

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
DIPARTIMENTO DI SPECIALITA' MEDICO-CHIRURGICHE
SEZIONE DI OFTALMOLOGIA
DOTTORATO DI RICERCA IN IPOVISIONE E RIABILITAZIONE
VISIVA XXIII CICLO
Direttore: Prof. A. Reibaldi

Andrea Russo

**CAMBIAMENTI FUNZIONALI RETINICI
VALUTATI CON MICROPERIMETRIA
NELLA TERAPIA FOTODINAMICA A
FLUENZA RIDOTTA Vs TERAPIA
FOTODINAMICA A PARAMETRI
STANDARD NEL TRATTAMENTO DELLA
CORIORETINOPATIA SIEROSA
CENTRALE CRONICA**

—————
TESI DI DOTTORATO
—————

Tutor:
Prof. M. Reibaldi

Coordinatore:
Chiar.mo Prof. A. Reibaldi

ANNO ACCADEMICO 2009/2010

1.0 INTRODUZIONE

1.1 LA CORIORETINOPATIA SIEROSA CENTRALE

La Corioretinopatia Sierosa Centrale (CSC) è una malattia caratterizzata da un distacco sieroso idiopatico del neuroepitelio al polo posteriore prodotto dal passaggio di fluido dalla coroide nello spazio sottoretinico attraverso l'epitelio pigmentato.

La CSC è classicamente considerata una malattia che predilige il sesso maschile (85%), con età d'insorgenza fra i 20 ed i 45 anni^[1-5]. E' meno frequente nella razza nera e può presentarsi in forme particolarmente gravi negli asiatici. Una personalità di tipo A sembra poter favorire l'insorgenza della CSC. Le persone con questo tipo comportamentale sono particolarmente attive, hanno atteggiamento competitivo, sono facili allo stress, hanno sensazione di dover affrontare situazioni di urgenza ("hurry sickness").

Vi sono diverse descrizioni, soprattutto recenti, di CSC in donne. Nel caso delle donne l'età di insorgenza è spesso superiore ai 50

anni e si trova spesso presente una condizione di ipercortisolismo endogeno o esogeno.

L'esordio è solitamente subdolo ed i sintomi sono monolaterali. Nell'occhio controlaterale si possono riscontrare lesioni extrafoveali sintomatologicamente silenti. La sintomatologia consiste in visione appannata, presenza di scotoma centrale relativo, micropsia^[2,3,12] e metamorfopsia. La visione è più scura, i colori più sbiaditi, l'acutezza visiva raramente raggiunge valori inferiori ai 5/10 e migliora con lenti positive^[1,2].

Esistono casi di CSC con quadro clinico e compromissione funzionale particolarmente gravi. Sono caratterizzati da distacchi retinici ampi, bollosi, che possono estendersi alla periferia inferiore, con leakage fluoresceinico intenso e multifocale. Sono spesso forme bilaterali e tendenti alla recidiva. La somministrazione di cortisonici può essere alla base di questi casi più gravi di CSC.

La malattia al primo episodio si risolve in genere spontaneamente in 3–4 mesi con un eccellente recupero funzionale. Tende però a recidivare nel 45-50 % dei casi e può diventare cronica per il formarsi di aree di persistente scompenso dell'epitelio pigmentato e, nelle forme più avanzate, degenerazione maculare

cistoide, essudati lipidici, fibrosi sottoretinica e neovascolarizzazione coroideale. Le alterazioni del neuroepitelio e dell'epitelio pigmentato maculare si traducono in danni gravi ed irreversibili della visione centrale. I pazienti con recidive multiple, distacchi persistenti e diffuso interessamento dell'epitelio pigmentato retinico sono a più alto rischio di compromissione visiva grave.

Dalla prima descrizione da parte di von Graefe nel 1866 (“recurrent central retinitis”) la CSC è stata oggetto di numerose descrizioni ed interpretazioni. Negli anni '60 Maumenee e Gass diedero un importante contributo alla comprensione della malattia descrivendone il caratteristico quadro fluorangiografico. Maumenee individuò la sorgente del fluido sottoretinico nel leakage attraverso l'epitelio pigmentato. Gass precisò ulteriormente le caratteristiche angiografiche della malattia dandole la denominazione di “Corioretinopatia Sierosa Centrale”. Gass suggerì che un essudazione nella coroide potesse produrre prima un piccolo distacco dell'epitelio pigmentato e poi una lesione di barriera con passaggio di fluido nello spazio sottoretinico^[6].

La CSC è stata per lungo tempo considerata una malattia interessante primitivamente l'epitelio pigmentato retinico. Si è ipotizzata un'alterazione del metabolismo focale o diffusa delle cellule epiteliali retiniche responsabile di inversione del movimento del fluido attraverso di esse o di riduzione della loro capacità di pompa in direzione della coroide.

Dai primi anni '90 i rilievi angiografici con il verde d'indocianina hanno decisamente fatto rivolgere l'attenzione sul ruolo della coroide nella CSC. E' indubbio ormai che alla base della malattia vi sia una condizione di iperpermeabilità in alcuni distretti vascolari della coroide^[7-10]. L'essudazione coroideale produrrebbe occasionalmente l'alterazione di barriera dell'epitelio pigmentato retinico ed il conseguente passaggio di fluido nello spazio sottoretinico^[9].

Rimane da chiarire come si instauri l'iperpermeabilità coroideale.

Il ruolo di uno stimolo adrenergico trova credito nell'associazione della malattia con stress e personalità di tipo A^[6,7,11], che comportano un aumento dei livelli ematici di catecolamine. Tale quadro è supportato anche da osservazioni sperimentali di modelli animali di CSC creati con iniezione in vena di epinefrina. Nella coroide, infatti, sono presenti recettori

β 2-adrenergici il cui stimolo produce vasodilatazione ed aumento del flusso ematico.

Negli anni recenti è diventato sempre più evidente il ruolo dei corticosteroidi nel favorire l'insorgenza di episodi di CSC o nell'aggravarne il decorso. Elevati livelli ematici di cortisolo, influenzando la produzione di ossido di azoto, prostaglandine e radicali liberi, alterano indirettamente i processi di autoregolazione del flusso ematico coroideale. Ne può derivare un aumento della pressione ematica nella coriocapillare, iperpermeabilità ed essudazione.

Costituiscono anche fattori di rischio condizioni che comportino un aumento del cortisolo ematico come gravidanza, sindrome di Cushing, lupus eritematoso sistemico, emodialisi, trapianto di organi e naturalmente l'assunzione di corticosteroidi.

All'oftalmoscopia ed alla biomicroscopia si osserva tipicamente un sollevamento sieroso della retina neurosensoriale localizzato alla regione maculare. A livello dell'epitelio pigmentato si possono a volte notare piccoli spot multipli, giallastri, che consistono in precipitati proteinacei e caratterizzano la fase di risoluzione del processo essudativo. Vi sono casi non frequenti in cui è presente un'essudazione biancastra all'interno del distacco,

rappresentata da fibrina, osservabile soprattutto nei casi di CSC associata a gravidanza o ad assunzione di corticosteroidi. La presenza di fibrina denota un'alterazione importante della permeabilità corioideale tale da permettere la fuoriuscita di grosse molecole come il fibrinogeno.

Uno o più distacchi sierosi dell'epitelio pigmentato possono associarsi al sollevamento sieroso del neuroepitelio, all'interno o all'esterno di questo. Possono osservarsi anche indipendentemente dalla presenza di un distacco del neuroepitelio^[11,13].

