



Relazione tra struttura e funzione del nervo ottico e stima delle cellule ganglionari retiniche nel glaucoma

Pietro Distante¹, Sara Lombardo¹, Carmine Tinelli², Marta Raimondi¹, Sara Lanteri¹, Alice Chandra Verticchio Vercellin¹, Carlo Alberto Cutolo¹, Giovanni Milano¹

¹*Clinica Oculistica, e* ²*Unità di Epidemiologia Clinica e Biometria, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia, Italia*

Relazione tra struttura e funzione del nervo ottico e stima delle cellule ganglionari retiniche nel glaucoma

Il glaucoma è una neuropatia ottica caratterizzata da perdita di cellule ganglionari retiniche (RGC) e fibre nervose da cui derivano alterazioni morfologiche del nervo ottico e difetti del campo visivo osservabili con la perimetria standard automatizzata (SAP). La diagnosi di un glaucoma iniziale può tuttavia rivelarsi difficile sia facendo ricorso alla SAP che alla tomografia a coerenza ottica (OCT) capace di misurare lo spessore dello strato delle fibre nervose retiniche (RNFL) e del complesso delle cellule ganglionari (GCC). Recentemente Medeiros et al. hanno messo a punto una formula empirica che stima il numero di RGC presenti in base a dati ricavati sia da esami funzionali (SAP) e strutturali (OCT). Classificati i pazienti utilizzando il GSS2 di Brusini, abbiamo rilevato una correlazione molto buona tra i parametri funzionali considerati, anche se il Visual Field Index non identifica bene i primi segni di neuropatia. Risultato analogo si è riscontrato anche per gli algoritmi strutturali. Sebbene struttura e funzione correlino solo moderatamente tra loro, ciò è senza dubbio interessante viste le profonde differenze tra SAP e OCT. La conta delle RGC peripapillari e maculari consentono un'ottimale distinzione tra i vari gruppi di pazienti appartenenti a stadi differenti di neuropatia e correlano inoltre molto bene coi parametri strutturali e funzionali.

Correlation between structure and function of the optic nerve and estimate of retinal ganglion cells in glaucoma

Glaucoma is an optic neuropathy characterized by retinal ganglion cells (RGC) loss and retinal nerve fiber layer (RNFL) injury; this results in functional and morphological changes. The first ones can be observed by Standard automated perimetry (SAP); the second ones by Optic Coherence Tomography (OCT), that is able to measure retinal nerve fiber layer (RNFL) and ganglion cell complex (GCC) thicknesses. Nevertheless, diagnosis of early glaucoma may be difficult because patients may demonstrate structural changes before they are detected with SAP; moreover, functional deterioration can be present without measurable changes in currently available structural test. Recently, Medeiros et al. derived an empirical formula combining the measurement of structural and functional tests to provide an estimate of RGC. After patients classification by GSS2, we noticed a good correlation among functional parameters considered, even if Visual Field Index is not able to identify early glaucoma. An analogous result can be observed for structural data (RNFL and GCC). There is just a moderate correlation between functional and structural parameters, but it is surely interesting because of all the differences between SAP and OCT. Estimate peripapillary and macular RGC counts can discriminate various stages of the disease and there is also a good/very good correlation with both functional and structural parameters.

Introduzione

Il glaucoma è uno spettro di malattie caratterizzate da una neuropatia ottica con perdita di cellule ganglionari retiniche (RGC) e fibre nervose [1, 3]. Da ciò derivano tipiche alterazioni morfologiche del nervo ottico e difetti del campo visivo osservabili con la perimetria standard automatizzata (SAP). L'esame funzionale del campo visivo (CV) è anche l'esame clinico di riferimento per la diagnosi ed il follow-up della malattia. La perdita della visione nel glaucoma è solitamente progressiva ed irreversibile, motivo per cui la diagnosi precoce ed il trattamento sono estremamente importanti per prevenirne il deterioramento e mantenere la funzione visiva [4]. Tuttavia la diagnosi di un glaucoma iniziale può rivelarsi difficile proprio perché la SAP può evidenziare tipici difetti glaucomatosi solo quando una parte consistente di RGC è stata persa [8-10]. Inoltre un danno strutturale può essere riscontrato prima ancora che la perimetria automatizzata evidenzi delle alterazioni funzionali del campo visivo [5].

