



Riproducibilità della misura della velocità ematica nei vasi retrobulbari utilizzando il color Doppler imaging

Alice Chandra Verticchio Vercellin¹, Carlo Alberto Cutolo¹, Carolina Dellafiore²,
Massimiliano Lava², Marta Raimondi¹, Sara Lanteri¹, Sara Lombardo¹, Laura Spallone¹,
Laura Bossolesi¹, Carmine Tinelli³, Annalisa De Silvestri³, Giovanni Milano¹

¹*Clinica Oculistica*, ²*Istituto di Radiologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università degli Studi di Pavia, Pavia*, e ³*Unità di Biometria ed Epidemiologia Clinica, Direzione Scientifica, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Riproducibilità della misura della velocità ematica nei vasi retrobulbari utilizzando il color Doppler imaging

L'evidenza che alcuni pazienti con glaucoma possono continuare a peggiorare nonostante una riduzione significativa della pressione intraoculare (PIO) suggerisce che altri fattori siano co-responsabili per l'incidenza e la progressione della neuropatia ottica glaucomatosa. Poiché si ritiene che fattori vascolari sistemici e locali siano molto importanti, abbiamo arruolato 16 volontari sani per testare la riproducibilità del color Doppler imaging (CDI) nella valutazione del flusso ematico dei vasi retrobulbari prima di realizzare uno studio su pazienti glaucomatosi. In questo studio quattro operatori mascherati hanno utilizzato due differenti macchine ecografiche. La concordanza intraoperatore nell'arteria oftalmica (AO) è risultata essere buona o molto buona per il peak systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV) e indice di resistività (IR) in entrambi le macchine. Le differenze nella concordanza fra macchine e/o operatori sono risultate maggiori per l'arteria centrale della retina e per le arterie ciliari posteriori. Abbiamo anche testato la riproducibilità interoperatore ma una scarsa concordanza è stata trovata fra le misure.

Reproducibility of retrobulbar blood flow velocity measurement using color Doppler imaging

The evidence that patients with glaucoma can continue to deteriorate despite significant decrease in intra-ocular pressure suggests that other factors are co-responsible for the incidence and progression of the glaucomatous optic neuropathy. Because systemic and local vascular factors are considered very important, we have enrolled 16 healthy volunteers to test reproducibility of the color Doppler imaging (CDI) assessment of retrobulbar blood flow before carrying out a study in glaucomatous patients. In this study, two different ultrasound machines have been used by four masked operators. Intraobserver concordance for the ophthalmic artery (OA) has been found good or very good for peak systolic velocity (PSV), end-diastolic velocity (EDV) and resistivity index (RI) in both machines. Differences in concordance between machines and/or observers have been found larger for the central retinal artery and for the short posterior ciliary arteries than for the OA. We have also tested interobserver reproducibility, in this case we have found poor concordance between the measurements.

Introduzione

Il glaucoma è un ampio spettro di malattie oculari che hanno in comune una neuropatia ottica caratterizzata da una perdita progressiva di cellule ganglionari e fibre ottiche che si evidenzia in tipiche alterazioni morfologiche papillari e alterazioni funzionali del campo visivo [1]. Tra le diverse forme cliniche il glaucoma primario ad angolo aperto (GPAA) è una neuropatia cronica bilaterale e asimmetrica che riconosce una patogenesi multifattoriale, ma di eziologia sostanzialmente sconosciuta.

Il principale fattore di rischio è sicuramente la pressione intraoculare (PIO) ma la presenza di soggetti con PIO elevata in assenza di neuropatia, di pazienti affetti con pressione nei limiti di norma (glaucomi a pressione normale) e di pazienti che peggiorano nonostante il controllo terapeutico della PIO rendono evidente la rilevanza di altri fattori indipendenti dalla PIO. Tra questi grande importanza è attribuita a fattori vascolari sia sistemici che locali. Pertanto un'alterata emodinamica oculare e soprattutto del nervo ottico è probabilmente coinvolta nella patogenesi della neuropatia glaucomatosa.

Diversi studi hanno dimostrato la presenza di un'alterata emodinamica oculare in due tipi di neuropatia: glaucoma a pressione normale e glaucoma pseudoesfoliativo [2-3].

Un'accurata e riproducibile metodologia di studio dell'emodinamica oculare potrebbe permettere di individuare i soggetti a rischio e migliorare la conoscenza della malattia e della sua evoluzione.

Il color Doppler imaging (CDI) è una tecnica ecografica che può essere utilizzata per valutare in modo non invasivo l'emodinamica dei vasi oculari in termini di velocità di flusso nell'ambito di diverse patologie oculari [4-5]. Per ulteriori studi di approfondimento del ruolo patogenetico delle alterazioni dell'emodinamica retrobulbare risulta importante dimostrare che il CDI sia un metodo d'indagine dotato di un'elevata riproducibilità sia interoperatore che intraoperatore. Ad oggi sono stati realizzati diversi studi per valutare la riproducibilità intraoperatore del CDI nello studio dei vasi arteriosi retrobulbari (arteria oftalmica, arteria centrale della retina, arterie ciliari posteriori brevi); al contrario, un minor numero di evidenze è presente circa la riproducibilità interoperatore [6-10].

Scopo del Lavoro

Scopo del nostro studio è valutare la riproducibilità intraoperatore e interoperatore del CDI tra 4 operatori mascherati nella valutazione della velocità di flusso delle arterie oftalmica, centrale della retina e ciliari posteriori brevi in volontari sani utilizzando due macchine ecografiche differenti.

