

La Lamina Cribrosa: imaging e biomeccanica

di Amedeo Lucente

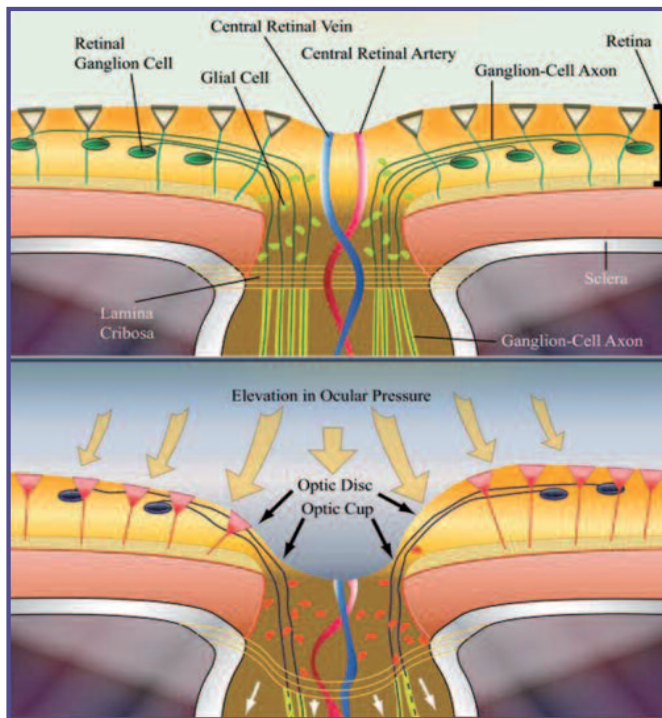


Fig. 1a - ONH prima e dopo aumento della IOP - (www.powerpak.com)

Introduzione

La lamina cribrosa LC fa parte del tessuto sclerale. E' la sede anatomica dove si ritiene avvenga il danno da IOP elevata agli assoni delle cellule ganglionari retiniche RGC Retinal Ganglion Cells (Fig. 1a, 1b). Con l'avvento dei nuovi device Hi-Tech la LC è oggetto di rinnovati e interessanti studi. Marian Wilczon, oftalmologo di Cracovia, nel fondamentale lavoro del 1947 "The lamina cribrosa and its nature", facendo propri gli studi di E. Fuchs, la descrive per la prima volta in modo completo, dettagliato e impareggiabile. Ernst Fuchs (1851, Kritzenorf - 1930, Vienna), un secolo fa, nel 1916, definì questa struttura:

"Part of the fibres of most internal layers of the sclera is stretched over the foramen sclerae... this part when cut looks like a sieve, and therefore it is called lamina cribrosa." [1, 2].

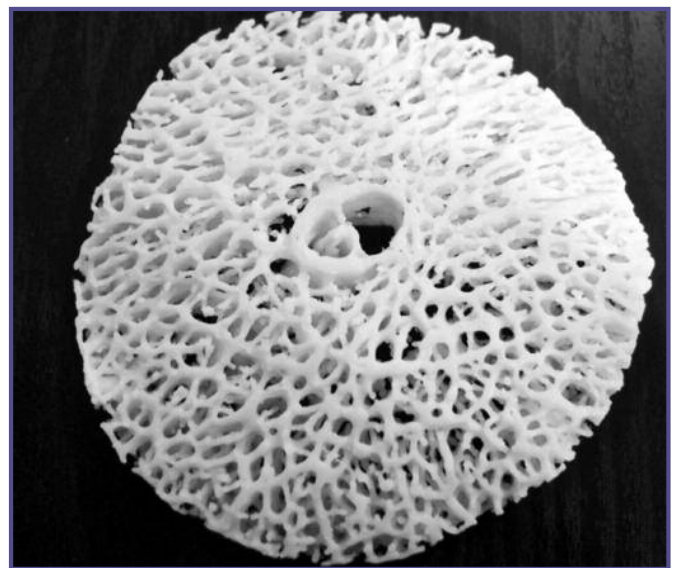


Fig. 1b - Ricostruzione plastica della lamina cribrosa - (Crawford Downs et. al.).

Il rinnovato interesse che le nuove tecnologie d'imaging, segnatamente gli SD-OCT, mostrano per la LC, è giustificato dall'evidenza del rapporto di causalità tra i cambiamenti strutturali che questa struttura subisce in corso di glaucoma, e il conseguente danno neuronale e funzionale [3→6]. Numerosi studi istologici su occhi di scimmie con glaucoma sperimentalmente indotto hanno dimostrato un arretramento della LC nel canale sclerale [7]. Uno spostamento posteriore della LC è stato d'altra parte osservato anche in occhi di donatori umani sani e glaucomatosi, dopo elevazione artificiale della IOP [8]. L'arretramento della LC, la formazione dell'escavazione della testa del nervo ottico ONH Optic Nerve Head, e le alterazioni anatomiche dell'area della rima neurale RA Rim Area per aumento della IOP, sono problematiche biomeccaniche ancora non chiarite pienamente, oggetto di rinnovate riflessioni con l'ausilio degli SD-OCT e, da poco tempo, con gli SS-OCT Swept-Source. Importanti miglioramenti dell'imaging sono inoltre in arrivo con l'utilizzo delle ottiche adattive o adattative AO Adaptive Optics, indispensabili per mi-

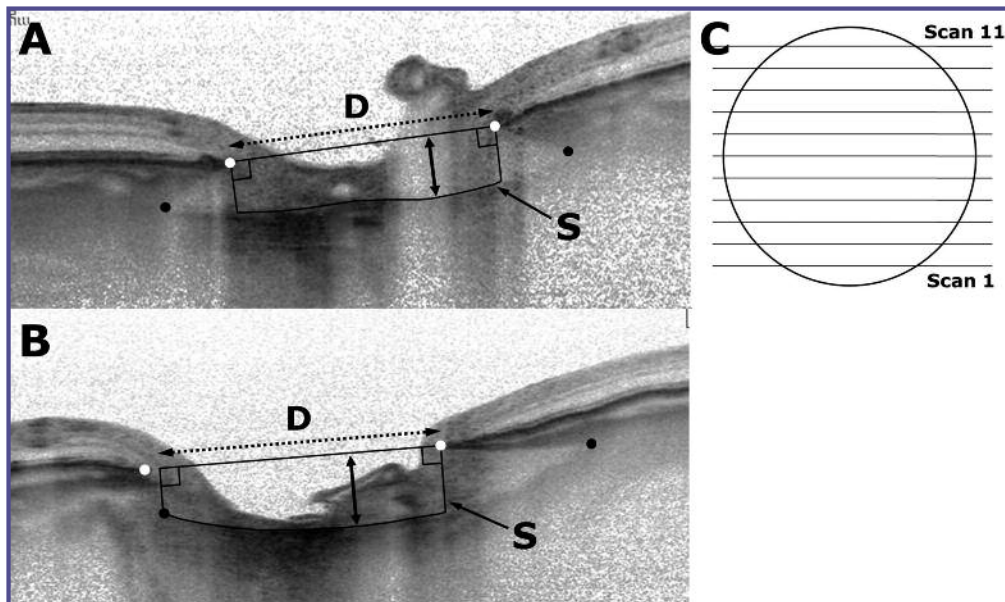


Fig. 2a - Le 11 scans EDI-OCT orizzontali a uguale distanza, visibili in C (scan 1 → 11 = inferior → superior), individuano il massimo depth della superficie anteriore della LC dalla linea tracciata dai limiti della m. Bruch (punti bianchi); i punti neri indicano le inserzioni anteriori della LC; il cerchio in C la LC e le 11 scans EDI-OCT - (Rafael L. Furlanetto et al.)

