



Amedeo Lucente

Oculista libero professionista



Osservazioni sulla struttura e funzione della macula

Abstract: *L'articolo muove dall'esigenza di offrire un contributo sulle nuove acquisizioni fisiopatologiche della retina maculare specialmente ai giovani oftalmologi in formazione. L'importanza crescente che stanno assumendo le cellule del Müller fornisce nuove chiavi di lettura in molte patologie al polo posteriore. La disamina della letteratura offre un proficuo terreno di consultazione e studio per affrontare, con nuovi mezzi di lettura, le alterazioni cellulari che intervengono in area maculare, e che sono i prodromi per le più frequenti ed importanti maculopatie.*

Keywords and abbreviations: *GCL Ganglion Cell Layer, GLAST Glutamate uptake Transporter, ELM External Limiting Membrane, EMR Epiretinal Membrane, HFL Henle Fiber Layer, ILM Inner Limiting Membrane, INL Inner Nuclear Layer, IPL Inner Plexiform Layer, MH Macular Holes, NFL Nerve Fiber Layer, ONL Outer Nuclear Layer, OPL Outer Plexiform Layers, PRS Photoreceptor Segments, RPE Retinal Pigment Epithelium, SCE Stiles Crawford Effect.*

Brevi notizie storiche

La fovea costituisce il centro anatomico e fisiologico della macula. Nel corso degli anni si sono alternate molte denominazioni per descrivere l'area retinica compresa tra le arcate vascolari: area centralis, retina centrale, spot giallo, polo posteriore. Tra queste denominazioni la più utilizzata per quest'area di colore più intenso, con una disposizione dei vasi del tutto particolare, che si dirada verso il centro, è macula lutea; sottintende i 15°-20° gradi del campo visivo centrale.

La descrizione topografica ed istologica di questo importante territorio retinico è stata largamente riferita in letteratura. I fotorecettori e le cellule del Müller, com'è noto, assumono in

quest'area un orientamento del tutto particolare, per favorire la più efficiente visione distinta e il miglior rapporto trofico intercellulare.

La determinazione della macula anatomicamente caratterizzata risale al 1782. Si deve la sua individuazione agli studi di Francesco Buzzi (1751-1805), che svolse la sua attività di oftalmologo nell'Ospedale Maggiore di Milano. Questo medico oculista italiano poco conosciuto, per primo si accorse della particolarità anatomica di quest'area di colorito giallastro, posizionata lateralmente alla papilla ottica, in seguito denominata macula lutea [1,2].

Il termine deriva dal latino: macula, macchia, chiazza, e lutea, giallo.

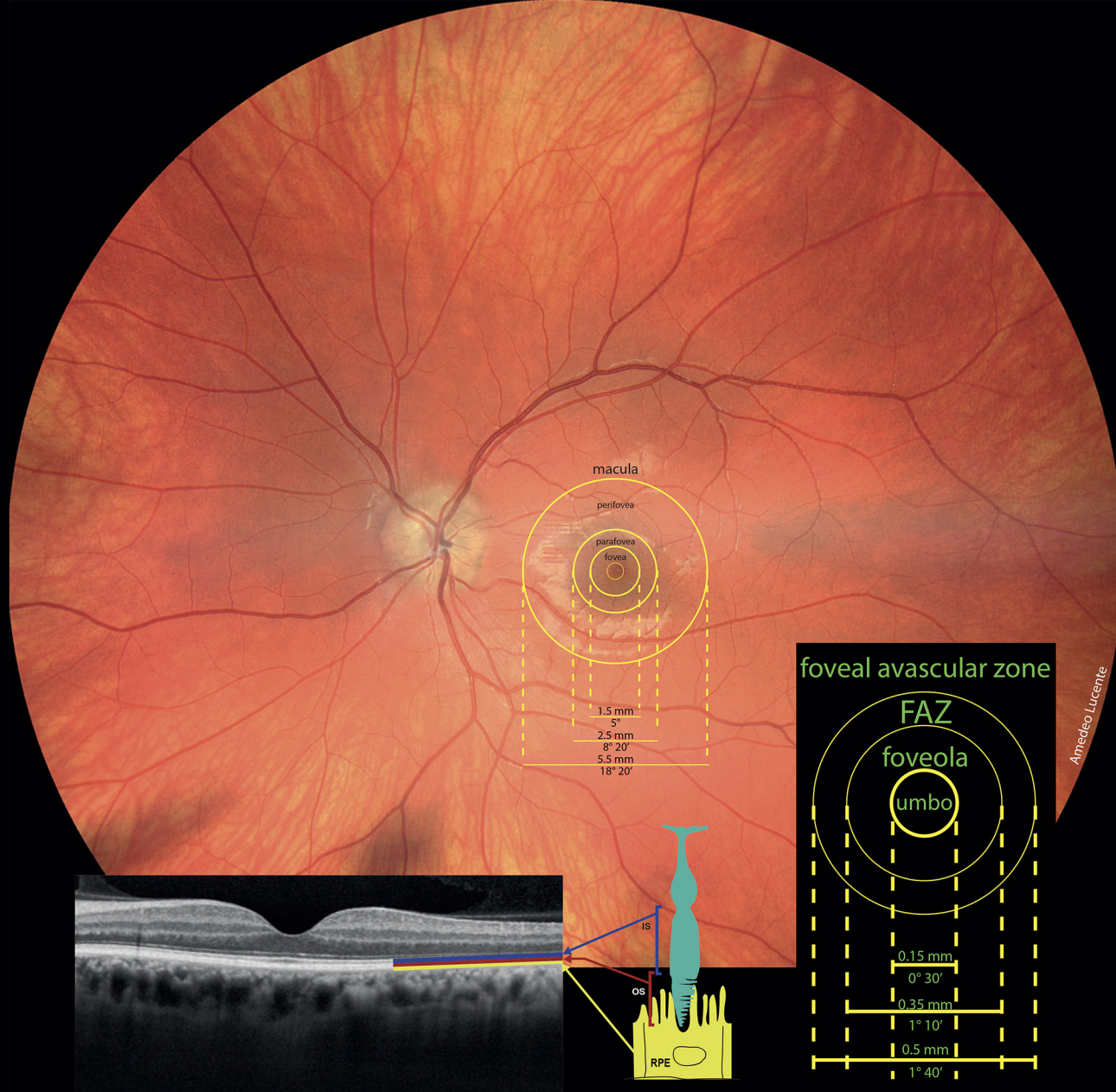


Figura 1 - Fotografia della retina umana al polo posteriore con sovrapposizione di diagrammi che delimitano idealmente le singole aree retiniche con le loro relative dimensioni.

Dieci anni dopo, nel 1791, Samuel Thomas von Sömmerring (1755–1830), medico, anatomista, antropologo, paleontologo e inventore, famoso tra l'altro per i suoi studi sul sistema nervoso, uno dei più importanti scienziati tedeschi e mondiali del tempo, studiò, in modo sistematico, tale formazione retinica.

Nel 1795, alla Società delle Scienze di Gottinga, prestigiosa accademia della Bassa Sassonia in Germania Sömmerring, nella comunicazione dal titolo *“De Foramine Centrali Limbo Luteo cincto Retinae Humanae. Commentationes Societatis Regiae Scientiarum Gottingensis”*, suggellò de-

finitivamente l'esistenza della fovea, come un foro al centro della retina, e definendola *“foraminulum centrale retinae”* [3].

Nello stesso anno Francesco Buzzi prontamente rispose al Sömmerring, chiarendo la vera natura della fovea centralis: non era affatto un foro, ma una zona centrale circoscritta più sottile del tessuto retinico (Fig. 1) [4].

Organizzazione strutturale e funzionale

L'organizzazione strutturale e funzionale della retina, specialmente in area maculare, deve essere ancora pienamente compresa. Le sue

caratteristiche istologiche e cellulari sono state recentemente rivalutate non senza suscitare perplessità interpretative per l'attività funzionale dei singoli elementi cellulari e i loro rapporti. Nei vertebrati, com'è noto, la retina è disposta a strati, dal vitreo verso la sclera; le cellule recettoriali fotosensibili si trovano posizionate al lato opposto, al termine del percorso che la luce percorre all'interno della retina.

Questa condizione impone alle informazioni luminose d'intercettare gli elementi cellulari intraretinici prima di colpire i fotorecettori. Queste apparenti incongruenze trovano spiegazioni nel rapporto trofico e strutturale che si instaura tra fotorecettori e cellule dell'epitelio pigmentato retinico RPE, Retinal Pigment Epithelium, barriera finale dove si infrange e si assorbe l'energia residua dei fotoni provenienti dal mondo esterno.

Gli elementi cellulari retinici compresi i loro organuli, con dimensioni vicino alla lunghezza d'onda del visibile, d'altra parte non costituiscono più di tanto un impedimento al percorso della luce; tuttavia, inevitabilmente, comportano una relativa interferenza con riflessione e diffusione degli stimoli luminosi provenienti dal mondo esterno [5]. Una parte sostanziale della luce incidente viene infatti dispersa a livello delle cellule neuronali, fotorecettori, assoni e dalle sinapsi d'interconnessione. In alcune ricerche è stato previsto quanto la diffusione possa ridurre la sensibilità visiva nel percorso intraretinico; l'acutezza visiva diminuisce com'è possibile rilevare dalla variazione del rapporto segnale-rumore [6].

Altro impedimento è costituito dai vasi sanguigni intraretinici con relativi angioscotomi.

L'insieme degli ostacoli dovuti alla struttura retinica concorre ad indebolire la qualità, la definizione e il contrasto finale dell'immagine inviata, tramite gli assoni gangliari, alla corteccia calcarina; la perdita della qualità è ripagata da motivi trofici e strutturali [6,7] (Fig. 3).