Materiali e metodi

Visita di eleggibilità

Lo studio è stato realizzato presso la Clinica Oculistica e l'Istituto di Radiologia della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia nel 2012. Sono stati arruolati 16 volontari sani di età superiore a 18 anni, di entrambi i sessi e privi di patologie sistemiche e oculari. Si è preso in considerazione l'occhio destro (OD) di ciascun soggetto. Lo studio è stato realizzato in accordo con la dichiarazione di Helsinki. Tutti i soggetti hanno fornito un consenso informato scritto prima dell'arruolamento. Sono stati applicati i seguenti criteri di esclusione:

- presenza di patologie oculari in uno o entrambi gli occhi (inclusi antecedenti interventi laser o di chirurgia oculare);
- anamnesi familiare (parenti di I grado) positiva per neuropatia ottica glaucomatosa;
- acuità visiva massima corretta (ETDRS) <85 in uno o entrambi gli occhi;
- pressione intraoculare (PIO) >21 mmHg misurata nel corso della visita oculistica per l'arruolamento in uno o entrambi gli occhi;
- presenza di un angolo occludibile in uno o entrambi gli occhi (grado <II secondo Shaffer);
- terapia farmacologica oculare (eccetto l'utilizzo di sostituti lacrimali) in uno o entrambi gli occhi;
- valori di pressione arteriosa (PA) nel corso della visita per l'arruolamento superiori a: PAS (Pressione Arteriosa Sistolica) >140 mmHg e/o PAD (Pressione Arteriosa Diastolica) >90 mmHg;
- presenza di patologie sistemiche (es. diabete e ipertensione arteriosa ecc.);
- terapia farmacologica che potrebbe influenzare i valori di PIO, pressione arteriosa (PA) o il flusso oculare (es. beta bloccanti, ACE inibitori, calcio antagonisti, alfa bloccanti, antiaggreganti, anticoagulanti).

A ciascun soggetto è stato chiesto di astenersi dal fumo di sigaretta e dall'assunzione di caffeina almeno nei trenta minuti precedenti l'esecuzione della visita per minimizzare l'influenza di queste sostanze sulla pressione arteriosa [11-12]. È stata raccolta un'anamnesi familiare, patologica remota e prossima approfondita circa la presenza di patologie oculari e sistemiche e la terapia farmacologica in atto. La pressione arteriosa è stata misurata con uno sfigmomanometro con il soggetto in posizione seduta a riposo da almeno cinque minuti. Il valore di PA considerato ai fini dell'eleggibilità è stato il valore medio tra due misure effettuate sullo stesso braccio a cinque minuti di distanza l'una dall'altra.

La visita oculistica ha previsto: la valutazione dell'acuità visiva massima corretta valutata con le tavole ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), esame del segmento anteriore alla lampada a fessura, tonometria ad applanazione, gonioscopia ed esame del fundus oculi in miosi alla lampada a fessura con lente da +90 D. Il valore della PIO considerato ai fini dell'eleggibilità è stato il valore medio di due misurazioni effettuate in ciascun occhio con un tonometro Goldmann. I soggetti risultati idonei alla visita oculistica di arruolamento, rilasciato il consenso informato, si sono dovuti recare entro un mese dalla stessa presso l'Istituto di Radiologia dove sono stati sottoposti all'esame ecografico CDI.

Raccolta dati

L'esame CDI è stato eseguito da quattro operatori: due radiologi e due oculisti suddivisi in due coppie. Ciascuna coppia (Coppia 1: operatore 1 (C.D.) e operatore 2 (A.C.V.V.); Coppia 2: operatore 3 (M.L.) e operatore 4 (C.A.C.)) ha valutato 8 volontari sani utilizzando un unico macchinario ecografico (Coppia 1: ESAOTE MYLAB SONDA LA533 13-6 MHz small parts-vascular linear array; Coppia 2: SIEMENS ANTARES STELLAR PLUS SONDA VFX 9-4 MHz vascular linear array). Ciascun volontario è stato quindi esaminato solo da una coppia di operatori costituita da un radiologo e da un oculista.

I quattro operatori, mascherati l'uno rispetto all'altro, hanno acquisito i parametri Peak Systolic Velocity (PSV), End-Diastolic Velocity (EDV) e Resistivity Index (RI) nelle arterie oftalmica, centrale della retina e ciliari posteriori brevi di ogni volontario, previa astensione da fumo di sigaretta e assunzione di caffè nei 30 minuti precedenti l'esame. Ciascun operatore ha realizzato per ciascun vaso due misurazioni successive dei parametri emodinamici considerati. La procedura di esame è stata condotta secondo le indicazioni riportate in una review sull'argomento recentemente pubblicata [13]. In particolare le misurazioni CDI sono realizzate con il soggetto in posizione supina dopo un periodo di riposo di almeno 5 minuti. Durante l'esecuzione dell'esame, l'ombra acustica del nervo ottico deve sempre rimanere visibile. L'arteria centrale della retina e la sua vena sono collocate al centro del nervo ottico e non possono essere misurate separatamente con il CDI. La corretta identificazione dell'arteria cen-

trale della retina è anche suggerita dall'onda di segno negativo sotto l'onda di segno positivo, aspetto che indica la misura simultanea dell'arteria centrale della retina con la vena centrale della retina, dal momento che questi vasi hanno decorso parallelo (Figura 1).

Le misurazioni degli indici emodinamici dell'arteria centrale della retina dipendono fortemente dalla posizione della sonda sull'occhio [14]. Per ottenere valori riproducibili le misure dovrebbero essere rilevate posteriormente alla lamina cribrosa per evitare interferenze della lamina cribrosa stessa così come dei circoli retinico e coroideale. Inoltre la scala per le misurazioni dell'arteria centrale della retina dovrebbe essere abbassata a valori uguali o inferiori a 20 cm/s per permettere una rappresentazione maggiore e più nitida delle onde aiutando così nell'identificazione dei vasi.

L'angolo dell'arteria centrale della retina dovrebbe essere pari o vicino a zero a meno che l'ombra acustica del nervo ottico non sia essa stessa angolata.