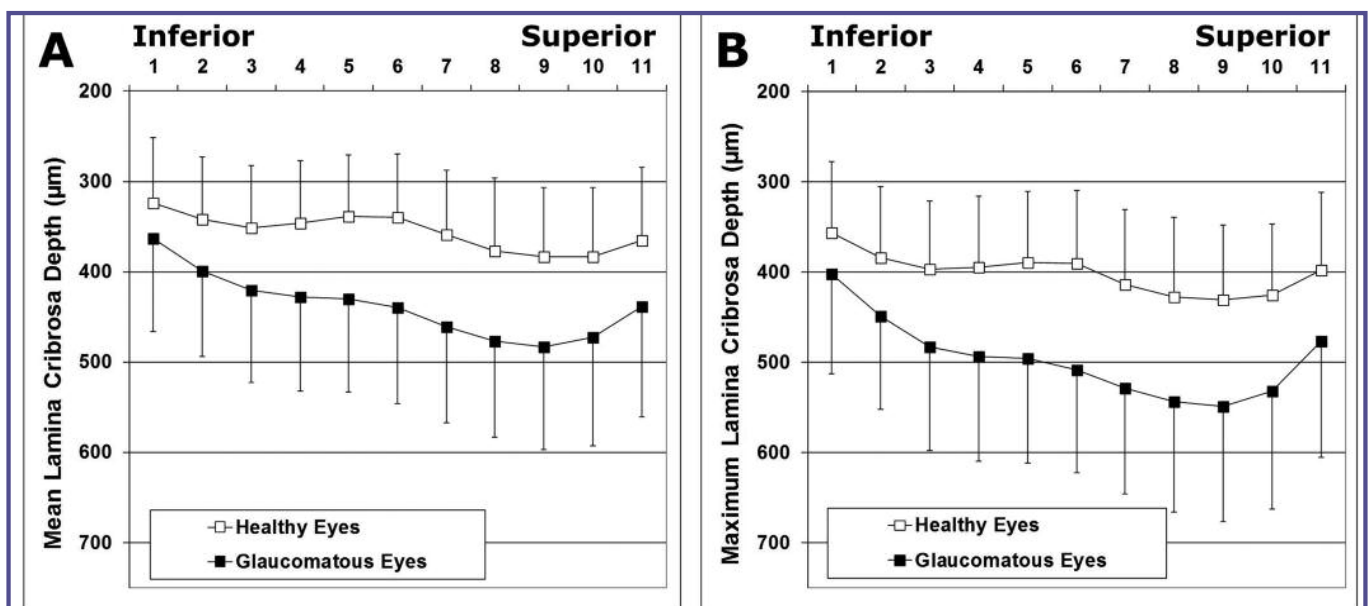


Fig. 2b - Mean e Maximum depth della superficie anteriore della LC in µm di occhi sani e glaucomatosi nelle 11 scans EDI-OCT (scan 1 → 11 = inferior → superior) - (Rafael L. Furlanetto et al.)

gliorare la risoluzione finale tomografica, e il rapporto segnale/rumore *SNR Signal to Noise Ratio*, fondamentali nell'ottenere una migliore definizione, specialmente nell'imaging tridimensionale 3D. Quest'articolo cercherà brevemente di tracciare il profilo delle più innovative linee di ricerca sulla LC, gli aspetti clinici, biomeccanici e d'imaging di questa struttura, le prospettive diagnostiche e terapeutiche che i nuovi device stanno aprendo nel management e follow-up del glaucoma.

Stato delle ricerche

Rafael L. Furlanetto et al. in un recente studio in vivo su 47 occhi glaucomatosi e 57 sani, hanno eseguito una serie di scansioni B-Scan orizzontali e verticali ad intervalli di ~30 µm sull'ONH usando EDI OCT (Spec-

tral; Heidelberg Engineering, GmbH, Dossenheim, Germany) (Fig. 2a, 2b, 2c). La stereofotografia a colori (Stereo Camera Model 3-DX; Nidek, Inc., Palo Alto, CA) e la SAP Perimetria Standard Automatizzata (Humphrey Visual Field Analyzer, 24-2 Swedish interactive threshold algorithm standard strategy; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA) sono state utilizzate per completare lo studio nei pazienti glaucomatosi. Lo scopo dello studio era di misurare la differenza della depressione/dislocazione della LC (*Imaging Depth*) in occhi sani e glaucomatosi; per migliorare i risultati sono stati usati osservatori distinti (*cross-sectional analysis*). La riproducibilità inter e intra osservatore nel giudizio sulla posizione della LC è risultata statisticamente eccellente. I valori medi e massimi dell'arretramento della LC sono

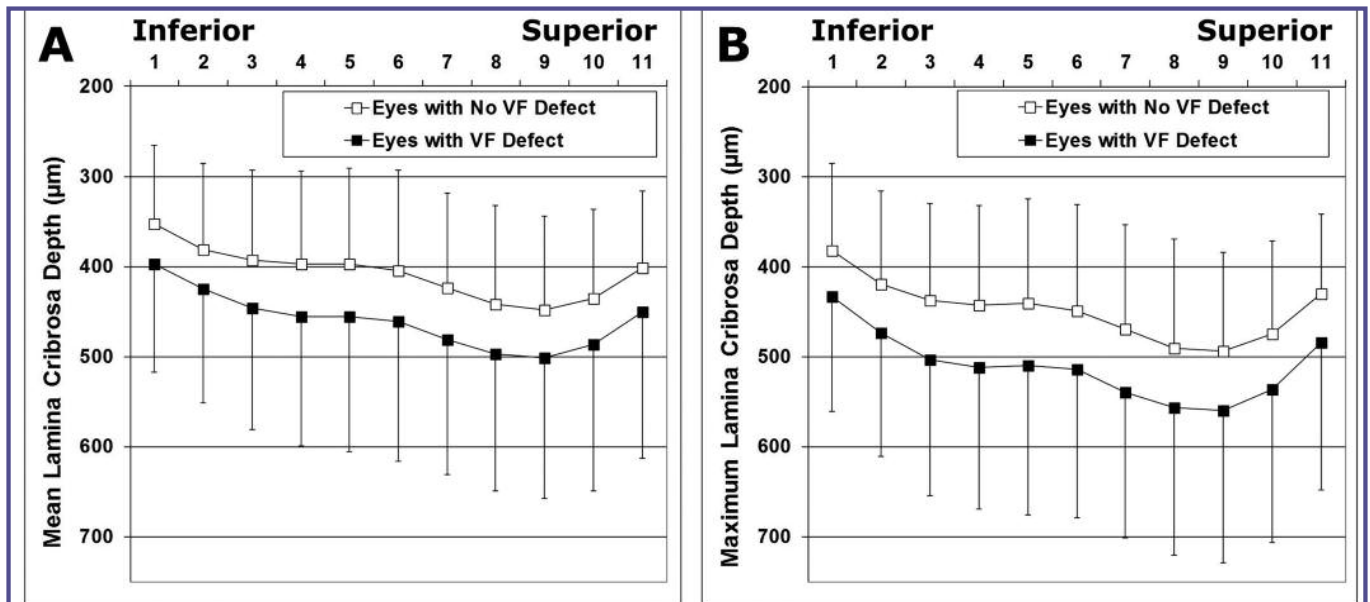


Fig. 2c - Mean e Maximum profilo-depth della superficie anteriore della LC in μm in occhi adelfi senza e con difetti al CV. Il valore medio e massimo del depth è maggiore in occhi con defect al CV - (Rafael L. Furlanetto et al.)

