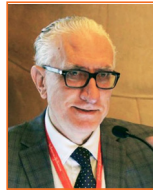


Interpretazioni tomografiche della retina fotorecettoriale e valore funzionale della membrana limitante esterna



Amedeo Lucente

Abstract: L'articolo muove dalla constatazione che la ricerca di nuovi biomarkers retinici trova sempre più consenso scientifico e soddisfacenti risposdenze nella pratica tomografica. Questo capitolo completa, per quel che è possibile e nei limiti che gli aggiornamenti continui permettono, la linea degli altri argomenti già pubblicati su questa Rivista circa l'importanza di reperire segnali tomografici significativi per correlare gli outcomes visivi alle più frequenti patologie retiniche del polo posteriore. Si indaga questa volta la retina fotorecettoriale, con particolare attenzione la membrana limitante esterna, la barriera emato-retinica interna ed una esterna, con uno sguardo sempre attento ai dati istologici, e ai rilievi tomografici e clinici che la letteratura più recente ci offre, non senza enfasi e anche, spesso, con una ridondanza che potrebbe indurre dubbi e incertezze interpretative.

Keywords: AJ Adherens Junctions, BBB Blood-Brain Barrier, BRB Blood-Retinal Barrier, COST Cone Outer Segment Tips, CSC Central Serous Chorioretinopathy, DME diabetic macula edema, LM External Limiting Membrane, EZ Ellipsoid Zone, IN•OCT International Nomenclature for Optical Coherence Tomography, IS-OS Inner Segment-Outer Segment, MH Macular Hole, OLM Outer Limiting Membrane, OSIZ Outer Segment Interdigitation Zone, RD Retinal Detachment, ROST Rod Outer Segment Tips, RPE Retinal Pigment Epithelium, TJ Tight Junctions, ZO Zonula Occludens.

Introduzione

La membrana limitante esterna OLM Outer Limiting Membrane (MLE Membrane Limiting External, ELM External Limiting Membrane) non è una vera e propria membrana istologicamente determinata.

È situata alla base dei fotorecettori come una struttura network-like, formata dal complesso giunzionale tra

coni e bastoncelli e cellule del Müller. Nello studio e ricerca dei più significativi biomarkers retinici in oftalmologia, lo spessore retinico, la membrana limitante interna e quella esterna sono stati interpretati come importanti reperi strutturali, evidenziabili all'imaging tomografico, sicuramente influenti, di crescente importanza funzionale [1].

L'utilità di una ricerca sulle caratteristiche cellulari retiniche in live studiando le bande tomografiche ad esse correlate, è un nuovo aspetto, una nuova strada che la tomografia ottica e l'angiotomografia oggi permettono, un incipit di assoluta utilità, un completamento diagnostico, un aiuto efficace ed innovativo per una più corretta diagnosi e mirata terapia nella maggior parte delle patologie corioretiniche. In particolare, le due membrane retiniche di pertinenza e origine gliare, apparentemente non significative dal punto di vista funzionale, risultano, in recenti studi determinanti e sensibili biomarkers per monitorare la maggior parte delle patologie al polo posteriore [1].

La OLM è stata rivalutata e considerata già da tempo come estremamente importante per il mantenimento strutturale e funzionale della retina.

Alla ricerca di efficaci segni retinici distintivi per una diagnosi sempre più precoce, emergenti risultati anatomici e visivi hanno dimostrato l'utilità della tomografia a coerenza ottica nel dominio spettrale SD-OCT, attraverso le sue rinnovate performance.

Dopo terapie farmacologiche o attività chirurgiche messe in atto in svariate patologie, tra tutte la chirurgia del foro maculare Macular Hole MH, l'utilizzo di questi device è ormai indispensabile, del tutto imprescindibile. Le migliorate risoluzioni tissutali di questa tecnologia hanno infatti permesso la visualizzazione delle microstrutture retiniche fino ad una risoluzione quasi cellulare, aprendo nuovi scenari diagnostici, e rendendo più razionali i percorsi terapeutici da perseguire. Questo capitolo si inserisce sulla scia degli altri pubblicati su questa Rivista riguardanti i biomarkers retinici e completa, per quanto è possibile, un iter diagnostico tomografico di crescente interesse scientifico.

Dati istologici

L'osservazione istologica che le proteine necessarie per le tight junctions, fondamentali per la costituzione delle cosiddette barriere ematoretiniche, si ritrovino in abbondanza nella OLM, avvalorava l'importanza funzionale di questa struttura [1,2].

Le tight junctions sono giunzioni serrate; con le zonulae occludentes e adherentes, presenti tra le singole cellule dell'epitelio pigmentato retinico, costituiscono la base anatomica della barriera ematoretinica esterna.

La loro particolare costituzione istologica non permette al flusso dei soluti presenti nei capillari fenestrati della coriocalpillare di diffondere liberamente verso la retina. Tight junctions sono presenti anche tra le cellule dell'endotelio dei capillari intraretinici. Al contrario di quelli presenti in coriocalpillare, i capillari presenti nel contesto della retina non presentano fenestrature. La

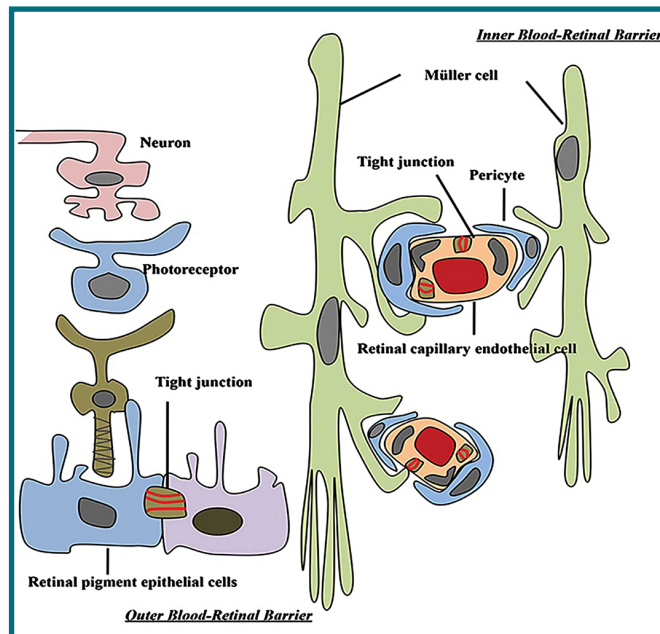


Fig. 1 - Unità funzionale vascolare retinica con tight junctions tra le cellule endoteliali presenti nella barriera emato-retinica interna ed esterna. (by Xin Che et al.)