Le indagini strutturali per l'osservazione della testa del nervo ottico possono essere eseguite con diversi strumenti oggi disponibili, quali il tomografo retinico a scansione laser HRT, il polarimetro a scansione laser GDx ed il tomografo a coerenza ottica (OCT) che permette anche la misurazione degli spessori retinici. OCT è uno strumento di imaging che fornisce delle biopsie ottiche dei tessuti biologici con una risoluzione assiale superiore a 10 μm [11]. I Fourier-Domain (FD) o Spectral-Domain (SD) OCT permettono di ottenere una mappa delle sottostrutture retiniche al fine di poter effettuare delle valutazioni morfometriche che possono migliorare l'accuratezza diagnostica del glaucoma. In particolare gli algoritmi di segmentazione automatica permettono di isolare lo strato delle fibre nervose retiniche (RNFL) nell'area circostante la papilla ottica e la retina interna allo strato plessiforme interno nella regione maculare detto complesso delle cellule ganglionari (GCC). La misura dello spessore di RNFL viene effettuata su una circonferenza di diametro 3.45 mm intorno al disco ottico e calcolata automaticamente dall'OCT seguendo il protocollo ONH [17]: in aggiunta, vengono forniti anche dei grafici e delle mappe con gli spessori medi nei quadranti superiore, inferiore, temporale e nasale. Il confronto con un database normativo fornisce un'immediata valutazione statistica dei risultati espressi in parametri numerici e grafici a colori. Sono inoltre presenti anche i parametri relativi all'area del disco ottico. L'OCT permette la misurazione di un ulteriore spessore, ossia quello del GCC. Si tratta un complesso di tre strati (strato delle fibre nervose, strato delle cellule ganglionari e strato plessiforme interno) contenenti gli assoni, i corpi cellulari e i dendriti delle cellule ganglionari, la cui perdita è caratteristica della neuropatia ottica glaucomatosa. L'analisi viene eseguita a livello della regione maculare in un'area di 7x7 mm defilata di 1 mm temporalmente rispetto alla fovea in modo tale da sottendere quella zona in cui più frequentemente si hanno le alterazioni del campo visivo [2]. Anche in questo caso, i dati vengono forniti dopo confronto con database normativo sotto forma di mappe, grafici e tabelle che utilizzano i colori in maniera analoga a quanto accade per il protocollo ONH.

Anche le più moderne tecniche di imaging non sono sempre in grado di evidenziare i primi segni di neuropatia glaucomatosa nei quali si hanno limitate perdite di cellule ganglionari e di fibre nervose. Inoltre è noto che OCT è relativamente insensibile nel mettere in evidenza fini variazioni di spessore nelle fasi avanzate della malattia probabilmente a causa dell'impossibilità di discriminare tra RGC e tessuto non neuronale come vasi e glia [14, 16]. Recentemente Medeiros et al., a seguito di studi istologici condotti sulle scimmie, hanno messo a punto una formula empirica che calcola il numero di RGC presenti in base a dati ricavati sia da esami funzionali (CV) e strutturali (OCT). L'applicazione di tale formula potrebbe consentire di avere una valutazione del danno anatomico nei diversi stadi della malattia [12].

Scopo del lavoro

Scopo dello studio è analizzare le correlazioni tra stima del numero delle cellule ganglionari, sia retiniche che maculari, e i parametri morfo-funzionali forniti dalla tomografia a coerenza ottica (SD-OCT) e dalla perimetria standard automatizzata (SAP) in pazienti valutati per malattia ottica glaucomatosa e suddivisi per stadio secondo il GSS2 di Brusini.