stati maggiori nel gruppo dei glaucomatosi rispetto ai sani (438 ± 102 [range, 192–698] vs. 353 ± 70 [range, 237–522] μm , $P < 0.001$), e il valore di massima imaging depths nel gruppo dei glaucomatosi era sempre in media significativamente maggiore rispetto ai sani (570 ± 124 [range, 276–909] vs. 453 ± 81 [range, 310–647] μm , $P < 0.001$) [9]. Per periodi brevi di tempo inferiori a un'ora, moderate elevazioni della IOP non comportano spostamenti rilevanti della LC in occhi umani e nei primati. In occhi di scimmia, con glaucoma sperimentalmente indotto, l'elevazione della IOP per oltre un mese provoca, invece, un significativo arretramento della LC nel contesto del canale sclerale rispetto alla posizione di base. Una conferma dello spostamento posteriore della LC è stato dimostrato anche nell'uomo in occhi glaucomatosi rispetto ai sani dopo morte [10]. Studi con modelli matematici agli elementi e ai contorni finiti *Finite Element Method FEM* svolti da Roberts, Sigal, Burgoyne et al. suggeriscono che lo Stress e lo Strain IOP dipendente possono dislocare posteriormente la LC, come conseguenza del rimodellamento del tessuto connettivo pre-laminare. In scimmie con glaucoma sperimentale si è riscontrato inoltre che la LC può ritornare nella posizione basale, se le sollecitazioni meccaniche da IOP sono di breve durata. Il comportamento della LC in questa evenienza assume caratteristiche meccaniche di tipo elastico mentre, in presenza di sollecitazioni prolungate, il suo comportamento perde d'elasticità acquisendo proprietà di tipo plastico, deformandosi irrimediabilmente [11]. Reis et al. hanno confermato nell'uomo con SD-OCT la possibilità di ritorno della LC

nella posizione di base dopo intervento filtrante di trabeculectomia [12].

C. K. S. Leung, J. Woo, M. K. Tsang e K. K. Tse avevano già dimostrato nel 2006 un comportamento simile in un Case Report, documentandolo con OCT Stratus, fotografia a colori della papilla ottica e campo visivo HFA, prima e dopo sette giorni dalla trabeculectomia. Questi ricercatori evidenziarono la reversibilità del danno strutturale sull'ONH, il ripristino dei valori del Cup/Disc (da 0.726 a 0.089), dello spessore del RNFL (da 74,5 μm a 117 μm) e delle capacità funzionali al CV (PSD da 3.99 a 1.99 DB) [13]. Nuove prove della reversibilità della coppedtazione della LC sono state riferite, più recentemente, da C. Barrancos et al. i quali, dopo sclerectomia profonda non penetrante e l'uso di EDI-OCT, hanno dimostrato la reversibilità del Cup/Disc per inspessimento del tessuto prelaminare piuttosto che per riposizionamento delle inserzioni della LC [14] (Fig. 3). In numerosi studi è stato inoltre notato che i difetti del CV sono spesso associati a una disposizione più arretrata della LC, rispetto ad occhi sani senza alterazioni campimetriche. La grande variabilità anatomica dei dischi ottici rende tuttavia ogni standardizzazione quanto mai difficile e limitata. Nuove ricerche su grandi numeri sono necessarie per stabilire limiti e possibilità interpretative, al fine di poter disporre nei Report Glaucoma, d'informazioni statisticamente utili con database normativi validamente certificati. La complessità anatomica della LC non è, infatti, da sottostimare. Studi d'immunocitochimica e al microscopio elettronico di Elkington A.R. et al. su occhi rimossi chi-

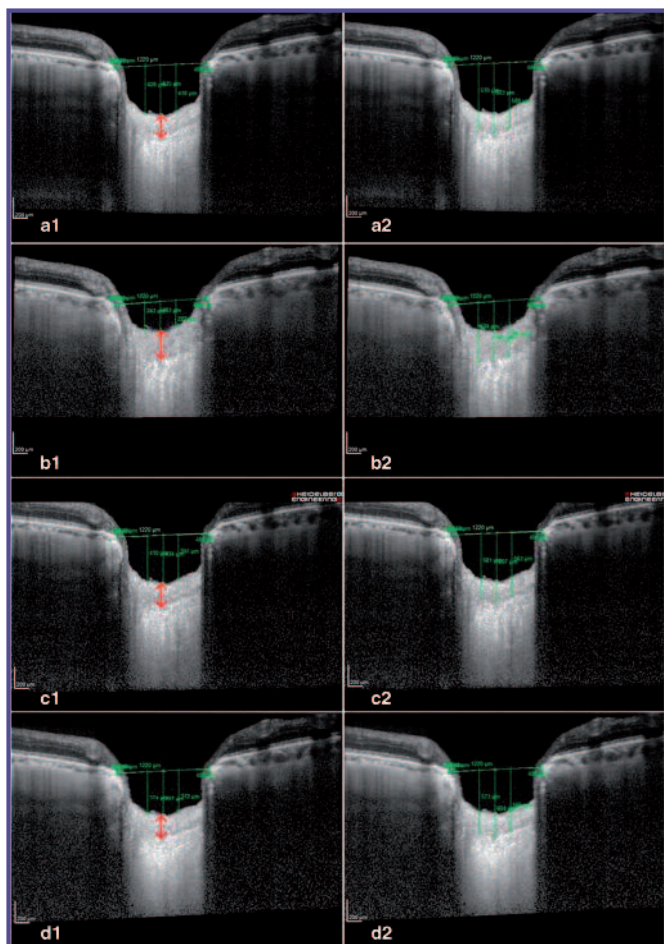


Fig. 3 - Immagini ottenute prima (a1, a2) e dopo chirurgia, a 7 gg (b1, b2), 30 gg (c1, c2) e 90 gg (d1, d2). Dopo chirurgia la IOP si è ridotta da 18mmHg a 6mmHg dopo 7 gg, a 13mmHg dopo 30 gg, a 14mmHg dopo 90 gg. La linea orizzontale di riferimento connette i limiti della m. di Bruch; tre linee verticali congiungono la linea di riferimento con la superficie anteriore del Cup (a1,b1,c1) e la superficie anteriore della LC (a2,b2,c2). Lo spessore del tessuto prelaminare (freccia rossa) e il Cup migliorano molto in b1, in modo lieve in b2; lo spessore prelaminare e il Cup decrescono a 30 gg (c1,c2) e a 90 gg (d1,d2) dopo chirurgia - (C. Barrancos et al.)

rurgicamente e/o donati da banche degli occhi, ne confermano la complessità macroscopica ed istologica. La LC è caratterizzata da una trama di fibre collagene, arrangiate spesso tangenzialmente, frammiste ad astrociti e ad altre cellule, genericamente denominate cellule della lamina cribrosa. Gli assoni delle RGCs, immersi nella miriade di pori di diametro variabile tra 40 e 220 μm , sono in stretto rapporto con gli elementi cellulari descritti. L'intima relazione tra astrociti, assoni neurali gangliari, cellule della lamina cribrosa e tessuto connettivo laminare, in modo particolare nella parte posteriore della LC, è ancora oggetto di discussione, non compresa funzionalmente in modo completo [15]. Un esame della