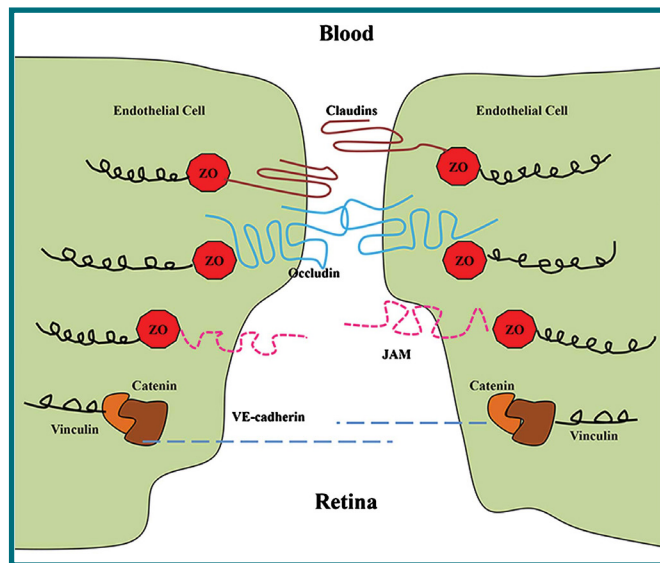


Fig. 2 - Molecole che costituiscono le tight e adherens junctions. Le proteine presenti nelle tight junctions sono ZO, occludine, claudine e JAMs, quelle presenti nelle adherens junctions catenine e vinculine. JAMs, junctional adhesion molecules; ZO, zonula occludens. (by Xin Che et al.)

rete dei capillari intraretinici funzionalmente formano una seconda barriera ematoretinica interna, altrettanto impermeabile e a tenuta quanto quella esterna (Fig. 1, Fig. 2).

La barriera emato-retinica BRB Blood-Retinal Barrier, considerata nel suo complesso, è pertanto formata da

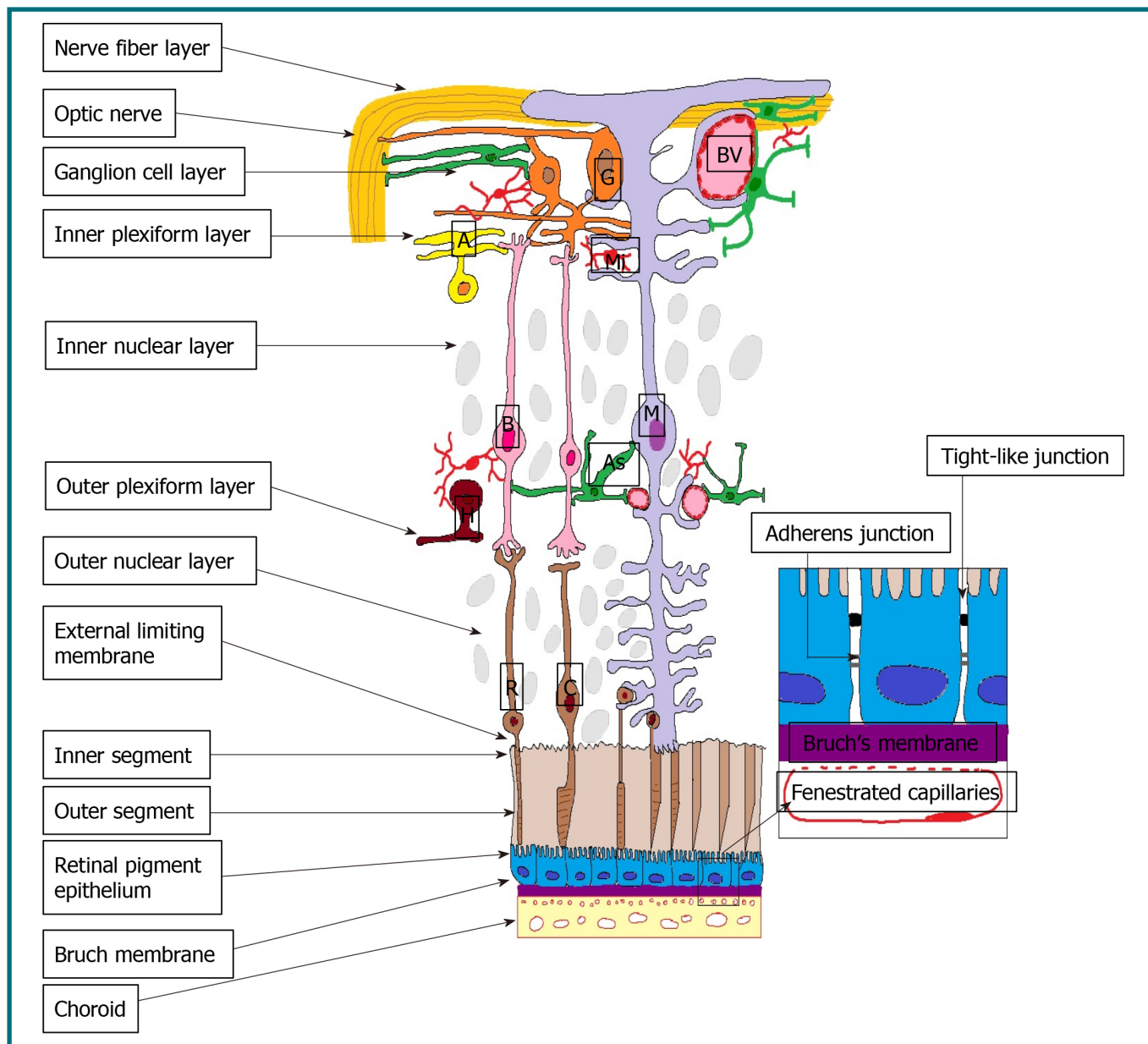


Fig. 3 - Barriera ematoretinica esterna.

Didascalia: Outer blood-retina barrier. M: Müller cells; A: Amacrine cells; G: Ganglion cells; BV: Blood vessels; As: Astrocyte; B: Bipolar cells; R: Rods; C: Cones; H: Horizontal cells; Mi: Microglia; ON: Optic nerve; NFL: Nerve fibre layer; GCL: Ganglion cell layer; IPL: Inner plexiform layer; INL: Inner nuclear layer; OPL: Outer plexiform layer; ONL: Outer nuclear layer; ELM: External limiting membrane; IS: Inner segment photoreceptors; OS: Outer segment photoreceptors; RPE: Retinal pigment epithelium; BM: Bruch's Membrane; Ch: Choroid.
(by Țălu Ș, Nicoara SD).

due componenti, una interna ed una esterna (inner and outer components, inner BRB iBRB e outer BRB oBRB) [1-4]. L'elemento comune delle due barriere ematoretiniche è sempre l'endotelio, del tutto simile a quello presente nell'encefalo [5,6].