Le arterie ciliari posteriori brevi nasali e temporali sono situate su entrambi i lati del nervo ottico e dovrebbero essere misurate il più vicino possibile al nervo e il più anteriormente possibile evitando tuttavia l'interferenza della coroide (Figura 2). Le singole arterie ciliari non possono essere distinte con il CDI. Quindi la forma dell'onda misurata è rappresentativa dell'effetto massa prodotta da un gruppo di arterie ciliari posteriori brevi e non il valore di una sola. Queste arterie si caratterizzano per un pulsatilità più uniforme in assenza dell'onda venosa.

L'arteria oftalmica è sita più in profondità nell'orbita e per convenzione dovrebbe essere misurata nasalmente al nervo ottico (Figura 3).

Analisi dei dati

Delle singole misure effettuate, per i singoli vasi e per i singoli parametri, è stata calcolata la media dei risultati. Infatti ogni ecografo permette di valutare, con una singola misura i parametri di flusso di 2-5 cicli cardiaci. I calcoli statistici sono stati effettuati per la prima e per la seconda misura. Per valutare la concordanza fra due misure, è stato utilizzato il coefficiente di correlazione della concordanza di Lin (CCC). Il CCC di Lin misura la concordanza tra variabili continue misurate da due operatori o da due metodi o in due tempi diversi [15]. Il CCC combina la misura della precisione e dell'accuratezza per determinare di quanto variano i dati osservati dalla linea della perfetta concordanza. Il coefficiente di Lin aumenta di valore come funzione della vicinanza della linea empirica con la linea della perfetta concordanza (accuratezza dei dati) e dalla prossimità dei dati alla linea empirica (precisione dei dati). Il coefficiente di correlazione di Pearson (r) e il fattore di bias-correction (C-b) sono riportati come espressioni di queste componenti. Il CCC può essere espresso come il prodotto della r di Pearson (misura della precisione) e della C-b (misura dell'accuratezza). Il valore della rho di Lin (CCC) esprime la forza dell'accordo:

- 0.20 Scarsa;
- 0.21-0.40 Debole;
- 0.41-0.60 Moderata;
- 0.61-0.80 Buona;
- 0.81-1 Molto Buona;

Sono stati considerati statisticamente significativi i risultati con p-value <0.05 con test a due code. Tutti i calcoli statistici sono stati effettuati con il software STATA 10.0 (StataCorp, College Station, Texas, USA).

Risultati

Le caratteristiche dei soggetti arruolati e suddivisi nei due gruppi sono riassunte nella tabella 1. I due gruppi non presentano differenze statisticamente significative in rapporto a: età, sesso, PIO e pressione arteriosa diastolica. Una modesta significatività si è rilevata per la pressione arteriosa sistolica ($p < 0.05$). Non si ritiene che questo dato possa influenzare la riproducibilità dell'esame CDI in quanto la concordanza è valutata fra due misure ripetute sullo stesso soggetto. Sono state calcolate le medie e le deviazioni standard di tutti i parametri emodinamici (PSV, EDV, IR) misurati dai quattro operatori in 2 misurazioni successive (Tabella 2). I risultati evidenziano in tutti i casi una lieve diminuzione dei valori di velocità fra la prima e la seconda misurazione che tuttavia è risultata non statisticamente significativa. È stata valutata la correlazione tra i parametri di flusso e l'età e la PIO. È stata evidenziata una correlazione negativa fra età e IR nell'arteria oftalmica (Tabella 3). Nessuna correlazione è stata evidenziata fra la PIO e i parametri di flusso. La riproducibilità intraoperatore è stata valutata fra la prima misura e la seconda misura di ciascun operatore. I risultati globali inerenti alla concordanza intraoperatore delle misure 1 e 2 effettuate dai quattro operatori utilizzando entrambi gli ecografi sono rappresentati nella tabella 4. Per quanto riguarda l'arteria oftalmica (AO), la concordanza è risultata essere molto buona in tutti e tre i parametri misurati. Per quanto riguarda l'arteria centrale della retina (ACR) la concordanza è risultata essere moderata per i valori di velocità (PSV ed EDV) e buona per l'IR; l'accuratezza dei risultati è sempre molto elevata ma la precisione è moderata. Una buona concordanza è stata anche rilevata per le misure delle arterie ciliari posteriori brevi (ACPB). Nelle tabelle 5 e 6 sono indicati in dettaglio i risultati della concordanza intraoperatore ottenuti dalla Coppia 1 utilizzando l'ecografo Esaote e dalla Coppia 2 utilizzando l'ecografo Siemens. La concordanza delle misure è risultata essere molto buona in entrambe le coppie per l'arteria oftalmica. Risultati buoni o molto buoni sono stati ottenuti solo dalla Coppia 2 sull'ecografo Siemens anche per l'arteria centrale della retina e per le arterie ciliari posteriori brevi. Nonostante la concordanza per le misure effettuate dalla Coppia 1 sull'ecografo Esaote risulti essere debole-moderata, i livelli di accuratezza sono sempre molto elevati mentre la precisione si mantiene elevata per l'AO e debole/moderata per l'ACR e le ACPB. Sono state condotte analisi statistiche per valutare la concordanza interoperatore all'interno delle coppie con i due diversi ecografi (Tabelle 7 e 8). La concordanza è risultata essere globalmente di livello debole; unica eccezione la concordanza molto buona rilevata per la prima misura dell'EDV nell'arteria centrale della retina nella Coppia 1. Nella maggior parte dei casi, nella Coppia 2, si è riscontrato un lieve aumento della concordanza nella seconda misura rispetto alla prima.

Discussione

Il Glaucoma è un ampio spettro di malattie oculari che hanno in comune una neuropatia ottica caratterizzata da una perdita progressiva di cellule ganglionari e fibre ottiche che si evidenzia in tipiche alterazioni morfologiche papillari e alterazioni funzionali del campo visivo.