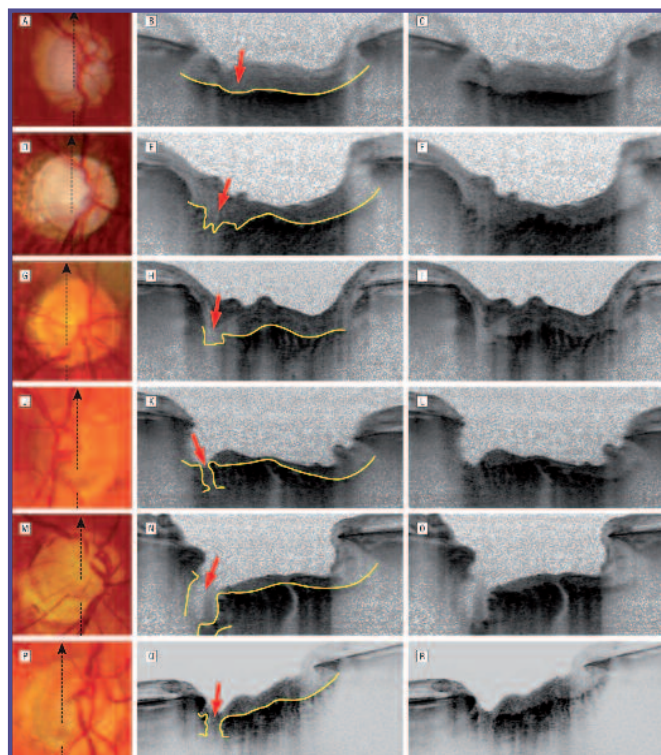


Fig. 4 - Difetti glaucomatosi (EDI-OCT) della LC di varia forma, profondità e dimensioni, con (B, E, H, K, N e Q frecce rosse) e senza linee di demarcazione (F, I, L, O e R). Il pit acquisito del ONH infero-temporale nella foto (J, M e P), corrisponde al difetto focale in OCT. Le linee tratteggiate con frecce nelle foto indicano i cross-sectional OCT (A, D, G, J, M e P). Le linee continue gialle indicano la superficie anteriore e i difetti focali laminari della LC (B, E, H, K, N e Q) - (Saman Kiumehr et al.)

letteratura sui potenziali meccanismi che causano i cambiamenti anatomici macroscopici e cellulari dell'ONH nell'Early e nell'Advanced Glaucoma, mette in risalto il ruolo non secondario della matrice extracellulare laminare, che avvolge la LC completamente. Crawford, Roberts e Sigal, in una loro recente Review sui dati ricavati da modelli biomeccanici elaborati con calcoli FEM sulla regione papillare e la LC, esprimono le seguenti conclusive considerazioni [16]:

- Lesistenza di un esteso rimodellamento della LC e della matrice extracellulare laminare IOP dipendente;
- La scarsa evidenza scientifica del danno meccanico nell'ipertono acuto come causa dell'escavazione del disco ottico;
- La sensibilità degli astrociti e delle cellule della lamina cribrosa agli stimoli della IOP, con rimodellamento della matrice extracellulare laminare;
- Il rimodellamento cellulo-mediato, IOP dipendente, come fattore determinante per l'inserzione progressivamente più arretrata della LC nel canale sclerale;

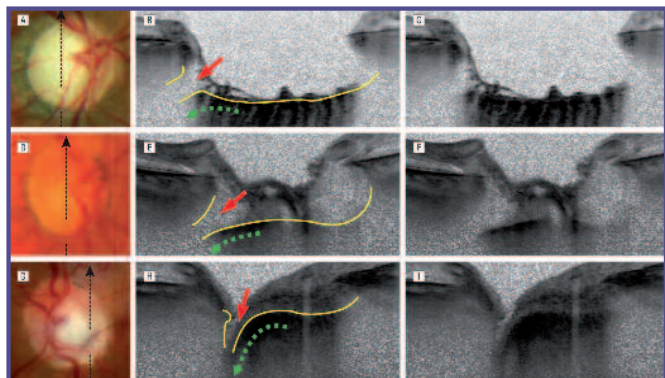


Fig. 5 - Alterazioni localizzate della inserzione della LC (EDI-OCT) in glaucoma a vari gradi di profondità, identificate con (B, E, and H frecce rosse) e senza linee di demarcazione (C, F, e I). Il pit acquisito infero-temporale del ONH (G) della foto corrisponde alla disinserzione focale della LC in OCT. Le scansioni cross-sectional OCT sono indicate con linee tratteggiate e frecce nere (A, D e G), la superficie anteriore e i difetti focali della LC con linee continue, la disinserzione della LC con frecce tratteggiate verdi (B, E e H) - (Saman Kiumehr et al.)

e) L'esistenza di meccanismi di feedback nell'omeostasi dell'ONH.

Non è ancora stato definito pienamente come l'ipertono acuto possa incidere sulla deformazione della LC; è invece dimostrato che cronici aumenti della IOP in occhi di scimmia, determinano cambiamenti strutturali nella LC di seguito elencati [17,18]:

- 1) Ispessimento complessivo della LC (20-61 micron, Yang et al. 2007, 2011);
- 2) Aumento dell'escavazione della LC (25-233 micron, Yang et al. 2007, 2011);
- 3) Aumento del volume del tessuto connettivo (44%-82%, Roberts et al. 2009);
- 4) Aumento del numero dei fasci laminari nello spessore della LC (17%-48%, Roberts et al. 2009);
- 5) Migrazione posteriore dei punti d'inserzione della LC (Yang et al. 2010);
- 6) Migrazione posteriore dei punti d'inserzione anteriori della LC (Yang et al. 2010).

Tutti questi cambiamenti strutturali, anche se sperimentalmente accertati, assumono un importante ruolo nella fisiopatologia dell'evoluzione del glaucoma. Il mondo Hi-Tech sta cercando di indagare con EDI-SDOCT e, da poco, con i nuovi tomografi a lunghezza d'onda modificata Swept Source SS-OCT, gli aspetti strutturali e funzionali della LC in vivo. Lo studio biomeccanico della LC, come riferito, è stato da tempo in-

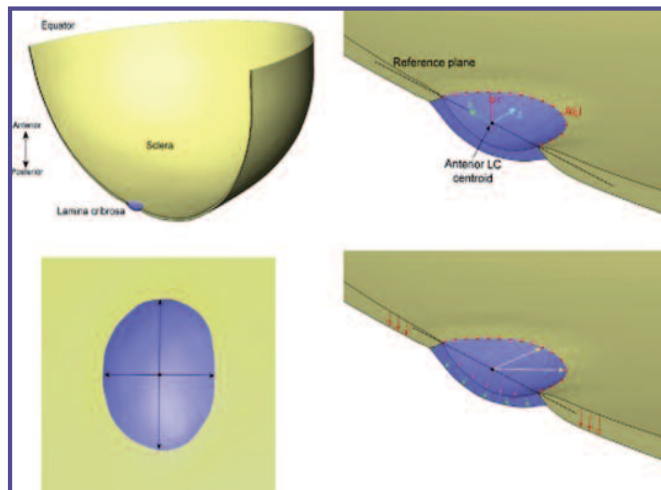


Fig. 6 - Modello biomeccanico delle forze operanti sulla sclera e la regione della LC - (C. Bourgoïn).