Complessivamente ci sono due zone nel bulbo oculare di scambio con l'esterno che giocano un ruolo fondamentale nella conservazione e mantenimento dell'ambiente intrabulbare per una ottimale funzione visiva: il sistema-barriera emato-acquoso nel segmento anteriore, e il sistema emato-retinico, interno ed esterno, nel

segmento posteriore.

La BRB ha la stessa funzione di quella emato-encefalica BBB Blood-Brain Barrier [7].

Le componenti istologiche comuni alla costituzione di una barriera a tenuta sono le tight junctions (zonulae occludentes) che si stabiliscono tra cellule vicine, endoteliali o epiteliali.

Le cellule endoteliali retiniche, strettamente congiunte le une alle altre, poggiano su una lamina basale ricoperta dai processi citoplasmatici degli astrociti e delle cellule del Müller, formando strutturalmente e funzio-

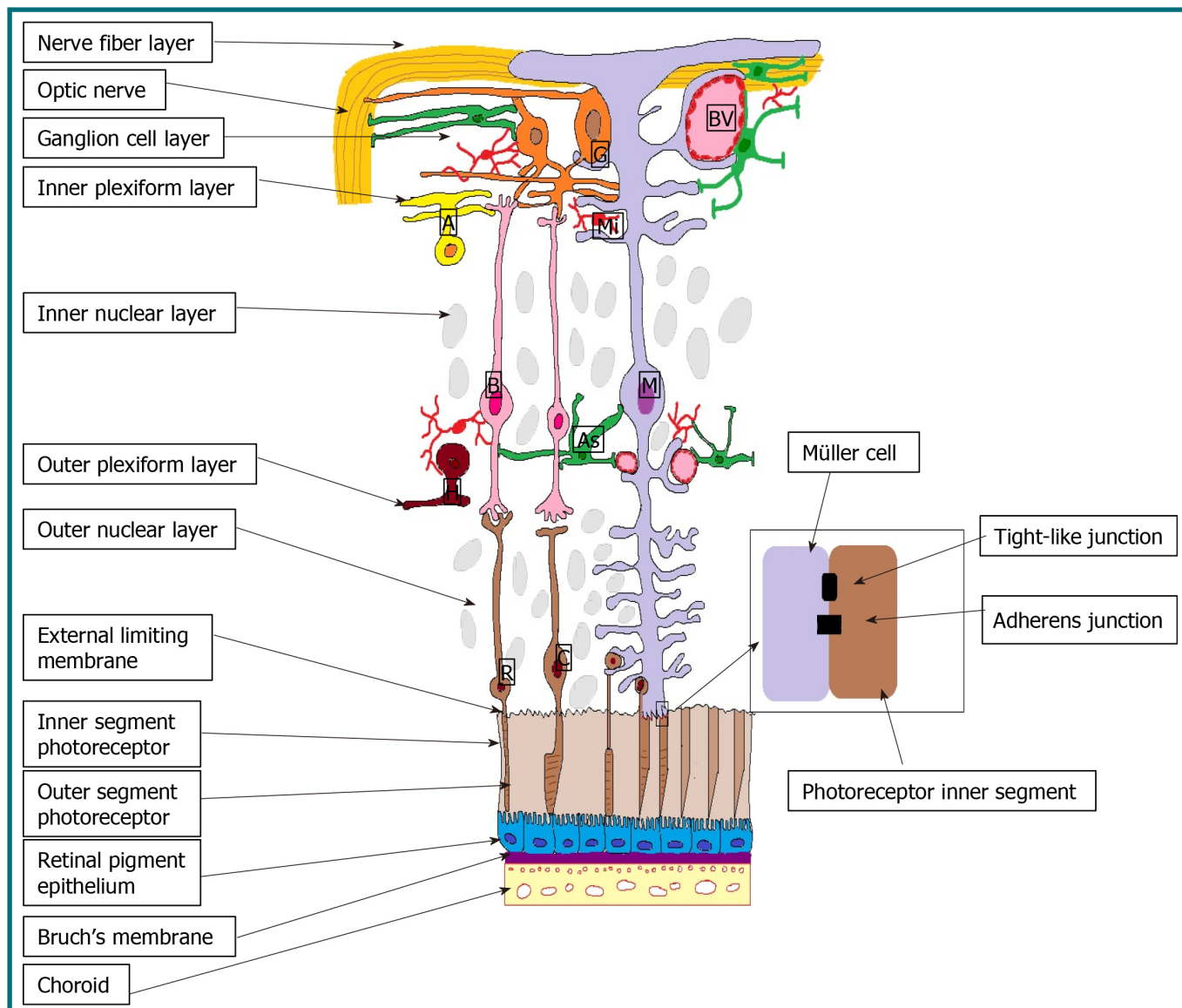


Fig. 4 - Membrana Limitante Esterna.

Didascalia: M: Müller cells; A: Amacrine cells; G: Ganglion cells; BV: Blood vessels; As: Astrocyte; B: Bipolar cells; R: Rods; C: Cones; H: Horizontal cells; Mi: Microglia; ON: Optic nerve; NFL: Nerve fibre layer; GCL: Ganglion cell layer; IPL: Inner plexiform layer; INL: Inner nuclear layer; OPL: Outer plexiform layer; ONL: Outer nuclear layer; ELM: External limiting membrane; IS: Inner segment photoreceptors; OS: Outer segment photoreceptors; RPE: Retinal pigment epithelium; BM: Bruch's Membrane; Ch: Choroid. (by Țălu Ș, Nicoara SD).

Articolo: Malfunction of outer retinal barrier and choroid in the occurrence and progression of diabetic macular edema. World J Diabetes 2021; 12(4): 437-452 [PMID: 33889289 DOI: 10.4239/wjcd.v12.i4.437]

nalmente un unico "epitelio" [7].

Non estranei a questa struttura sono i periciti [8] e i loro prolungamenti di forma stellata immersi nella lamina basale, in stretto contatto con le cellule endoteliali, senza tuttavia formare uno strato continuo.

I periciti non contribuiscono direttamente alla funzionalità della iBRB. Come sostengono *Andrea Trost et al.* in una loro Review del 2019, la disposizione perivascolare di queste cellule provviste di proteine contrattili, suggerisce una loro partecipazione nella regolazione neurovascolare del flusso sanguigno capillare retinico (Fig. 3, Fig. 4) [8].

Grazie alla capacità di differenziarsi in vari tipi di cellule in vitro, i periciti sono considerati cellule utili per la riparazione dei tessuti, apprezzati e utilizzati con interesse da parte della medicina rigenerativa. Una disfunzione o la loro perdita è associata a molte alterazioni del sistema nervoso centrale, inclusa la retinopatia diabetica (Fig. pericita) [8].

