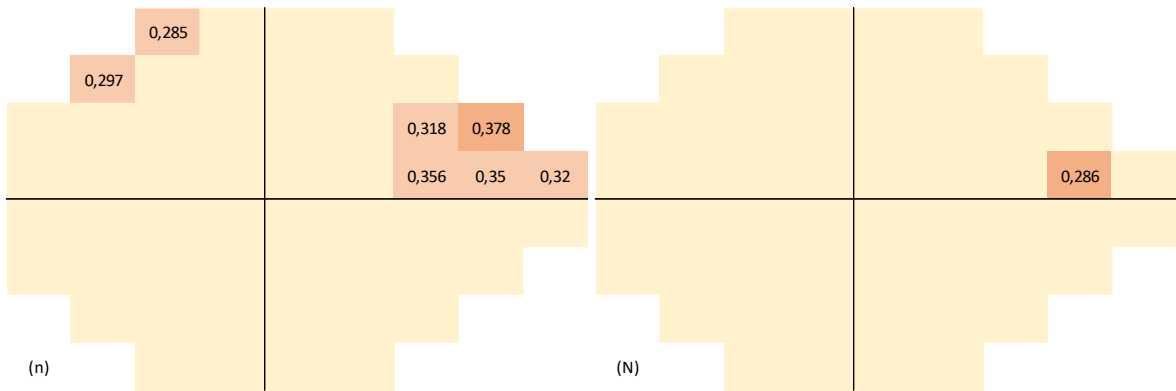
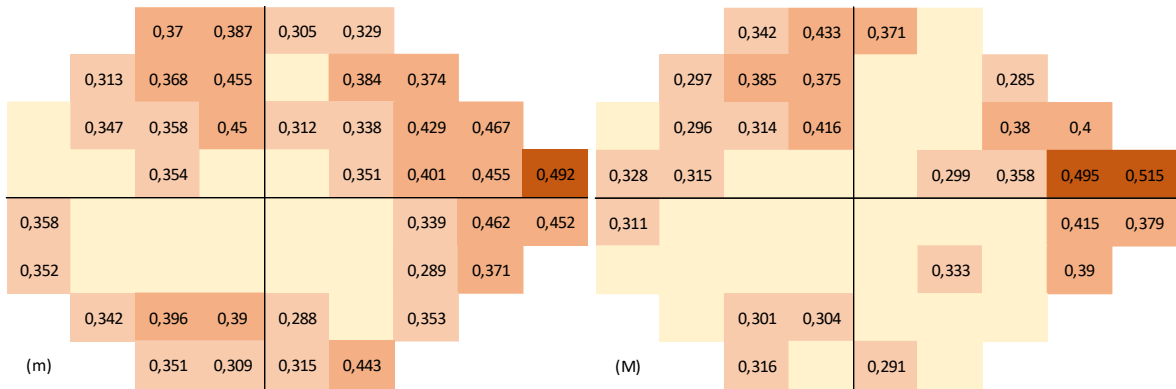
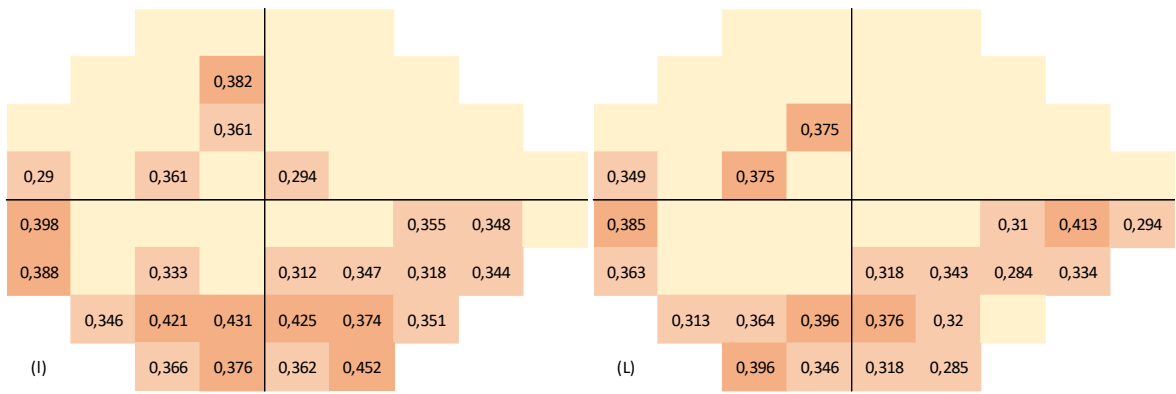


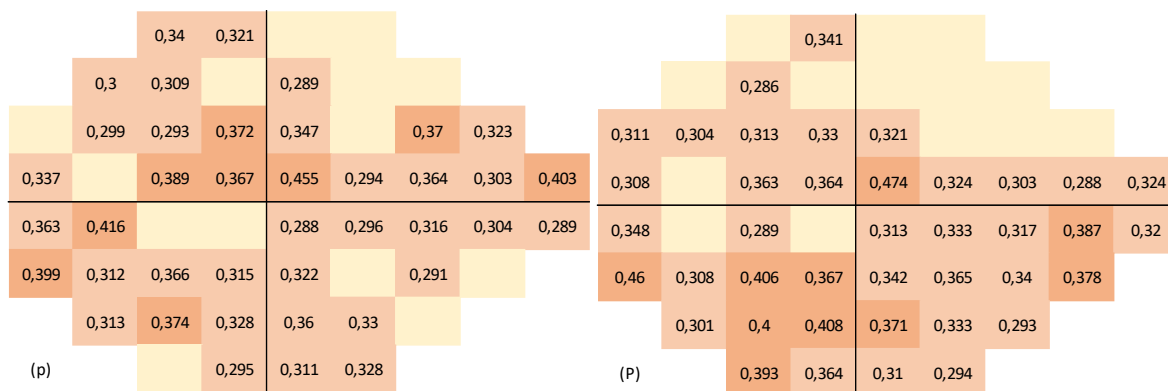
**Fig. 23** Correlazioni punto a punto tra ciascun parametro RNFL derivato dall'OCT e i singoli punti del campo visivo Humphrey 24-2 SITA Standard (c-f, a sinistra) e 24-2C SITA Faster (C-F, a

destra). In particolare, è stata analizzata la correlazione tra il campo visivo e il parametro RNFL suddiviso in 4 settori: le fibre superiori (c, C), temporali (d, D), inferiori (e, E), nasali (f, F). La significatività della correlazione in ogni punto del campo visivo è codificata da 4 differenti colori, come mostrato dalla legenda.

Quando lo strato delle fibre RNFL è diviso in 8 settori, si può notare come il settore inferiore temporale correla a livello del salto nasale superiore con i sia con punti del campo visivo 24-2 SITA Standard che con il 24-2C SITA Faster (fig. 24:  $r_m=0,492$ ,  $p_m<0,001$ ;  $r_M=0,515$ ,  $p_M<0,001$ ). Le fibre del settore nasale inferiore correlano con i punti del settore superiore del campo visivo con entrambe le tecniche perimetriche (fig. 24:  $r_o=0,541$ ,  $p_o<0,001$ ;  $r_O=0,515$ ,  $p_O<0,001$ ).