trapreso sperimentalmente. Solo di recente però è possibile avere direttamente sui pazienti una visione più completa della LC, del suo spessore, del numero e diametro medio dei pori, dello spessore della matrice prelaminare. Non è difficile intuire che queste nuove possibilità d'imaging provocheranno importanti e inevitabili ripercussioni nella diagnosi, terapia e prognosi del glaucoma. Un argomento d'interesse ai fini biomeccanici è stabilire la relazione tra danno strutturale della RA e deficit funzionale al CV, poiché l'area neurale dell'ONH sembra essere per prima interessata dalla IOP elevata. Saman Kiumehr et al. hanno utilizzato EDI-OCT (Spectralis; Heidelberg Engineering GmbH) con B-scan verticali e orizzontali ad intervalli di ~30 µm, la stereofotografia a colori dell'ONH (Stereo Camera Model 3-DX; Nidek Inc) e la perimetria SAP (Standard Automated Perimetry Humphrey Visual Field Analyzer, 24-2 Swedish interactive threshold algorithm standard strategy, Carl Zeiss Meditec Inc) per una durata di sei mesi, nell'intento di verificare la relazione tra la RA e difetti del CV in una serie di 46 soggetti sani e 31 glaucomatosi [19] (Fig. 4, 5). In questo studio hanno riscontrato che il danno meccanico sulla LC può determinare un deficit localizzato (*focal loss*) delle fasce laminari e arrivare, con il perdurare di IOP elevate, alla formazione di deficit strutturali più importanti, veri "pit acquisiti", oppure determinare "notching" della RA con conseguenti deficit funzionali. Gli autori terminano confermando l'importanza della IOP nel determinare il danno laminare attraverso lo Stress meccanico cross-sectionale dovuto alla forza per unità di superficie, e lo *Strain* (*deformazione*) dei tessuti della LC, dovuto al cambiamento di forma, per influenza della IOP. Stress e Strain sono epifenomeni biomeccanici attraverso cui si attuano i cambiamenti della LC, della RA e il danno

ganglio-assonale finale. Stress e Strain agiscono, naturalmente, con intensità variabile secondo la struttura e forma della superficie/area su cui esplicano la loro azione, oltre che per la durata della loro applicazione. Si comprende bene, infatti, come la IOP determini uno Stress relativamente omogeneo su una parete sclerale abbastanza regolare (*Scleral Shell*), mentre distribuisca carichi non omogenei sull'ONH e la LC. Lo Strain, in buona sostanza, rileva la deformazione, espressa in percentuale, del cambiamento in lunghezza geometrica del tessuto sottoposto a Stress; lo Stress è la forza, il carico diretto e/o applicato sui tessuti, trasmesso o caricato. Due occhi con la medesima IOP possono subire differenti Stress e Strain per la diversa rigidità e forma dei tessuti sottoposti. In particolare, l'area peripapillare della sclera è particolarmente vulnerabile alla IOP: è il luogo dove la Scleral Shell scarica e trasmette maggiormente il suo "carico di parete" (Fig. 6) [19].

Le sezioni superiori e inferiori della superficie della LC hanno pori con maggior diametro e tessuto connettivo più sottile, dato che complica ulteriormente i calcoli biomeccanici di carico. Nelle regioni inferiori e infero-temporali della LC inoltre, la densità del collagene è minore rispetto alle altre regioni. I maggiori difetti focali della LC sono stati, infatti, trovati nelle aree inferiori e superiori, raramente nei settori temporali e nasali a 45°. Nello studio citato risulta inoltre che 83% dei difetti focali della LC sono reperibili nell'estrema periferia della sua area. Come dimostrato in altri accreditati studi, anche questi autori sospettano una concausa bio-umorale nella degenerazione del tessuto laminare e degli assoni: l'attivazione cioè, Stress e/o Strain dipendente degli astrociti, con conseguente cascata immunogenetica, produzione di citochine, presentazione di antigeni e citotossicità neurale finale degli assoni ganglionari. Wenbin Huang et al. in una recente pubblicazione, considerando la mancanza di certezze sui meccanismi del danno assonale, e il dato che negli occhi glaucomatosi il collagene nel trabecolato camerulare, nella sclera e nella LC è più assottigliato che negli occhi sani, si sono posti l'interessante e non peregrino interrogativo se i cambiamenti di spessore e struttura di questo tessuto fossero direttamente legati all'elevata IOP o, al contrario, una condizione primaria, e l'aumento della IOP, una conseguenza [20]. Gli autori pongono il seguente quesito:

"However, are these changes the result of elevated intraocular pressure (IOP) or are they the primary original factors causing glaucoma?"

La questione è tutt'altro che secondaria, con implicazioni non intuibili allo stato attuale delle conoscenze, e inte-

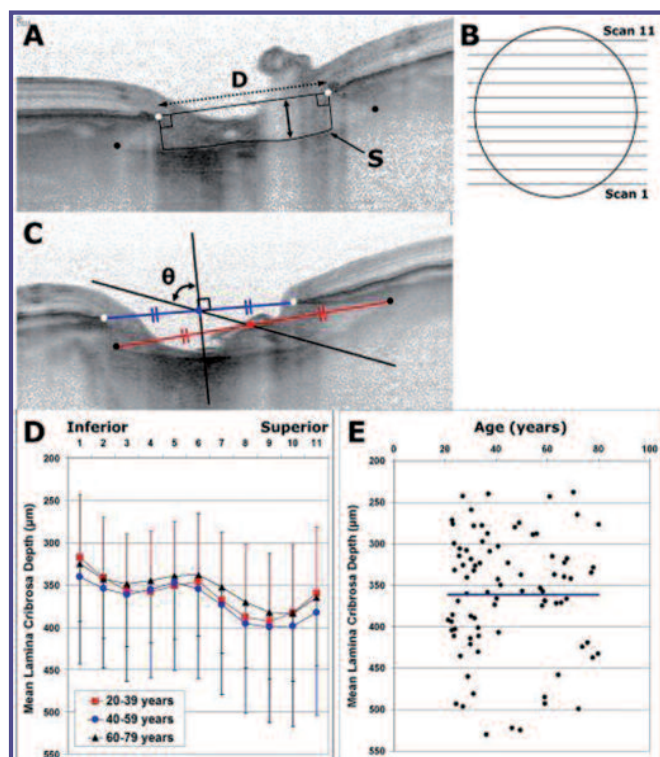


Fig. 7 - A Punti bianchi = limiti della m. di Bruch; Punti neri = inserzione anteriore della LC; Doppia freccia nera=massimo Depth LC; Depth medio = area S/lunghezza D. B Cerchio = LC. C θ = angolo laterale di spostamento della LC al centro delle scan; Punti Blu = linea tra i bordi m. Bruch; Punti Rossi = linea tra le inserzioni della LC. D Depth medio nei tre gruppi per età. E Scatter Plot per età versus Depth medio per età - (Uma J. Damle et al.)

ressa in prima linea il trabecolato angolare *trabecular meshwork*. Si ritiene da più parti che la composizione istochimica e istologica della matrice extracellulare del trabecolato camerulare sia essenziale nel permettere il normale deflusso dell'acqueo. La similitudine strutturale e biochimica fra trabecolato e LC è a tutti nota. Paragonando la rigidità del tessuto trabecolare di occhi normali e glaucomatosi, Last et al. hanno dimostrato che, in presenza di glaucoma, la rigidità di questo tessuto è significativamente maggiore, risultato di una probabile "dysregulation" nel turnover della matrice extracellulare [21]. L'aumento della rigidità e la conseguente diminuzione dell'elasticità dei tessuti trabecolari angolari contribuiscono, in modo ancora non quantificato, a ridurre la portata del deflusso dell'acqueo [22].