Astrociti, cellule del Müller e periciti influenzano le cellule endoteliali intraretiniche e la funzione della iBRB. Sembrano inoltre regolare e modulare la trasmissione dei circuiti neuronali, intervenendo nel microambiente intercellulare retinico [7,8]. Come riferito, anche la

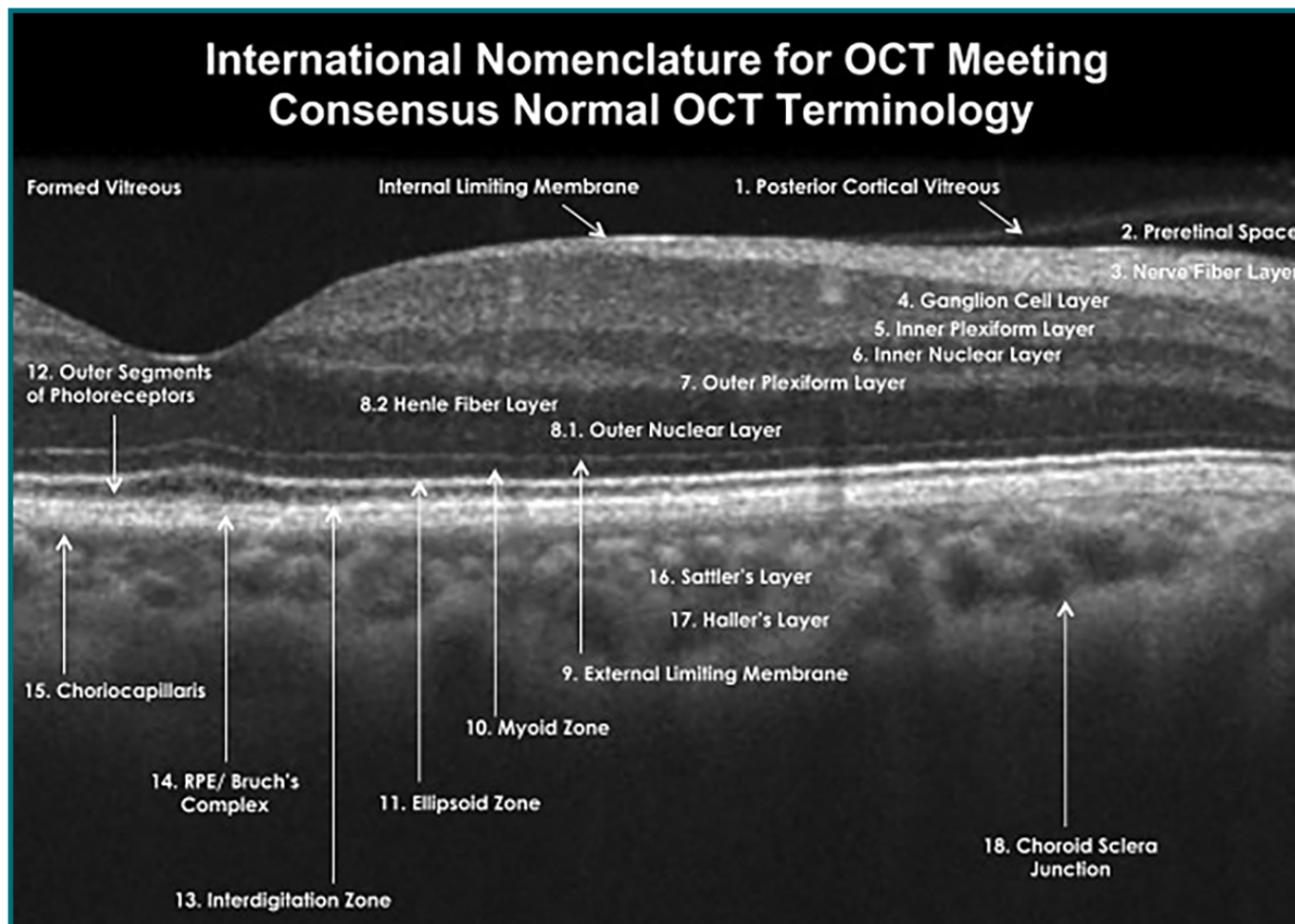


Fig. 5 - Heidelberg Consensus da Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence Tomography The INOCT Consensus

componente esterna oBRB trova la base istologica nelle tight junctions (zonulae occludentes) tra le singole cellule RPE Retinal Pigment Epithelium [9]. Le cellule RPE, disposte in un singolo tappeto monostratificato di circa 5 milioni di unità cellulari, prevalentemente esagonali al polo posteriore con un diametro medio di 16 micron, aumentano di estensione in area equatoriale, fino a 60 micron in periferia [10].

Consensus IN•OCT 2014

La tomografia a coerenza ottica OCT ha fornito indici retinici di rilevante importanza. Tra tutti la retina esterna ha subito mostrato, dalle prime b-scan, una complessità notevole, e ha dato luogo a varie interpretazioni sempre più dettagliate nel tempo.

Il primo compito è stato correlare l'imaging rilevato dal tomografo ai dati istologici, cercare una correlazione plausibile tra l'architettura istologica retinica-coroideale e il dato tomografico sempre più performante con l'avanzare dello sviluppo dei device [3].

Drexler *et al.*, già nel 2001, si posero il problema di affrontare tale correlazione non del tutto scontata. Nel

loro interessante lavoro posero attenzione sul rapporto tra parte interna ed esterna dei fotorecettori, zona retinica in seguito etichettata come giunzione IS/OS [4]. Precisarono che non era una membrana istologica; il dato tomografico era dovuto all'allineamento dei complessi giunzionali tra cellule del Müller e fotorecettori. Nella loro pubblicazione su Nature Medicine questi autori riportano la visualizzazione di solo tre bande riflettenti che denominarono Segmenti Esterni dei fotorecettori, RPE, e Coriicapillare [4].

Gloesman M., Anger EM. *et al.*, sull'onda della ricerca e della discussione suscitata dall'imaging tomografico retinico, hanno eseguito studi istologici e tomografici di correlazione utilizzando rispettivamente maiali e scimmie [11,12].

Le strutture altamente riflettenti nella regione della retina esterna sono stati determinati e localizzati con i segmenti interni ed esterni dei fotorecettori oltre che con RPE.