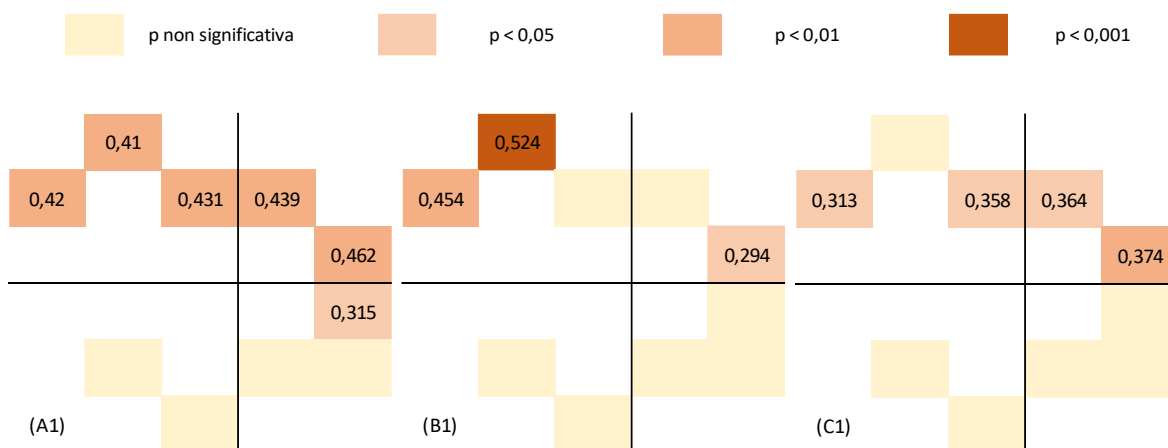


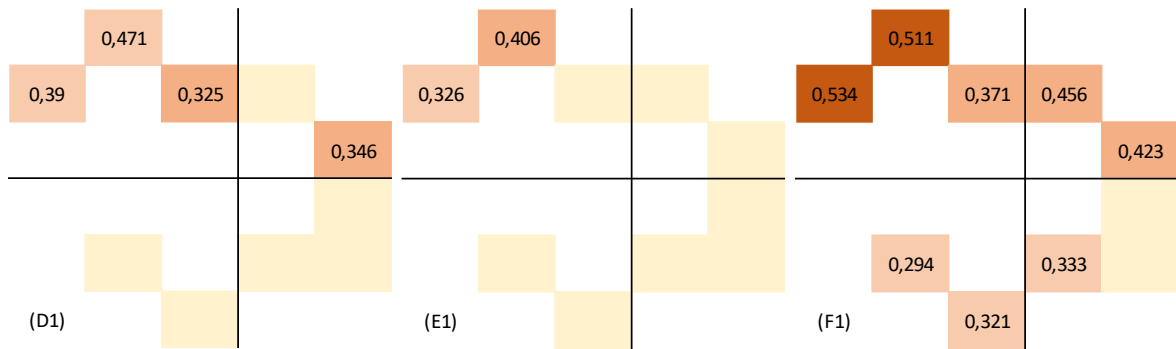




**Fig. 24** Correlazioni punto a punto tra ciascun parametro RNFL derivato dall'OCT e i singoli punti del campo visivo Humphrey 24-2 SITA Standard (g-p, a sinistra) e 24-2C SITA Faster (G-P, a destra). In particolare, è stata analizzata la correlazione tra il campo visivo e il parametro RNFL suddiviso in 8 settori: le fibre superiori nasali (g, G), superiori temporali (h, H), temporali superiori (i, I), temporali inferiori (l, L), inferiori temporali (m, M), inferiori nasali (n, N), nasali inferiori (o, O), nasali superiori (p, P). La significatività della correlazione in ogni punto del campo visivo è codificata da 4 differenti colori, come mostrato dalla legenda.

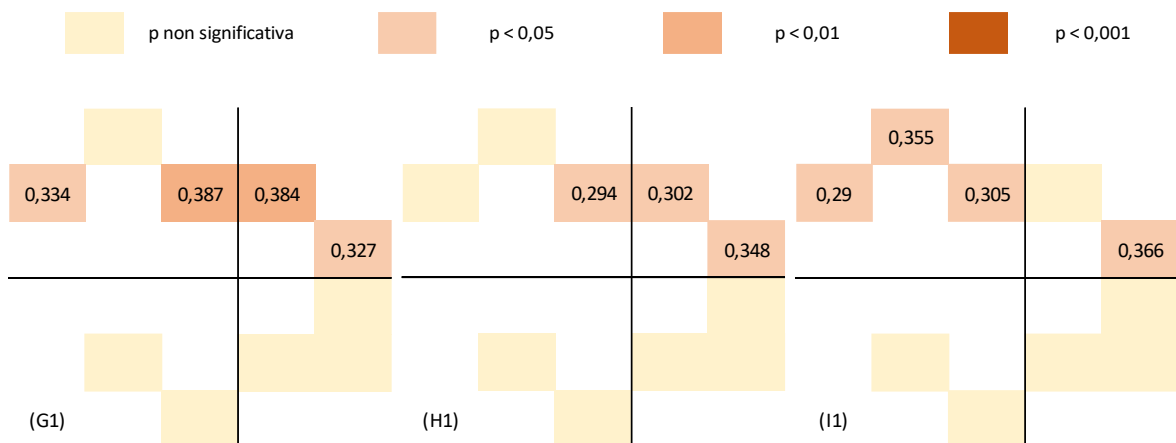
I parametri inerenti lo strato delle fibre nervose retiniche peripapillare (RNFL) si sono dimostrati essere significativamente e positivamente correlati con i 10 punti aggiuntivi del campo visivo 24-2C SITA Faster. Nello specifico, le fig. 25-26 mostrano come questa tecnica perimetrica aggiunga ulteriori punti a significatività statistica elevata ai 54 punti precedentemente analizzati e presenti correlazioni concordi con questi ultimi. Quando lo strato delle fibre RNFL è diviso in 2 settori, le fibre inferiori correlano con il campo visivo superiore, in accordo con l'analisi dei 54 punti (fig. 25: B1;  $r_{BI}=0,524$ ,  $p_{BI}<0,001$ ). Analogamente nella suddivisione in 4 settori, le fibre nasali correlano con il campo visivo superiore (fig. 25: F1;  $r_{FI}=0,534$ ,  $p_{FI}<0,001$ ).