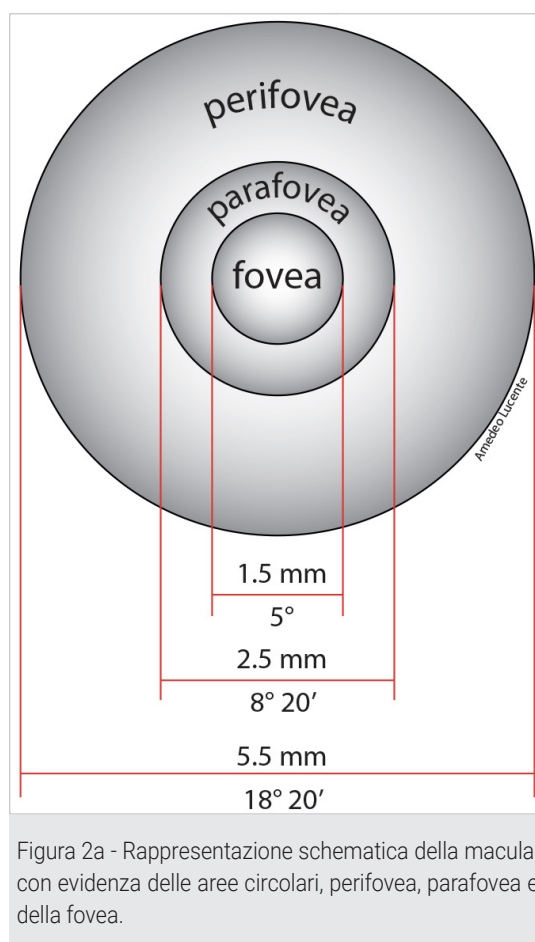


Figura 2a - Rappresentazione schematica della macula, con evidenza delle aree circolari, perifovea, parafovea e della fovea.

Nei vertebrati ci sono stati vari adattamenti retinici durante l'evoluzione al fine di ridurre al minimo la dispersione nel percorso retinico e aumentare la risoluzione finale delle immagini. È stato dimostrato, per la retina dei mammiferi non primati e interpretato come possibile anche per la retina umana e aviaria, che le cellule del Müller intervengono nel migliorare la resa del percorso luminoso intraretinico, agendo come "fibre ottiche viventi".

"Müller cells are living optical fibers": è il titolo del lavoro di Franze et al. pubblicato nel 2007. Tra i primi tale autore individua le cellule del Müller come guida funzionale per gli stimoli luminosi nel percorso intraretinico [8].

È stato constatato che l'azione di queste cellule di collegamento e supporto per fotorecettori, bipolari e gangliari rallenta in buona parte la perdita del segnale che attraversa gli strati retinici

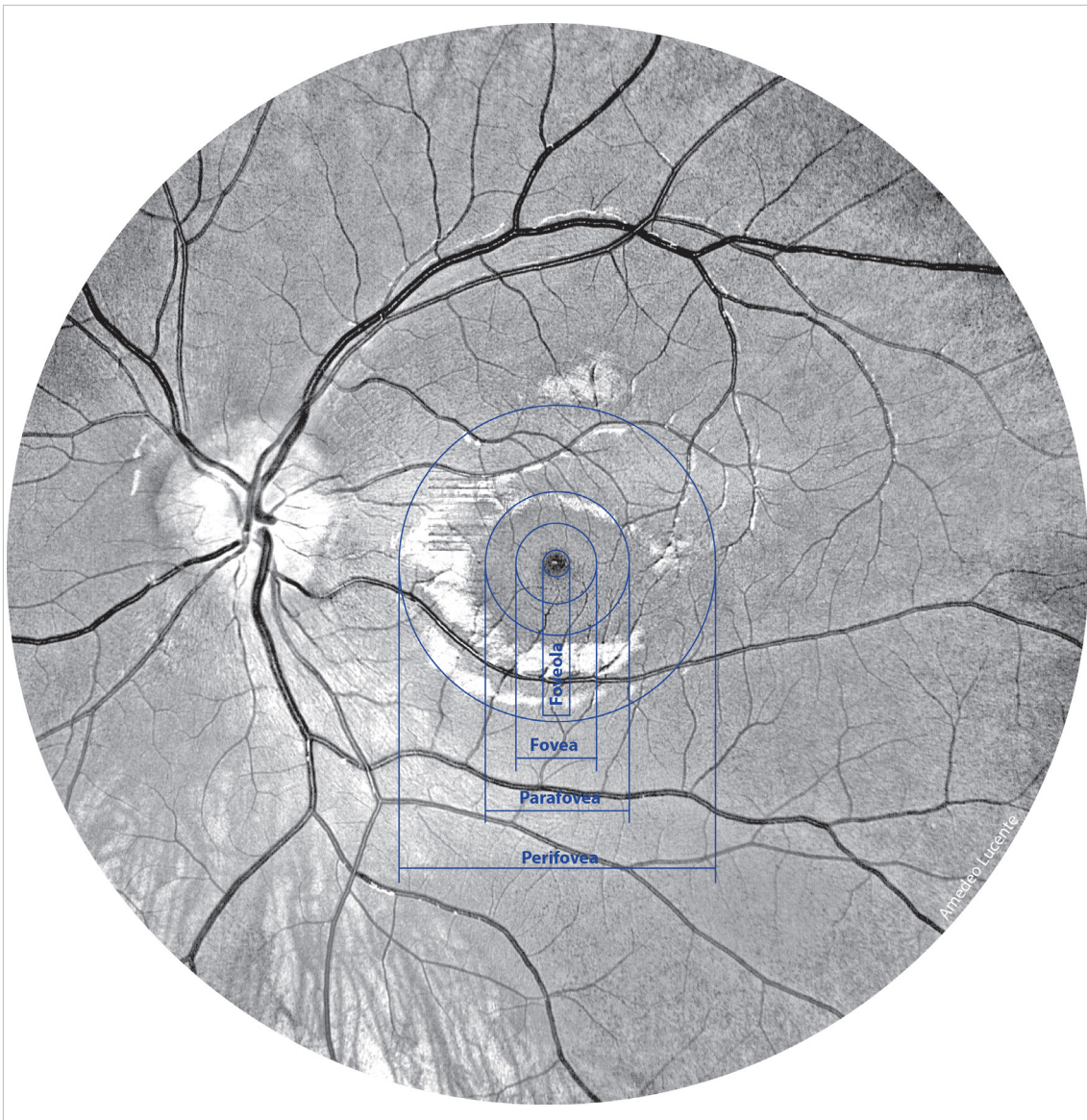


Figura 2b - Fotografia aneritra modificata della macula per evidenziarne la vascolarizzazione.

(Fig. 4) [6→9].

Le cellule del Müller, principali unità macrogliali della retina nei vertebrati di forma radiale, attraversano l'intero spessore della retina neurale, dalla superficie vitreale, contribuendo a formare la membrana limitante interna ILM Inner Limiting Membrane, ai nuclei dei fotorecettori, partecipando, in modo preponderante, alla formazione della lamina limitante esterna ELM External Limiting Membrane [10→16].

La parte terminale dei loro processi citoplasmatici concorrono a convogliare la luce, bypassan-

do la diffusione dovuta alle fibre nervose e alle sinapsi nella retina interna [16,17].

In fisica per diffusione o dispersione ottica, fenomeno noto anche come scattering, si intende l'interazione radiazione-materia in cui onde o particelle vengono deflesse in maniera confusa, casuale, per collisione con altre particelle o onde; al contrario, nella riflessione e rifrazione, le traiettorie cambiano regolarmente, in modo prevedibile. I quanti di luce trasportati ai fotorecettori, convogliati dalle cellule del Müller, sono trasformati in impulsi negli assoni gangliari; tra numero di