Un'atrofia focale o diffusa dell'epitelio pigmentato retinico è, inoltre, indicativa di episodi precedenti.^[6,7,14]

Alla fluorangiografia è tipico il rilievo di un "leakage" focale o multifocale a livello dell'epitelio pigmentato retinico. Lesioni recenti danno una diffusione del colorante a "filo di fumo". Col perdurare del processo la diffusione appare più lenta ed a "macchia d'inchiostro". Gli eventuali piccoli distacchi dell'epitelio pigmentato risultano iperfluorescenti e chiaramente rilevabili.

Nella CSC cronica la fluorangiografia mostra aree indefinite di “staining” per un diffuso rimaneggiamento dell’epitelio pigmentato. Una iperfluorescenza trasmessa dalla coroide si rileva intorno ed inferiormente alle aree di scompenso per la persistenza cronica di liquido sottoretinico e la conseguente atrofia dell’epitelio pigmentato.

Il rilievo più interessante fornito dall’angiografia col verde d’indocianina è la presenza di una anomala dilatazione e congestione vascolare coroideale e di una iperpermeabilità focale o diffusa, con leakage del colorante . Queste aree di iperpermeabilità coroideali si osservano in corrispondenza delle alterazioni di barriera e dei distacchi dell’epitelio pigmentato, ma anche in zone dove l’epitelio pigmentato appare integro. I distacchi dell’epitelio pigmentato sono inizialmente iperfluorescenti e dopo alcuni minuti si svuotano del colorante mantenendo una iperfluorescenza residua lungo il bordo. E’ stato osservato che l’iperpermeabilità della coroide precede le alterazioni dell’epitelio pigmentato e persiste anche dopo la riparazione delle alterazioni di barriera. Un’abnorme condizione di iperpermeabilità di alcune zone della coroide caratterizza quindi i pazienti con CSC, sia nei momenti di attività che di inattività della malattia^[15-18].

La Tomografia a Coerenza Ottica (OCT) rappresenta l'esame di scelta nella diagnosi e nel follow-up dei pazienti con CSC per la capacità di quantizzare e monitorare in modo obiettivo e ripetibile la presenza di liquido sottoretinico. E' in grado di differenziare anche minimi distacchi del neuroepitelio non apprezzabili all'osservazione biomicroscopica ed alla FAG. Pertanto è di particolare utilità nelle forme croniche in cui spesso esistono distacchi sierosi subclinici. L'OCT rende anche evidenti quelle alterazioni strutturali retiniche (alterazioni degenerative e atrofia dei fotorecettori, degenerazione cistoide) che sono alla base del mancato recupero funzionale dopo eventuale risoluzione del distacco.

Numerosi studi hanno riportato effetti benefici della fotocoagulazione laser nel trattamento della CSC. La maggior evidenza è che la fotocoagulazione diretta del punto di perdita dell'epitelio pigmentato abbrevia la fase acuta della malattia. Considerando la buona prognosi che la CSC ha in gran parte dei pazienti, il trattamento laser dovrebbe essere eseguito nei seguenti casi:

1. Persistenza di distacco maculare dopo 2 mesi
2. Progressivo peggioramento visivo

3. Leakage extrafoveale (almeno 300 μm dal centro maculare)
4. Episodi ricorrenti
5. Variante grave di CSC

E' stato osservato che in caso di più punti di perdita all'interno di un unico distacco sieroso, il trattamento delle lesioni lontane dalla fovea può indurre anche la regressione di eventuali leakage foveali o prossimi alla fovea^[19-21].

La fotocoagulazione laser ha dei limiti nelle forme croniche di CSC in cui il fluido proviene da zone mal definite di scompenso dell'epitelio pigmentato. L'applicazione di spot laser a griglia o confluenti in tali aree è spesso inefficace^[22-24].

Un trattamento farmacologico con acetazolamide è stato suggerito per la CSC cronica, ma Pikkell e associati hanno dimostrato in un lavoro del 2002, che l'acetazolamide riduce la durata dei sintomi e del sollevamento sieroso, ma non altera il risultato visivo finale e l'incidenza delle recidive.

In queste forme può trovare applicazione la terapia fotodinamica, il cui utilizzo è attualmente approvato nel trattamento di membrane neovascolari sottoretiniche juxta e subfoveali. Il trattamento, guidato dall'angiografia con verde d'indocianina, è

mirato a ridurre la perfusione nelle aree di alterata permeabilità corioideale da cui proviene il fluido sottoretinico. Evidenze cliniche e sperimentali hanno infatti indicato che tale terapia conduce a riduzione di flusso della coriocapillare^[25-32].

La terapia fotodinamica mediante verteporfina (Visudyne, Novartis AG, Bülach, Switzerland) utilizza 3 diversi parametri standard:

- Dose (6 mg/m^2)
- Tempo d'infusione (infusione del farmaco in 8 minuti, trattamento laser dopo 10 minuti dall'inizio dell'infusione)
- Irradianza (50 J/cm^2)

La PDT non è una metodica terapeutica scevra da complicanze: sono stati descritti in letteratura, infatti, casi di atrofia dell'epitelio pigmentato retinico e formazione di membrane neovascolari juxta-foveali^[33-35].

Alcuni autori hanno valutato la sicurezza della PDT con dose dimezzata di verteporfina associata a riduzione dell'intervallo tra l'infusione e l'applicazione del laser, postulando che i potenziali danni retinici alle strutture adiacenti causati dalla PDT potessero, in tal modo, essere minimizzati avendo comunque un effetto

fotodinamico sufficiente nella riduzione del flusso coroideale. I limiti di questo studio, come hanno sottolineato gli autori stessi, sono la mancanza di un gruppo di controllo nel quale venisse eseguita la PDT a dose standard, il ridotto numero di pazienti e la breve durata del follow-up^[36].

Il nostro studio si basa, invece, sul fatto che, riducendo l'energia del laser, come è stato fatto per la Degenerazione Maculare Legata all'Età (DMLE) nello studio "Visudyne in Minimally Classic CNV", si avrebbe un minor danno alla coriocalpillare mantenendo gli effetti fotodinamici^[37].

Un ulteriore studio, inoltre, rivela che la somministrazione in bolo di verteporfina combinata con una intensità di luce ridotta, migliora la selettività degli effetti fotodinamici, evitando gli effetti collaterali alla coroide e ottenendo una completa chiusura della CNV^[38].

1.2 TOMOGRAFIA A COERENZA OTTICA

La tomografia a coerenza ottica, o OCT (Optical Coherence Tomography), è una recente tecnica di imaging, non invasiva, che fornisce immagini ad alta risoluzione di sezioni della retina umana in vivo, permettendo la diagnosi, la stadiazione ed il

follow-up di numerose affezioni retiniche. Il potere di risoluzione longitudinale dell'OCT di nuova generazione (OCT III) è di circa 7-10 μm , ben superiore a quello di altre tecniche di diagnosi per immagine, come l'ecografia B-scan e l'oftalmoscopia a scansione laser, che forniscono rispettivamente immagini con una risoluzione di 150 e 300 μm .



Fig. 1 - OCT (Optical Coherence Tomography)

L'OCT (FIG. 1) funziona tramite una tecnica di misurazione ottica chiamata interferometria a bassa coerenza. Il principio di funzionamento dell'interferometria è simile a quello dell'ecografia, differenziandosene per il fatto di sfruttare la riflessione di onde luminose da parte delle diverse strutture oculari piuttosto che la riflessione delle onde acustiche. La caratteristica principale consiste nel fatto che la velocità della luce è quasi un milione di volte più veloce di quella del suono, consentendo la misurazione di strutture e distanze dell'ordine di

10 μm , contro i 100-150 degli ultrasuoni. Un'altra caratteristica importante è che l'interferometria ottica, a differenza degli ultrasuoni, non richiede alcun contatto fisico con il tessuto esaminato.