Numerosi studi hanno anche mostrato che, nonostante una riduzione significativa della PIO, alcuni pazienti continuano a peggiorare; da ciò si deduce che altri fattori devono giocare un ruolo nella patologia. L'alterazione nella perfusione della papilla è il candidato sul quale ricade il maggior sospetto. Tuttavia, l'evidenza che l'ischemia, a livello del nervo ottico, abbia un ruolo causale nella patofisiologia del glaucoma, è ancora limitata. Sono quindi necessari studi clinici con uniformi definizioni e tecniche di misura per stabilire il ruolo di causalità dell'ischemia nella patogenesi del glaucoma. Un'accurata e riproducibile metodologia di studio dell'emodinamica oculare potrebbe permettere di

individuare i soggetti a rischio e migliorare la conoscenza della malattia e della sua evoluzione. Fra le tecniche disponibili il color Doppler imaging (CDI) è una tecnica ecografica che può essere utilizzata per valutare, in modo non invasivo, l'emodinamica dei vasi retrobulbari in termini di velocità di flusso.

Al fine di valutare la riproducibilità intraoperatore e interoperatore della metodica CDI nella misura dei parametri emodinamici (PSV, EDV, IR) dei vasi oculari (arteria oftalmica, arteria centrale della retina, arterie ciliari posteriori brevi) è stato realizzato uno studio in collaborazione tra la Clinica Oculistica e l'Istituto di Radiologia della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia. Sono stati arruolati 16 volontari sani che hanno soddisfatto i criteri di eleggibilità e hanno fornito il consenso informato e nei quali l'esame CDI è stato completato entro un mese. I 16 volontari sono stati suddivisi in due gruppi sostanzialmente equivalenti per età, sesso, PIO, PA sistolica e PA diastolica (Tabella 1). Ciascun gruppo è stato valutato solo da una coppia di operatori formata da un radiologo e un oculista, usando un unico ecografo. I valori medi delle misurazioni effettuate nello studio, riassunti nella tabella 2, risultano essere equiparabili ai dati riportati in letteratura [13]. Il lieve calo delle velocità che si verifica nella seconda misura potrebbe essere attribuito a una diminuzione della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca determinati dal permanere del soggetto in posizione clinostatica ma anche da una diminuzione dello stato di allerta che il sottoporsi a un esame medico può comportare nelle prime fasi. Inoltre, la posizione clinostatica ha come effetto un aumento della PIO [16] che, associata alla riduzione della pressione arteriosa, potrebbe sortire un effetto di riduzione della pressione di perfusione oculare e della velocità del sangue nei vasi retrobulbari. In questo senso sarebbe utile valutare i parametri di pressione arteriosa e pressione intraoculare all'inizio e alla fine dell'esame CDI con il soggetto in posizione supina per poi confrontare le misure Doppler del flusso con questi parametri e valutarne la relazione.

Dai dati ottenuti, una correlazione fra velocità di flusso nei vasi retrobulbari e PIO non sembra esistere; tuttavia, il campione a disposizione è limitato in numero ed omogeneo nei valori della PIO; questo potrebbe giustificare la neutralità del risultato ottenuto.

Analizzando i dati di correlazione tra parametri di flusso ed età (Tabella 3) si può evidenziare una correlazione negativa tra IR nell'arteria oftalmica ed età; questo unico dato appare poco significativo e potrebbe essere spiegato dal fatto che l'IR è il risultato di una semplice operazione matematica e da limitazioni legate al campione in termini di esiguità numerica e omogeneità dell'età.

I risultati della concordanza intraoperatore globale, riportati nella tabella 4, mostrano, indipendentemente dal vaso considerato, una buona concordanza con elevati livelli di accuratezza e moderata di precisione. L'arteria oftalmica rappresenta il vaso in cui la concordanza è maggiore; questo fatto è in accordo con la letteratura ed è giustificato dalle maggiori dimensioni del vaso e quindi dalla maggiore facilità d'identificazione dello stesso e di misura con il CDI. I valori di concordanza ottenuti per l'arteria oftalmica sono migliori rispetto alla media presente in letteratura valutata da una recente meta-analisi sull'argomento [13]. Per quel che riguarda gli altri due vasi i dati ottenuti dimostrano una concordanza moderata-buona confrontabile con la media dei dati presenti in letteratura.

Se si analizzano più specificamente i risultati di concordanza intraoperatore ottenuti dalla Coppia 1 sull'ecografo Esaote (Tabella 5) e dalla Coppia 2 sull'ecografo Siemens (Tabella 6), si può osservare che i risultati migliori sono stati ottenuti nella seconda condizione. I dati di concordanza ottenuti sull'ecografo Siemens sono stati sempre superiori alla media degli stessi valori presenti in letteratura, fatta eccezione per l'IR dell'arteria centrale della retina. Al contrario, nella prima condizione solo il parametro EDV dell'arteria oftalmica ha mostrato una concordanza maggiore della media dei dati in letteratura. I risultati ottenuti non possono tuttavia spiegare se questa differenza sia da attribuire allo strumento o agli operatori. Un ulteriore studio che preveda la randomizzazione fra macchine ed operatori aiuterebbe a dirimere questa questione. Molto meno soddisfacenti appaiono essere i risultati che si riferiscono alla concordanza interoperatore che sono riassunti dalle tabelle 7 e 8. Questi dati evidenziano uno dei limiti già noti della metodica CDI, ovvero il fatto che è un esame molto operatore-dipendente.

Numerose sono le variabili che portano a ottenere valori differenti, tra queste la misura dei parametri di flusso in punti diversi del vaso, la correzione dell'angolo che viene fatta dall'operatore su quello che è il decorso che ritiene abbia il vaso e la diversa pressione che un operatore esercita sull'occhio con la sonda. Inoltre è l'operatore che manualmente identifica il punto dello spettro Doppler in cui si trova il PSV e l'EDV. Causa di ulteriore diversità nella misura potrebbe essere il fatto che le misure confrontate sono realizzate con il paziente in posizione supina in tempi diversi (il radiologo esamina il paziente sempre prima dell'oculista); in questo senso sarebbe stato opportuno randomizzare l'ordine degli operatori. Recentemente è apparso in letteratura un articolo in cui sono stati ottenuti livelli di concordanza interoperatore buoni o molto buoni [17]. Tuttavia, questo obiettivo è stato raggiunto dopo un training intensivo da parte di un operatore esperto, ma anche con la valutazione di tutti gli spettri Doppler ottenuti dai diversi operatori da parte di un unico soggetto.