FOVEA

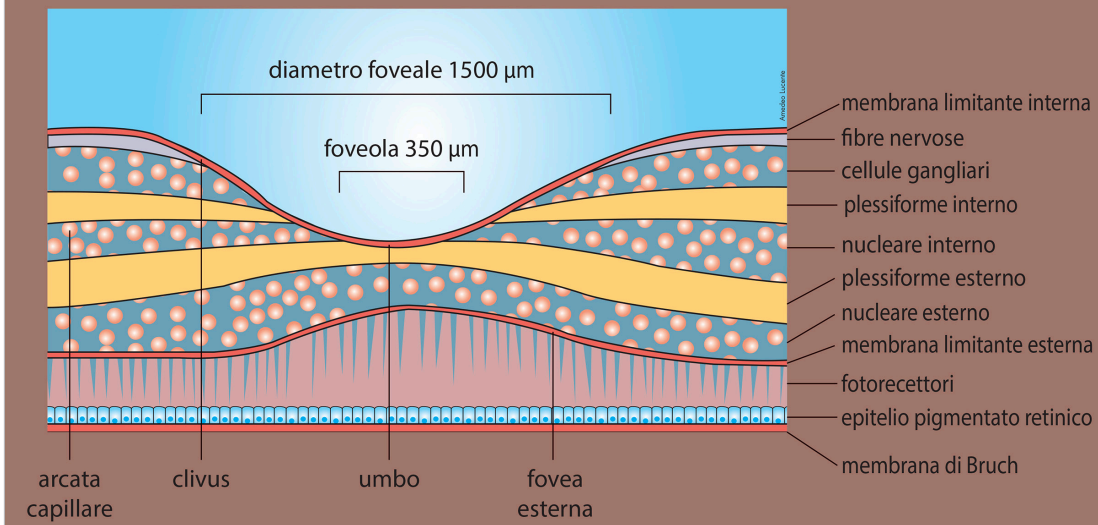


Figura 3 - Figura schematica della fovea

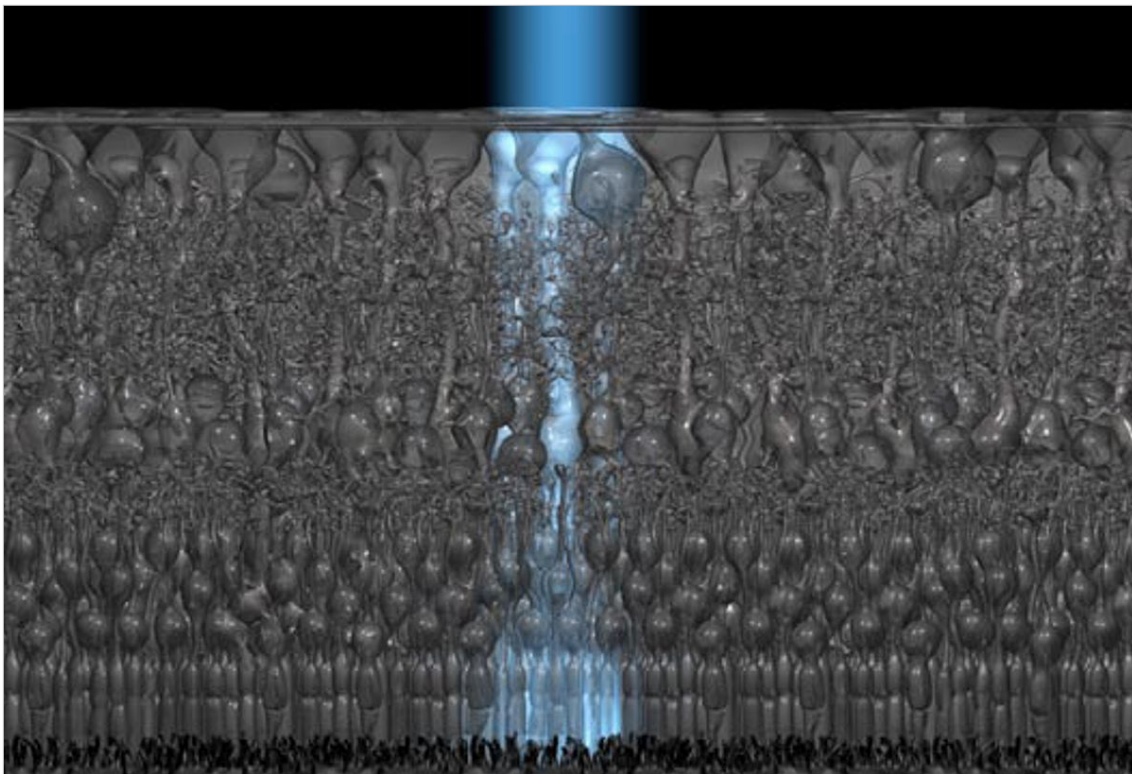


Figura 4 - In questo schema sono indicati i diversi strati della retina presenti nei vertebrati. L'immagine luminosa che percorre lo spessore retinico rappresenta una cellula del Müller; le loro terminazioni si espandono sulla superficie interna della retina. (by <http://www.vision-research.eu>)

particelle o fotoni incidenti sulla retina, impulsi trasportati dagli assoni e densità delle cellule del Müller esiste una precisa corrispondenza [8]. Altro dato non trascurabile in molte specie è che

il numero delle cellule del Müller sia approssimativamente uguale al numero dei coni. Ogni cono ha la sua cellula del Müller dedicata nell'area centrale; questa condizione contribui-

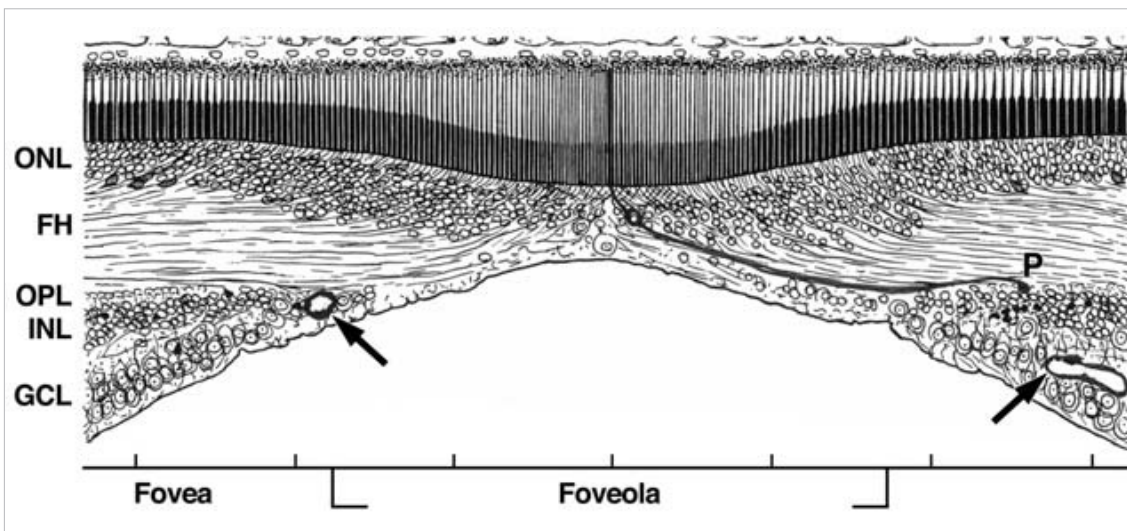


Figura 5 - Disegno modificato della foveola di macaco secondo Polyak (1941). È evidenziato nella foveola in nero un cono con il segmento esterno ed interno per mostrare la lunghezza del suo assone e lo spostamento del peduncolo sinaptico (P) dal corpo cellulare. La freccia a destra indica i capillari che formano la zona avascolare foveale più esterna, la freccia a sinistra l'anello più stretto dei capillari. Le marcature sulla linea in basso indicano una scala di 100 µm. (by Organization of the Adult Primate Fovea; Anita Hendrickson)

sce a convogliare verso i fotorecettori, senza disperderli, tutti i quanti di luce in entrata. Inoltre, nell'area centrale retinica, ad un cono corrisponde una cellula gangliare: questo rapporto facilita e agevola una trasmissione definita, distinta, il trasporto delle informazioni visive in modo del tutto esclusivo e privilegiato.

I bastoncelli non hanno questo rapporto esclusivo; il loro numero nella retina esterna nei confronti delle Müller è di 1 a 10, con immagini senza dettaglio e a bassa risoluzione [6,16].

Nelle aree ad alta densità cellulare come la macula, la retina è ispessita e i fotorecettori possono mostrare una disposizione spaziale simile a un bouquet (Fig. 5).

Fovea convessoclivata e concavoclivata

Nei mammiferi non primati la retina è priva di una fovea propriamente detta; possono essere presenti aree specializzate di alta densità cellulare organizzate in zone concentriche come nei predatori ad esempio il gatto, o è presente una linea visiva lungo il meridiano orizzontale, come nei conigli e toporagni, oppure ancora possono

coesistere una striscia visiva e un'area centrale concentrica per facilitare la predazione [18].

La presenza della fovea, la sua morfologia topografica e l'intima composizione istologica, come si è cercato di descrivere, trovano motivazioni strutturali per ridurre al minimo la dispersione della luce. L'aumento dell'acuità visiva si attua attraverso un adattamento strutturale; la morfologia e l'istologia si adeguano e si modificano per soddisfare al meglio la funzione visiva e la sopravvivenza della specie.

Nella retina dei vertebrati possono ritrovarsi una o, a volte, due fovee. Tale area, solitamente depressa rispetto al piano retinico circostante, caratterizza il lato vitreale della retina interna; nel versante coroideale a quest'area corrisponde la retina esterna costituita da un tappeto di fotorecettori specializzati, densamente stipati, idonei per l'alta acuità visiva [13→15,19].

La forma della fovea varia tra le specie. Può assumere una forma tipica nella retina avascolare, come in molti pesci teleostei predatori, rettili (lucertole, certi serpenti) e uccelli: è la cosiddetta fovea convessoclivata, ad imbuto, posizionata

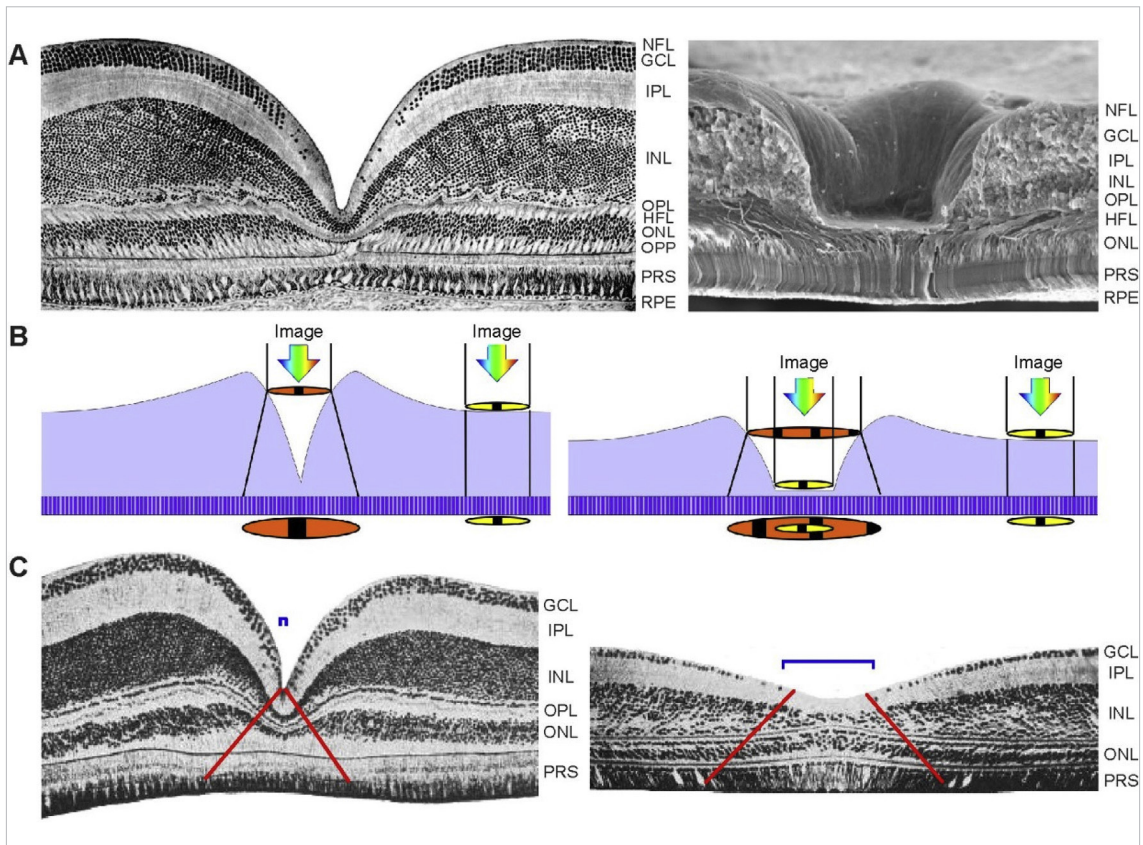


Figura 6 - Fovea convessoclivata e concavoclivata.