Il Consensus IN•OCT International Nomenclature for Optical Coherence Tomography di Stauerghi *et al.* del 2014 ha stabilito 18 strati utilizzando due de-

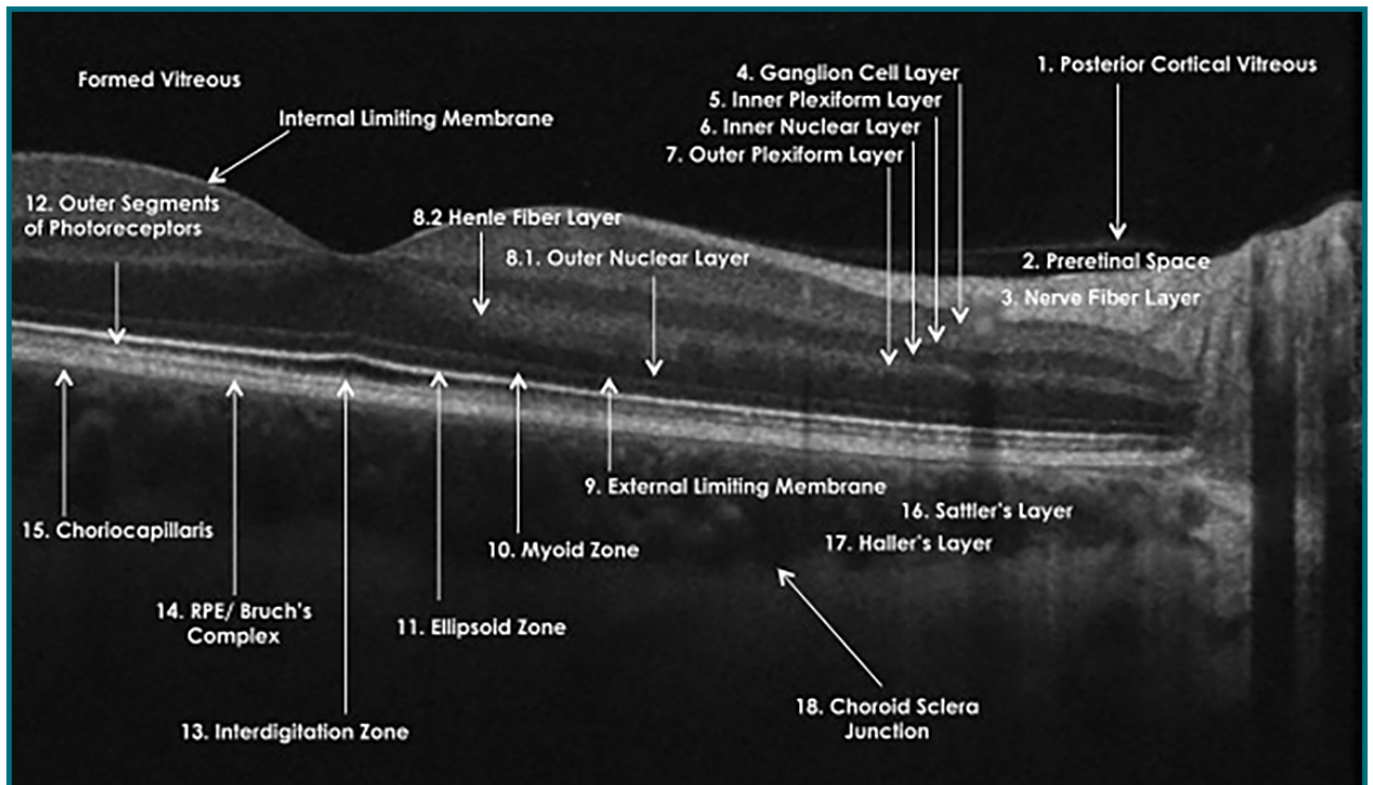


Fig. 6 - Zeiss Consensus da Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence Tomography The INOCT Consensus

vice, Spectralis HRA+OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany) e Cirrus HD-OCT (Zeiss Meditec Inc, Dublin, CA) (Fig. 5, Fig. 6) [16].

- 1 Hyperreflective **Posterior cortical vitreous**
- 2 Hyporefective **Pre-retinal space**
- 3 Hyperreflective **Nerve fiber layer**
- 4 Hyporefective **Ganglion cell layer**
- 5 Hyperreflective **Inner plexiform layer**
- 6 Hyporefective **Inner nuclear layer**
- 7 Hyperreflective **Outer plexiform layer**
- 8 Hyporefective **band Inner half: Henle's nerve fiber layer; outer half: outer nuclear layer**
- 9 Hyperreflective **External limiting membrane**
- 10 Hyporefective **Myoid zone of the photoreceptors**
- 11 Hyperreflective **Ellipsoid zone of the photoreceptors**
- 12 Hyporefective **Outer segments of the photoreceptors**
- 13 Hyperreflective **Cone interdigitation with RPE**
- 14 Hyperreflective **band RPE/Bruch's membrane complex**. On occasion this can be separated into more than 1 band
- 15 Thin layer of moderate reflectivity in inner choroid **Choriocapillaris**
- 16 Thick layer of round or ovalshaped hyperreflective profiles with hyporefective cores in mid-choroid **Sattler's layer**

- 17 Thick layer of oval-shaped hyperreflective profiles with hyporefective cores in outer choroid **Haller's layer**
- 18 Zone at the outer choroid with a marked change in texture in which large circular or ovoid profiles abut a homogenous region of variable reflectivity **Choroidal-scleral juncture**.

Retina esterna: interpretazioni tomografiche

Come accennato esiste un accordo consolidato sull'interpretazione tomografica delle strutture dall'interfaccia vitreoretinica fino alla OLM.

Il dominio spettrale OCT visualizza in questa zona quattro bande iperriflettenti retiniche esterne intervallate da tre aree lineari iporiflettenti.

La banda più interna è universalmente accettata e individuata come OLM; la zona iporiflettente appena più esterna è designata come zona mioide.

La seconda banda iperriflettente, più brillante della OLM, inizialmente ed erroneamente è stata accreditata alla giunzione tra il segmento interno ed esterno dei fotorecettori [13,14].

Nel 2011, *Spaide e Curcio*, allineando dati istologici dettagliati e disegni tomografici in scala degli strati retinici esterni, hanno portato prove convincenti per le quali la seconda banda potesse coincidere con i mitocondri nella zona ellissoide, Ellipsoid Zone EZ [15].