Il fatto che non esista un gold standard per la misura dei parametri di flusso nei vasi retrobulbari comporta che, nel caso di misure discordanti effettuate da operatori diversi, non si possa affermare quale delle misure sia la più corretta. Per questo si rende necessario fissare regole molto strette circa il punto in cui effettuare la misura, su come regolare l'angolo e su come analizzare lo spettro Doppler. Inoltre l'allenamento e l'esperienza potrebbero portare a risultati migliori [18]; questo effetto sembra essersi verificato per la Coppia 2 dove, in molti casi, i due operatori risultano essere più concordi sulla seconda misura rispetto alla prima (Tabella 8). I bassi livelli di concordanza ottenuti sono anche giustificabili dall'esiguità del campione. Infatti in molte misure l'accuratezza raggiunge livelli anche molto buoni, tuttavia è la precisione che condiziona negativamente il coefficiente di Lin. Se il numero di dati è piccolo, come in questo caso, è sufficiente un solo dato molto discorde per ridurre grandemente la precisione e quindi il coefficiente di concordanza.

La metodica CDI applicata ai vasi retrobulbari permette la misura della velocità del flusso nei vasi ma non la misura quantitativa del flusso poiché il diametro dei vasi non può essere determinato. Per questo motivo, un aumento nella velocità del flusso può indicare un aumento della portata del vaso ma potrebbe anche essere determinato da una vasocostrizione locale o da una stenosi che determinano una diminuzione del calibro vasale. Gli ultrasuoni assorbiti dal tessuto sono convertiti in calore, da ciò ne risulta un aumento della temperatura che potrebbe essere causa di vasodilatazione locale. Per minimizzare questo potrebbe essere importante contrarre il più possibile i tempi di realizzazione dell'esame. Nell'utilizzo della tecnica CDI, al fine di valutare il ruolo dell'ischemia nella patogenesi del glaucoma, è necessario considerare che il flusso ematico viene valutato nelle arterie che sono responsabili della perfusione del nervo ottico ma non direttamente a livello della testa del nervo ottico. L'arteria oftalmica assicura l'irrorazione di molti tessuti extra-oculari ma solo il 25% del suo flusso è diretto all'occhio. Lo stesso limite è applicabile alla misura delle arterie ciliari posteriori poiché la maggior parte del sangue portato da questi vasi irrorerà la coroide; solo una piccola quota irrorerà la testa del nervo ottico. Le misure ottenute col CDI sono molto dipendenti dall'operatore e un addestramento è necessario per ottenere con una riproducibilità intraoperatore molto buona. Per aumentare la concordanza fra operatori, dovrebbero essere aggiunte regole procedurali molto rigide per: le tempistiche con cui realizzare l'esame, la posizione della sonda e dell'operatore per minimizzare la pressione applicata, l'identificazione del vaso, l'impostazione dell'angolo, la valutazione dello spettro Doppler per fissare i punti di PSV ed EDV. Gli strumenti CDI sono ampiamente utilizzati nella pratica clinica per la misura di vasi di dimensioni maggiori rispetto a quelli retrobulbari. Risulterebbe particolarmente importante riuscire a ottimizzare le impostazioni di ciascuna macchina per ottenere misure le più precise possibili. A questo scopo, la collaborazione fra medici oculisti e colleghi radiologi è necessaria per condurre esami che siano riproducibili e che potranno condurre alla realizzazione di futuri studi in pazienti affetti da glaucoma.

Tabelle e figure

Tabella 1. Riassunto dei gruppi di volontari (Abbreviazioni: PIO= Pressione intraoculare; PAS= Pressione sistolica; PAD= Pressione diastolica; dv= Deviazione standard; Gruppo 1 esaminato da Coppia 1: ecografo Esatote, operatori D.C. e V.A.; Gruppo 2 esaminato da Coppia 2: ecografo Siemens, operatori L.M. e C.C.A.).

Gruppo	Sesso		Età		PIO		PAS		PAD
	M	F	Media	dv	Media	dv	Media	dv	Media
Primo	3	5	27.7	9.8	14.1	2.3	105.8	11.0	68.0
Secondo	4	4	23.2	1.9	14.8	2.5	117.1	7.1	72.3

Tabella 2. Le medie e le deviazioni standard dei parametri emodinamici globali delle misurazioni 1 e 2 (Abbreviazioni: AO= Arteria oftalmica; ACR= Arteria centrale della retina; ACPB= Arterie ciliari posteriori brevi; PSV= Peak systolic velocity; EDV= End-diastolic velocity; IR= Indice di resistenza di Pourcelot).

Parametro	N	Media	dv
AO PSV 1	32	36.49	12.82
AO PSV 2	32	35.58	11.17
AO EDV 1	32	8.07	2.56
AO EDV 2	32	7.76	2.49
AO IR 1	32	0.77	0.06
AO IR 2	32	0.77	0.05
ACR PSV 1	32	9.61	3.12
ACR PSV 2	32	9.36	1.95
ACR EDV 1	32	3.36	1.19
ACR EDV 2	32	3.30	1.15
ACR IR 1	32	0.64	0.07
ACR IR 2	32	0.65	0.08
ACPB PSV 1	32	15.59	4.88
ACPB PSV 2	32	13.58	4.23
ACPB EDV 1	32	5.27	2.39
ACPB EDV 2	32	5.18	2.32
ACPB IR 1	32	0.61	0.10
ACPB IR 2	32	0.62	0.10

Tabella 3. Correlazione fra età e parametri di flusso.