A. Sezione istologica centrale della fovea convessoclivata di aquila reale americana (sinistra) e di macaco (destra). Nella fovea di aquila tutti gli strati retinici interni, ad eccezione dello strato gangliare, sono presenti fino al pit foveolare, anche se lo spessore è basso. Nella fovea del macaco (destra) NFL, GCL, IPL, INL e OPL sono assenti in foveola.

B. Prospettiva ottica nei due tipi di fovea. A sinistra le pareti ripide della fovea convessoclivata predispongono ad espandere l'immagine nel suo percorso attraverso il tessuto retinico e ingrandirla a livello delle cellule fotorecettoriali. La retina periferica non permette l'ingrandimento dell'immagine. A destra una funzione simile d'ingrandimento dell'immagine può essere offerta dalle pareti centrali della fovea concavoclivata. La foveola appiattita consente tuttavia un percorso breve e diretto dell'immagine ai coni centrali, senza dispersione della luce negli strati retinici interni.

C. Presunta funzione ottica delle fovee convessoclivatae profonde concavoclivatae poco profonde. Le immagini mostrano sezioni trasversali della fovea profonda di rondine europea (a sinistra) e della fovea poco profonda di un tuatara, rettile endemico della Nuova Zelanda (a destra). Come suggerito da Snyder e Miller nel 1978, la fovea profonda con pareti ripide (a sinistra) favorisce un miglior ingrandimento dell'immagine foveale.

(by Andreas Bringmann et al; in *The primate fovea: Structure, function and development*; Progress in Retinal and Eye Research, 66 (2018), 49-84)

centralmente o, più spesso, temporalmente, con un declino delle sue pareti a volte lento, poco repentino, altre volte più deciso e profondo [20]. I primati diurni superiori come tarsi e scimmie hanno, invece, una fovea concavoclivata (Fig. 6) [21]. La fovea concavoclivata più appiattita, a forma di ciotola, si presenta come un'area specializzata centrale lungo il meridiano orizzontale retinico [22]. È posizionata poco temporalmente al centro

anatomico retinico, vicino l'asse ottico, dove l'aberrazione cromatica risulta minima [22]. Al centro della fovea concavoclivata è presente la foveola, dove gli strati della retina interna sono spostati perifericamente e i vasi sanguigni sono assenti, così da escludere la formazione di angioscotomi. Questa rarefazione vasale è un'area ben descritta in angiografia dyeless come zona avascolare foveale; nell'uomo ha un diametro compreso

tra 200 μm e 1 mm (1 mm = 1000 μm), più di frequente è compresa tra 400 μm e 600 μm [22].

Inoltre, la fovea centrale dei primati è priva di astrociti e di microglia [23].

Anche se questi dati sembrano di recente acquisizione, Heinrich Müller già nel 1856 ne dava dettagliata descrizione in più di una sua pubblicazione [11→15].

L'elevata densità di fotorecettori e il rapporto privilegiato tra fotorecettori, bipolari e gangliari di 1:1:1, come nel 1891 originariamente descrisse Santiago Ramón y Cajal (1852–1934),

è alla base dell'alta acuità visiva, esclusivamente presente nell'area foveale [24,25].

Gli uccelli che possiedono un'elevata acuità visiva, tra tutti aquile e falchi, sono noti per avere retine con una fossa foveale centrale conica profonda. La fovea dell'aquila reale presenta per ogni mm^2 1.000.000 di fotorecettori; nell'uomo ce ne sono 200.000. Nei confronti del suo cranio l'aquila reale ha bulbi oculari grandi, simili a quelli di un neonato, e un visus da 4 a 8 volte più elevato rispetto ad un occhio umano adulto emmetrope (Fig. 7). Inoltre, con i bulbi posizionati a 30° , questi rapaci hanno un campo visivo di circa 340° gradi rispetto agli 80° gradi circa dell'uomo. Si è cercato di spiegare la relazione tra questa particolare forma di fovea e l'alta risoluzione visiva. Le nuove acquisizioni sulla funzione delle cellule di Müller designate come "fibre di luce", sembrano rispondere e poter spiegare questo quesito, come riferiscono Zueva et al. [26].

Le estremità delle cellule di Müller sono capaci di intrappolare la luce e trasferirla a un singolo cono. La configurazione convessoclivata foveale consentirebbe il passaggio ancor più agevolato della luce dalla parete del pit foveolare allo strato di fotorecettori, favorendo una trasmis-

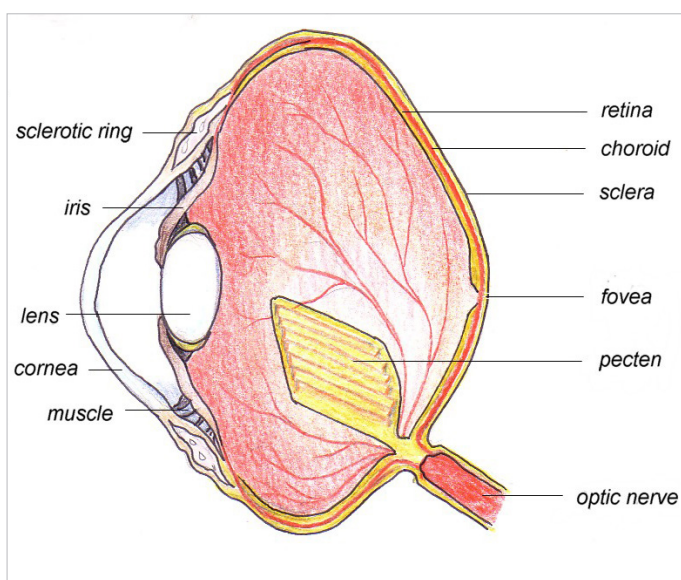


Figura 7 - Struttura del bulbo oculare di uccello rapace.

sione più efficace, veloce e con minori aberrazioni rispetto a profili maggiormente appiattiti. Sempre Zueva et al. sostengono che questo tipo di allineamento delle fibre ottiche può costituire un "array di amplificazione", migliorando di molto la quantità dei fotoni trasferiti ai fotorecettori [26].

Anatomia topografica

Lo sviluppo della depressione dall'area foveale nell'uomo inizia nella 25-26 settimana di vita fetale; la zona foveolare si forma solo dopo la nascita [27].

Nell'uomo la macula lutea ha una forma ellittica, con un diametro di 5mm/5,5 mm.

Topograficamente è distinta in tre sub-aree.

Considerando il riflesso visibile all'esame oftalmoscopico come centro ideale di quest'area, dall'interno all'esterno troviamo tre circonferenze concentriche con i seguenti diametri:

- fovea, 1mm/1,5mm
- parafovea, 2mm/2,5mm
- perifovea, 5mm/5,5mm

La fovea (diametro 1/1,5 mm) comprende, in posizione centrale, la foveola, designata anche

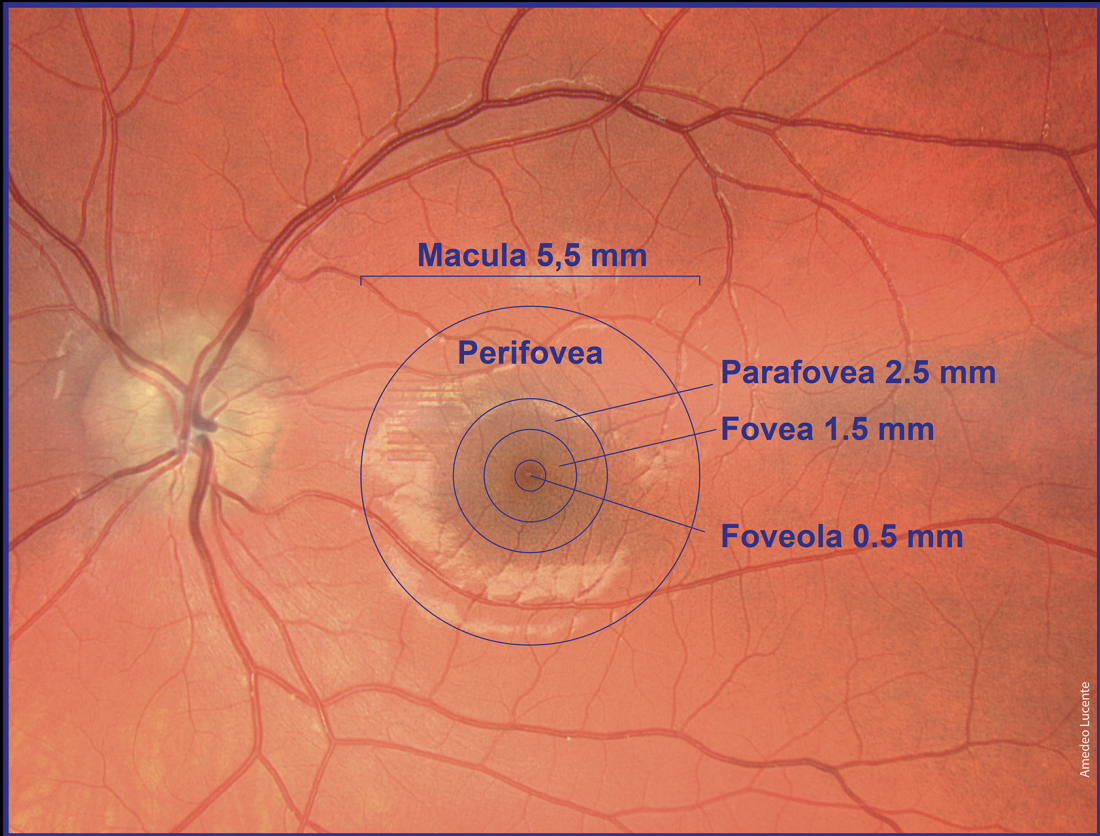
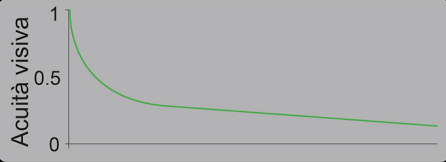
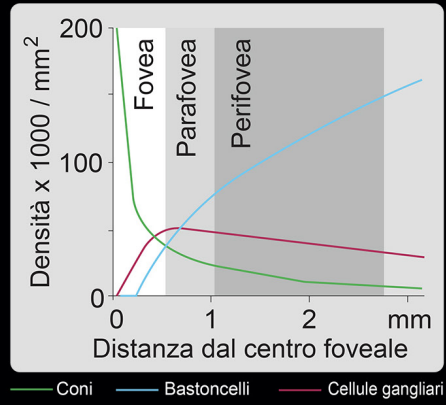
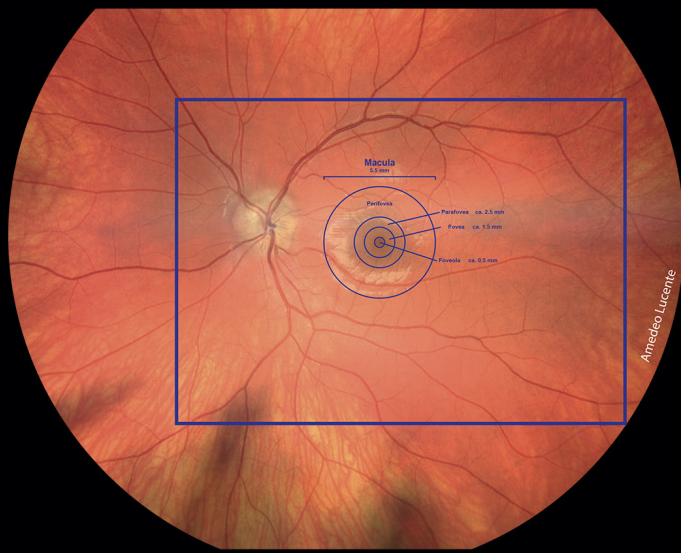