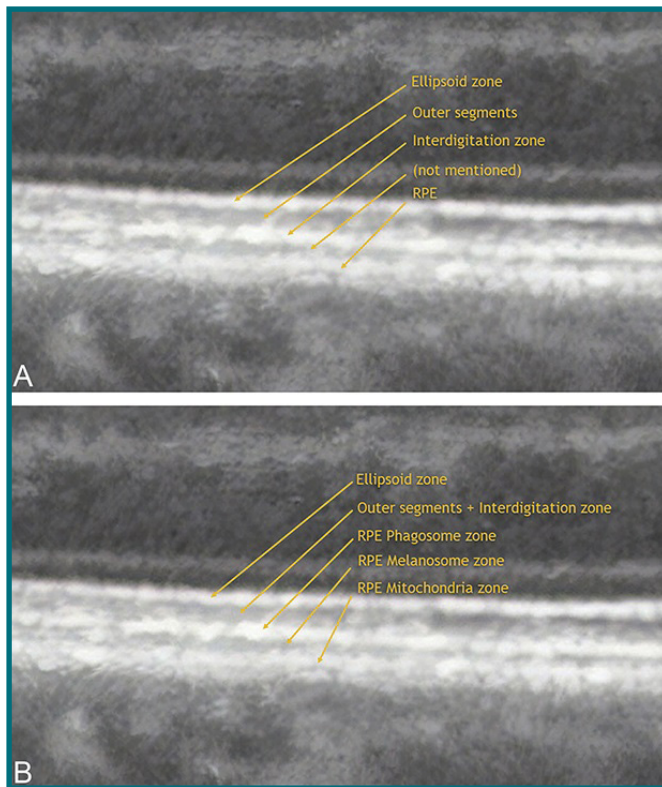


Fig. 7 - A. Bande retiniche esterne come descritte nel IN • OCT Consensus.
B. Bande retiniche descritte da Cuenca et al.

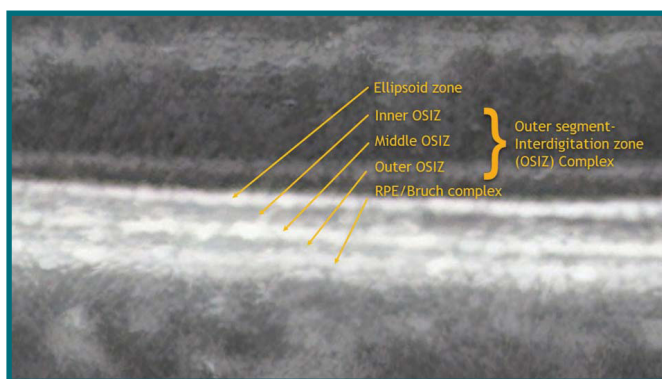


Fig. 8 - Proposta di Steven M. Bloom e Inder P. Singal per la denominazione della retina esterna.

Tale dato è stato in seguito confermato da altri autori e studi [17].

Sempre Spaide e Curcio identificarono la terza banda riflettente con la zona di interdigitazione tra la parte terminale del segmento esterno dei fotorecettori e i microvilli del RPE [17]. Infine la quarta banda iperriflettente è unanimemente interpretata come RPE. Tale schema ha portato alla classificazione 2014 IN•OCT Consensus (Fig. 7a) [16].

La disputa si è accesa sull'origine ed interpretazione della seconda e terza banda. La prima e la quarta banda, come riferito, nel tempo hanno mantenuto la loro

denominazione e consolidato il riscontro istologico.

Cuenca et al., tra gli altri autori, hanno contestato, con studi di immuno-istochimica, la comune interpretazione accreditata del Consensus [18]. I loro studi hanno rilevato corrispondenza della prima e seconda banda, confermate come OLM e EZ, ma offrivano una spiegazione alternativa per le bande 3 e 4 (Fig. 7b).

Questi ricercatori ritengono che i microvilli del RPE avvolgono completamente l'intero segmento esterno dei coni fino a livello dell'EZ [18].

Steven M. Bloom et al. offrono una rilettura dell'immagine tomografica, unificando i segmenti esterni e la zona di interdigitazione nella banda iporiflettente, ben visibile tra le bande 2 e 3. Inoltre propongono, nel loro interessante studio, che l'RPE sia in realtà una banda divisa in tre zone [19]:

- RPE Fagosoma zone
- RPE Melanosome zone
- RPE Mitochondria zone

Queste conclusioni sono state a loro volte contestate da Curcio et al. con una disputa senza fine, solo apparentemente accademica.

Steven M. Bloom et al., nel loro studio del 2021, hanno tratto le loro conclusioni partendo da alcuni casi di corioretinopatia sierosa centrale Central Serous Chorioretinopathy CSC, evidenziando discrepanze nelle varie interpretazioni proposte compreso il Consenso IN • OCT [18,19].

In definitiva la loro valutazione conferma la banda 1 come ELM, la banda iporiflettente immediatamente al di sotto come zona mioide e la banda 2 come EZ. La banda iporiflettente tra le bande 2 e 3 è stata da loro denominata 2-3 HYPO (Hyporeflective), mentre la banda iporiflettente tra la 3 e 4 come 3-4 HYPO (Fig. 8).

Questi autori propongono di raggruppare le tre bande al di sotto di EZ nel complesso OSIZ Outer Segment Interdigitation Zone (Fig. 8, Fig. 9).

Nella loro riorganizzazione classificativa rinominano lo strato 12, photoreceptor outer segments, e 13, interdigitation zone del Consensus IN•OCT rispettivamente come inner OSIZ e middle OSIZ. Infine denominano la zona iporiflettente tra la 3 e 4 come outer OSIZ, non individuata nel IN•OCT Consensus, e indicata come "not mentioned" [19].

Le bande iperriflettenti periferiche 2 a 4 e le zone iporiflettenti hanno spessori simili, tra 12 e 20 µm, in accordo con Spaide e Curcio; le zone ipo ed iperriflettenti della retina esterna hanno uno spessore medio di 15 µm [21,22].