Parametro	Corr. Età
AO PSV 1	-0.19
AO PSV 2	-0.27
AO EDV 1	0.17
AO EDV 2	0.05
AO IR 1	-0.50
AO IR 2	-0.50
ACR PSV 1	0.54
ACR PSV 2	0.21
ACR EDV 1	0.46
ACR EDV 2	-0.02
ACR IR 1	0.02
ACR IR 2	0.12
ACPB PSV 1	-0.22
ACPB PSV 2	-0.09
ACPB EDV 1	-0.11
ACPB EDV 2	0.02
ACPB IR 1	-0.20
ACPB IR 2	-0.18

Tabella 4. Concordanza intraoperatore (fra prima e seconda misura) globale (Abbreviazioni: N= Numero di osservazioni; CCC= Coefficiente di correlazione della concordanza di Lin; IC= Intervallo di confidenza; Pearson's r= misura della precisione dei dati; C-b= Misura dell'accuratezza dei dati).

Parametro	N	CCC	95% IC	Pearson's r	C-b
AO PSV	32	0.859	0.797-0.922	0.870	0.988
AO EDV	32	0.834	0.759-0.910	0.841	0.992
AO IR	32	0.859	0.795-0.924	0.866	0.993
ACR PSV	32	0.574	0.433-0.714	0.641	0.895
ACR EDV	32	0.594	0.433-0.755	0.595	0.998
ACR IR	32	0.694	0.569-0.819	0.705	0.984
ACPB PSV	32	0.664	0.528-0.801	0.671	0.990
ACPB EDV	32	0.630	0.480-0.780	0.631	0.999
ACPB IR	32	0.639	0.493-0.786	0.642	0.995

Tabella 5. Concordanza intraoperatore con ecografo Esaote.

Parametro	N	CCC	95% IC	Pearson's r	C-b
AO PSV	16	0.772	0.637-0.907	0.793	0.975
AO EDV	16	0.752	0.610-0.894	0.782	0.962
AO IR	16	0.730	0.569-0.890	0.745	0.979
ACR PSV	16	0.381	0.145-0.616	0.474	0.802
ACR EDV	16	0.142	-0.198-0.483	0.146	0.971
ACR IR	16	0.683	0.505-0.861	0.711	0.961
ACPB PSV	16	0.477	0.207-0.747	0.487	0.980
ACPB EDV	16	0.204	-0.124-0.533	0.213	0.959
ACPB IR	16	0.438	0.161-0.715	0.458	0.956

Tabella 6. Concordanza intraoperatore con ecografo Siemens.

Parametro	N	CCC	95% IC	Pearson's r	C-b
AO PSV	16	0.863	0.774-0.952	0.874	0.988
AO EDV	16	0.874	0.792-0.956	0.889	0.983
AO IR	16	0.880	0.801-0.959	0.890	0.989
ACR PSV	16	0.704	0.553-0.855	0.764	0.922
ACR EDV	16	0.799	0.669-0.928	0.800	0.998
ACR IR	16	0.706	0.529-0.883	0.712	0.992
ACPB PSV	16	0.815	0.699-0.931	0.825	0.988
ACPB EDV	16	0.833	0.730-0.937	0.847	0.984
ACPB IR	16	0.755	0.601-0.908	0.756	0.998

Tabella 7. Concordanza interoperatore per la Coppia 1 (ecografo Esaote) fra le misure 1 e 2.

Parametro	N	CCC	95% IC	Pearson's r	C-b
AO PSV 1	8	0.306	-0.073-0.685	0.595	0.514
AO PSV 2	8	0.447	0.115-0.778	0.844	0.529
AO EDV 1	8	0.166	-0.182-0.514	0.384	0.433
AO EDV 2	8	0.219	-0.165-0.603	0.450	0.487
AO IR 1	8	0.536	0.148-0.925	0.746	0.719
AO IR 2	8	0.660	0.221-1.099	0.680	0.970
ACR PSV 1	8	0.781	0.496-1.067	0.827	0.945
ACR PSV 2	8	0.109	-0.647-0.865	0.114	0.956
ACR EDV 1	8	0.825	0.603-1.046	0.874	0.944
ACR EDV 2	8	0.261	-0.036-0.559	0.702	0.372
ACR IR 1	8	0.231	-0.324-0.787	0.320	0.723
ACR IR 2	8	0.249	-0.115-0.613	0.536	0.465
ACPB PSV 1	8	0.221	-0.497-0.940	0.235	0.944
ACPB PSV 2	8	0.426	-0.094-0.946	0.547	0.780
ACPB EDV 1	8	-0.001	-0.777-0.775	-0.001	0.970
ACPB EDV 2	8	-0.038	-0.351-0.276	-0.096	0.391
ACPB IR 1	8	0.303	-0.133-0.739	0.520	0.583
ACPB IR 2	8	-0.140	-0.450-0.170	-0.385	0.363

Tabella 8. Concordanza interoperatore per la coppia 2 (ecografo Siemens) fra le misure 1 e 2.