L'OCT proietta sulla retina un fascio di lunghezza d'onda nel vicino infrarosso (820 nm) generato da un diodo superluminescente accoppiato ad un interferometro di Michelson; quest'ultimo divide il fascio luminoso in un raggio "sonda" o esplorante, direzionato verso l'interno dell'occhio e focalizzato sulla retina per mezzo di una lente da +78D, ed in uno di riferimento; il fascio riflesso segue il cammino inverso di quello esplorante unendosi al raggio riflesso di riferimento ed andando in fase con esso; tale fenomeno comporta un fenomeno detto di interferenza che viene misurato da un fotodetector che invia il risultato al computer che processa le informazioni ottenute. L'OCT confronta quindi i tempi di propagazione dell'eco della luce riflessa dalla retina con quelli relativi allo stesso fascio di luce riflesso da uno specchio di riferimento posto a distanza nota. Benché la luce riflessa dalla retina sia composta da eco multipli, la distanza percorsa dagli stessi viene determinata tramite la variazione della distanza dallo specchio di riferimento. L'interferometro OCT, quindi, rileva elettronicamente, raccoglie,

elabora e memorizza gli schemi di ritardo dell'eco provenienti dalla retina. I tomogrammi vengono visualizzati in tempo reale utilizzando una scala in falsi colori che rappresenta il grado di riflettività dei tessuti posti a diversa profondità: i colori scuri (blu e nero) rappresentano zone a minima riflettività ottica, mentre i colori chiari come il rosso ed il bianco definiscono zone molto riflettenti. Infine il sistema memorizza le scansioni selezionate, permettendone la successiva elaborazione, tra cui la possibilità di correggere l'effetto dei movimenti oculari longitudinali (ma non di quelli trasversali). L'OCT è quindi un esame semplice, rapido, non invasivo ed altamente riproducibile, ma è limitato dalla presenza di qualsiasi opacità dei mezzi diottrici (edema o leucomi corneali, cataratta, emovitreo) e dalla miosi. Le immagini tomografiche ottenute con l'OCT permettono uno studio sia di tipo qualitativo che quantitativo del tessuto retinico, con la possibilità di dirigere la scannerizzazione direttamente verso la zona di interesse grazie alla contemporanea osservazione della retina. Dal punto di vista qualitativo su ogni scansione si può effettuare un'analisi della morfologia e del grado di riflettività degli strati retinici. Per quanto riguarda la valutazione

quantitativa lo strumento permette di misurare lo spessore della retina, che può anche essere rappresentato in mappe di spessore.

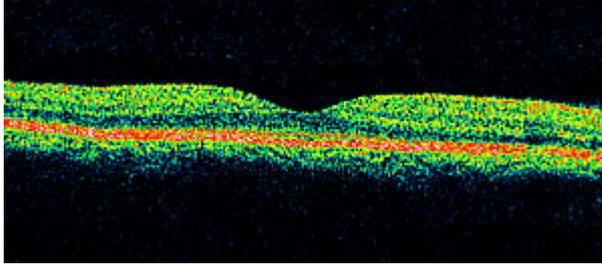


Fig. 2 - Sezione tomografica della regione maculare in condizioni normali

Nella sezione tomografica della regione maculare in condizioni normali (FIG. 2) si visualizza la caratteristica struttura retinica a strati con la depressione foveale. La superficie di separazione vitreo-retinica appare ben definita, grazie al contrasto tra l'assenza di riflettività del vitreo e la elevata riflettività dello strato delle fibre nervose più superficiali. Gli strati retinici intermedi possiedono un modesto grado di riflettività. I fotorecettori, che hanno una disposizione longitudinale, sono otticamente poco riflettenti ed appaiono come una banda scura che separa la neuroretina dal complesso epitelio pigmentato-coriocapillare di elevata riflettività. Qualche debole segnale di riflettività proviene anche dagli strati più profondi della coroide e della sclera, soprattutto nei casi di assottigliamento o atrofia del tessuto retinico.

1.3 LA MICROPERIMETRIA

La microperimetria (o meglio *fundus-related perimetry*) è una metodica per mezzo della quale si determinano, con assoluta precisione topografica, la sede della fissazione retinica e la soglia di sensibilità differenziale della retina, sfruttando la tecnologia dell'osservazione oftalmoscopica con laser a infrarosso e riuscendo a stabilire con esattezza i punti retinici stimolati, che vengono scelti dall'esaminatore mediante un sistema di visualizzazione diretta, in tempo reale, della retina e di *tracking* dei movimenti oculari, motivo per cui questa metodica è anche definita *landmark-driven perimetry* (Sunness e coll.1995).

La microperimetria è stata introdotta nella pratica clinica mediante l'impiego dell'oftalmoscopio a scansione laser (*Scanning Laser Ophthalmoscope: SLO*). Nella microperimetria con SLO il soggetto esaminato è invitato a fissare una mira luminosa su sfondo scuro e la retina viene visualizzata in tempo reale con un laser a infrarosso, potendo identificare con assoluta precisione l'area utilizzata per la fissazione. E' anche possibile quantificare la soglia differenziale della retina del polo posteriore. Questa metodica ha dei limiti, che principalmente sono rappresentati dalla mancanza di standardizzazione, dall'abbagliamento determinato dalla fonte luminosa,

dall'impossibilità di precisione topografica, e quindi di eseguire esami di follow up sugli stessi punti retinici durante l'evoluzione della malattia, e dalla mancanza di visualizzazione del fundus a colori.

Ma lo strumento con il quale oggi si esegue la microperimetria è un microperimetro di nuova concezione, il Nidek MP-1®, che si compone di due hardware: una fundus camera e un PC dedicato dotato di sistema operativo NAVIS®, specifico per l'acquisizione, l'analisi e l'elaborazione dei dati.

Il soggetto sottoposto all'esame si appoggia a una mentoniera di disegno specifico, capace di riconoscere automaticamente l'occhio esaminato, che consente un esame sistematico e corretto. La distanza di lavoro è di 50 mm (dalla lente frontale alla cornea). L'hardware si compone di una fundus camera ad IR che consente la visualizzazione dinamica e in tempo reale dell'area retinica da esaminare, per un angolo di esame di 45°. Per mezzo del software è inoltre possibile variare l'intensità della luce a infrarosso, qualora vi siano condizioni particolari che lo richiedano (per esempio variazioni del diametro pupillare). La fundus camera è dotata anche di un sistema di lenti per la correzione del difetto rifrattivo del soggetto, questo sistema

permette il miglioramento delle condizioni di esame per il paziente, una più precisa valutazione funzionale e una corretta messa a fuoco dell'immagine retinica. Un sistema di fibre ottiche, visibili sul monitor dell'operatore, permette il raggiungimento delle condizioni ideali per poter iniziare l'esame in modo semplice e veloce.

Alla fundus camera ad IR, a causa della scarsa qualità delle sue immagini, è stata affiancata una seconda fundus camera a colori, per mezzo della quale è possibile eseguire una foto istantanea del fundus e ottenere un'immagine digitale retinica di alta qualità. I test funzionali di soglia possono essere quindi eseguiti direttamente, utilizzando come repere l'immagine della retina a colori dopo aver eseguito una sovrapposizione dell'immagine a IR principale con l'immagine a colori. Questo procedimento di sovrapposizione è reso possibile da un sistema semiautomatico di posizionamento di due *landmark* su punti retinici precisi.