In particolare, alterazioni nel turnover del collagene provocano ritardi/disfunzioni nell'idrolizzazione delle metalloproteinasi presenti nella matrice extracellulare, con accumulo anormale di collagene di tipo I [23]. Questi studi e altre indicative prove sperimentali avvalorano la tesi che le caratteristiche istochimiche del collagene, in particolare nella matrice extracellulare, possano essere

il “*primum movens*” del danno glaucomatoso. L'aumento della IOP, le deformazioni della LC e l'assottigliamento della RA sarebbero, in qualche modo, una conseguenza, una meiotopia primitiva del collagene sclerale.

Lamina cribrosa e trabecolato sclerale

Altre possibili correlazioni fra trabecolato sclerale e lamina cribrosa, paragonabili entrambi a sistemi frattali (L'angolo camerulare, *Oftalmologia domani* Anno II n°3), sono state da tempo evidenziate negli iniziali studi di Anders Bill del 1975, che dimostrarono come il deflusso dell'acqueo avveniva per 80% - 90% attraverso le maglie del trabecolato camerulare, e il restante 10% - 20% attraverso il corpo ciliare o vie alternative [24]. La regione iuxtacanicolare, con la parete interna del Canale di Schlemm e il sottostante trabecolato iuxtacanicolare, è il luogo dove avviene la fine regolazione del deflusso dell'acqueo [25]. Questa regione è una struttura in continuo divenire; la matrice extracellulare in particolare subisce costanti rimodellamenti. Recentemente si è riscontrato nel suo interno e nella regione iuxtacanicolare, con maggiore frequenza in occhi con POAG Primary Open Angle Glaucoma, la presenza di elastina, collagene e proteoglicani, agglomerati in placche amorfe (*sheath-derived plaques*) in quantità maggiore rispetto a occhi coevi senza glaucoma.

Trovare tali depositi in occhi non trattati farmacologicamente fa supporre che non si tratti di artefatti iatrogeni. Il concorso di diversi fattori, come l'omeostasi della matrice extracellulare, la modifica dell'actina del citoscheletro trabecolare, l'attivazione delle cellule del trabecolato iuxtacanicolare e delle cellule nelle pareti interne del canale di Schlemm, oltre la possibile variazione del numero/dimensioni dei pori del trabecolato, possono insieme sommarsi, e determinare, in percentuale differente, la quantità/qualità del deflusso dell'acqueo. La presenza delle placche amorfe apporta nuove variabili al deflusso, da stabilire ancora pienamente. Douglas Rhee et al. hanno scoperto l'esistenza nelle maglie del trabecolato di una nuova sostanza, una proteina ricca in cisteina, denominata SPARC Secreted Protein Acidic and Rich in Cysteina.

Anch'essa sembra possa avere un'importante funzione nella regolazione della IOP e nella patogenesi del POAG [26]. La speranza della ricerca è di verificare come la SPARC e gli altri composti possano influenzare l'aumento della IOP, e modificare il deflusso finale dell'acqueo. Numerose evidenze sperimentali in occhi sani hanno accertato, infatti, il coinvolgimento dell'omeostasi della matrice extracellulare come determinante nel POAG, con incremento/rallentamento del suo turnover, geneticamente determinato, riscontrabile nei

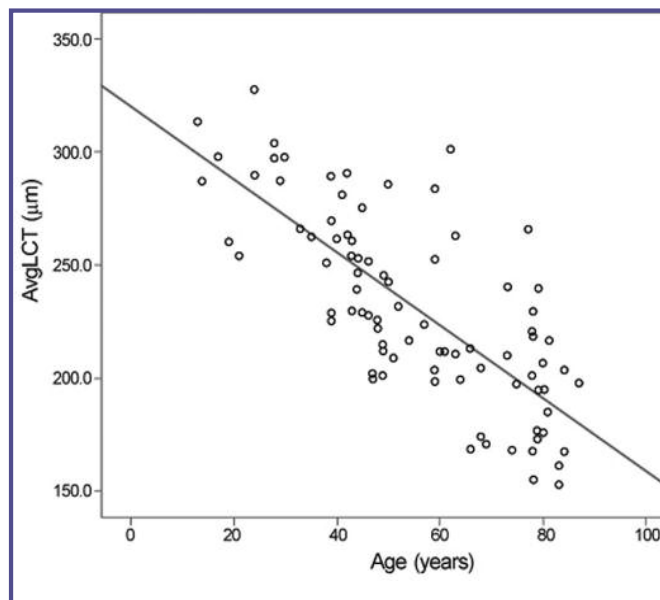


Fig. 8 - Rapporto tra thickness della LC in μm e l'età - (Dong Won Paik et al.)

cambiamenti delle terminazioni cromosomiche coinvolte (*telomeri*). Integrare tutti i dati che le ricerche stanno portando alla luce, per una piena comprensione fisiopatologica dell'ipertono oculare, sarà impegno gravoso per la ricerca, di non facile risoluzione, almeno nel breve termine.

Lamina Cribrosa Imaging

Uma J. Damle et al. in un recente lavoro apparso su ARVO 2013 hanno dimostrato che la LC con l'aumento dell'età, in condizioni normali, non cambia posizione nel canale sclerale. I suoi spostamenti (*depths*) sono sempre associati a processi patologici, segnatamente nel follow-up del POAG. Usando EDI-OCT (*reference plane Bruch's membrane edges, Bruch's Membrane Opening BMO*) gli autori hanno studiato 86 soggetti divisi in tre gruppi: un primo gruppo di 20-39 anni, un secondo di 40-59 anni e un terzo di 60-79 anni. La depressione della LC “*LC depths*” nei tre gruppi era simile; il valore medio della LC depths era rispettivamente di 360 ± 72 (range, 239 to 530) μm , 369 ± 76 (range, 274 to 524) μm e 354 ± 72 (range, 237 to 499) μm ($p=0.78$). Da questi dati consegue una limitata influenza dell'età come fattore di rischio nel POAG nella biomeccanica della LC (Fig. 7) [27]. A supporto di questi studi, Amitabha S. Bhakta et al. hanno trovato differenze non statisticamente significative nei parametri anatomici dell'ONH tra un gruppo di giovani (20/30 anni) e meno giovani (≥ 50 anni) in buona salute. In particolare, non c'erano differenze nella lunghezza media della MRW Mean minimum Rim Width (317.6 ± 50.0 mm vs 289.8 ± 43.0 mm, $P=.08$), non c'era differenza nel PTV Prelaminar

Tissue Volume ($1.04 \pm 0.16 \text{ mm}^3$ vs $0.95 \pm 0.16, \text{ mm}^3$ $P=.16$), così come nella ALCS Anterior Lamina Cribrosa Surface, tra il gruppo dei più giovani ($363.9 \pm 78.4 \mu\text{m}$) e quello dei più anziani ($352.7 \pm 75.71 \mu\text{m}$) ($P=.96$). L'area media dei pori della LC era in pratica sovrapponibile tra i due gruppi (young = $2055 \pm 561 \mu\text{m}^2$, older = $2292 \pm 744 \mu\text{m}^2$). Anche questa ricerca fa emergere come l'età sia poco rilevante come fattore di rischio nel POAG nei confronti dei parametri strutturali dell'ONH; l'aumento della IOP si conferma il maggior fattore di rischio [28].