Parametro	N	CCC	95% IC	Pearson's r	C-b
AO PSV 1	8	0.176	-0.365-0.717	0.248	0.709
AO PSV 2	8	0.513	0.086-0.939	0.651	0.787
AO EDV 1	8	0.219	-0.354-0.793	0.289	0.760
AO EDV 2	8	0.245	-0.362-0.852	0.304	0.806
AO IR 1	8	0.659	0.308-1.009	0.813	0.810
AO IR 2	8	0.468	0.091-0.845	0.708	0.661
ACR PSV 1	8	0.012	-0.388-0.413	0.024	0.501
ACR PSV 2	8	-0.077	-0.601-0.447	-0.117	0.658
ACR EDV 1	8	0.176	-0.399-0.750	0.235	0.748
ACR EDV 2	8	0.213	-0.246-0.671	0.341	0.624
ACR IR 1	8	0.064	-0.274-0.402	0.153	0.421
ACR IR 2	8	0.539	0.197-0.881	0.863	0.625
ACPB PSV 1	8	0.342	-0.327-1.012	0.360	0.951
ACPB PSV 2	8	0.481	-0.051-1.014	0.552	0.871
ACPB EDV 1	8	0.417	-0.073-0.907	0.566	0.737
ACPB EDV 2	8	0.524	0.172-0.875	0.853	0.614
ACPB IR 1	8	0.016	-0.459-0.490	0.026	0.593
ACPB IR 2	8	0.211	-0.283-0.705	0.333	0.634

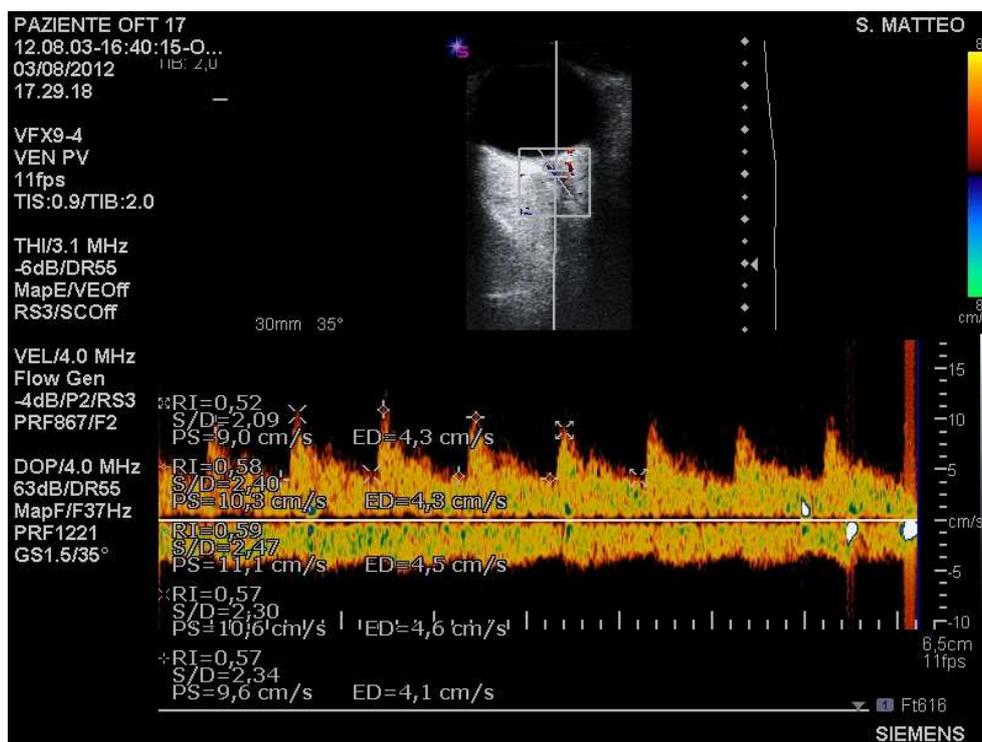


Figura 1. CDI dell'arteria centrale della retina ottenuto con ecografo Siemens Antares Stellar Plus.

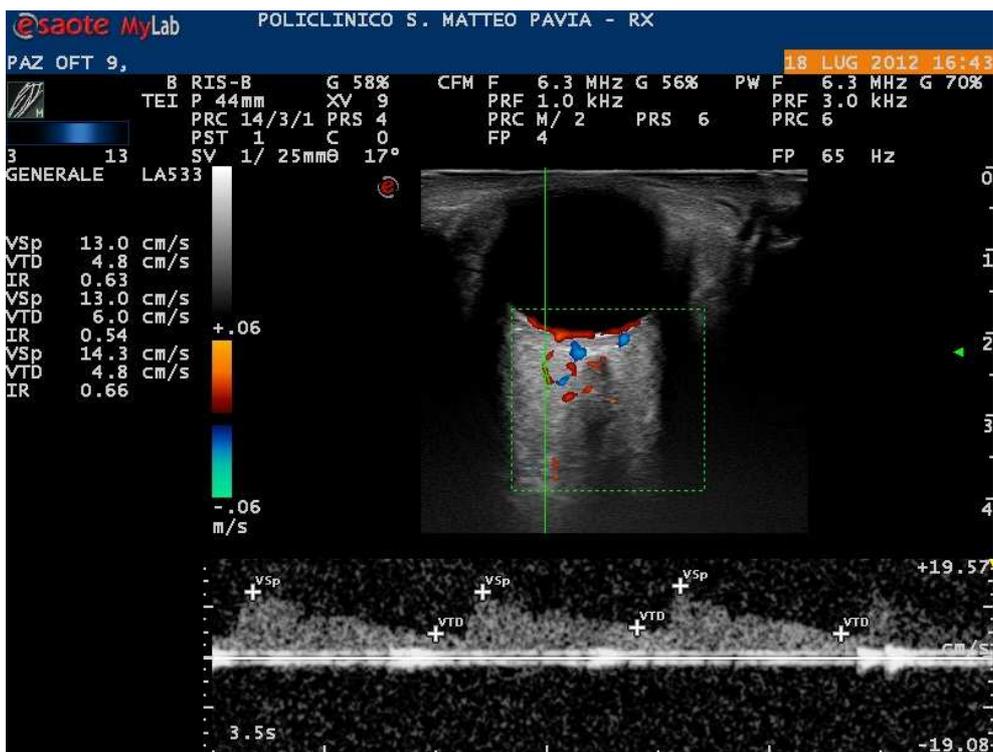


Figura 2. CDI delle arterie ciliari posteriori brevi temporali ottenuto con ecografo Esaote Mylab.