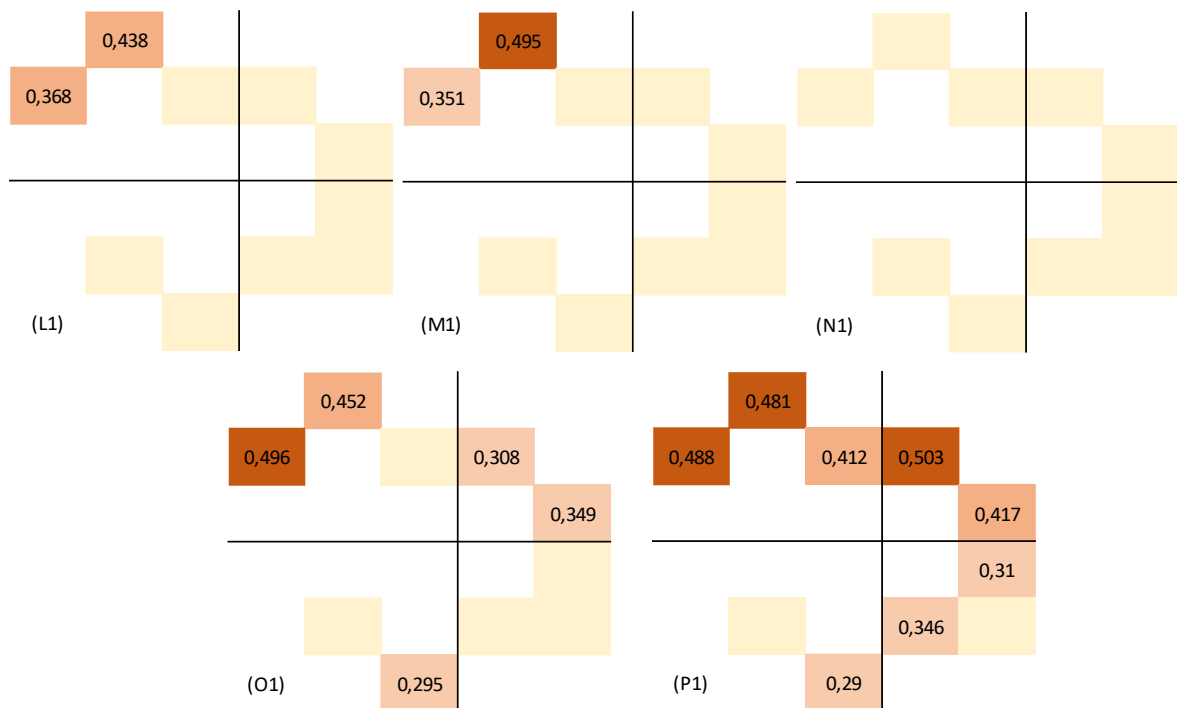




**Fig. 25** Correlazioni punto a punto tra ciascun parametro RNFL derivato dall'OCT e 10 punti aggiuntivi del campo visivo 24-2C SITA Faster. In particolare, è stata analizzata la correlazione tra il campo visivo e il parametro RNFL suddiviso in 2 settori: fibre superiori (a, A) e inferiori (b, B). Il parametro RNFL è stato inoltre diviso in 4 settori: fibre superiori (c, C), temporali (d, D), inferiori (e, E), nasali (f, F). La significatività della correlazione in ogni punto del campo visivo è codificata da 4 differenti colori, come mostrato dalla legenda.

Considerando la suddivisione del RNFL in 8 settori, le correlazioni più forti sono valutabili nel settore nasale superiore ed inferiore (fig. 26: OI, PI). Questi ultimi si correlano con la sensibilità superiore del campo visivo ( $r_{OI}=0,496$ ,  $p_{OI}<0,001$ ;  $r_{PI}=0,503$ ,  $p_{PI}<0,001$ ). È forte, inoltre, la correlazione tra le fibre inferiori temporali e il campo visivo superiore (fig. 26: MI;  $r_{MI}=0,495$ ,  $p_{MI}<0,001$ ). È importante considerare come la correlazione tra il settore nasale superiore (fig. 24: p, P) e il campo visivo 24-2 SITA Standard e 24-2C SITA Faster a 54 punti avesse una significatività statistica massima  $r_p=0,455$ ,  $p_p=0,001$  e  $r_P=0,474$ ,  $p_P=0,001$ . Con i 10 punti aggiuntivi del campo visivo 24-2C SITA Faster si raggiunge una p-value  $<0,001$  in 3 distinti punti, con una correlazione di Pearson massima di 0,503.

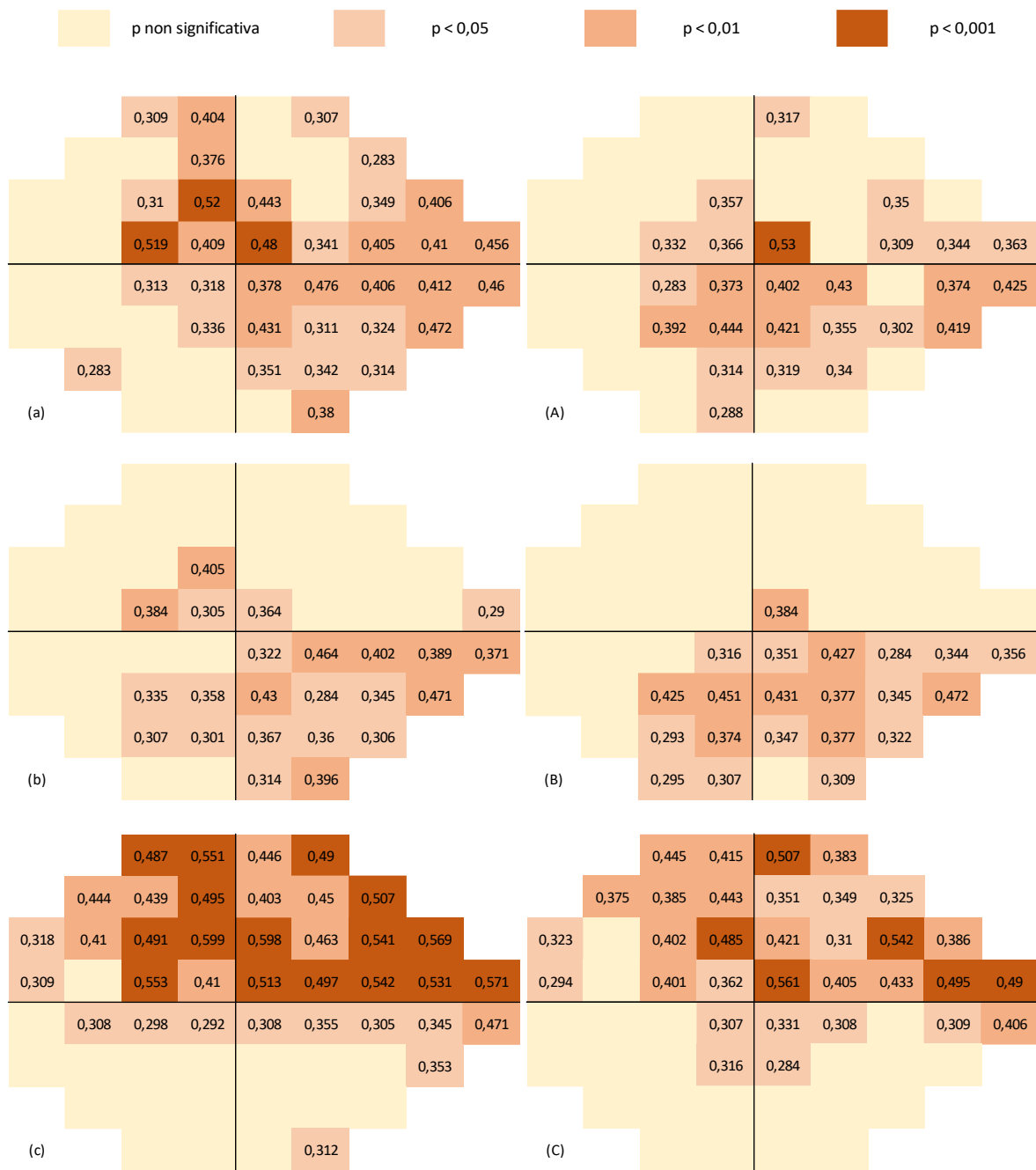




**Fig. 26** Correlazioni punto a punto tra ciascun parametro RNFL derivato dall'OCT e 10 punti aggiuntivi del campo visivo 24-2C SITA Faster. In particolare, è stata analizzata la correlazione tra il campo visivo e il parametro RNFL suddiviso in 8 settori: le fibre superiori nasali (g, G), superiori temporali (h, H), temporali superiori (i, I), temporali inferiori (l, L), inferiori temporali (m, M), inferiori nasali (n, N), nasali inferiori (o, O), nasali superiori (p, P). La significatività della correlazione in ogni punto del campo visivo è codificata da 4 differenti colori, come mostrato dalla legenda.