Dong Won Paik et al. hanno dimostrato nell'uomo il ruolo non secondario dello spessore della LC per il POAG. Al crescere dell'età lo spessore della LC decresce e tale diminuzione costituirebbe un fattore di rischio per danni da IOP no-target, utile anche nella prognosi a lungo tempo [29] (Fig. 8). Questi dati finalmente esaltano il ruolo strutturale e biomeccanico delle pareti, profondità e volume dell'escavazione per la papilla ottica, e del volume e del *CTVF Connective Tissue Volume Fraction*, differenziale volumetrico connettivo/vuoto, per la LC [30].

Lo studio della LC resta comunque difficoltoso, ancora limitato con gli attuali Spectral Domain, nonostante la modalità EDI; molta altra strada deve essere percorsa nello studio complessivo di tutte le variabili biomeccaniche della LC. A simili conclusioni sono arrivati Nicholas G. Strouthidis et al. che hanno paragonato HD-OCT Cirrus Zeiss e SD-OCT Spectralis Heidelberg, con e senza modalità EDI, con DR1 OCT Topcon, unico SS-OCT per ora in commercio per il segmento posteriore (Topcon Deep Range Imaging DRI, OCT-1 Atlantis 3D SS OCT, Topcon Medical Systems, Oakland, N.J.); il Casia SS-1000 è l'unico SS-OCT sul mercato dedicato al segmento anteriore (Tomey, Nagoya, Japan).

L'AO è stata utilizzata dagli autori in tutti i device per migliorare l'attenuazione della luce e la visibilità della LC. La combinazione di AO e OCT risale a oltre un decennio. L'unione di queste due tecnologie Hi-Tech sta subendo importanti accelerazioni al fine di migliorare la risoluzione laterale e quella in profondità, con possibili definizioni di $3 \times 3 \times 3 \mu\text{m}^3$ e grande velocità d'esecuzione [31]. Gli autori riferiscono che l'uso di AO, più che la modalità EDI, migliora, in modo decisivo, la visibilità della LC e delle sue inserzioni. La faccia posteriore della LC rimane per ora non visibile completamente, con scarse possibilità di stabilire in modo standardizzato il suo intero spessore. DR1 OCT con AO si è comunque dimostrato il migliore tra i device utilizzati per lo studio della LC [32].

La tomografica Swept Source con lunghezza d'onda a 1040

nm permette, infatti, un'Imaging Depth che si sposta da 2,3mm/2300 μm a 2,6mm/2600 μm . La maggiore imaging in profondità potrebbe permettere una visione completa della LC su entrambe le facce, l'interna verso gli assoni e l'esterna verso il liquido cefalorachidiano. La profondità media della LC nel canale sclerale, in soggetti sani senza difetti rifrattivi importanti è, infatti, di 300/350 μm ; a questa profondità si deve sommare lo spessore medio della LC, 300/350 μm . Gli attuali Spectral OCT, con un'Imaging Depth di 2,3mm/2300 μm , potrebbero, quindi, arrivare ad offrire una visione soddisfacente della LC. La risoluzione finale di un device nel tessuto da esaminare non è, però, soltanto Imaging Depth!

Ultimate goal e considerazioni finali

L'elaborazione di un innovativo algoritmo denominato SSADA Split-Spectrum Amplitude Decorrelation Angiography elaborato da Optovue, permette agli SD-OCT, per diminuzione del noise, la visualizzazione della vascolarizzazione della corio-retina e dell'ONH in vivo, senza bisogno di alcun mezzo di contrasto [33].

Quest'algoritmo troverà la massima applicazione negli SS-OCT; Optovue comunque sta dotando con SSADA il suo SD-OCT RTVue Avanti, ultimo tomografo nato di questa casa. Le immagini dell'angiografia OCT senza contrasto sono tutte ancora da studiare e assimilare, specie per l'ONH. La possibilità di avere immagini indirette della vascolarizzazione della retina e dell'ONH senza contrasto, avrà vantaggi e ricadute diagnostiche in un prossimo futuro, ancora tutte da verificare, ma sicuramente positive.

Il filone della patogenesi vascolare del POAG non è stato del resto mai abbandonato. Grande stimolo in questa direzione si è avuto con gli studi e ricerche sviluppate in Italia nel Reparto di Fisiofarmacologia Oculare istituito da G.B. Bietti nella Clinica Oculistica di Roma La Sapienza nel 1966, magistralmente diretto da Michele Virno e Maria Josè Pecori Giraldi, fonte scientifica delle più impegnate nella definizione farmacocinetica dei farmaci ipotensivi oculari, a cominciare dai betabloccanti. Gli accorgimenti tecnologici discussi miglioreranno sicuramente ed enormemente la capacità finale di risoluzione degli SD-OCT, e potranno dare risposte più esaurienti anche all'ipotesi vascolare del POAG, sempre attuale.

La compensazione delle aberrazioni ottiche che le AO, come discusso, consentono, determina una migliore risoluzione finale per riduzione del rumore di fondo, amplificato particolarmente nell'Imaging Depth, 3D ed En-face, con dettagli risolutivi decisivi nell'analisi della superficie posteriore della LC e dei suoi bordi. Gli SD-

OCT in un prossimo futuro, a mio parere, saranno sempre più integrati con AO. Una probabile lievitazione dei costi finali è inevitabile e scontata (si stima in 15.000\$ il costo aggiuntivo per avere AO sui device); ogni ditta si sta muovendo verso questi nuove possibilità Hi-Tech. La Zeiss, che ha iniziato l'era degli OCT, ha in avanzato studio un SS-OCT con promettenti alte performance, sul mercato prossimamente.

La necessità degli Spectral di interfacciarsi con le AO o di ricorrere ad algoritmi come SSADA, evidenzia da un lato la duttilità di questa tecnologia ma, anche, il suo limite di sviluppo, ormai al massimo delle poten-

zialità diagnostico-risolutive. I tempi tecnici necessari per una piena maturazione e cooperazione a tutto tondo del mondo Hi-Tech, credo non saranno lunghi. Interessi economici di mercato faranno la loro parte nell'abbreviare ogni possibile connubio tecnologico. Un affascinante scenario, scrutabile all'orizzonte, ancora una volta rivoluzionerà le nostre conoscenze.

La LC avrà sicuramente ancor di più un ruolo determinante nell'imaging tomografica del POAG, offrendoci migliori possibilità diagnostiche per iniziare più precoci ed efficaci terapie. ■