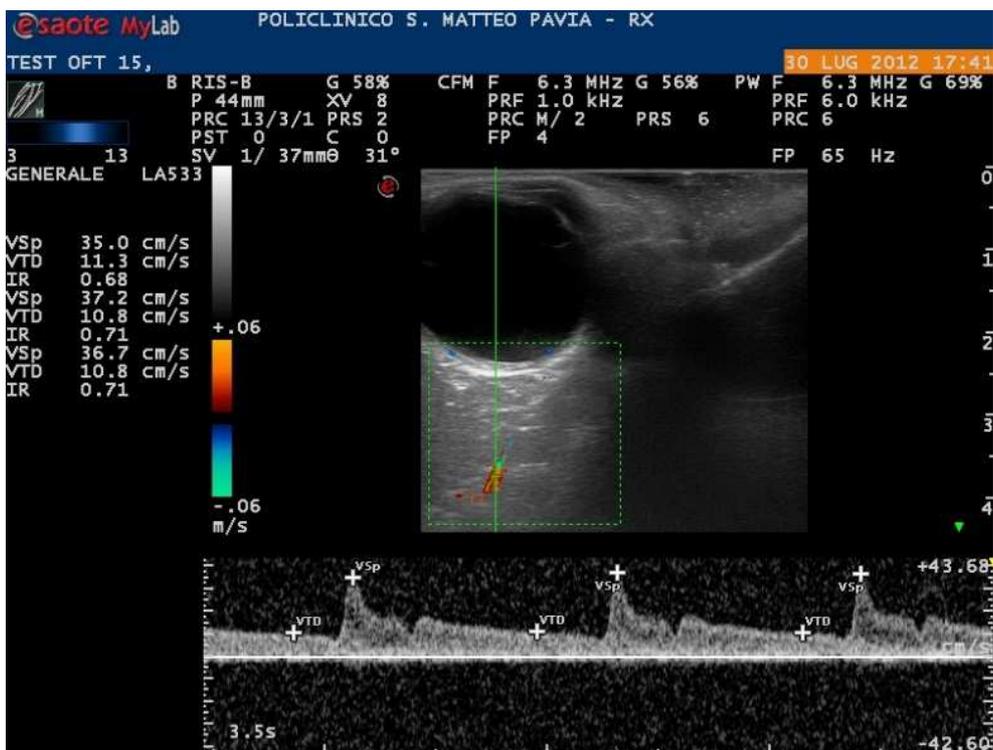


Figura 3. CDI dell'arteria oftalmica ottenuto con ecografo Esaote Mylab.

Ringraziamenti

Si ringrazia il Centro per la Ricerca del Collegio Ghislieri di Pavia per aver reso possibile la realizzazione di questo studio nell'ambito del progetto "Indagine dell'emodinamica del nervo ottico con color Doppler imaging nel glaucoma primario ad angolo aperto a pressione normale".

Bibliografia

1. European Glaucoma Society. Terminologia e Linee Guida per il Glaucoma 3ed. *Editrice Dogma*, Savona, 2008.
2. Galassi F, Giambene B, Varriale R. Systemic vascular dysregulation and retrobulbar hemodynamics in normal-tension glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:4467-4471.
3. Galassi F, Giambene B, Menchini U. Ocular perfusion pressure and retrobulbar haemodynamics in pseudoexfoliative glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:411-416.
4. Harris A, Kagemann L, Cioffi GA. Assessment of human ocular hemodynamics. *Surv Ophthalmol* 1998;42:509-533.
5. Tranquart F, Bergès O, Koskas P et al. Color doppler imaging of orbital vessels: personal experience and literature review. *J Clin Ultrasound* 2003;31:258-273.
6. Rojanapongpun P, Morrison B, Drance SM. Reproducibility of transcranial doppler ultrasound examinations of the ophthalmic artery flow velocity. *Br J Ophthalmol* 1993;77:22-24.
7. Rankin SJ, Walman BE, Buckley AR et al. Color doppler imaging and spectral analysis of the optic nerve vasculature in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1995;119:685-693.
8. Quaranta L, Harris A, Donato F et al. Color doppler imaging of ophthalmic artery blood flow velocity: a study of repeatability and agreement. *Ophthalmology* 1997;104:653-658.
9. Stalmans I, Siesky B, Zeyen T et al. Reproducibility of color doppler imaging. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009;247:1531-1538.
10. Ehrlich R, Harris A, Siesky B et al. Repeatability of retrobulbar blood flow velocity measured using color doppler imaging in the Indianapolis glaucoma progression study. *J Glaucoma* 2011;20:540-547.
11. Brunel P, Girend X, Laurent S et al. Acute changes in forearm haemodynamics produced by cigarette smoking in healthy normotensive non-smokers are not influenced by propranolol or pindolol. *Eur J Clin Pharmacol* 1992;42:143-146.
12. Mort JR, Kruse HR. Timing of blood pressure measurement related to caffeine consumption. *Ann Pharmacother* 2008;42:105-110.
13. Stalmans I, Vandewalle E, Anderson DR et al. Use of colour doppler imaging in ocular blood flow research. *Acta Ophthalmol* 2011;89:609-630.
14. Dennis KJ, Dixon RD, Winsberg F et al. Variability in measurement of central retinal artery velocity using color doppler imaging. *J Ultrasound Med* 1995;14:463-466.
15. Gao J, Panb Y, Haber M. Assessment of observer agreement for matched repeated binary measurements. *Comput Stat Data An* 2012;56:1052-1060.
16. Carlson KH, McLaren JW, Topper JE et al. Effect of body position on intraocular pressure and aqueous flow. *Invest Ophthalmol* 1987;28:1346-1352.
17. Founti P, Harris A, Papadopoulou D et al. Agreement among three examiners of colour doppler imaging retrobulbar blood flow velocity measurements. *Acta Ophthalmol* 2011;89:e631-e634.
18. Németh J, Kovacs R, Harkanyi Z et al. Observer experience improves reproducibility of color doppler sonography of orbital blood vessels. *J Clin Ultrasound* 2002;30:332-335.