Figura 8 - Immagine della macula con suddivisione topografica. Nei riquadri densità decrescente dei cono, bastoncelli e cellule gangliari e dell'acuità visiva.

come "pit foveale" (pit = fossa) con il clivus, costituito dalle pareti oblique della depressione foveolare.

Parafovea e perifovea sono due aree retiniche a corona, circolari e concentriche, rispettivamente esterne al cerchio della fovea.

Nella fovea, a sua volta, troviamo tre altre piccole corone circolari concentriche di diametro decrescente:

- FAZ Foveolar Avascular Zone, 0,5mm (500µm)
 - Foveola, 0,35mm (350µm)
 - Umbo, 0,15mm (150µm)
- N.B.: 1mm = 1000µm [28].

La parafovea si estende oltre la circonferenza ideale della fovea (diametro 1 mm/1,5 mm) per altri 0,50 mm; si raggiunge così un dia-

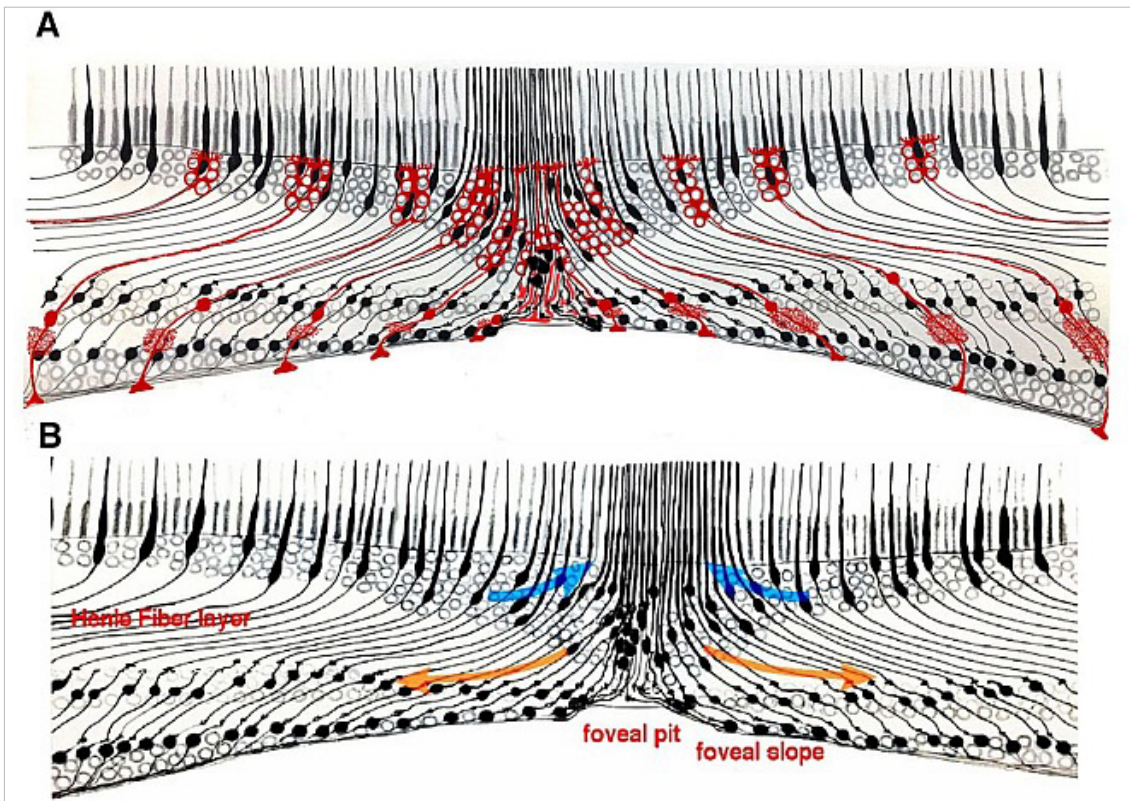


Figura 9 - A) Fovea umana che mostra lo strato di fibre di Henle costituito dagli assoni dei coni e da cellule e fibre avvolgenti del Müller (rosso).
 B) Bouquet centrale dei coni sottili e ravvicinati nella fossa foveale. Gli assoni dei coni sul pendio foveale si spostano radialmente all'esterno con le cellule di Müller per formare lo strato di fibre di Henle e terminano in peduncoli che si collegano con le cellule bipolari a una certa distanza dalla fossa foveale. Le frecce blu mostrano lo schiacciamento verticale e l'impaccamento dei coni nella fossa foveale; le frecce arancioni mostrano lo spostamento orizzontalmente degli assoni dei coni foveali durante lo sviluppo della fovea. (by Andreas Bringmann et al.)

metro di 2,5 mm; la perifovea, a sua volta, si estende oltre la circonferenza della parafovea (diametro 2,5 mm) per altri 1mm/1,5mm, così da portare il diametro totale dell'area maculare a 5mm/5,5 mm (Fig. 8).

Il caratteristico riflesso oftalmoscopico sul fondo della fovea pit, al centro dell'umbo, dipende dalla forma della foveola e dal particolare angolo di deviazione che subisce la luce incidente sulle pareti inclinate ad imbuto.

La foveola umana ha un diametro medio di 350 µm dai dati del 1990 di *Curcio et al.*, con uno spessore di 90-130 µm secondo quanto confermato da *Polyak* nel 1957 e, successivamente, da *Yamada* nel 1969, *Burris et al.* nel 2002 e *Yanni et al.* nel 2012.

Tuttavia esiste un'alta variabilità interindividuale delle dimensioni della foveola.

Ci sono individui con foveole piccole e spesse dove l'ONL ha uno spessore rilevante e la fovea centrale contiene i restanti strati della retina interna, e individui con foveole ampie, piatte e sottili, dove l'ONL centrale è a forma di V, con spessore maggiore nella periferia della foveola, come descritto da *Tick et al.* nel 2011; dimensioni simili si trovano in altri primati come le scimmie [29].

La foveola propriamente detta, più o meno piatta e di forma ellittica, con diametri orizzontale e verticale di circa 300µm e 200µm rispettivamente, è un'area della fovea centrale nei primati priva dello stato retinico interno [28,30].

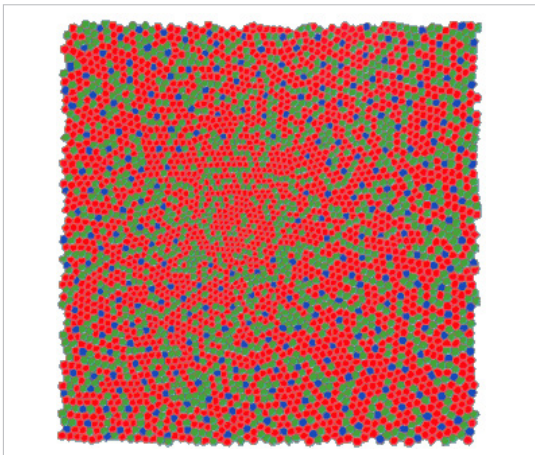


Figura 10 - Immagine con ottica adattiva dei coni distinti per sensibilità cromatiche, coni L per il rosso, M per il verde e S per il blu, meno rappresentati. (by <https://www.cis.rit.edu>).

Le pareti della fovea sono i siti dove la retina è più spessa, mediamente 275-410 μm sul lato temporale e 220-350 μm sul lato nasale [20].

Nell'uomo la fovea è posizionata ad una distanza tra 3,5 mm e 5 mm, temporalmente e 0,6 mm/0,8 mm più in basso rispetto al centro del disco ottico [27].

La dislocazione a bouquet degli strati retinici in area maculare nei primati si attua durante lo sviluppo fetale, comportando uno spostamento centrifugo degli strati interni e centripeto della retina esterna. Entrambi i movimenti determinano l'orientamento delle fibre di Henle HFL Henle Fiber Layer (Fig. 9).

La parte esterna delle cellule fotorecetrici, assimilabile ad un assone dei neuroni, si proietta nello strato plessiforme esterno OPL Outer Plexiform Layers dove contrae sinapsi con cellule bipolari. I fotorecettori sono circondati e collegati dai processi esterni delle cellule del Müller [31].