BIBLIOGRAFIA

- 1) Fuchs E. Lamina Cribrosa. Graefe Arch. f. Ophthal, Vol. XCI, p. 435, 1916.
- 2) Wilczek M. The lamina cribrosa and its nature. Br J Ophthalmol. 1947; 31:551-565.
- 3) Quigley H, Anderson DR. The dynamics and location of axonal transport blockade by acute intraocular pressure elevation in primate optic nerve. Invest Ophthalmol. 1976; 15: 606-616.
- 4) Minckler DS, Bunt AH, Johanson GW. Orthograde and retrograde axoplasmic transport during acute ocular hypertension in the monkey. Invest Ophthalmol Vis Sci. 1977; 16: 426-441.
- 5) Quigley HA, Addicks EM. Regional differences in the structure of the lamina cribrosa and their relation to glaucomatous optic nerve damage. Arch Ophthalmol. 1981; 99: 137-143.
- 6) Quigley HA, Addicks EM, Green WR, Maumenee AE. Optic nerve damage in human glaucoma. II. The site of injury and susceptibility to damage. Arch Ophthalmol. 1981; 99: 635-649.1.
- 7) Yang H, Williams G, Downs JC, et al. Posterior (outward) migration of the lamina cribrosa and early cupping in monkey experimental glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011; 52: 7109-7121.
- 8) Yan DB, Coloma FM, Methetairut A, Trope GE, Heathcote JG, Ethier CR. Deformation of the lamina cribrosa by elevated intraocular pressure. Br J Ophthalmol. 1994; 78: 643-648.
- 9) Rafael L. Furlanetto, Sung Chul Park, Uma J. Damle, Sandra Fernando Sieminski, Yungtai Kung, Nora Siegal, Jeffrey M. Liebmann, Robert Ritch. Posterior Displacement of the Lamina Cribrosa in Glaucoma: In Vivo Inter-Individual and Inter-Eye Comparisons. IOVS Papers in Press. Published on June 18, 2013 as Manuscript iovs.12-11530.
- 10) Hongli Yang, Galen Williams, J. Crawford Downs, Ian A. Sigal, Michael D. Roberts, Hilary Thompson, Claude F. Burgoyne. Posterior (Outward) Migration of the Lamina Cribrosa and Early Cupping in Monkey Experimental Glaucoma. Investigative Ophthalmology & Visual Science, September 2011, Vol. 52, No. 10.
- 11) Roberts MD, Sigal IA, Liang Y, Burgoyne CF, Downs JC. Changes in the biomechanical response of the optic nerve head in early experimental glaucoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010; 51: 5675-5684.
- 12) Reis AS, O'Leary N, Stanfield MJ, Shuba LM, Nicoleta MT, Chauhan BC. Laminal displacement and prelaminar tissue thickness change after glaucoma surgery imaged with optical coherence tomography. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2012; 53: 5819-5826.
- 13) C K S Leung, J Woo, M K Tsang, K K Tse. Structural and functional recovery in juvenile open angle glaucoma after trabeculectomy. Eye (Lond). 2006 Jan; 20(1):132-4.
- 14) C Barrancos, G Rebolleda, N Oblanca, C Cabarga, FJ Muñoz-Negrete. Changes in lamina cribrosa and prelaminar tissue after deep sclerectomy. Eye (2014) 28, 58-65 2014.
- 15) Elkington AR, Inman CB, Steart PV, Weller RO. The structure of the lamina cribrosa of the human eye: an immunocytochemical and electron microscopical study. Eye(Lond).1990; 4 (Pt 1):42-57.
- 16) Crawford Downs J, Roberts MD, Sigal IA. Glaucomatous cupping of the lamina cribrosa: a review of the evidence for active progressive remodeling as a mechanism. Exp Eye Res. 2011 Aug;93(2):133-40. doi: 10.1016/j.exer.2010.08.004. Epub 2010 Aug 11.
- 17) Rafael Grytz, Ian A. Sigal, Jeffrey W. Ruberti, Günther Meschke, J. Crawford Downs. Lamina Cribrosa Thickening in Early Glaucoma Predicted by a Microstructure Motivated Growth and Remodeling Approach. Mech Mater. 2012 January 1; 44: 99-109. doi:10.1016/j.mechmat. 2011.07.004.
- 18) Tae-Woo Kim, Eun Ji Lee and Robert N. Weinreb. Reversal of lamina cribrosa displacement after trabeculectomy. International Glaucoma Review (Meeting Reports (IGR 13-4 April, 2012).

BIBLIOGRAFIA

- 19) Saman Kiumehr, Sung Chul Park, Syril Dorairaj, Christopher C. Teng, Celso Tello, Jeffrey M. Liebmann, Robert Ritch. In Vivo Evaluation of Focal Lamina Cribrosa Defects in Glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 2012; 130(5):552-559. doi:10.1001/archophthalmol.2011.1309.
- 20) Wenbin Huang, Qian Fan, Wei Wang, Minwen Zhou, Alan M. Laties, Xiulan Zhang. Collagen: A potential factor involved in the pathogenesis of glaucoma. *Med Sci Monit Basic Res*, 2013; 19: 237-240, DOI: 10.12659/MSMBR.889061.
- 21) Last JA, Pan T, Ding Y et al. Elastic modulus determination of normal and glaucomatous human trabecular meshwork. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011; 52: 2147-52.
- 22) Fuchshofer R, Tamm ER. Modulation of extracellular matrix turnover in the trabecular meshwork. *Exp Eye Res*, 2009; 88: 683-88.
- 23) Aihara M, Lindsey JD, Weinreb RN. Ocular hypertension in mice with a targeted type I collagen mutation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003; 44: 1581-85.
- 24) Bill A. Editorial: the drainage of aqueous humor. *Invest Ophthalmol*. 1975;14(1):1-3.
- 25) Seiler T, Wollensak J. The resistance of the trabecular meshwork to aqueous humor outflow. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1985;223(2):88-91.
- 26) By Ayan Chatterjee, Dong-Jin Oh, Min Hyung Kang, Ramez Haddadin, Guadalupe Villarreal, Marc Töteberg-Harms, Swarup S. Swaminathan, Douglas J. Rhee. The Role of SPARC in Trabecular Meshwork Extracellular Matrix Turnover and IOP Regulation. *Glaucoma Today* september/october 2012.
- 27) Uma J. Damle, Sung Chul Park, Rafael L. Furlanetto, Nora Siegal, Christopher C. Teng, Jeffrey M. Liebmann, Robert Ritch. Lamina Cribrosa Position and Age. ARVO 2013 Annual Meeting Abstracts by Scientific Section/Group – Glaucoma.
- 28) Amitabha S. Bhakta, Nripun Sedar, Danica Marrelli, Hope M. Queener, Jason Porter. In vivo examination of lamina cribrosa microarchitecture and optic nerve head morphology in normal human eyes with age. ARVO 2014 Annual Meeting Abstracts.
- 29) Dong Won Paik, Joo Hwa Lee, Jae Suk Kim. Age-Related Changes in the Thickness of the Lamina Cribrosa Measured by Spectral Domain OCT. *J Korean Ophthalmol Soc*. 2013 Aug;54(8):1261-1268. Korean.
- 30) Roberts MD, Liang Y, Sigal IA, Grimm J, Reynaud J, Bellezza A, Burgoyne CF, Downs JC. Correlation between local stress and strain and lamina cribrosa connective tissue volume fraction in normal monkey eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010 Jan;51(1):295-307.
- 31) D. T. Miller, O. P. Kocaoglu, Q. Wang, S. Lee. Adaptive optics and the eye (super resolution OCT). *Eye* (2011) 25, 321-330; doi:10.1038/eye.2011.1.
- 32) Nicholas G. Strouthidis, San chalika Acharyya, Tin A. Tun, Rahat Husain, Benjamin A. Haaland, Wei Xin, Jean M. Mari, Shamira Perera, Tin Aung, Michael J. Girard. Visibility of the Lamina Cribrosa Using OCT: A Comparison of Devices and Techniques. ARVO 2014 Annual Meeting Abstracts.
- 33) Yali Jia, Eric Wei, Xiaogang Wang, Xinbo Zhang, John C. Morrison, Mansi Parikh, Lori H. Lombardi, Devin M. Gattey, Rebecca L. Armour, Beth Edmunds, Martin F. Kraus, James G. Fujimoto, David Huang. Optical Coherence Tomography Angiography of Optic Disc Perfusion in Glaucoma. *Ophthalmology* 2014 March 11.