Il complesso trilaminare, segmento-zona di interdigita-

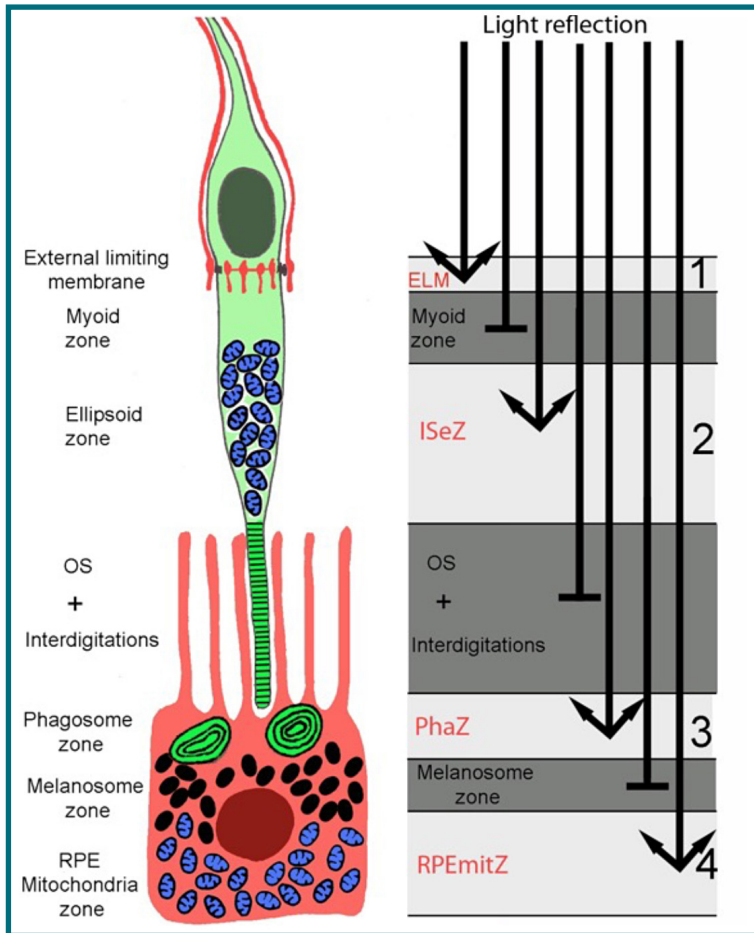


Fig. 9 - Disegno schematico della retina esterna. IS inner segment, ISeZ inner segment ellipsoid zone, OPL outer plexiform layer, OS outer segment, PhaZ phagosome zone, RPE etinal pigment epithelium, RPEmitZ retinal pigment epithelium mitochondria zone. (by Nicolas Cuenca et al. *Ophthalmology* VOLUME 125, ISSUE 3, P407-422, MARCH 01, 2018).

zione OSIZ, identificato e così denominato da Steven M. Bloom et al., dovrebbe pertanto avere uno spessore di 45 μm circa [19].

MLE performance

Le giunzioni nel RPE sono composte da TJ Tight Junctions, AJ Adherens Junctions e desmosomi.

TJ e AJ differiscono per la costituzione proteica, organizzazione spaziale e la permeabilità [19,20].

Le TJ sono localizzate nella parte apicale delle cellule del RPE, composte da una complessa unione di proteine eterogenee, come le occludine, le claudine e le JAM Junctional Adhesion Molecules. Inoltre, proteine intracellulari formano la Zonula Occludens ZO, di collegamento ad un citoscheletro di actina, che fornisce integrità strutturale alle cellule. Nella retina dei vertebrati AJ e desmosomi sono stati reperiti nella OLM. Le porzioni apicale delle cellule del Müller sono tra loro insieme connesse ai segmenti interni dei fotorec-

tori, concorrendo a formare la OLM. Sandeep Saxena et al. sottolineano come OLM ed EZ siano fondamentali nella comprensione funzionale dei danni in corso di edema maculare diabetico DME diabetic macula edema [23].

All'aumento di VEGF si associa una maggiore distruzione di queste due zone riscontrabile con SD-OCT; inoltre l'integrità della OLM risulta un requisito essenziale per la conservazione strutturale della zona EZ. Concludono riferendo che la terapia con Anti-VEGF porta al ristabilimento della barriera ematoretinica dovuta ad OLM e che il ripristino strutturale di OLM precede quello di EZ [22,23].

G Landa et al., in uno studio del 2012, affermano che la integrità di OLM era un fattore critico per il ripristino strutturale dello strato dei fotorecettori, un dato di importante previsione, dopo chirurgia del MH, per il miglior risultato visivo (Fig. 9) [24].

Spitznas M., già nel lontano 1970, studiò e mise in evidenza al microscopio elettronico la OLM, rilevandone la funzione essenzialmente meccanica, basata sulla connessione tra i segmenti interni dei fotorecettori e le circostanti cellule del Müller tramite Zonule adherentes, a loro volta connesse le une alle altre [25].

Ojima Y et al. studiando la CSC evidenziano che al ripristino della linea IS/OS corrisponde un recupero visivo mentre nei casi a prognosi sfavorevole tale ripristino non si evidenzia [26].

Maheshwary AS et al., confermando gli studi sul DME, come quello di Sandeep Saxena et al., affermano che la distruzione delle giunzioni IS/OS è un fattore predittivo molto importante per l'acuità visiva in questi pazienti [27].

Conclusioni e considerazioni

Nel 2014, come abbiamo descritto, un gruppo di esperti internazionali di OCT è giunto a un consenso sulla terminologia più appropriata da adoperare per gli strati retinici visualizzati [15]. In quel Consensus il termine "zona" è stato riferito a regioni anatomiche prive di correlazione istopatologica con uno specifico strato retinico, mentre il termine "banda" è stato riservato a aree tomografiche con una correlazione istologica accertata. Le zone e bande della retina esterna erano così denominate e caratterizzate:

- 1) Membrana limitante esterna OLM, banda posizionata tra i nuclei dei fotorecettori internamente e i relativi segmenti interni esternamente; è formata dai complessi

- giunzionali delle cellule di Müller con i fotorecettori.*
- 2) *La Zona Ellissoide EZ, precedentemente indicata come giunzione tra i segmenti interni/segmenti esterni dei fotorecettori IS/OS; è formata principalmente da mitocondri dello strato ellissoide della porzione esterna dei segmenti interni dei fotorecettori. In una fovea normale, EZ ha una distanza inferiore da OLM rispetto alla distanza da RPE.*
 - 3) *La Zona di Interdigitazione IZ, corrispondente al cilindro di contatto tra gli apici delle cellule RPE che racchiudono parte dei segmenti esterni del cono; precedentemente indicato come COST Cone Outer Segment Tips o ROST Rod Outer Segment Tips punte del segmento esterno dell'asta, non è sempre distinguibile dallo strato RPE sottostante, anche nei soggetti normali.*
 - 4) *La banda dell'epitelio pigmentato retinico formata da RPE e membrana di Bruch, di solito indistinguibili con SD-OCT.*

È opinione diffusa che il danno o l'interruzione dei fotorecettori possa essere visualizzato con OCT come perdita di integrità delle bande OLM, EZ e IZ [14,28]. Attenuazione, discontinuità o interruzione di queste bande sono correlate in molte malattie retiniche come probabili biomarkers distintivi per disfunzione o danno dei fotorecettori [27→30]. Inoltre, è stato ravvisato che le strutture tomografiche OLM, EZ, IZ nelle maculopatie degenerative, subiscono danni in modo interdipendente. Il loro coinvolgi-

mento non è casuale: la banda a subire per prima una disorganizzazione è IZ, segue EZ ed infine OLM [31]. Questi dati sono parziali, verificati in studi non recenti sulla retinopatia pigmentosa e sul distacco di retina [31→33].

Il ripristino dei fotorecettori dopo chirurgia maculare, sembra avvenire nell'ordine opposto.

La zona che comprende la OLM è stata segnalata come la prima a recuperare dopo la chiusura del foro maculare; il suo recupero è stato considerato un segno indiretto di integrità fotorecettoriale e delle cellule di Müller [34].