In area foveolare le cellule fotorecetrici e i processi citoplasmatici delle cellule del Müller seguono un percorso comune allungato a forma di Z. Lo spostamento degli strati retinici interni nella foveola produce l'ispessimento delle pareti in fovea e parafovea [31].

La foveola è in gran parte priva di bastoncelli; nei primati è un'area cieca di notte.

La maggior parte dei mammiferi, tranne i primati, sono dicromati; possiedono due tipi di coni: quelli sensibili alla lunghezza d'onda media, i coni verdi, che rilevano anche il contrasto, e una minoranza di coni sensibili a lunghezze d'onda corta, i coni blu, che danno informazioni sul colore. Nei primati, come le scimmie, si aggiunge la possibilità di percepire una terza lunghezza d'onda verso l'infrarosso, con la presenza dei coni rossi (Fig. 10) [32].

Nonostante tra i primati la dimensione del bulbo oculare può variare di volume fino a cinque volte, l'area retinica maculare, il pit foveale, la sua posizione temporale, la densità dei coni e l'assenza dei bastoncelli rimangono costanti [33]. A quest'area è dedicata il 50% della corteccia visiva primaria che elabora le informazioni fornite dalla fovea.

È emerso da numerosi dati di ricerca che ampie aree foveali sono correlate ad estese aree cerebrali, indipendentemente dal volume del cranio [34,35]. Esiste inoltre una relazione tra capacità della portata vascolare ed estensione dell'area foveale e tra questa misura e l'estensione della corteccia cerebrale visiva [35,36].

Cellule del Müller tipiche e atipiche

La foveola umana e dei macachi, con un diametro medio di 350 μm e uno spessore di 90-130 μm contiene coni, cellule del Müller, poche gangliari ed alcune cellule di interconnessione [19]. Sono state individuate 25-35 cellule del Müller, distinte al microscopio elettronico in tipiche ed atipiche.

Quest'ultime, specializzate funzionalmente, formano le cosiddette "Müller cell cone" [37].

Le cellule del Müller specializzate sono definite atipiche perché i loro processi non lasciano la foveola.

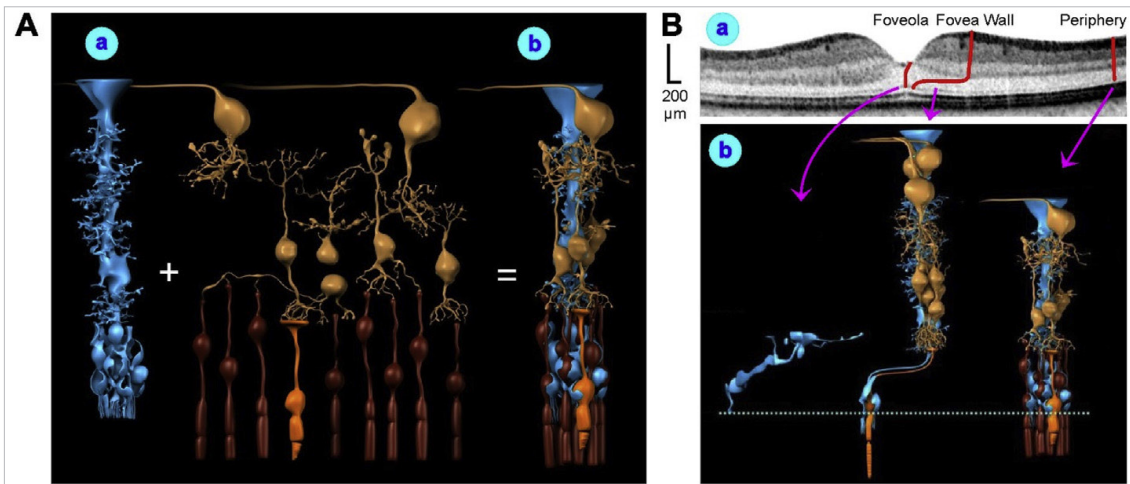


Figura 11 - Cellule del Müller nella retina dei primati.

A. le cellule del Müller costituiscono il "core" dell'unità funzionale retinica. Sono circondate da gruppi di fotoneuroni (a) con cui contraggono speciali funzioni (b). Blue cellule del Müller; Yellow neuroni; Orange coni; Brown bastoncelli.

B. Densità delle cellule del Müller (a); OCT della fovea umana (b).

(<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/glia.23727>).

Una cellula del Müller tipica nella fovea ha una caratteristica forma a Z; il suo soma è posto all'interno dell'INL, nel contesto della parete della fovea stessa; i suoi processi esterni corrono obliquamente e/o orizzontalmente, attraverso lo strato di HFL, verso l'ONL della foveola.

Le Müller cell cone specializzate e atipiche presenti in foveola, al contrario, non contraggono sinapsi con gli elementi neuronali; circondano i coni centrali con i loro processi esterni senza contribuire a formare le colonne funzionali proprie dell'area maculare, caratterizzate dal susseguirsi di fotorecettori, bipolari, gangliari e relative sinapsi, con rapporto di 1:1:1 [31,37]. La retina è, infatti, strutturalmente e funzionalmente compartimentalizzata in colonne cellulari che rappresentano le più piccole unità funzionali di elaborazione del segnale visivo [38].

Queste colonne funzionali vedono la partecipazione di una cellula del Müller tipica in associazione con un cono. Ogni cellula del Müller è responsabile nella colonna funzionale delle funzioni e interazioni metaboliche tra i fotorecettori e i neuroni [39] (Fig. 11).

Tuttavia, poiché le cellule fotorecettoriali in fo-

veola sono circondate dai processi esterni di Müller atipiche, le "Müller cell cone", si deve supporre che queste unità cellulari non sono coinvolte direttamente nel supporto funzionale dei fotorecettori.

Da quanto riferito è del tutto evidente che nella fovea sussistono almeno due popolazioni di cellule del Müller con metabolismo diverso [39,40]. Le cellule del Müller tipiche, presenti nelle pareti della fovea supportano l'attività dei fotorecettori e dei neuroni in contatto con i vasi retinici, e le cellule del Müller atipiche, che apparentemente non supportano tale attività, come suggerito dalla bassa espressione di GLAST Glutamate uptake Transporter e di glutammina sintetasi nel loro contesto [38→40].

Tra i ruoli svolti dalle cellule del Müller atipiche, uniche cellule macrogliali presenti al centro della fovea, tra le più probabili emergono la funzione di stabilizzazione meccanica in senso verticale nella fovea esterna, in particolare dei segmenti allungati dei coni nell'area più centrale, e l'organizzazione tridimensionale a forma di piramide rovesciata della foveola. La neuroretina è meccanicamente stabilizzata dalla rete

delle cellule gliali, in particolare dalle Müller; i neuroni non forniscono, invece, supporti strutturali efficienti.

Le cellule del Müller estendono i loro sottili processi citoplasmatici lamellari e tubolari formando un'elaborata rete sotto la lamina basale della MLI che ricopre la superficie vitreale della fovea, offrendo resistenza all'allungamento meccanico causato da forze trasversali e verticali, come succede nell'edema maculare cistoide e dopo distacco posteriore del vitreo [36,41,42].

Secondo *Bringmann et al.* le eventuali forze di trazione vitreomaculari sulla fovea inducono gliosi dei processi citoplasmatici delle cellule foveali del Müller specializzate [43].

Le cellule di Müller sono riconoscibili nelle immagini OCT per la presenza di punti multipli iper-riflettenti nello strato interno della foveola. Tali spot iperriflettenti sono dovuti alla riflessione delle strutture otticamente dense di questi elementi cellulari, come riscontrato da *Yokotsuka et al.*, essendo presenti nel punto più profondo della fossa foveale corrispondente, verso l'EPR, alla fovea esterna [44].

Il punto più profondo del pit foveale può essere infatti facilmente identificato dal riflesso spesso presente nelle immagini OCT [44,45].

I meccanismi dell'edema maculare cistoide e della formazione del foro maculare potrebbero essere conseguenza dell'instabilità dei processi esterni delle cellule del Müller più centrali, suscettibili alle forze di trazione anteroposteriore; queste ipotesi sono tuttavia ancora da confermare completamente [45].

Inoltre, l'assenza di connessioni tra cellule del Müller tipiche e atipiche nelle pareti della foveola causa una scarsa resistenza all'allungamento meccanico dovuto alle forze tangenziali; tale mancanza di coesione può spiegare le posizioni intraretiniche assunte dalle interruzioni tissutali nella formazione dell'edema maculare cistoide,

oltre che a supportare la fisiopatologia dei fori maculari nelle fasi iniziali di formazione, secondo *Chung Byeon et al.* [44→47].

Hyewon Chung et al., in una recente recensione degli studi sul MH Macular Hole, integrano le caratteristiche morfologiche della tomografia a coerenza ottica con la classificazione biomicroscopica di Gass. Per i MH propongono un modello concettuale di classificazione modificato, che considera due tipi di MH, a partire dalle prime fasi di sviluppo [48].

Le differenze tra i tipi di MH derivano dalle caratteristiche peculiari delle cellule di Müller nella fovea. Il loro sistema di classificazione si basa sul grado dei difetti tissutali preoperatori, sui modelli di chiusura e sugli esiti funzionali dopo l'attività chirurgica, considerando il recupero anatomico e gli esiti visivi post-chirurgici. Anche in questo studio emerge il ruolo principale delle cellule del Müller nel determinare i cambiamenti che subisce la struttura foveale nelle differenti condizioni patologiche descritte [48].

Organizzazione cellulare 3 D

Un elemento di ulteriore riflessione sulla funzione delle cellule retiniche in macula è offerto dalla loro organizzazione tridimensionale.

Tale aspetto aiuta a comprendere le specificità funzionali delle singole unità cellulari e offrire spiegazioni in varie condizioni patologiche e dopo chirurgia vitreoretinica.

I coni foveolari sono l'elemento cardine di tale problematica. Un fotorecettore a cono in una retina sana adulta presenta una lunghezza di 50 µm circa e il suo segmento interno un diametro di 1 µm nella fovea e 2 µm circa a 5 gradi di eccentricità dal pit foveolare. I loro segmenti esterni sono lunghi il doppio rispetto ai coni in parafovea, e hanno una disposizione obliqua, non parallela alla luce.