La luminosità dello sfondo è di 4 asb (Apostib), per gli stimoli viene usata una scala di attenuazione di 20 dB con un massimo di luminosità dello stimolo di 400 asb.

Sia per il test funzionale di soglia maculare che per il test di fissazione è possibile scegliere diverse modalità di presentazione

delle mire di fissazione; abitualmente vengono usati una croce o un anello le cui dimensioni possono essere aumentate in base alla necessità.

TEST FUNZIONALE DI SOGLIA

Il microperimetro misura la soglia differenziale di sensibilità retinica punto per punto secondo quanto deciso dall'esaminatore, che vede in tempo reale dove lo stimolo viene proiettato.

La proiezione degli stimoli avviene secondo modelli di test precisi, è inoltre possibile scegliere tra una strategia semiautomatica e una manuale e, inoltre, eseguire esami di follow-up. Il programma usato per il follow up consente la ripetizione del test posizionando la mira e presentando gli stimoli, indipendentemente dalla fissazione, nei medesimi punti retinici dell'esame inizialmente eseguito. Questo consente di seguire nel tempo l'evoluzione della malattia dal punto di vista funzionale, valutare gli effetti di eventuali trattamenti retinici e di verificare i risultati della riabilitazione nei soggetti affetti da maculopatia.

TEST DI FISSAZIONE

L'analisi della fissazione retinica viene eseguita utilizzando il test di fissazione; è un test semplice ma, come il test di soglia, richiede una buona collaborazione da parte del paziente. Questi viene istruito a fissare, il più attentamente possibile, una mira proiettata al centro dello schermo. Nel corso del test i movimenti della retina sono analizzati dal computer, memorizzati e confrontati con la posizione del target di fissazione utilizzando la tecnica chiamata <<*landmark driven fundus perimetry*>>(Van de Velde e coll.1992, Sunness e coll.1995, Rohrschneider e coll.1998)

Dall'elaborazione di questi dati otteniamo, per mezzo di diagrammi, un'analisi precisa del comportamento della fissazione nel tempo e della distribuzione rispetto al suo centro gravitazionale e, inoltre, una stima della compliance del paziente (Midena e coll.2004).

FEEDBACK

La funzione feedback, presente, ovviamente, nel Nidek MP-1, consente di eseguire attivamente degli esercizi utili per la riabilitazione. Dopo aver eseguito un esame di soglia e di

fissazione, il soggetto viene invitato a fissare costantemente la mira proiettata e, contemporaneamente, l'operatore sceglie il punto della retina che risulta sede della fissazione, o che vuole stimolare, sul quale apparirà, al monitor dell'operatore ma non al paziente, un anello. Un segnale acustico accompagna tutta la durata dell'esame e diventa sempre più continuo quanto più la fissazione si avvicina al punto che l'operatore ha scelto e visualizzato sul suo monitor. Ciò aiuterà il paziente a fissare la mira con quell'area retinica poiché, ogni volta che se ne distanzierà, il suono diventerà discontinuo.

RUOLO DELLA MICROPERIMETRIA NELLA VALUTAZIONE DELLO SCOTOMA E DEI PUNTI DI FISSAZIONE ECCENTRICI (PRL)

GENERALITA'

Caratteristica funzionale fondamentale della storia naturale delle principali maculopatie è la comparsa di un'area centrale a ridotta o assente sensibilità, cioè uno scotoma centrale. Questo fenomeno acquista una enorme rilevanza sul piano psicologico e delle attività quotidiane, dato che lo scotoma impedisce al

soggetto colpito non tanto la mobilità ambientale, quanto l'esecuzione di semplici atti fondamentali nella vita individuale e di relazione.

Il sistema visivo tenta di ovviare all'handicap funzionale sviluppando un locus di fissazione preferenziale (*Preferred Retinal Locus* o PRL), o più di uno in particolari condizioni. Il PRL, che ha, rispetto alla fissazione foveale fisiologica, rapporti diversi a secondo dello stadio di malattia, è un compromesso tra stabilità ed efficacia funzionale della stessa. A partire dai lavori iniziali di Von Noorden e Mackensen fino a quelli eseguiti con SLO, i diversi Autori sono concordi col ritenere che il PRL venga sviluppato, nel soggetto affetto da scotoma maculare, in maniera tale da costituire un segnale di un processo individuale riabilitativo (Nilsson e coll,2003). Ciò permette di recuperare nel miglior modo possibile la funzione di fissazione centrale perduta.

Lo studio del locus di fissazione, foveale o extrafoveale, è pertanto indispensabile nella clinica delle maculopatie a scopo diagnostico, di valutazione dell'efficacia delle terapie e riabilitativo.

Come descritto da Rohrschneider e coll,1997, e da Fuji e coll,2002, la stabilità di fissazione è un parametro significativo nella predittività dei risultati dei trattamenti terapeutici.

La quantificazione funzionale , topograficamente esatta, del sito di fissazione e della soglia differenziale maculare, forniti dalla microperimetria, risultano indispensabili nella definizione diagnostica, nel follow up delle maculopatie e nell'affrontare, in maniera scientificamente corretta, il problema dell'ipovisione dovuta a patologie maculari (Nilsson e coll,2003).

CRITERI DI NORMALITA'

Negli studi eseguiti con la microperimetria è importante prendere in considerazione due parametri fondamentali: la fissazione e la sensibilità retinica.

La **fissazione** deve essere identificata per localizzazione e per stabilità:

- localizzazione: centrale

paracentrale

eccentrica

- stabilità: stabile

relativamente instabile

instabile

Si parla di fissazione centrale riferendosi a quella localizzata all'interno dell'area avascolare centrale della fovea (FAZ). Si definisce eccentrica quella localizzata all'esterno di detta area. L'entità dell'eccentricità è rappresentata dalla distanza tra il centro della FAZ e il centro dell'area di fissazione espressa in gradi. Quando si descrive una fissazione eccentrica è utile specificare anche la direzione del decentramento.

Si considera stabile una fissazione che si situa costantemente in una piccola area che circonda il punto centrale medio, in particolare si ritiene normale la presenza di una deviazione standard <0.6 gradi intorno al punto centrale medio (Rohrschneider e coll.1998).

Quando l'area di fissazione non risponde ai suddetti criteri si parla di fissazione instabile o, nei casi più gravi, di assenza di fissazione.

Nella valutazione della fissazione l'MP-1 è senz'altro molto più veloce, nell'ottenere la localizzazione del PRL, di quanto non lo

sia lo SLO, ed è anche più preciso e affidabile, rendendo possibile la valutazione della fissazione in un tempo di 20 secondi, tempo oltre il quale si è visto che si ha un decremento della concentrazione dello sguardo del paziente e della sua attenzione, e un aumento del numero degli ammiccamenti. Lo SLO non riesce a valutare la fissazione in tempi così brevi (Sawa M. e coll, 2006).

E' stato valutato che la **sensibilità retinica** media calcolata nei 30° centrali è pari a 16.6 dB all'età di 10 anni con un decremento medio di 0.275 dB per ogni decade di invecchiamento. Tale soglia è migliore nell'area centrale e nei 3° attorno alla fissazione e decresce con l'aumentare del decentramento. La soglia foveale media di base risulta pari a circa 20dB.