Materiali e metodi

Presso l'ambulatorio Glaucoma della Clinica Oculistica della Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia sono stati valutati 89 occhi di 47 pazienti consecutivi equivalenti per età (M/F: 25/22) affetti da malattia glaucomatosa o sospetti. Dopo aver raccolto l'anamnesi, sono stati sottoposti a visita specialistica completa di valutazione della refrazione e dell'acutezza visiva, esame con lampada a fessura del segmento anteriore e del segmento posteriore con lenti di +90 D e tonometria ad appianazione. Il valore tonometrico e l'eventuale terapia ipotonizzante oculare non sono stati considerati discriminanti per il reclutamento. Si sono selezionati pazienti con acuità visiva >0.5 con la migliore correzione con lenti. Tutti i pazienti si sono poi sottoposti a valutazione della funzione del nervo ottico con perimetria automatizzata standard (SAP) con programma 24-2 del perimetro Humphrey ed a valutazione morfometrica di RNFL e GCC mediante SD-OCT iVue di Optovue.

Della SAP sono stati presi in considerazione gli indici perimetrici globali difetto medio (MD: Mean Defect), deviazione standard dal modello (PSD: Pattern Standard Deviation) ed il VFI (Visual Field Index). In base agli indici perimetrici MD e PSD tutti i CV sono stati classificati utilizzando il Glaucoma Staging System 2 di Brusini (GSS2) che permette una stadiazione del difetto perimetrico dallo stadio 0 (normalità) allo stadio 5 (difetto terminale). Gli 89 occhi, a seconda dello stadio loro assegnato con il GSS2 di Brusini, sono stati poi suddivisi in tre gruppi: gruppo 0 (stadio 0-border), gruppo 1 (stadi 1-2) e gruppo 2 (stadi 3-4-5). Dell'OCT sono invece stati considerati lo spessore medio dello strato delle fibre nervose retiniche (RNFL average), del campo superiore (RNFL av. Sup.) e di quello inferiore (RNFL av. Inf.), nonché dell'intera area temporale, calcolato come la media dell'intero emicampo temporale (RNFL av. Temp). In relazione all'area del GCC, i parametri utilizzati ai fini dello studio sono stati gli spessori medi totale (GCC av. Total), superiore ed inferiore (GCC av. Sup. e Inf.). Sono stati poi applicati gli algoritmi elaborati da Medeiros et al. [12] ottenendo così una stima delle cellule ganglionari sia complessiva (RCGcount) che relativa all'area del GCC (RGCcount GCC), prendendo in considerazione solo i valori relativi ai 16 punti centrali della mappa delle soglie CV.

Le caratteristiche dei pazienti selezionati sono riassunte nella tabella 1.

I pazienti non erano distribuiti uniformemente all'interno dei diversi gruppi (Tabella 1): 60 degli 89 occhi studiati erano normali o glaucomi iniziali. Si è così costituito un campione che nel suo complesso era rappresentativo di un danno glaucomatoso iniziale non solo, come era atteso, in riferimento agli indici perimetrici utilizzati per la stadiazione, ma anche sulla base dei dati morfometrici forniti dall'OCT.

A seconda della variabile considerata, sono stati utilizzati due diversi test di analisi statistica. I dati che presentavano nei diversi gruppi una distribuzione non normale si sono espressi come mediana e range interquartile e sono stati valutati applicando il test non parametrico di Kruskal-Wallis. Tale analisi si è applicata ai dati funzionali ricavati dalla perimetria standard automatizzata, e nello specifico MD (sia totale che relativo al GCC) e PSD. In caso di distribuzione normale i dati sono stati espressi come media e deviazione standard ed analizzati con il test di Bartlett e correzione di Bonferroni. Al fine di rendere più selettiva l'analisi dello studio, la significatività statistica è stata fissata al 99% ($p < 0.01$).