Solo nell'uomo e nelle scimmie sono presenti

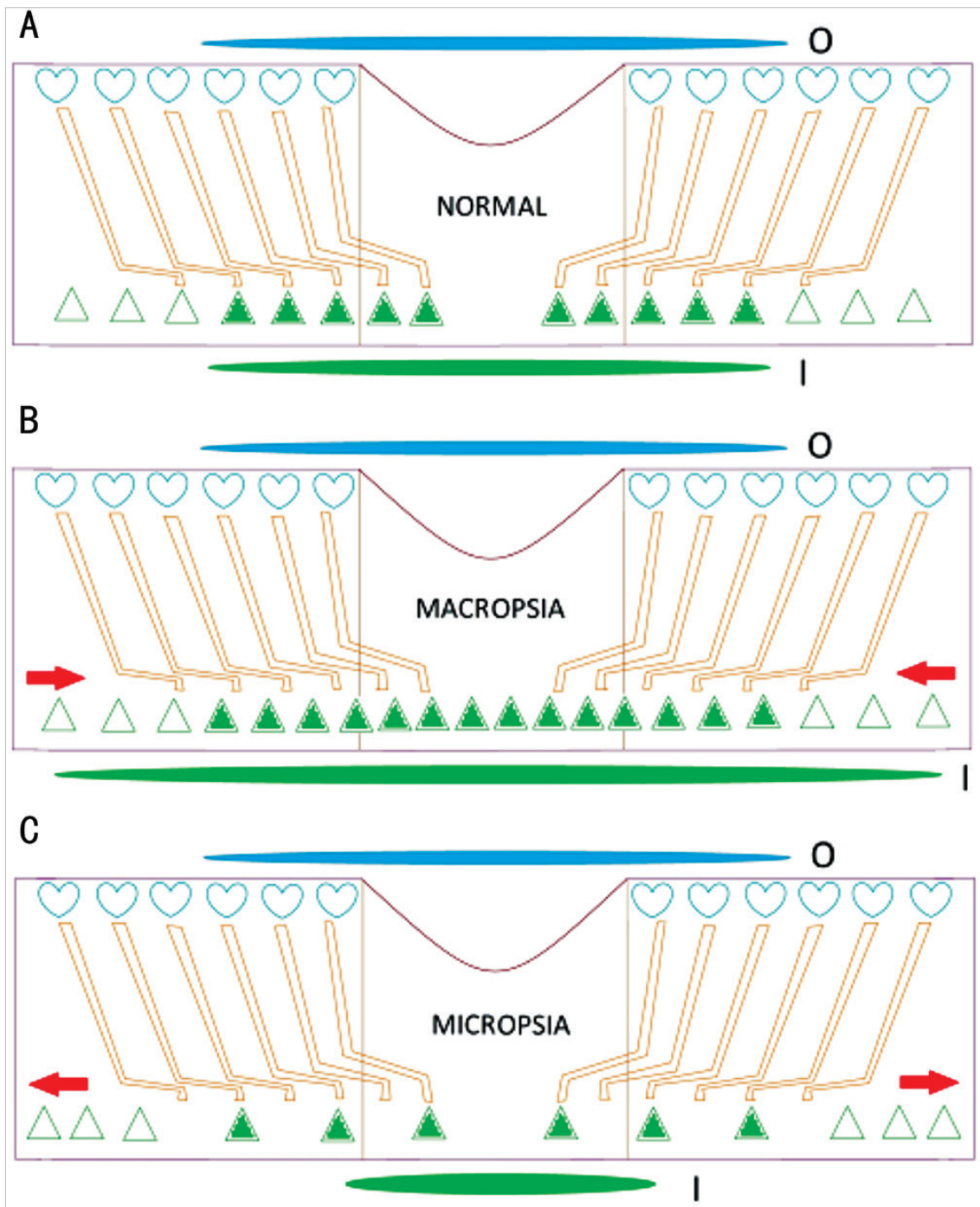


Figura 12 - Schema della fovea normale (A) che spiega come si possono teoricamente determinare macropsia (B) e micropsia (C). Cambiamenti nelle posizioni dei coni determinano la grandezza dell'immagine. I segnali ovali allungati blu e verdi rappresentano la dimensione effettiva dell'oggetto e la dimensione dell'immagine percepita rispettivamente. I cuori rappresentano le estremità delle cellule di Müller, e i triangoli rappresentano i coni. I triangoli pieni rappresentano i coni stimolati dalla luce. Le frecce rosse mostrano la direzione del movimento nella retina esterna.

Didascalia: I: dimensione dell'immagine; O: dimensione dell'oggetto.

(by Ahmet Colakoglu, Solmaz Balci Akar. Int J Ophthalmol, Vol. 10, No. 11, Nov. 18, 2017)

cellule del Müller nella foveola centrale per un'area di 200 µm di diametro. Tutto è predisposto per favorire il passaggio delle informazioni lumi-

nose con la minima interferenza delle strutture intraretiniche.

I coni e le cellule del Müller in quest'area sono

disposti con angolo di 0° gradi; questo orientamento permette il massimo della penetrazione con minori fenomeni di aberranza.

Quest'area corrisponde esattamente all'area composta da soli coni e cellule di Müller, secondo gli studi di *Bodis-Wollner, Glazman e Yerram* [49]. Quando l'angolo del raggio incidente della luce si modifica di solo 10° gradi, una minore quantità luminosa attraversa la retina e il centro foveolare diventa più scuro.

Questi fenomeni sono quantificabili attraverso lo Stiles Crawford Effect, SCE [48→50].

Lo SCE di primo e secondo tipo, SCE I e SCE II, dipendono dalle proprietà dell'occhio umano e dalla sensibilità direzionale dei coni [48→50]. Nello specifico lo SCE I è il fenomeno per cui la luce esterna che attraversa il bordo della pupilla produce una risposta dei fotorecettori inferiore rispetto al centro pupillare [48→50].

Si è constatato tuttavia che il maggior picco di sensibilità per i fotorecettori si verifica in un'area con un offset di circa 0,2-0,5 mm verso il lato nasale rispetto al centro pupillare [50]. L'effetto SCE II, similmente allo SCE I, è il fenomeno per cui il colore della luce monocromatica in entrata al bordo della pupillare è differente da quello riscontrabile al centro della pupilla [48→52].

Entrambi gli effetti sono dipendenti dalla lunghezza d'onda, più evidenti in condizioni fotopiche; le caratteristiche anatomiche e funzionali delle cellule dei coni e di quelle del Müller, che fanno da guida nella retina agli stimoli luminosi, incidono su tali peculiarità [50,51].

Le metamorfopsie sono state ampiamente studiate negli occhi con membrane epiretiniche.

Si è ipotizzato, con ogni evidenza, che lo spostamento delle cellule di Müller possa essere causa di tale fenomeno [51,52].

Questi risultati derivano dagli studi d'imaging con OCT; l'ipotesi che le cellule di Müller piuttosto che i coni siano la principale causa della macropsia

negli occhi con membrane epiretiniche è suffragata da molti ricercatori. Più specificamente, lo spostamento dei piedi terminali delle cellule di Müller potrebbe essere la più probabile spiegazione della macropsia retinica secondario a membrane epiretiniche (Fig. 12) [48→53].

Kim et al. hanno suggerito che lo sviluppo di una metamorfopsia sia un processo complesso; la percezione visiva centrale potrebbe esserne coinvolta con un ruolo non secondario [54].

La letteratura tuttavia non evidenzia coinvolgimenti significativi del sistema nervoso centrale nella genesi della macropsia in presenza di una membrana epiretinica, Epi-Retinal Membrane ERM [51→55]. È più probabile che la causa di macropsia sia di esclusiva pertinenza retinica, come sostenuto anche da *Okamoto et al.* [55].

L'intima alterazione cellulare e intercellulare alla base di tale anomalia della visione per vicino non è tuttavia ancora stata compresa appieno.

Conclusioni

Le crescenti conoscenze sulle cellule retiniche e sulla loro funzione stanno determinando nuove convinzioni sulla fisiopatologia in molte patologie retiniche. L'aumentata capacità dei device, in particolar modo degli OCT e degli angio-OCT, ancor più se implementati con ottiche adattive, contribuirà sempre più allo sviluppo delle nostre conoscenze.

I traguardi fisiopatologici che si stanno raggiungendo sulle singole cellule retiniche rivoluzioneranno presto l'approccio diagnostico e terapeutico nell'oftalmologia.

Le cellule del Müller giocano un ruolo sempre più importante. La determinazione dei rapporti tra tali cellule, l'EPR e i fotorecettori offrirà una chiave di lettura più avanzata per comprendere meglio e prima le iniziali alterazioni in molte patologie retiniche al polo posteriore.