C'è una differenza tra i valori di soglia riscontrati con la microperimetria e quelli riscontrati con la perimetria classica, ed è da mettere in relazione al differente tipo di stimolo utilizzato: uno stimolo monocromatico rosso, ottenuto con una scansione laser, nella microperimetria, e uno stimolo bianco, ottenuto con una proiezione luminosa, nella perimetria. Il primo rappresenta la sommatoria di molteplici microstimoli ciascuno dei quali viene

presentato per un tempo brevissimo e pertanto richiede una maggiore luminosità.

Le alterazioni localizzate della sensibilità retinica prendono il nome di scotomi.

SCOTOMA

Lo scotoma consiste in un'area retinica meno sensibile alla luce del normale. Può essere:

- denso: con assenza di sensibilità anche agli stimoli più luminosi;
- relativo: sensibile a una illuminazione che varia dall'illuminazione più intensa ad un'illuminazione di soglia.
- centrale: è detto maculare quando è situato nei 20° centrali
- paracentrale: interessa aree vicine alla fovea

L'aspetto oftalmoscopico della retina non può dare informazioni precise sulla presenza dello scotoma, né sulla sua densità e sui suoi limiti. A volte l'esame del fundus evidenzia aree maculari atrofiche, giallastre o biancastre, con evidenti cicatrici e queste corrispondono molto spesso a scotomi importanti. La microperimetria ci ha dimostrato però che certe aree,

evidentemente atrofiche, possono avere ancora una certa funzionalità, mentre aree apparentemente normali possono essere scotomatose o almeno avere una funzionalità molto alterata. I limiti di uno scotoma non possono essere dedotti, dunque, dall'aspetto delle cicatrici retiniche. Un'esame microperimetrico può infatti mostrare la presenza di cicatrici evidenti che conservano una buona funzionalità, e che i margini dello scotoma sono spesso differenti da quelli della corrispondente lesione retinica, osservabile oftalmoscopicamente.

Cohen e coll. nel 2003 hanno dimostrato, nei pazienti con scotoma centrale bilaterale, la presenza di un fenomeno di completazione o *filling in* nell'85% dei casi. Adoperavano lo SLO per la scotometria e, per la valutazione del *filling in*, un test con linea orizzontale o verticale. Tale fenomeno ha luogo poiché quando uno scotoma insorge dopo una lesione retinica, le cellule della corteccia visiva corrispondenti alla lesione allargano i loro campi alle aree adiacenti allo scotoma e attivano delle connessioni orizzontali con le aree vicine della corteccia. Questo processo esprime un potenziale di plasticità corticale che è presente anche nel soggetto adulto.

PUNTO DI FISSAZIONE ECCENTRICO O

LOCALIZZAZIONE RETINICA PREFERENZIALE (PRL)

Quando la macula non è più funzionale , un'area retinica ancora sana vicino all'area atrofica diventa un'area di fissazione preferenziale nell'occhio interessato.

La microperimetria ha permesso di precisare le caratteristiche di queste aree di fissazione eccentrica preferenziale.

La comparsa del PRL non è immediata, all'inizio della malattia retinica, quando la visione centrale diventa molto alterata, lo sguardo esegue scansioni vaste e irregolari, senza poter adoperare un punto preciso della retina. Per un periodo che può essere anche molto lungo la fissazione può rimanere instabile, può non stabilizzarsi mai o stabilizzarsi velocemente in uno o più PRL.

Il nuovo PRL non è situato a caso intorno alla cicatrice retinica: esiste una localizzazione preferenziale comune a molti soggetti.

Il PRL si localizza generalmente nell'emiretina superiore, favorendo dunque l'utilizzo del campo visivo inferiore. Sembra che il campo visivo sinistro sia quello preferito e che il PRL si localizzi abitualmente nel quadrante nasale superiore dell'occhio

sinistro e in quello temporale superiore nel destro (Guez e coll.1998).

Nella maggioranza dei casi il PRL è vicino al margine dello scotoma. Nei casi più semplici, quando lo scotoma è rotondeggiante, il PRL può essere localizzato facilmente.

Non sempre il PRL è localizzato nell'area retinica più sensibile alla luce.

Quando lo scotoma centrale ha un diametro superiore a 20° vi sono possibilità di sviluppo di punti di fissazione eccentrici multipli, questi PRL potrebbero essere un modo, per la retina sana, di migliorare la lettura delle parole.

Riguardo alle **dimensioni** e alla **forma** il PRL, quando è stabile, è puntiforme o ha la forma di una piccola chiazza circolare, in caso di instabilità la forma è ovalare o ellittica, se l'instabilità è marcata i punti di proiezione sono irregolarmente estesi su un'area più vasta.

La misura della **stabilità** di fissazione è rappresentata dall'area retinica che il paziente utilizza quando tenta di mantenere la sua fissazione su una singola mira.

Il Nidek MP-1 permette di stabilire se il PRL è:

- Stabile, quando la maggioranza dei puntini è situata dentro un'area di diametro di 2°
- Relativamente instabile quando i puntini sono in maggioranza dentro un'area del diametro di 4°
- Instabile se la maggioranza sta al di fuori di un'area del diametro di 4°

Il Nidek MP-1 permette inoltre di valutare la localizzazione del PRL e la sua lontananza rispetto al margine dello scotoma e alla posizione della fovea.

2.0 SCOPO DELLO STUDIO

Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare, mediante microperimetria, l'effetto della PDT a fluenza ridotta sulla sensibilità retinica centrale e sulla stabilità di fissazione paragonandola con la PDT a parametri tradizionali, nella corioretinopatia sierosa centrale cronica.

3.0 MATERIALI E METODI

PAZIENTI

Questo è uno studio clinico prospettico, multicentrico, non-randomizzato, sviluppato nelle Cliniche Oculistiche delle Università di Bari e Catania dal gennaio 2006 al maggio 2008.

Lo studio, secondo quanto stabilito nella convenzione di Helsinki, è stato approvato dall'Institutional Review Board. Tutti i pazienti hanno firmato un apposito consenso informato e sono stati loro spiegati tutti i possibili rischi legati al trattamento.

Sono stati arruolati per lo studio quarantadue occhi di quarantadue pazienti con CSC cronica sintomatica da tre o più mesi. In ogni centro è stata offerta ad ogni paziente affetto da CSC cronica, PDT a parametri standard o ridotti. In caso di CSC cronica bilaterale che coinvolgeva la macula, è stato trattato solo l'occhio che presentava il peggiore BCVA. E' stata eseguita PDT a valori standard in 19 occhi e PDT a fluenza ridotta a 23 occhi. Nel trattamento a parametri standard si è utilizzata una energia totale di 50 J/cm², una light dose rate di 600 mW/cm² e un

tempo di trattamento di 83 s. Nel trattamento a parametri ridotti è stata utilizzata una fluenza di 25 J/cm², una light dose rate di 300 mW/cm² e un tempo di trattamento di 83 secondi.

CRITERI D'INCLUSIONE

a) pazienti con la miglior capacità visiva corretta (BCVA) compresa tra 0,2 e 1 logmar, b) presenza di liquido sottoretinico alla tomografia a coerenza ottica (OCT) da almeno tre mesi, c) aree focali o estese di irregolare ipopigmentazione ed elementi che bloccano la fluorescenza con o senza vera pigmentazione, con eventuale atrofia gravitazionale dell'EPR e/o distacchi sierosi dell'epitelio pigmentato visibili all'angiografia a fluorescenza d) vascolarizzazione coroideale abnormemente dilatata bilateralmente ed iperpermeabilità della stessa [definite come aree di leakage nella coroide con massima fluorescenza nelle fasi intermedie dell'esame (5-10 minuti) e dispersione della fluorescenza nelle fasi tardive (20-30 minuti)] all' ICG, in assenza dello staining tardivo tipico delle neovascolarizzazioni coroideali occulte.