Calcolando il coefficiente di correlazione di Pearson “r” è stato poi possibile correlare delle cellule ganglionari sia totale (RGCcount) che riferita all’area del GCC (RGCcount GCC). Le correlazioni sono state valutate utilizzando i valori medi e le mediane che esprimono i diversi parametri nell’ambito del complesso del campione studiato, espressione di un modello di neuropatia ottica iniziale. I range presi in considerazione per definire la forza della correlazione sono quelli stabiliti da Altman. Per valori di $r < 0.20$ la correlazione viene definita bassa; è invece discreta se r è compresa tra 0.21 e 0.40, moderata tra 0.41 e 0.60, buona tra 0.60 e 0.81. Viene infine considerata molto buona una correlazione con $r > 0.81$.

Risultati

I parametri funzionali forniti dall’esame perimetrico mettono in evidenza una maggiore differenza di valori tra gruppo 0/1 e gruppo 2, che non tra gruppo 0 e 1 (Tabella 1).

Gli indici perimetrici MD e PSD mostrano sempre, nel confronto tra gruppi, una differenza statisticamente significativa ($p < 0.01$) ad eccezione di VFI che non risulta significativo nel confronto tra i gruppi 0 e 1 (Tabella 2). Questo confermerebbe una relativa insensibilità di SAP nel discriminare i soggetti sani da quelli con difetti perimetrici lievi/moderati. Tuttavia un’analoga difficoltà di discriminare tra gruppo 0 e 1 si verifica anche analizzando i risultati degli algoritmi strutturali riferiti ai fasci di fibre peripapillari (RNFL) e alla retina interna maculare (Tabella 2). In particolare, un $p > 0.01$ si rileva per gli spessori di RNFL medio e inferiore (RNFL average, RNFL av. Inf.) e di GCC complessivo e settoriale (GCC av. Total, GCC av. Sup., GCC av. Inf.). Interessante eccezione è lo spessore di RNFL nei 180° temporali (RNFL av. Temp.) che evidenzia un significativo assottigliamento tra gruppo 0 ($99.64 \pm 14.03 \mu\text{m}$) e gruppo 1 ($77.43 \pm 15.51 \mu\text{m}$) e non nel gruppo dei glaucomatosi. Al contrario il computo di RGC applicando la formula di Medeiros consente un’ottimale distinzione tra i diversi gruppi corrispondenti a stadi diversi di neuropatia (Figure 1A e 1B).

Nessuna correlazione significativa si ha tra i dati SAP/OCT e l’età confermando che i risultati ottenuti non sono influenzati dall’età dei pazienti. Moderata, buona e molto buona è invece la correlazione tra parametri funzionali e strutturali. Come era prevedibile la correlazione tra parametri espressi dallo stesso algoritmo SAP o OCT risulta elevata ($r > 0.61$) ma un’analoga forte correlazione ($r \geq 0.61$) si ha tra gli spessori totali e settoriali di RNFL peripapillare e la retina interna maculare (GCC). Meno stretta ($0.41 < r < 0.60$) è la correlazione tra perimetria e struttura. Le correlazioni nel complesso migliori ($r \geq 0.66$) si ottengono confrontando i diversi parametri funzionali e strutturali con la conta di RGC sia nella zona centrale maculare che nella più ampia zona paracentrale coperta dall’esame 24-2 (Tabella 3).