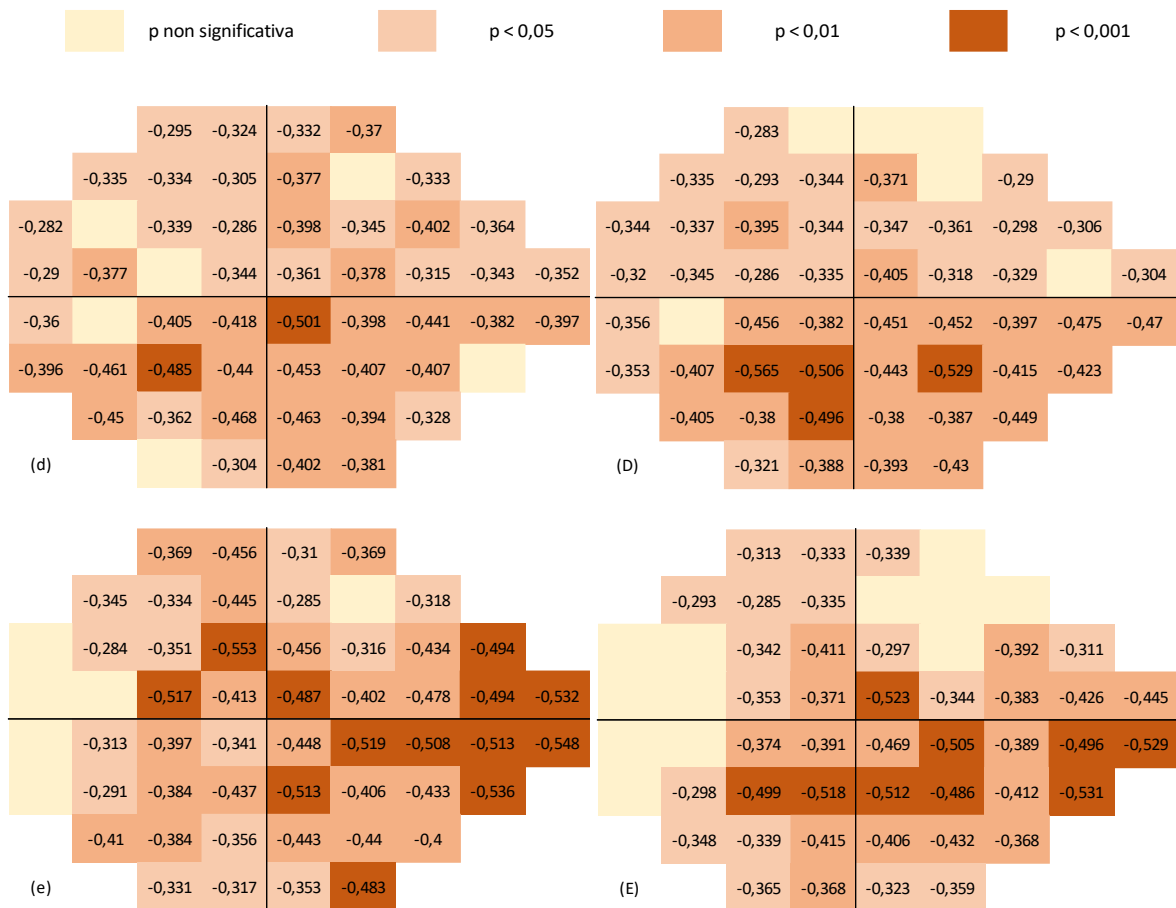
## Correlazioni punto a punto tra campo visivo Humphrey e parametri GCC dell'OCT

I parametri inerenti il complesso delle cellule ganglionari (GCC) si sono dimostrati essere significativamente e positivamente correlati con i campi visivi 24-2 SITA Standard e 24-2C SITA Faster. Nello specifico, le *fig. 27-28* mostrano come la comparazione con i due campi visivi dia rappresentazioni grafiche concordi, sebbene il 24-2 SITA Standard si associ ad un numero di punti del campo visivo statisticamente significativi maggiori. Le correlazioni a maggiore significatività statistica sono valutabili per le fibre inferiori, che si correlano con la sensibilità superiore del campo visivo (*fig. 27: c, C:  $r_c=0,599$ ,  $p_c<0,001$ ;  $r_C=0,561$ ,  $p_C<0,001$* ). La correlazione è più forte con la tecnica perimetrica 24-2 SITA Standard rispetto al 24-2C SITA Faster.



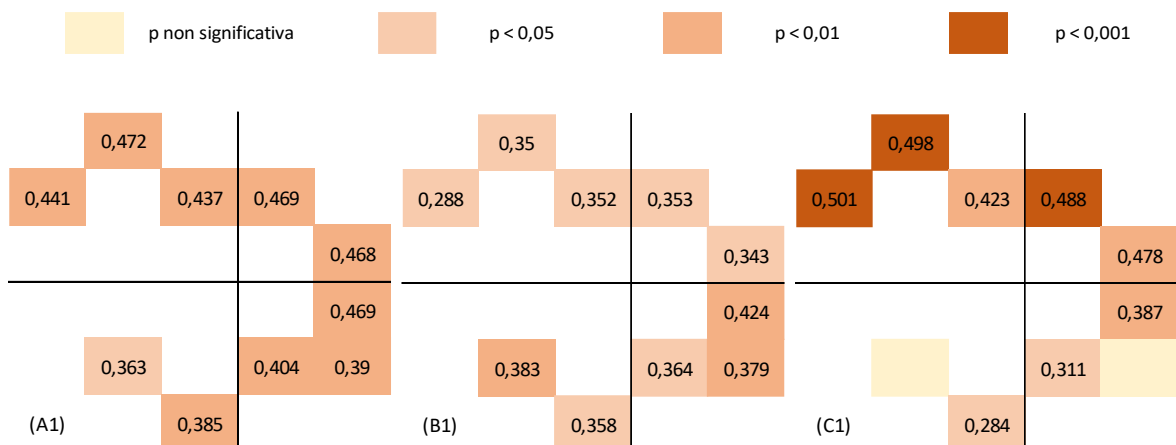
**Fig. 27** Correlazioni punto a punto tra ciascun parametro GCC derivato dall'OCT e i singoli punti del campo visivo Humphrey 24-2 SITA Standard (a-c, a sinistra) e 24-2C SITA Faster (A-C, a destra). In particolare, è stata analizzata la correlazione tra il campo visivo e il parametro GCC inerente l'average (a, A), le fibre superiori (b, B), le fibre inferiori (c, C). La significatività della correlazione in ogni punto del campo visivo è codificata da 4 differenti colori, come mostrato dalla legenda.

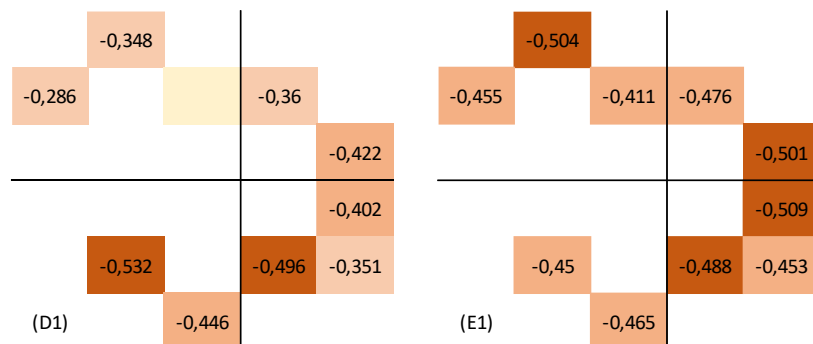




**Fig. 28** Correlazioni punto a punto tra ciascun parametro GCC derivato dall'OCT e i singoli punti del campo visivo Humphrey 24-2 SITA Standard (d-e, a sinistra) e 24-2C SITA Faster (D-E, a destra). In particolare, è stata analizzata la correlazione tra il campo visivo e il parametro GCC inerente FLV (d, D) e GLV (e, E). La significatività della correlazione in ogni punto del campo visivo è codificata da 4 differenti colori, come mostrato dalla legenda.