CRITERI DI ESCLUSIONE

a) precedenti trattamenti laser focali o terapia fotodinamica per CSC; b) presenza di CNV c) degenerazioni cistiche d) altre degenerazioni della coroide e) controindicazioni sistemiche per la verteporfina o mezzi di contrasto agiografici; f) cataratta o opacità dei mezzi diottrici, che possano interferire significativamente con le immagini OCT e con le altre procedure diagnostiche eseguite; g) pazienti che avevano assunto steroidi per via sistemica negli ultimi 12 mesi.

La microperimetria è stata eseguita al baseline, a 3 e 12 mesi dal trattamento. La BCVA e lo spessore foveale centrale sono stati valutati in ogni paziente al baseline, a 1, 3, 6, 9 e 12 mesi. Per questa analisi sono stati considerati tutti i parametri registrati al baseline e a 3 e 12 mesi.

La BCVA è stata misurata, da operatori certificati, con le tavole dell' Early Treatment Diabetic Retinopathy Study modificate a 4 m. I risultati visivi sono stati quantificati come unità logMAR. Lo spessore foveale centrale è stato misurato da operatori certificati con OCT (Stratus OCT; Carl Zeiss Meditec, Dublin, California, USA), utilizzando il programma fast macular thickness nel quale vengono eseguite simultaneamente 6

scansioni a bassa risoluzione (128 A-scans in diagonale) centrati sulla fovea.

In tutti i pazienti, la sensibilità maculare e la stabilità di fissazione sono stati misurati dalla microperimetria con il microperimetro MP-1. Gli esami sono stati eseguiti in ogni centro dagli stessi esperti oftalmologi (M.R., F.B.).

Entrambi i centri partecipanti hanno utilizzato lo stesso software MP-1 (versione 1.4.2.).

Per evitare bias causati dalla variabilità dello strumento, in ogni centro, tutti i microperimetri sono stati calibrati accuratamente dagli stessi tecnici esperti e i parametri standardizzati.

Dopo aver dilatato le pupille (1% tropicamide), è stata realizzata un'immagine di riferimento con la camera ad infrarossi. Abbiamo utilizzato un pattern maculare di scansione standardizzato con una strategia 4-2-1 double staircase test.

Successivamente veniva proiettata, sui 12 gradi centrali, una griglia di 45 stimoli con un Goldmann III stimulus size e un tempo di proiezione di 200 ms. Per il target di fissazione è stata utilizzata una croce rossa luminosa di 2 gradi in ampiezza. Lo sfondo di illuminazione bianco era di 4 apostilbs, e lo stimolo luminoso iniziale è stato settato a 10 dB. Per la valutazione della fissazione, i movimenti del fundus sono stati annullati durante

l'esame. La stabilità di fissazione è stata calcolata come la percentuale dei punti di fissazione all'interno dei 2 gradi di cerchio centrali. E' stata eseguita la microperimetria 2 volte per ogni paziente in 2 giorni diversi prima della valutazione al baseline, e un veloce training prima dell'inizio di ogni microperimetria, durante ogni follow-up. La microperimetria è stata eseguita dopo 5 minuti di adattamento al buio. In ogni gruppo, i valori della sensibilità retinica e della stabilità di fissazione trovati prima e dopo il trattamento, sono stati paragonati con l'analisi della varianza (ANOVA), e qualora la differenza fosse stata significativa, sono state eseguite comparazioni multiple con il test di Tukey–Kramer. I valori di sensibilità retinica centrale e di stabilità di fissazione trovati in entrambi i gruppi ad ogni misurazione, sono stati paragonati con il t test. La correlazione tra sensibilità retinica centrale e la BCVA, e tra la sensibilità retinica centrale e lo spessore foveale centrale in ogni gruppo nei 12 mesi di follow-up è stata testata con l'analisi di regressione lineare. Un valore di P inferiore a 0.05 è stato considerato statisticamente significativo. Le analisi statistiche sono state eseguite con SPSS, versione 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL).

RISULTATI

Al baseline, non si è evidenziata nessuna differenza tra i due gruppi di trattamento in termini di età, sesso, durata dei sintomi, sensibilità centrale retinica, stabilità di fissazione, BCVA, o spessore foveale centrale (Tabella 1). Un significativo miglioramento della BCVA e una riduzione dello spessore foveale centrale sono stati evidenziati in entrambi i gruppi in tutte le misurazioni ($P < .01$, Tukey–Kramer test), rispetto al baseline, con nessuna differenza significativa tra i due gruppi in ogni misurazione. Risoluzione completa del liquido sottoretinico è stata osservata a 12 mesi in 15 occhi nel gruppo trattato con fluenza standard, e in 21 occhi nel gruppo trattato con fluenza ridotta (79% vs 91%; $P =$ non significativo, chi-square). Al baseline, la mappa funzionale maculare mostrava una sensibilità retinica media (deviazione standard (SD)) di 11.9 (3.3) dB nel gruppo trattato con fluenza standard e 11.8 (3.2) dB nel gruppo trattato con fluenza ridotta. Dopo il trattamento, la sensibilità media retica migliorava significativamente in entrambi i gruppi (Fluenza standard $P = .04$, ANOVA; fluenza ridotta $P < .001$, ANOVA) (Tabella 2): a 12 mesi dal trattamento, il valore medio (SD) era 14.4 (2.9) dB nel gruppo trattato con fluenza standard e

16.3 (3.0) dB nel gruppo trattato con fluenza ridotta, (vs baseline $P < .01$, Tukey–Kramer test), con una differenza significativa tra i 2 gruppi ($P = .04$, t test).

La stabilità di fissazione non ha mostrato alcun cambiamento nei 2 gruppi a 3 e 12 mesi dalla PDT in paragone con i valori del baseline ($P =$ not significant, ANOVA), con alcuna differenza significativa tra i due gruppi in ogni misurazione ($P =$ non significativa, t test). Esempi dei cambiamenti seriali nella FA, ICGA, OCT e microperimetria in entrambi i gruppi sono mostrati nelle figure 1 e 2. A 12 mesi di follow-up, la sensibilità retinica nei 12 gradi centrali si correlava significativamente con la BCVA in entrambi i gruppi (fluenza standard, $r = 0.52$, $P = .02$; fluenza ridotta, $r = 0.54$, $P = .01$).

Non era correlata significativamente con lo spessore foveale centrale in nessun gruppo (fluenza standard, $r = - 0.39$, $P =$ non significativ; fluenza ridotta, $r = - 0.12$, $P =$ non significativa).

DISCUSSIONE

I risultati di questo studio dimostrano che in occhi con CSC, sia la PDT a fluenza ridotta sia quella a parametri standard migliorano la sensibilità retinica centrale, valutata con il microperimetro MP-1, ma risultati significativamente migliori si sono avuti nel gruppo trattato con fluenza ridotta ai 12 mesi.

Un sempre maggior numero di lavori ha evidenziato risultati incoraggianti nell'uso della PDT nella CSC, sebbene siano state dimostrate complicazioni post-trattamento tra le quali neovascolarizzazione coroideale secondaria, persistente ipoperfusione della coriocapillare e cambiamenti pigmentari dell'EPR nelle zone trattate^{3,7,9-11}

Nelle nostre analisi precedenti abbiamo dimostrato che, nel trattamento della CSC cronica, entrambe le fluenze utilizzate portassero a risoluzione del liquido sottoretinico ed a un miglioramento dell'acuità visiva fin dal primo mese.