Discussione

Il glaucoma è una neuropatia ottica caratterizzata da una perdita lenta, progressiva ed irreversibile di cellule gangliari e di fibre nervose. La perimetria viene tuttora considerata l’esame clinico di riferimento per la diagnosi ed il follow-up della neuropatia anche se riesce ad evidenziare le prime perdite di sensibilità luminosa quando una parte consistente di cellule gangliari e di fibre nervose è ormai persa [5, 8]. Ciò è probabilmente dovuto al fatto che SAP determina una stimolazione complessiva di tutte le cellule fotosensibili in ambiente fotopico (31.5 asb) e quindi limitate perdite di cellule e fibre dovute alla neuropatia iniziale non possono venire rilevate. Si ritiene che il danno strutturale a carico della testa del nervo ottico e dello strato delle fibre nervose possa essere messo in evidenza più preco-

cemente. Negli ultimi anni, il progressivo sviluppo della tomografia a coerenza ottica ha permesso di ottenere delle informazioni strutturali più dettagliate e complete, sostituendo quasi del tutto metodiche come HRT e GDx. L'OCT si basa sul principio della interferometria a bassa coerenza. Esso utilizza dei fasci di luce derivanti da un diodo superluminescente e che si riflettono in corrispondenza delle interfacce tra i differenti tessuti. Le distanze e le dimensioni delle differenti strutture all'interno dell'occhio sono determinate dalla misurazione dell'ampiezza e del tempo di ritardo dell'eco di luce, la quale diffonde in maniera diversa a seconda delle proprietà del tessuto e poi viene riflessa dalle differenti strutture al variare della distanza assiale. I più recenti Spectral Domain OCT permettono scansioni veloci ed accurate dei tessuti oculari. L'elevato numero di misure assiali che sono in grado di effettuare nel tempo di una scansione permette una fine segmentazione dei tessuti oculari con una risoluzione assiale anche di 5 μm . È così possibile individuare e misurare i tessuti interessati dalla malattia glaucomatosa: lo strato delle fibre nervose peripapillari e le cellule ganglionari. Queste ultime sono valutate come complesso delle cellule gangliari che corrisponde alla retina interna tra strato plesiforme interno e membrana limitante interna in un'area centrale di 7x7 mm dove si ritiene vi sia almeno un terzo di tutte le RGC retiniche unitamente ai loro dendriti e neuriti [15]. Anche per i recenti algoritmi OCT di analisi della struttura retinica è fondamentale verificarne la capacità di mettere in evidenza le più fini perdite di cellule e fibre fondamentali per diagnosticare la neuropatia iniziale e le eventuali variazioni nel corso del follow-up. I risultati degli esami strutturali possono essere infatti influenzati negativamente da algoritmi che necessariamente misurano non solo cellule e fibre colpite selettivamente dal glaucoma ma anche strutture non neuronali come vasi sanguigni e glia che contribuiscono a determinare gli spessori degli strati retinici esaminati. È noto infatti che gli esami strutturali, e in particolare l'OCT, sono relativamente insensibili a rilevare fini variazioni di spessore negli stadi avanzati della neuropatia quando gli elementi neuronali sono ormai gravemente ridotti di quantità [16]. La formula di Medeiros et al. [12] propone un calcolo empirico del numero di RGC sulla base di dati funzionali (SAP) e strutturali (OCT) e sembra correlare bene con modelli sperimentali di glaucoma negli animali da esperimento [12, 18, 20]. È stata inoltre dimostrata la sua validità nel discriminare i diversi stadi di danno [16] e nel mettere in evidenza l'iniziale conversione in glaucoma [20]. Nei casi citati i dati strutturali sono ricavati dalle misure di spessore di RNFL peripapillare.