I parametri inerenti lo strato delle cellule ganglionari (GCC) si sono dimostrati essere significativamente e positivamente correlati con i 10 punti aggiuntivi del campo visivo 24-2C SITA Faster. Nello specifico, la *fig.29* mostra come questa tecnica perimetrica aggiunga ulteriori punti a significatività statistica elevata ai 54 punti precedentemente analizzati e presenti a correlazioni concordi con questi ultimi.





**Fig. 29** Correlazioni punto a punto tra ciascun parametro GCC derivato dall'OCT e 10 punti aggiuntivi del campo visivo 24-2C SITA Faster. In particolare, è stata analizzata la correlazione tra il campo visivo e il parametro GCC inerente l'average (A1), le fibre superiori (B1), le fibre inferiori (C1), FLV (D1), GLV (E1). La significatività della correlazione in ogni punto del campo visivo è codificata da 4 differenti colori, come mostrato dalla legenda.

## 2.4 Discussione

Lo spessore dello strato delle fibre nervose retiniche (RNFL) può essere valutato a livello della testa del nervo ottico, a livello peripapillare oppure a livello maculare e tutti hanno dimostrato essere un buon indicatore di danno delle cellule ganglionari retiniche per la diagnosi di glaucoma.<sup>98,99</sup> In particolare, è diventato sempre più comune per valutare il danno glaucomatoso a livello maculare.<sup>100-105</sup>

Hood *et al.*, per primi hanno dimostrato come il danno maculare si verifichi in circa il 90% dei pazienti con glaucoma precoce, e come il danno maculare nei 10° centrali sia sempre più riconosciuto come una caratteristica comune di malattia.<sup>100-103</sup> Gli scotomi che si verificano in quest'area possono essere sia diffusi che focali e possono interferire con la visione in maniera maggiore rispetto al noto "salto nasale" e agli scotomi arciformi che si trovano più perifericamente.<sup>101</sup> Recentemente, alcuni autori hanno persino suggerito che sia la valutazione dei difetti maculari strutturali che quelli funzionali siano associati alla diminuzione della qualità visiva in pazienti con glaucoma.<sup>106</sup>

Con l'utilizzo di un analizzatore di spessore retinico (Talia Technology Ltd, Neve Ilan, Isel), Zeimer *et al.* hanno per primi ipotizzato la possibilità di rilevare la perdita di cellule ganglionari analizzando il polo posteriore.<sup>107</sup> In seguito all'introduzione del time-domain OCT, Greenfield *et al.* hanno osservato una riduzione dello spessore maculare nel glaucoma in stadio precoce e moderato e hanno dimostrato che questi cambiamenti maculari erano correlati alla sensibilità del campo visivo.<sup>99</sup> Con l'introduzione in clinica e in ricerca di una nuova generazione di OCT, lo Spectral Domain (SD) – OCT, la perdita di cellule ganglionari è diventata più facile da rilevare. Molti autori hanno valutato correlazioni significative tra lo

spessore delle cellule ganglionari maculari e la sensibilità del campo visivo, e hanno anche scoperto come i parametri maculari mostrino più correlazioni riproducibili con la funzione visiva rispetto ai parametri peripapillari.<sup>99-103,108-110</sup>

## 2.5 Conclusione

La sensibilità delle due tecniche perimetriche, 24-2 SITA Standard e 24-2C SITA Fast, è risultata essere complessivamente sovrapponibile per i 54 punti analizzati. Solamente 3 punti del campo visivo si sono associati ad una correlazione statisticamente significativa, con maggiore sensibilità per il 24-2C SITA Fast. Entrambi i sistemi perimetrici hanno mostrato correlazioni statisticamente significative con l'OCT. In particolare, le misurazioni OCT corrispondenti al settore nasale e inferiore sono risultate le più correlate ai valori della sensibilità dei punti del campo visivo. I parametri inerenti il complesso delle cellule ganglionari (GCC) è risultato essere maggiormente correlato rispetto allo strato di fibre nervose retiniche (RNFL) peripapillare, sia con il campo visivo Humphrey 24-2 SITA Standard che con il 24-2C SITA Faster. Le correlazioni risultano essere inoltre globalmente più significative per il GCC rispetto al RNFL. I 10 punti aggiuntivi del 24-2C SITA Faster sono risultati essere ben correlati con i settori nasali e inferiori sia del GCC che del RNFL. Questa correlazione tra le fibre inferiori e il campo visivo superiore e viceversa risulta essere in accordo con lo studio condotto da *Garway-Heath et al.* sulla distribuzione delle fibre intorno alla testa del nervo ottico.<sup>92</sup>

In conclusione, i 10 punti aggiuntivi del SITA Faster permettono una più completa valutazione perimetrica della malattia glaucomatosa e, in associazione alle misurazioni del GCC e del RNFL, sono quindi un parametro promettente per il rilevamento e il monitoraggio del glaucoma.

## Bibliografia

1. Stein JD, Khawaja AP, Weizer JS. Glaucoma in Adults—Screening, Diagnosis, and Management: A Review. *JAMA*. 2021;325(2):164. doi:10.1001/jama.2020.21899.
2. Turkoski BB. Glaucoma and glaucoma medications. *Orthop Nurs*. Published online February 2012. doi:10.1097/NOR.0b013e31824196a8.
3. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 5th. Published online October 2020. Accessed April 30, 2021. <https://bjournal.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bjophthalmol-2016-EGSguideline.002>.
4. Boland MV, Ervin AM, Friedman DS, Jampel HD, Hawkins BS, Vollenweider D, Chelladurai Y, Ward D, Suarez-Cuervo C, Robinson KA. Comparative effectiveness of treatments for open-angle glaucoma: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. Published online February 2013. doi:doi:10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00008.
5. Marchini G, Morbio R, Azzolini C., Carta F., Gandolfi S., Marchini G., Menchini U., Simonelli F., Traverso C.E. *Clinica Dell'apparato Visivo*. Edra - Masson; 2014.
6. Bourne RRA, Taylor HR, Flaxman SR, et al. Number of People Blind or Visually Impaired by Glaucoma Worldwide and in World Regions 1990 – 2010: A Meta-Analysis. Leung YF, ed. *PLoS ONE*. 2016;11(10):e0162229. doi:10.1371/journal.pone.0162229.
7. Tham Y-C, Li X, Wong TY, Quigley HA, Aung T, Cheng C-Y. Global Prevalence of Glaucoma and Projections of Glaucoma Burden through 2040. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2081-2090. doi:10.1016/j.ophtha.2014.05.013.
8. Gupta D, Chen PP. Glaucoma. *Am Fam Physician*. Published online April 15, 2016. doi:93(8):668-74.
9. Wolfs RCW. Genetic Risk of Primary Open-angle Glaucoma: Population-Based Familial Aggregation Study. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(12):1640. doi:10.1001/archophth.116.12.1640.
10. Tielsch JM, Katz J, Sommer A, Quigley HA, Javitt JC. Family history and risk of primary open angle glaucoma. The Baltimore Eye Survey. *Arch Ophthalmol*. Published online January 1994. doi:10.1001/archophth.1994.01090130079022.
11. Fingert JH, Heon E, Liebmann JM, et al. Analysis of Myocilin Mutations in 1703 Glaucoma Patients From Five Different Populations. *Human Molecular Genetics*. 1999;8(5):899-905. doi:10.1093/hmg/8.5.899.
12. Varma R, Ying-Lai M, Francis BA, Nguyen BB, Deneen J, Wilson MR, Azen SP. Prevalence of open-angle glaucoma and ocular hypertension in Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. Published online August 2004. doi:10.1016/j.ophtha.2004.01.025.