I risultati con OCT evidenziano anche che il recupero dell'EZ è limitato alle aree retiniche dove OLM è integra, e il ripristino di IZ è osservato solo in presenza di riflettenze inerenti EZ e OLM intatti dopo interventi chirurgici per foro maculare o membrana epiretinica [35,36].

Questi risultati suggeriscono che la presenza di OLM intatta in area foveale sia necessaria per completare il ripristino delle altre microstrutture dei fotorecettori. Le proposte di classificazione esposte non sono estranee al tentativo di reperimento di biomarkers retinici.

Una più accurata individuazione tomografica, collegata a migliori performance dei device, non potrà che aiutare nella diagnosi precoce e nel timing terapeutico per arrivare più efficacemente ad interrompere la sequela degli eventi cellulari che caratterizzano le più diffuse e importanti alterazioni maculari. ■

REFERENCES

- 1) Lucente A. Biomarkers & Spessore Retinico. www.ofthalmologiadomani, Anno XI - 2020.
- 2) Lucente A. Cellule retiniche della glia & membrana limitante interna. www.ofthalmologiadomani.it, Anno XII - 2021.
- 3) Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991; 254 (5035):1178-1181.
- 4) Drexler W, Morgner U, Ghanta RK, et al. Ultrahigh-resolution ophthalmic optical coherence tomography. *Nat Med*. 2001;7(4):502-507.
- 5) Viores SA. Assessment of blood-retinal barrier integrity. *Histology and Histopathology*, vol. 10, n. 1, 1995, pp. 141-154.
- 6) Pardiante G et al. Blood-retinal-barrier, in *Mimbar. Ilmiah Oftalmologi Indonesia*, vol. 2, 2005, pp. 68-69.
- 7) José Cunha-Vaz. The Blood-Retinal Barrier in Retinal Disease. *European Ophthalmic Review*, 27 October 2009.
- 8) Andrea Trost, Daniela Bruckner, Francisco J Rivera, Herbert A Reitsamer. Pericytes in the Retina. *Adv Exp Med Biol*, 2019;1122:1-26.
- 9) Strauss O. The retinal pigment epithelium in visual function, *Physiol Rev*, 2005;85:845-81.
- 10) A. Lucente. EPR & AMD. *Oftalmologia domani*, N. 1 - Anno 2017.
- 11) Gloesmann M, Hermann B, Schubert C, et al. Histologic correlation of pig retina radial stratification with ultra high resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:1696-703.
- 12) Anger EM, Unterhuber A, Hermann B, et al. Ultrahigh resolution optical coherence tomography of the monkey fovea. Identification of retinal sublayers by correlation with semithin histology sections. *Exp Eye Res* 2004; 78:1117-25.
- 13) Spaide RF. Questioning optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2012; 119:2203-4.
- 14) Van de Kraats J, Berendschot TT, van Norren D. The pathways of light measured in fundus reflectometry. *Vision Res*. 1996;36(15):2229-2247.
- 15) Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina*. 2011;31(8):1609-1619.
- 16) Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, et al. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN*OCT consensus. *Ophthalmology* 2014; 121:1572-1578.

REFERENCES

- 17) Litts KM, Zhang Y, Freund KB, Curcio CA. Optical coherence tomography and histology of age-related macular degeneration support mitochondria as reflectivity sources. *Retina* 2018; 38:445–461.
- 18) Cuenca N, Ortuño-Lizarán I, Pinilla I. Cellular characterization of OCT and outer retinal bands using specific immunohistochemistry markers and clinical implications. *Ophthalmology* 2018; 125:407–422.
- 19) Steven M. Bloom, Inder P. Singal. Revised Classification of the optical coherence tomography outer retinal bands based on central serous chorioretinopathy analysis. *Retina* 41:181–188, 2021.
- 20) Tsukita S, Furuse M, Itoh M. Multifunctional strands in tight junctions. *Nat Rev.* 2001; 2:285–293.
- 21) Koch S, Nusrat J. Dynamic regulation of epithelial cell fate and barrier functions by intercellular junctions. *Ann N Y Acad Sci.* 2009; 1165:220–227.
- 22) Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: literature review and model. *Retina* 2011; 31:1609–1619.
- 23) Sandeep Saxena, Levent Akduman, Carsten H. Meyer. External limiting membrane: retinal structural barrier in diabetic macular edema. *International Journal of Retina and Vitreous* volume 7, Article number: 16 (2021).
- 24) G Landa, RC Gentile, PMT Garcia, TO Muldoon, RB Rosen. External limiting membrane and visual outcome in macular hole repair: spectral domain OCT analysis. *Eye* (2012) 26, 61–69.
- 25) Spitznas M. The fine structure of the so-called outer limiting membrane in the human retina. *Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalmol* 1970; 180(1): 44–56.
- 26) Ojima Y, Tsujikawa A, Yamashiro K, et al. Restoration of outer segments of foveal photoreceptors after resolution of central serous chorioretinopathy. *Jpn J Ophthalmol.* 2010;54(1):55–60.
- 27) Maheshwary AS, Oster SF, Yuson RM, et al. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2010;150(1):63–67.
- 28) Mitamura Y, Mitamura-Aizawa S, Katome T, et al. Photoreceptor impairment and restoration on optical coherence tomographic image. *J Ophthalmol* 2013; 2013:518170.
- 29) Sun JK, Lin MM, Lammer J, et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132:1309-16.
- 30) Hagiwara A, Mitamura Y, Kumagai K, et al. Photoreceptor impairment on optical coherence tomographic images in patients with retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 2013;97(2):237-8.
- 31) Aizawa S, Mitamura Y, Hagiwara A, et al. Changes of fundus autofluorescence, photoreceptor inner and outer segment junction line, and visual function in patients with retinitis pigmentosa. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010;38(6):597-604.
- 32) Sakai T, Calderone JB, Lewis GP, et al. Cone photoreceptor recovery after experimental detachment and reattachment: An immunocytochemical, morphological, and electrophysiological study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(1):416-25.
- 33) Milam A, Li Z, Cideciyan A, Jacobson S. Clinicopathologic effects of the Q64ter rhodopsin mutation in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996; 37(5):753-65.
- 34) Bottoni F, De Angelis S, Luccarelli S, et al. The dynamic healing process of idiopathic macular holes after surgical repair: A spectral-domain optical coherence tomography study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(7):4439-46.
- 35) Ooka E, Mitamura Y, Baba T, et al. Foveal microstructure on spectral-domain optical coherence tomographic images and visual function after macular hole surgery. *Am J Ophthalmol* 2011;152(2):283-90 e1.
- 36) Shimozono M, Oishi A, Hata M, et al. The significance of cone outer segment tips as a prognostic factor in epiretinal membrane surgery. *Am J Ophthalmol* 2012; 153:698-704, e1.