Scopo dello studio è verificare la capacità dei parametri funzionali SAP dei 24° centrali del CV, delle misure di spessore non solo di RNFL ma anche della retina interna centrale (GCC) e delle relative conte empiriche di RGC, di discriminare stadi iniziali di glaucoma e verificare la forza della correlazione tra essi. Critico è distinguere tra gruppo 0 e gruppo 1, cioè tra una sostanziale normalità e i primi segni di neuropatia, e i parametri strutturali GCC e RNFL non sembrano più efficaci del Visual Field Index. L'efficacia dei comuni indici perimetrici MD e PSD può contraddire la nota scarsa sensibilità di SAP nell'evidenziare i primi segni di malattia. Ma se si considera che i pazienti sono divisi sulla base di un sistema di stadiazione proprio del difetto perimetrico, i diversi gruppi sottendono una differenza significativa relativa a MD e PSD. Il risultato quindi può essere considerato come conferma dell'efficacia del GSS2. Nel nostro studio anche gli esami OCT evidenziano una certa difficoltà a separare i fini difetti glaucomatosi iniziali rispetto la norma. La neuropatia iniziale è certamente dovuta a fini e limitate perdite di RGC e fibre nervose. Anche i più moderni algoritmi di segmentazione automatica possono trovare difficoltà ad evidenziare difetti al limite del range dinamico dello strumento e della variabilità tra test. La correlazione tra funzione e struttura risulta significativa ma di forza moderata ($r=0.5/0.6$) come confermato dai dati in letteratura [4, 16, 20]. A giustificazione si devono ricordare le profonde differenze tra un esame funzionale che misura in unità logaritmiche (dB) la sensibilità alla luce differenziale delle cellule fotosensibili basandosi sulla cooperazione del paziente e una misura lineare di spessore (μm) che dipende dalla capacità dello strumento di riconoscere automaticamente le diverse caratteristiche degli strati retinici di riflettere la luce (segmentazione). In tale

contesto una correlazione seppur moderata può considerarsi incoraggiante. Elevata è la correlazione nell'ambito degli stessi esami clinici: SAP od OCT. Promettente è l'elevata correlazione tra gli spessori complessivi e settoriali di RNFL peripapillare e della retina interna centrale, almeno nelle neuropatia iniziale rappresentata dai pazienti in studio. Si conferma la relazione anatomica tra cellule gangliari misurate a livello maculare e loro assoni o fasci di fibre nervose misurati a livello papillare. Dal punto di vista clinico si può ritenere che GCC non sia inferiore a RNFL nell'evidenziare difetti glaucomatosi almeno iniziali. Molto promettenti sono pure i risultati relativi alla formula per la conta empirica di RGC complessiva e centrale. Sia la distinzione tra i tre gruppi di pazienti e la correlazione con parametri funzionali e strutturali risulta altamente significativa. Certamente il risultato è favorito dal fatto che la formula tiene conto di dati provenienti dagli esami funzionali e strutturali del singolo paziente ma anche di fattori propri a ciascun paziente ed al suo glaucoma come età, gravità della malattia, rapporto fra elementi neuronali e non del tessuto e tra cellule ganglionari e sensibilità luminosa in dB. Sono naturalmente necessarie ulteriori verifiche su un numero sempre maggiore di pazienti ma fin da ora si può ritenere che la conta di RGC può essere considerata una formula utile per combinare struttura e funzione nella diagnosi del glaucoma iniziale e della sua progressione contrastata dalle opportune scelte terapeutiche.

Tabelle e figure

Tabella 1. Tabella riassuntiva dei pazienti (Abbreviazioni: †= dato espresso come mediana e range inter-quartile (indicato tra parentesi); *= dato espresso come media e deviazione standard (indicata in parentesi).