13. Wormald RPL, Basauri E, Wright LA, Evans JR. The African Caribbean eye survey: Risk factors for glaucoma in a sample of African Caribbean people living in London. *Eye*. 1994;8(3):315-320. doi:10.1038/eye.1994.64.
14. Leske MC, Connell AM, Schachat AP, Hyman L. The Barbados Eye Study. Prevalence of open angle glaucoma. *Arch Ophthalmol*. Published online June 1994. doi:10.1001/archophth.1994.01090180121046.
15. Friedman DS. The Prevalence of Open-angle Glaucoma Among Blacks and Whites 73 Years and Older: The Salisbury Eye Evaluation Glaucoma Study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(11):1625. doi:10.1001/archophth.124.11.1625.
16. Quigley HA. The number of people with glaucoma worldwide in 2010 and 2020. *British Journal of Ophthalmology*. 2006;90(3):262-267. doi:10.1136/bjo.2005.081224.
17. Sommer A. Glaucoma risk factors observed in the Baltimore Eye Survey. *Curr Opin Ophthalmol*. Published online April 1996. doi:10.1097/00055735-199604000-00016.
18. Broman AT, Quigley HA, West SK, Katz J, Munoz B, Bandeen-Roche K, Tielsch JM, Friedman DS, Crowston J, Taylor HR, Varma R, Leske MC, Bengtsson B, Heijl A, He M, Foster PJ. Estimating the rate of progressive visual field damage in those with open-angle glaucoma, from cross-sectional data. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. Published online January 2008. doi:doi: 10.1167/iovs.07-0866.
19. Grieshaber MC, Mozaffarieh M, Flammer J. What is the link between vascular dysregulation and glaucoma? *Surv Ophthalmol*. Published online November 2007. doi:10.1016/j.survophthal.2007.08.010.
20. Arkill SM, Lightman DA, Sommer A, Taylor HR, Korshin OM, Tielsch JM. The prevalence of glaucoma among Eskimos of northwest Alaska. *Arch Ophthalmol*. Published online April 1987. doi:10.1001/archophth.1987.01060040052031.
21. Mitchell P, Smith W, Chey T, Healey PR. Open-angle glaucoma and diabetes: the Blue Mountains eye study, Australia. *Ophthalmology*. Published online April 1997. doi:10.1016/s0161-6420(97)30247-4.
22. de Voogd S, Ikram MK, Wolfs RC, Jansonius NM, Witteman JC, Hofman A, de Jong PT. Is diabetes mellitus a risk factor for open-angle glaucoma? The Rotterdam Study. *Ophthalmology*. Published online October 2006. doi:10.1016/j.ophtha.2006.03.063.
23. Zhao D, Cho J, Kim MH, Friedman DS, Guallar E. Diabetes, fasting glucose, and the risk of glaucoma: a meta-analysis. Published online January 2015. doi:10.1016/j.ophtha.2014.07.051.
24. Zhou M, Wang W, Huang W, Zhang X. Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Open-Angle Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vavvas D, ed. *PLoS ONE*. 2014;9(8):e102972. doi:10.1371/journal.pone.0102972.
25. Bowe A, Grünig M, Schubert J, Demir M, Hoffmann V, Kütting F, Pelc A, Steffen HM. Circadian Variation in Arterial Blood Pressure and Glaucomatous Optic Neuropathy--A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Hypertens*. Published online September 2015. doi:10.1093/ajh/hpv016.

26. Charlson ME, de Moraes CG, Link A, et al. Nocturnal Systemic Hypotension Increases the Risk of Glaucoma Progression. *Ophthalmology*. 2014;121(10):2004-2012. doi:10.1016/j.ophtha.2014.04.016.
27. Graham SL, Drance SM, Wijsman K, Douglas GR, Mikelberg FS. Ambulatory blood pressure monitoring in glaucoma. The nocturnal dip. *Ophthalmology*. Published online January 1995. doi:10.1016/s0161-6420(95)31053-6.
28. Marcus MW, de Vries MM, Junoy Montolio FG, Jansonius NM. Myopia as a risk factor for open-angle glaucoma: a systematic review and meta-analysis. Published online October 2011. doi:10.1016/j.ophtha.2011.03.012.
29. Wang K, Gaitsch H, Poon H, Cox NJ, Rzhetsky A. Classification of common human diseases derived from shared genetic and environmental determinants. *Nat Genet*. 2017;49(9):1319-1325. doi:10.1038/ng.3931.
30. Choquet H, Wiggs JL, Khawaja AP. Clinical implications of recent advances in primary open-angle glaucoma genetics. *Eye*. 2020;34(1):29-39. doi:10.1038/s41433-019-0632-7.
31. Sears NC, Boese EA, Miller MA, Fingert JH. Mendelian genes in primary open angle glaucoma. *Experimental Eye Research*. 2019;186:107702. doi:10.1016/j.exer.2019.107702.
32. Kanski J, Bowling B. *Kanski's Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*. Vol Unico. VIII. Saunders Ltd.; 2015.
33. Jain A, Zode G, Kasetti RB, et al. CRISPR-Cas9-based treatment of myocilin-associated glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017;114(42):11199-11204. doi:10.1073/pnas.1706193114.
34. Khor CC, Do T, Jia H, et al. Genome-wide association study identifies five new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. *Nat Genet*. 2016;48(5):556-562. doi:10.1038/ng.3540.
35. Vithana EN, Khor C-C, Qiao C, et al. Genome-wide association analyses identify three new susceptibility loci for primary angle closure glaucoma. *Nat Genet*. 2012;44(10):1142-1146. doi:10.1038/ng.2390.
36. Burr J, Mowatt G, Hernández R, et al. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of screening for open angle glaucoma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2007;11(41). doi:10.3310/hta11410.
37. Standring S. *Anatomia Del Gray - Le Basi Anatomiche per La Pratica Clinica*. 40 ed. Edra - Masson; 2009.
38. Levin L.A., Nilsson Siv F.E., Ver Hoeve J., Wu S.M. *Adler's Physiology of the Eye*. XI ed. Elsevier Inc.; 2011.
39. Calabria G, Ciurlo G. *Lezioni Di Oftalmologia*. Ecig Universitas.; 2016.