Abbiamo anche trovato una minor incidenza di effetti collaterali (ipoperfusione coroideale e cambiamenti dell'EPR) nel gruppo trattato con fluenza ridotta¹³

La BCVA rappresenta la funzione foveale e non riflette cambiamenti strutturali della retina neurosensoriale al di fuori

della regione foveale, pertanto la microperimetria è divenuta importante per la diagnosi e, in special modo, nel follow-up di patologie quali degenerazione maculare legata all'età, neovascolarizzazioni coroideali miopiche, edema maculare, foro maculare e pucker maculare^{18, 21, 23-25}

Informazioni limitate sono disponibili sulla sensibilità retinica dopo la PDT nella CSC.

Abbiamo riportato precedentemente che la sensibilità retinica e la stabilità di fissazione miglioravano dopo PDT a fluenza ridotta in 2 occhi con CSC cronica presente da molto tempo con danni maculari severi (atrofia foveale e gravitazionale)²²

Nello studio presente abbiamo valutato la funzione maculare utilizzando il microperimetro Nidek MP-1 che consente valutazioni simultanee della sensibilità centrale e valutazione dei pattern di fissazione.

Un recente studio multicentrico mediante lo stesso strumento ha fornito valori soglia riproducibili con differenze significative specifiche alla topografia maculare.

In 190 soggetti sani con una BCVA di 20/20 o meglio, l'analisi di regressione lineare mostrava una riduzione significativa nella sensibilità alla luce con l'aumento dell'età. Nello stesso range d'età del nostro studio, gli autori hanno dimostrato un valore

medio per la soglia di luce differenziale (SD) di 19.2 (0.9) dB, con un range di 16.2-19.9²⁶ Nel nostro studio la sensibilità retinica centrale media (SD) a 12 mesi dopo la PDT era 14.4 (2.9) (con un miglioramento di 2.5 dB dal baseline) nel gruppo trattato con fluenza standard e 16.3 (3.0) dB (con un miglioramento di 4.5 dB dal baseline) nei pazienti trattati con PDT a fluenza ridotta, con un'acuità visiva di 0.24 e 0.16 logmar rispettivamente. I risultati migliori della PDT a fluenza ridotta potrebbero essere messi in relazione al ridotto danno all'EPR ed alla coriocapillare che abbiamo riscontrato in questo gruppo.¹³

Dopo risoluzione della CSC, Ojima et al., hanno trovato che la sensibilità retinica, valutata dall'MP-1, anche in occhi con pieno recupero dell'acuità visiva, era ridotta in alcune aree focali consistenti con irregolarità dell'EPR o un difetto delle giunzioni tra gli strati interni ed esterni della linea dei fotorecettori.²⁷

Il nostro studio ha anche dimostrato che la microperimetria consente un testing preciso della regione maculare nella valutazione del trattamento della CSC cronica e che la sola acuità visiva può sottostimare i benefici funzionali di tale trattamento, stressando l'importanza di una piena valutazione della funzione maculare integrando la microperimetria alla BCVA.

Studi precedenti hanno registrato un miglioramento della microperimetria rispetto all'acuità visiva dopo chirurgia per il foro maculare o pucker maculare,¹⁹ e dopo laser per edema maculare diabetico.²¹

In uno studio che ha valutato la sensibilità maculare dopo trattamento con PDT a fluenza ridotta vs parametri standard in combinazione con iniezioni intravitreali di triamcinolone in pazienti con degenerazioni maculari neovascolari legate all'età, l'acuità visiva si correlava debolmente con i risultati della microperimetria.¹⁸

Yodoi et al. hanno dimostrato che, dopo la PDT in occhi con vasculopatie coroideali polipoidali, la sensibilità retinica nei 10 gradi centrali era correlata significativamente con l'acuità visiva.¹⁷ Noi abbiamo trovato una correlazione leggermente positiva tra la sensibilità retinica e l'acuità visiva, ma non con lo spessore centrale foveale; questo potrebbe essere in parte dovuto alla presenza di liquido sottoretinico (persistente o ricorrente) in alcuni pazienti a 12 mesi. La fissazione non cambiava significativamente dopo il trattamento in nessun gruppo; ci si aspettava invariata stabilità dato che tutti i soggetti avevano alti valori al baseline ed è inoltre comune in altri disordini maculari come la forma atrofica della degenerazione maculare legata

all'età o nella coroidite serpiginosa. Per tali disordini la microperimetria ha dimostrato che i pazienti sono in grado di mantenere una fissazione centrale e stabile fintanto che la zona di retina centrale è risparmiata dalla malattia e che una piccola area residua di sensibilità retinica è utile per la fissazione.^{28,29}

Ozdemir et al. hanno valutato la sensibilità maculare e le caratteristiche di fissazione in 15 occhi con CSC unilaterale risolta e 15 occhi sani e hanno trovato ridotta sensibilità centrale ma buona stabilità di fissazione (predominantemente centrale) in tutti gli occhi con CSC.³⁰

La principale limitazione del nostro studio è la mancanza di randomizzazione per stabilire il trattamento, che potrebbe aver influenzato i risultati dei trattamenti. Comunque non si è evidenziata alcuna differenza tra i due gruppi nelle caratteristiche demografiche e cliniche.

La variabilità Test–retest è stata descritta per MP-131; il grande cambiamento nella sensibilità retinica centrale media che abbiamo trovato andava oltre la variabilità test-retest e supporta l'accuratezza dei dati.

In conclusione lo studio mostra un aumento significativo della sensibilità maculare dopo la PDT in occhi con CSC cronica, con maggior efficacia negli occhi trattati con fluorescenza ridotta.

Questo, insieme alla sua efficacia nel migliorare l'acuità visiva, nel risolvere il liquido sottoretinico e nei suoi minori effetti collaterali,¹³ suggeriscono che la PDT a fluorescenza ridotta può essere una buona opzione nel trattamento di pazienti con CSC cronica.

	Standard-Fluence Group (n = 19)	Low-Fluence Group (n = 23)	t test P
Mean ± SD BCVA (logMAR)			
Baseline	0.43 ± 0.1	0.46 ± 0.2	NS
3 months	0.25 ± 0.1	0.22 ± 0.2	NS
12 months	0.24 ± 0.1	0.16 ± 0.2	NS
P value (Tukey-Kramer)	<0.01	<0.01	-
Mean ± SD central foveal thickness (µm)			
Baseline	321 ± 84	315 ± 95	NS
3 months	182 ± 64	168 ± 40	NS
12 months	175 ± 83	161 ± 34	NS
P value (Tukey-Kramer)	<0.01	<0.01	-
Mean ± SD central retinal sensitivity (dB)			
Baseline	11.9 ± 3.3	11.8 ± 3.2	NS
3 months	14.0 ± 3.0	15.1 ± 3.0	NS
12 months	14.4 ± 2.9	16.3 ± 3.0	.04
P value (Tukey-Kramer)	<0.01	<0.01	-
Mean ± SD fixation stability (%)			
Baseline	85.1 ± 9.2	84.2 ± 10.2	NS
3 months	86.7 ± 9.5	86.5 ± 9.2	NS
12 months	86.8 ± 9.1	86.9 ± 9.6	NS
P value (ANOVA)	NS	NS	-

BCVA = best-corrected visual acuity; logMAR = logarithm of the minimal angle of resolution; NS = not statistically significant; SD = standard deviation.