REFERENCES

1. Buzzi, F., 1782. Nuove sperienze fatte sull'occhio umano. *Opuscoli Scelti Sulle Scienze e Sulle Arti* 5, 87–95.
2. Buzzi, F., 1795. Lettera del dott. Paolo Antonio Venini al sig. dott. A.C. medico in Milano. *Nuovo giornale della piú recente letteratura medico-chirurgica d'Europa* 9, 370–376.
3. Sömmerring, S.T., 1795. Foramilunum centrale retinae. *Göttingische Anzeigen von gelehrten Sachen unter der Aufsicht der Königl. Gesellschaft der Wissenschaften* 2, 1401–1402.
4. Belloni, L., 1983. Der Beitrag von Francesco Buzzi zur Entdeckung der "Macula lutea" und der "Fovea centralis" des menschlichen Auges. *Gesnerus* 40, 23–30.
5. Tuchin, V.V., 2000. *Tissue Optics*. SPIE Press, Bellingham, WA.
6. Agte, S., Junek, S., Matthias, S., Ulbricht, E., Erdmann, I., Wurm, A., Schild, D., Käs, J.A., Reichenbach, A., 2011. Müller glial cell-provided cellular light guidance through the vital Guinea-pig retina. *Biophys. J.* 101, 2611–2619.
7. Weale, R.A., 1966. Why does the human retina possess a fovea? *Nature* 212, 255–256.
8. Franze, K., Grosche, J., Skatchkov, S.N., Schinkinger, S., Foja, C., Schild, D., Uckermann, O., Travis, K., Reichenbach, A., Guck, J., 2007. Müller cells are living optical fibers in the vertebrate retina. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* 104, 8287–8292.
9. Labin, A.M., Safuri, S.K., Ribak, E.N., Perlman, I., 2014. Müller cells separate between wavelengths to improve day vision with minimal effect upon night vision. *Nat. Commun.* 5, 4319.
10. Zueva, L., Makarov, V., Zayas-Santiago, A., Golubeva, T., Korneeva, E., Savvinov, A., Eaton, M., Skatchkov, S., Inyushin, M., 2014. Müller cell alignment in bird fovea: possible role in vision. *J. Neurosci. Neuroeng* 3, 85–91.
11. Müller, H., 1851. Zur Histologie der Netzhaut. *Z. Wiss. Zool.* 3, 234–237.
12. Müller, H., 1856. Anatomisch-physiologische Untersuchungen über die Retina des Menschen und der Wirbelthiere. *Z. Wiss. Zool.* 8, 1–122.
13. Müller, H., 1861. Ueber das ausgedehnte Vorkommen einer dem gelben Fleck der Retina entsprechenden Stelle bei Thieren. *Vorläufige Notiz. Würzb. Naturwiss. Zeitschr* 2, 139.
14. Müller, H., 1862. Ueber das Auge des Chamäleon mit vergleichenden Bemerkungen. *Würzb. Naturwiss. Zeitschr* 3, 10–42.
15. Müller, H., 1863. Ueber das Vorhandensein zweier Foveae in der Netzhaut vieler Vogelaugen. *Zehender's Klin. Monatsbl* 438–440.
16. Reichenbach, A., Bringmann, A., 2010. *Müller Cells in the Healthy and Diseased Retina*. Springer, New York, Dordrecht, Heidelberg, London.
17. Lucente A. Cellule retiniche della glia & membrana limitante interna. *Oftalmologia domani Anno XII – 2021*.
18. Ahnelt, P.K., Kolb, H., 2000. The mammalian photoreceptor mosaic-adaptive design. *Prog. Retin. Eye Res.* 19, 711–777.
19. Polyak, S.L., 1957. *The Vertebrate Visual System*. University of Chicago Press, Chicago.
20. Duke-Elder, S., 1958. *The Eye in Evolution*. Kimpton, London.
21. Walls, G.L., 1942. *The Vertebrate Eye and its Adaptive Radiation*. Cranbrook Press, Bloomfield Hills, MI.
22. Dubis, A.M., Hansen, B.R., Cooper, R.F., Beringer, J., Dubra, A., Carroll, J., 2012a. Relationship between the foveal avascular zone and foveal pit morphology. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 53, 1628–1636.
23. Penfold, P.L., Provis, J.M., 1991. Antibodies to human leucocyte antigens indicate subpopulations of microglia in human retina. *Vis. Neurosci.* 7, 383–388.
24. Ramón y Cajal, S., 1891. Significación fisiológica de las expansiones protoplásmicas y nerviosas de las células de la sustancia gris. *Revista de Ciencias Médicas*. In: *Memoria leída en el Congreso Médico de Valencia. Sesión de 24 de junio de 1891 con cinco grabados, Barcelona, 22, XVII: 1–15*.
25. Ramón y Cajal, S., 1894. *Die Retina der Wirbelthiere*. J.F. Bergmann, Wiesbaden.
26. Zueva, L., Makarov, V., Zayas-Santiago, A., Golubeva, T., Korneeva, E., Savvinov, A., Eaton, M., Skatchkov, S., Inyushin, M., 2014. Müller cell alignment in bird fovea: possible role in vision. *J. Neurosci. Neuroeng* 3, 85–91.
27. Hendrickson, A., Provis, J., 2006. Comparison of the development of the primate fovea centralis with peripheral retina. In: Sernagor, E., Eglén, S., Harris, B., Wong, R. (Eds.), *Retinal Development*. Cambridge University Press, Cambridge, UK, pp. 126–149.
28. Detwiler, S.R., 1943. *Vertebrate Photoreceptors*. Macmillan, New York.
29. Tick, S., Rossant, F., Ghorbel, I., Gaudric, A., Sahel, J.A., Chaumet-Riffaud, P., Paques, M., 2011. Foveal shape and structure in a normal population. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52, 5105–5110.
30. Polyak, S.L., 1957. *The Vertebrate Visual System*. University of Chicago Press, Chicago.
31. Andreas Bringmann, Steffen Syrbe, Katja Görner, Johannes Kacza, Mike Francke, Peter Wiedemann, Andreas Reichenbach. The primate fovea: Structure, function and development. *Progress in Retinal and Eye Research* 66 (2018) 49–84.

32. Jacobs, G.H., 1998. Photopigments and seeing – lessons from natural experiments – the proctor lecture. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 39, 2205–2216.
33. Franco, E.C., Finlay, B.L., Silveira, L.C., Yamada, E.S., Crowley, J.C., 2000. Conservation of absolute foveal area in New World monkeys. A constraint on eye size and conformation. *Brain Behav. Evol.* 56, 276–286.
34. Wässle, H., Grünert, U., Röhrenbeck, J., Boycott, B.B., 1989. Cortical magnification factor and the ganglion cell density of the primate fovea. *Nature* 341, 643–646.
35. Hendrickson, A., 2005. Organization of the adult primate fovea. In: Penfold, P.L., Provis, J.M. (Eds.), *Macular Degeneration*. Springer, Berlin, Heidelberg, pp. 1–23.
36. Franco, E.C., Finlay, B.L., Silveira, L.C., Yamada, E.S., Crowley, J.C., 2000. Conservation of absolute foveal area in New World monkeys. A constraint on eye size and conformation. *Brain Behav. Evol.* 56, 276–286.
37. Syrbe, S., Kuhrt, H., Gärtner, U., Habermann, G., Wiedemann, P., Bringmann, A., Reichenbach, A., 2018. Müller glial cells of the primate foveola: An electron microscopical study. *Exp. Eye Res.* 167, 110–117.
38. Lujan, B.J., Roorda, A., Knighton, R.W., Carroll, J., 2011. Revealing Henle's fiber layer using spectral domain optical coherence tomography. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52, 1486–1492.
39. Reichenbach, A., Robinson, S.R., 1995. Phylogenetic constraints on retinal organization and development: an Haeckelian perspective. *Prog. Retin. Eye Res.* 15, 139–171.
40. Reichenbach, A., Bringmann, A., 2010. *Müller Cells in the Healthy and Diseased Retina*. Springer, New York, Dordrecht, Heidelberg, London.
41. Reichenbach, A., Bringmann, A., 2016. Retinal Glia. In: Verkhratsky, A., Parpura, V. (Eds.), *Colloquium Series on Neuroglia in Biology and Medicine: from Physiology to Disease*. Morgan & Claypool Life Sciences, Philadelphia, PA.
42. Syrbe, S., Kuhrt, H., Gärtner, U., Habermann, G., Wiedemann, P., Bringmann, A., Reichenbach, A., 2018. Müller glial cells of the primate foveola: An electron microscopical study. *Exp. Eye Res.* 167, 110–117.
43. Bringmann, A., Iandiev, I., Pannicke, T., Wurm, A., Hollborn, M., Wiedemann, P., Osborne, N.N., Reichenbach, A., 2009. Cellular signaling and factors involved in Müller cell gliosis: neuroprotective and detrimental effects. *Prog. Retin. Eye Res.* 28, 423–451.
44. Yokotsuka, K., Kishi, S., Shimizu, K., 1997. White dot fovea. *Am. J. Ophthalmol.* 123, 76–83.
45. Byon, I.S., Kwon, H.J., Park, G.H., Park, S.W., Lee, J.E., 2014. Macular hole formation in rhegmatogenous retinal detachment after scleral buckling. *Korean J. Ophthalmol. Times* 28, 364–372.
46. Tick, S., Rossant, F., Ghorbel, I., Gaudric, A., Sahel, J.A., Chaumet-Riffaud, P., Paques, M., 2011. Foveal shape and structure in a normal population. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 52, 5105–5110.
47. Chung, H., Byeon, S.H., 2017. New insights into the pathoanatomy of macular holes based on features of optical coherence tomography. *Surv. Ophthalmol.* 62, 506–521.
48. Hyewon Chung, Suk Ho Byeon. New insights into the pathoanatomy of macular holes based on features of optical coherence tomography. *Surv Ophthalmol.* Jul-Aug 2017;62(4):506-521.
49. Bodis-Wollner I, Glazman S, Yerram S. 2013. Fovea and foveation in Parkinson's disease. *Behavioral Neuroscience* 127:139150 DOI 10.1037/a0031225.
50. Westheimer, G (2008). Directional sensitivity of the retina: 75 years of Stiles-Crawford effect. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences.* 275 (1653): 2777–2786.
51. Stiles, W. S; Crawford, B. H (1933). The Luminous Efficiency of Rays Entering the Eye Pupil at Different Points. *Proceedings of the Royal Society of London. Series B, Containing Papers of a Biological Character.* 112 (778): 428–450.
52. Ahmet Colakoglu, Solmaz Balci Akar. Potential role of Müller cells in the pathogenesis of macropsia associated with epiretinal membrane: a hypothesis revisited. *Int J Ophthalmol, Vol. 10, No. 11, No. 18, 2017.*
53. Kim JH, Kang SW, Kong MG, Ha HS. Assessment of retinal layers and visual rehabilitation after epiretinal membrane removal. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2013;251(4):1055-1064.
54. Bouwens MD, Van Meurs JC. Sine Amsler Charts: a new method for the follow-up of metamorphopsia in patients undergoing macular pucker surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2003;241(2):89-93.
55. Okamoto F, Sugiura Y, Okamoto Y, Hiraoka T, Oshika T. Time course of changes in aniseikonia and foveal microstructure after vitrectomy for epiretinal membrane. *Ophthalmology* 2014;121(11):2255-2260.