40. Saccà SC, Rolando M, Marletta A, Macrì A, Cerqueti P, Ciurlo G. Fluctuations of Intraocular Pressure during the Day in Open-Angle Glaucoma, Normal-Tension Glaucoma and Normal Subjects. *Ophthalmologica*. 1998;212(2):115-119. doi:10.1159/000027290.
41. Potop V, Corbu C, Coviltir V, et al. The importance of corneal assessment in a glaucoma suspect – a review. *rjo*. 2019;63(4):321-326. doi:10.22336/rjo.2019.51.
42. Rahman ML, Bunce C, Healey PR, et al. Commingling Analyses of Central Corneal Thickness and Adjusted Intraocular Pressure in an Older Australian Population. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(5):2512. doi:10.1167/iovs.09-4270.
43. Lucente A. Lo spessore corneale come indice di valutazione del tono oculare. *Bollettino di oculistica - Cappelli editore*. 2004;(3).
44. Forbes M. Gonioscopy with corneal indentation. A method for distinguishing between appositional closure and synechial closure. *Arch Ophthalmol*. Published online October 1966. doi:doi: 10.1001/archophth.1966.03850010490005.
45. See JLS, Chew PTK, Smith SD, et al. Changes in anterior segment morphology in response to illumination and after laser iridotomy in Asian eyes: an anterior segment OCT study. *British Journal of Ophthalmology*. 2007;91(11):1485-1489. doi:10.1136/bjo.2006.113654.
46. Leung CK, Cheung CYL, Li H, et al. Dynamic Analysis of Dark–Light Changes of the Anterior Chamber Angle with Anterior Segment OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(9):4116. doi:10.1167/iovs.07-0010.
47. Bagnis A, Traverso CE. Glaucoma ad angolo chiuso. Una malattia, molte malattie. *Ottica fisiopatologica*. 2020;(1).
48. Loeb C, Fazio C. *Neurologia*. V. Seu - Roma; 2019.
49. Anastasi G. *Trattato Di Anatomia Umana*. IV ed. Edi. Ermes; 2010.
50. Cantor L.B. Rapuano C.J. Cioffi G.A. 2016–2017 Basic and Clinical Science Course (BCSC). In: *Section 10 Glaucoma*. American Academy of Ophthalmology.
51. Arend O, Plange N, Sponsel WE, Remky A. Pathogenetic aspects of the glaucomatous optic neuropathy: fluorescein angiographic findings in patients with primary open angle glaucoma. *Brain Research Bulletin*. 2004;62(6):517-524. doi:10.1016/j.brainresbull.2003.07.008.
52. Schwartz B, Rieser JC, Fishbein SL. Fluorescein angiographic defects of the optic disc in glaucoma. *Arch Ophthalmol*. Published online November 1977. doi:10.1001/archophth.1977.04450110055002.
53. Liu WW, McClurkin M, Tsikata E, et al. Three-dimensional Neuroretinal Rim Thickness and Visual Fields in Glaucoma: A Broken-stick Model. *Journal of Glaucoma*. 2020;29(10):952-963. doi:10.1097/IJG.0000000000001604.

54. Uhler TA, Piltz-Seymour J. Optic disc hemorrhages in glaucoma and ocular hypertension: implications and recommendations: *Current Opinion in Ophthalmology*. 2008;19(2):89-94. doi:10.1097/ICU.0b013e3282f3e6bc.
55. Budenz DL, Anderson DR, Feuer WJ, et al. Detection and Prognostic Significance of Optic Disc Hemorrhages during the Ocular Hypertension Treatment Study. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2137-2143. doi:10.1016/j.ophtha.2006.06.022.
56. Kumar JRH, Seelamantula CS, Kamath YS, Jampala R. Rim-to-Disc Ratio Outperforms Cup-to-Disc Ratio for Glaucoma Prescreening. *Sci Rep*. 2019;9(1):7099. doi:10.1038/s41598-019-43385-2.
57. Akman A, Bayer A, Nouri-Mahdavi K, eds. *Optical Coherence Tomography in Glaucoma: A Practical Guide*. Springer International Publishing; 2018. doi:10.1007/978-3-319-94905-5.
58. Bille JF, ed. *High Resolution Imaging in Microscopy and Ophthalmology: New Frontiers in Biomedical Optics*. Springer International Publishing; 2019. doi:10.1007/978-3-030-16638-0.
59. Tan O, Chopra V, Lu AT-H, et al. Detection of Macular Ganglion Cell Loss in Glaucoma by Fourier-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology*. 2009;116(12):2305-2314.e2. doi:10.1016/j.ophtha.2009.05.025.
60. Hajizadeh F, ed. *Atlas of Ocular Optical Coherence Tomography*. Springer International Publishing; 2018. doi:10.1007/978-3-319-66757-7.
61. Curcio CA, Allen KA. Topography of ganglion cells in human retina. *J Comp Neurol*. Published online October 1, 1990. doi:doi: 10.1002/cne.903000103.
62. Kandel ER., Schwarts JH., Jessel TM. *Principi Di Neuroscienze*. Editore Ambrosiana.; 2003.
63. Wang Y, Xin C, Li M, et al. Macular vessel density versus ganglion cell complex thickness for detection of early primary open-angle glaucoma. *BMC Ophthalmol*. 2020;20(1):17. doi:10.1186/s12886-020-1304-x.
64. Wu Z, Medeiros FA. Recent developments in visual field testing for glaucoma. *Current Opinion in Ophthalmology*. 2018;29(2):141-146. doi:10.1097/ICU.0000000000000461.
65. Lee S-D, Lee J-H, Choi Y-G, You H-C, Kang J-H, Jun C-H. Machine learning models based on the dimensionality reduction of standard automated perimetry data for glaucoma diagnosis. *Artificial Intelligence in Medicine*. 2019;94:110-116. doi:10.1016/j.artmed.2019.02.006.
66. Academy MOC Essentials Practicing Ophthalmologist Curriculum 2017-2019. *American Academy of Ophthalmology*.:210.
67. Januleviciene I, Harris A, eds. *Biophysical Properties in Glaucoma: Diagnostic Technologies*. Springer International Publishing; 2019. doi:10.1007/978-3-319-98198-7.



68. Ichhpujani P, ed. *Glaucoma*. Springer Singapore; 2019. doi:10.1007/978-981-13-8457-8.
69. De Moraes CG, Liebmann JM, Levin LA. Detection and measurement of clinically meaningful visual field progression in clinical trials for glaucoma. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2017;56:107-147. doi:10.1016/j.preteyeres.2016.10.001.
70. Corallo G. *Manuale Di Perimetria*. Piccin Nuova Libreria; 2018.
71. Chakravarti T, Moghadam M, Proudfoot JA, Weinreb RN, Bowd C, Zangwill LM. Agreement Between 10-2 and 24-2C Visual Field Test Protocols for Detecting Glaucomatous Central Visual Field Defects. *Journal of Glaucoma*. 2021; Publish Ahead of Print. doi:10.1097/IJG.0000000000001844.
72. Choplin N, Traverso CE. *Atlas of Glaucoma 3rd Edition*. CRC Press; 2014.
73. João CAR, Scanferla L, Jansonius NM. Retinal Contrast Gain Control and Temporal Modulation Sensitivity Across the Visual Field in Glaucoma at Photopic and Mesopic Light Conditions. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019;60(13):4270. doi:10.1167/iovs.19-27123.
74. Hart WM Jr, Becker B. The onset and evolution of glaucomatous visual field defects. *Ophthalmology*. Published online March 1982. doi:10.1016/s0161-6420(82)34798-3.
75. Hashimoto S, Matsumoto C, Eura M, et al. Distribution and Progression of Visual Field Defects With Binocular Vision in Glaucoma. *Journal of Glaucoma*. 2018;27(6):519-524. doi:10.1097/IJG.0000000000000949.
76. Rao A, Sarangi SP, Padhy D, Raj N, Das G. Impact of Different Visual Field Instruction Strategies on Reliability Indices. *Semin Ophthalmol*. Published online 2018. doi:10.1080/08820538.2017.1416413.
77. Artes PH, Nicolela MT, LeBlanc RP, Chauhan BC. Visual Field Progression in Glaucoma: Total Versus Pattern Deviation Analyses. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(12):4600. doi:10.1167/iovs.05-0827.
78. Bengtsson B, Heijl A. A visual field index for calculation of glaucoma rate of progression. *Am J Ophthalmol*. Published online February 2008. doi:10.1016/j.ajo.2007.09.038.
79. Chauhan BC, Garway-Heath DF, Goni FJ, et al. Practical recommendations for measuring rates of visual field change in glaucoma. *British Journal of Ophthalmology*. 2008;92(4):569-573. doi:10.1136/bjo.2007.135012.
80. Cedrone C, Nucci C, Scuderi G, Ricci F, Cerulli A, Culasso F. Prevalence of blindness and low vision in an Italian population: a comparison with other European studies. *Eye*. 2006;20(6):661-667. doi:10.1038/sj.eye.6701934.
81. Peters D, Bengtsson B, Heijl A. Factors associated with lifetime risk of open-angle glaucoma blindness. *Acta Ophthalmologica*. 2014;92(5):421-425. doi:10.1111/aos.12203.