Variabile	Totale	Gruppo 0 (Stadio 0-border)	Gruppo 1 (Stadio 1-2)	Gruppo 2 (Stadio 3-4-5)
N° occhi (per stadio GSS2)	89	46 (35;11)	19 (14;5)	24 (7;8;9)
Età*	67.43 (10.11)	66.41 (9.65)	68.37 (8.72)	68.63 (12.05)
MD†	-1.83 (-6.02;-0.3)	-0.36 (-1.04;-0.12)	-3.14 (-4.19;-2.3)	-13.42 (-21.98;-9.45)
PSD†	2.38 (1.65;7.2)	1.7 (1.5;1.97)	2.91 (2.42;3.71)	8.99 (7.66;11.19)
VFI*	87.22 (21.94)	98.65 (1.27)	94.63 (2.91)	59.46 (26.86)
RNFL average (µm)*	87.24 (17.53)	96.78 (12.35)	86.47 (17.62)	69.54 (11.14)
RNFL av. Sup (µm)*	86.89 (17)	96.39 (12.27)	84.84 (15.26)	70.29 (12.56)
RNFL av. Inf. (µm)*	87.57 (20.2)	97.17 (15.13)	88 (23.07)	68.83 (12.11)
RNFL av. Temp. (µm)*	87.55 (18.79)	99.64 (14.03)	77.43 (15.51)	72.38 (12.66)
GCC av. Total (µm)*	82.85 (12.64)	89.28 (7.92)	81.89 (13.39)	71.29 (11.22)
GCC av. Sup. (µm)*	82.69 (12.88)	88.98 (8.67)	81.63 (13.08)	71.46 (11.94)
GCC av. Inf. (µm)*	83.08 (13.28)	89.74 (8.21)	82.21 (14.55)	71 (11.62)
FLV (%)†	2.70 (0.74;8.11)	1.14 (0.51;2.06)	5.45 (1.18;8.11)	9.18 (7.13;11.35)
GLV (%)*	14.71 (11.03)	8.34 (6.28)	16.42 (9.29)	25.57 (10.69)
RGCcount*	725637.5 (299495.7)	939779.3 (153997.8)	694932.1 (150566.9)	339507.5 (176006.9)
RGCcount GCC*	710082 (332886.9)	963152.4 (180360.4)	616080.3 (144023)	299448.4 (181007.9)

Tabella 2. Significatività statistica dei parametri considerati all'interno dei tre gruppi di pazienti.

Variabile	p value		
	Gruppi 0 - 1	Gruppi 1 - 2	Gruppi 0 - 2
MD	<0.01	<0.01	<0.01
PSD	<0.01	<0.01	<0.01
VFI	0.884	<0.01	<0.01
RNFL average	0.02	<0.01	<0.01
RNFL av. Sup.	<0.01	<0.01	<0.01
RNFL av. Inf.	0.131	<0.01	<0.01
RNFL av. Temp.	<0.01	0.728	<0.01
GCC av. Tot.	0.03	<0.01	<0.01
GCC av. Sup.	0.04	<0.01	<0.01
GCC av. Inf.	0.03	<0.01	<0.01
RGCount	<0.01	<0.01	<0.01
RGCount GCC	<0.01	<0.01	<0.01

Tabella 3. Correlazioni esistenti tra parametri funzionali, algoritmi strutturali e conta delle RGC ottenute con le formule di Medeiros.

	MD	PSD	VFI	RGCount	RGCount GCC
RNFL average	0.6	-0.63	0.58	0.82	0.75
RNFL av. Superior	0.6	-0.63	0.57	0.8	0.76
RNFL av. Inferior	0.54	-0.57	0.52	0.75	0.66
RNFL av. Temporal	0.55	-0.57	0.5	0.74	0.84
GCC average Total	0.6	-0.62	0.58	0.73	0.75
GCC av. Superior	0.56	-0.6	0.54	0.7	0.73
GCC av. Inferior	0.59	-0.6	0.57	0.73	0.73
RGCount	0.87	-0.79	0.81	1.00	0.96
RGCount GCC	0.84	-0.78	0.77	0.96	1.00

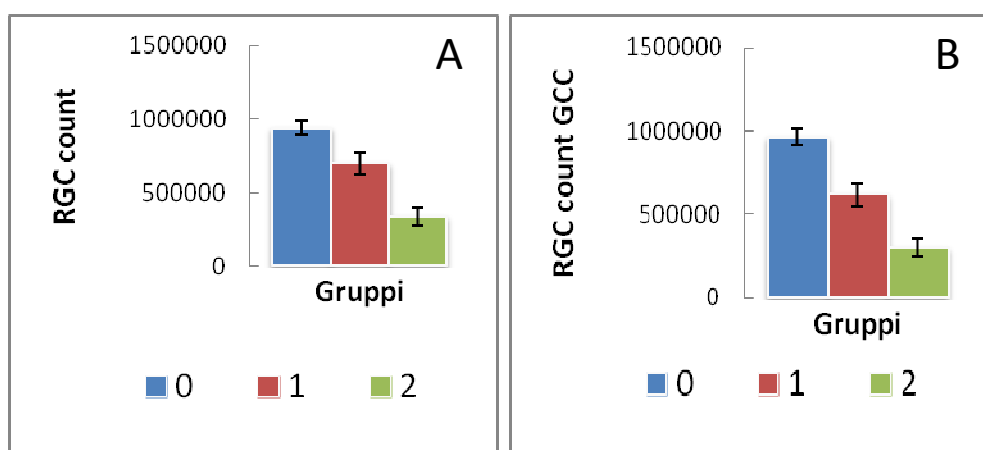


Figura 1. Diminuzione del numero delle RGC peripapillari (1A) e delle RGC maculari (1B) in relazione allo stadio della malattia.

Bibliografia

1. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Chronic human glaucoma causing selectively greater loss of large optic nerve fibers. *Ophthalmol* 1988;95:357-363.
2. Renard JP, Giraud JM. Analysis of macular ganglion cell complex (GCC) with spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) in glaucoma. *Journal francais d'ophtalmologie* 2013;36:299-309.
3. Glovinsky Y, Quigley HA, Pease M. Foveal ganglion cell loss is size dependent in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993;34:395-400.
4. Le PV, Tan Ou, Chopra V et al. Regional correlation among ganglion cell complex, nerve fiber layer and visual field loss in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2013;54(6):4287-4295.
5. Sommer A, J Katz, HA Quigley. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109:77-83.
6. Medeiros FA, Weinreb RN. Prediction of functional loss in glaucoma from progressive optic disc damage. *Arch Ophthalmol* 2009;127(10):1250-1256.
7. Hood DC, Kardon RHL. A framework for comparing structural and functional measures of glaucomatous damage. *Prog Retin Eye Res* 2007;26(6):688-710.
8. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989;107:453-464.
9. Kerrigan Baumrind LA, Quigley HA, Pease ME et al. Number of ganglion cells in glaucoma eyes compared with threshold visual field tests in the same person. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:741-748.
10. Harwerth RS, Quigley HA. Visual field defects and retinal ganglion cell losses in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2006;124:853-859.
11. Duane's Ophthalmology, Foundation of Clinical Ophthalmology. Lippincott Williams & Wilkins, Philedelphia, USA, 2012.
12. Medeiros FA, Weinreb RN. Estimating the rate of retinal ganglion cell loss in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2012;154:814-824.
13. Weinreb RN, Friedman DS, Fechtner RD. Risk assessment in the management of patients with ocular hypertension. *Am J Ophthalmol* 2004;138:458-467.
14. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1989;107:453-464.
15. Tan O, Huang D. Detection of macular ganglion cell loss in glaucoma by Fourier Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* 2009;116(12):2305-2314.
16. Medeiros FA, Zangwill LM, Bowd C. The structure and function relationship in glaucoma: implications for detection of progression and measurement of rates of change. *Inv Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(11):6939-6946.
17. Buchser NM, Schuman JS. Comparison of Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measurement Bias and Imprecision Across Three Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Devices. *IOVS* 2012;11:8432.
18. Harwerth RS, Wheat JL, Fredette MJ et al. Linking structure and function in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2010;29(4):249-271.
19. Medeiros FA, Lisboa R, Weinreb RN et al. A combined index of structure and function for staging glaucomatous damage. *Arch Ophthalmol* 2012;130:E1-10.
20. Medeiros FA, Lisboa R, Weinrb RN. Retinal ganglion cell count estimates associated with early development of visual field defects in glaucoma. *Ophthalmology* 2013;120:736-744.