82. 8. MP Stroux A, Budde WM. Predictive factors for progressive optic nerve damage in various types of chronic open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2005. doi:139(6):999-1009.
83. Leske MC, Heijl A, Hyman L. Predictors of long-term progression in the early manifest glaucoma trial. *Ophthalmology*. Published online 2007. doi:114(11):1965-72.
84. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol*. Published online 2002. doi:120(10):1268-79.
85. Jampel HD. Target pressure in glaucoma therapy. *J Glaucoma*. Published online 1997. doi:6(2):133-8.
86. Musch DC, Lichter PR, Guire KE, Standardi CL. The Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: study design, methods, and baseline characteristics of enrolled patients. *Ophthalmology*. Published online 1999. doi:106(4):653-662.
87. Musch DC, Gillespie BW, Lichter PR, Niziol LM, Janz NK. Visual field progression in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology*. Published online 2009. doi:116(2):200-207.
88. Cirafici P, Maiello G, Ancona C, Masala A, Traverso CE, Iester M. Point-wise correlations between 10-2 Humphrey visual field and OCT data in open angle glaucoma. *Eye*. 2021;35(3):868-876. doi:10.1038/s41433-020-0989-7.
89. Phu J, Kalloniatis M. Ability of 24-2C and 24-2 Grids to Identify Central Visual Field Defects and Structure-Function Concordance in Glaucoma and Suspects. *American Journal of Ophthalmology*. 2020;219:317-331. doi:10.1016/j.ajo.2020.06.024.
90. Guedes V, Schuman JS, Hertzmark E, et al. Optical coherence tomography measurement of macular and nerve fiber layer thickness in normal and glaucomatous human eyes. *Ophthalmology*. 2003;110(1):177-189. doi:10.1016/S0161-6420(02)01564-6.
91. Kim NR, Lee ES, Seong GJ, Kim JH, An HG, Kim CY. Structure-Function Relationship and Diagnostic Value of Macular Ganglion Cell Complex Measurement Using Fourier-Domain OCT in Glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51(9):4646. doi:10.1167/iovs.09-5053.
92. Garway-Heath DF, Poinosawmy D, Fitzke FW, Hitchings RA. Mapping the visual field to the optic disc in normal tension glaucoma eyes. *Ophthalmology*. Published online October 2000. doi:10.1016/s0161-6420(00)00284-0.
93. Schiefer U, Flad M, Stumpp F, Malsam A, Paetzold J, Vonthein R, Denk PO, Sample PA. Increased detection rate of glaucomatous visual field damage with locally condensed grids: a comparison between fundus-oriented perimetry and conventional visual field examination. *Arch Ophthalmol*. Published online April 2003. doi:10.1001/archophth.121.4.458.
94. Henson DB, Chauhan BC, Hopley A. Screening for glaucomatous visual field defects: the relationship between sensitivity, specificity and the number of test locations.

- Ophthalmic Physiol Opt.* Published online 1988. doi:10.1111/j.1475-1313.1988.tb01027.x.
95. Krakau CE. Visual field testing with reduced sets of test points. A computerized analysis. *Doc Ophthalmol.* Published online September 1989. doi:10.1007/BF00174128.
  96. Zeyen TG, Zulauf M, Caprioli J. Priority of test locations for automated perimetry in glaucoma. *Ophthalmology.* Published online April 1993. doi:10.1016/s0161-6420(93)31612-x.
  97. Rossetti L, Digiuni M, Giovanni M, et al. Blindness and Glaucoma: A Multicenter Data Review from 7 Academic Eye Clinics. Pasquale LR, ed. *PLoS ONE.* 2015;10(8):e0136632. doi:10.1371/journal.pone.0136632.
  98. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol.* Published online May 1989. doi:10.1016/0002-9394(89)90488-1.
  99. Greenfield DS, Bagga H, Knighton RW. Macular thickness changes in glaucomatous optic neuropathy detected using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* Published online January 2003. doi:10.1001/archoph.121.1.41.
  100. Hood DC. Improving our understanding, and detection, of glaucomatous damage: An approach based upon optical coherence tomography (OCT). *Prog Retin Eye Res.* Published online March 2017. doi:10.1016/j.preteyeres.2016.12.002.
  101. Hood DC, Slobodnick A, Raza AS, de Moraes CG, Teng CC, Ritch R. Early glaucoma involves both deep local, and shallow widespread, retinal nerve fiber damage of the macular region. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* Published online February 2014. doi:10.1167/iovs.13-13130.
  102. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, Johnson CA, Liebmann JM, Ritch R. The Nature of Macular Damage in Glaucoma as Revealed by Averaging Optical Coherence Tomography Data. *Transl Vis Sci Technol.* Published online May 25, 2012. doi:10.1167/tvst.1.1.3.
  103. Hood DC, Raza AS, de Moraes CG, Liebmann JM, Ritch R. Glaucomatous damage of the macula. *Prog Retin Eye Res.* Published online January 2013. doi:10.1016/j.preteyeres.2012.08.003.
  104. Kim YK, Ha A, Na KI, Kim HJ, Jeoung JW, Park KH. Temporal Relation between Macular Ganglion Cell-Inner Plexiform Layer Loss and Peripapillary Retinal Nerve Fiber Layer Loss in Glaucoma. *Ophthalmology.* Published online July 2017. doi:10.1016/j.ophtha.2017.03.014.
  105. Traynis I, De Moraes CG, Raza AS, Liebmann JM, Ritch R, Hood DC. Prevalence and nature of early glaucomatous defects in the central 10° of the visual field. *JAMA Ophthalmol.* Published online March 2014. doi:10.1001/jamaophthalmol.2013.7656.
  106. Prager AJ, Hood DC, Liebmann JM, De Moraes CG, Al-Aswad LA, Yu Q, Cioffi GA, Blumberg DM. Association of Glaucoma-Related, Optical Coherence Tomography-

Measured Macular Damage With Vision-Related Quality of Life. *JAMA Ophthalmol.* Published online July 1, 2017. doi:10.1001/jamaophthalmol.2017.1659.

107. Zeimer R, Asrani S, Zou S, Quigley H, Jampel H. Quantitative detection of glaucomatous damage at the posterior pole by retinal thickness mapping. A pilot study. *Ophthalmology.* Published online February 1998. doi:10.1016/s0161-6420(98)92743-9.
108. Nakatani Y, Higashide T, Ohkubo S, Takeda H, Sugiyama K. Evaluation of macular thickness and peripapillary retinal nerve fiber layer thickness for detection of early glaucoma using spectral domain optical coherence tomography. *J Glaucoma.* Published online May 2011. doi:10.1097/IJG.0b013e3181e079ed.
109. Monsalve B, Ferreras A, Khawaja AP, Calvo P, Ara M, Fogagnolo P, Iester M. The relationship between structure and function as measured by OCT and Octopus perimetry. *Br J Ophthalmol.* Published online September 2015. doi:10.1136/bjophthalmol-2014-305888.
110. Rolle T, Manerba L, Lanzafame P, Grignolo FM. Diagnostic Power of Macular Retinal Thickness Analysis and Structure-Function Relationship in Glaucoma Diagnosis Using SPECTRALIS OCT. *Curr Eye Res.* Published online May 2016. doi:10.3109/02713683.2015.1043134.