Tabella 1: risultati PDT a fluenza ridotta paragonati con PDT a parametri standard

6.0 ICONOGRAFIA

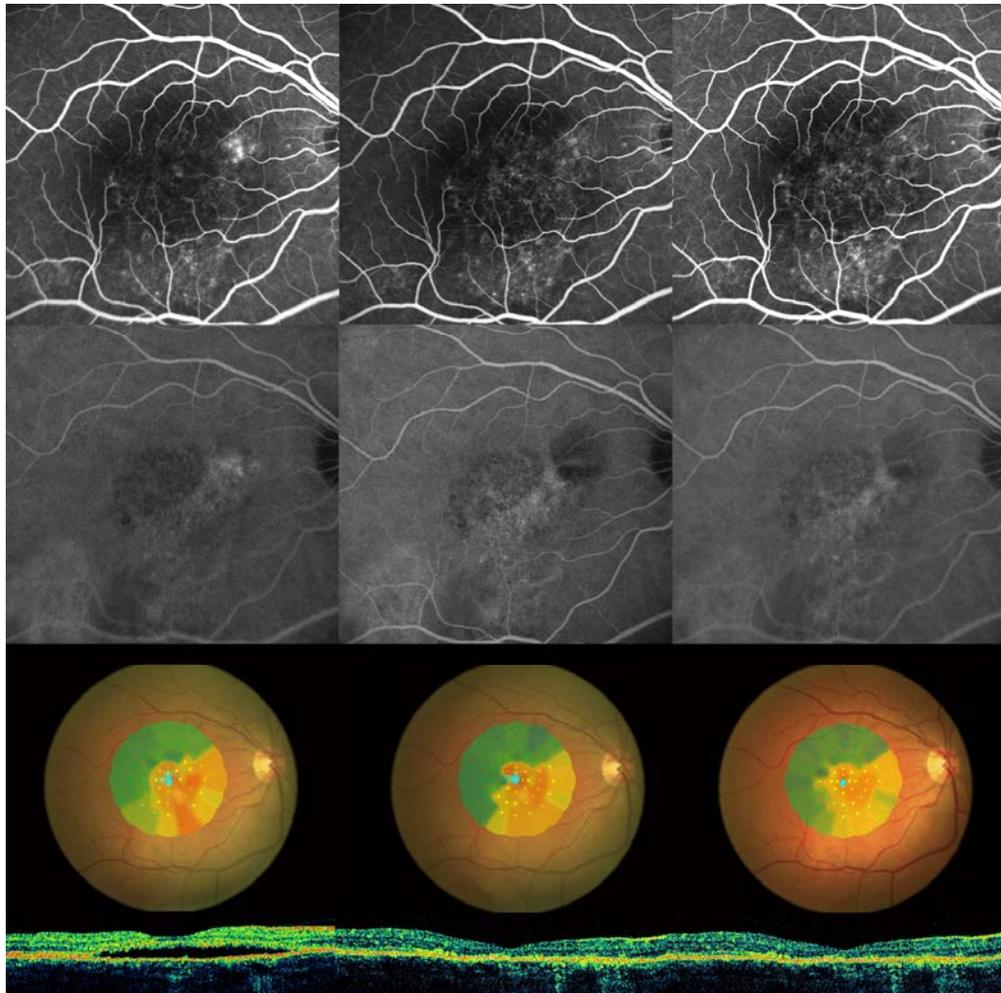


Figura 1: FAG, ICG, OCT e microperimetria pz trattato con PDT a parametri standard al baseline, 3 e 12 mesi

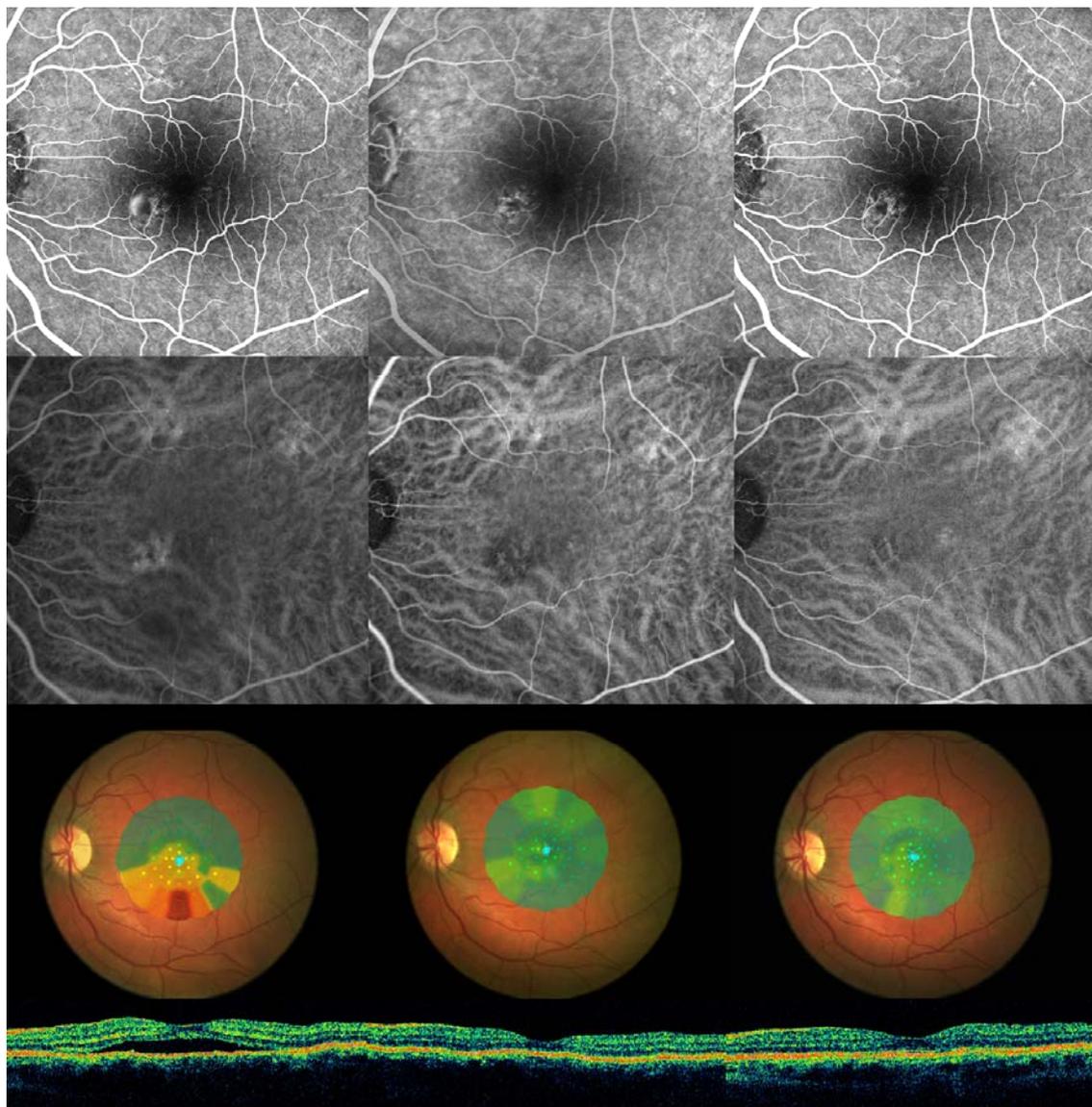


Figura 2: FAG, ICG, OCT e microperimetria pz trattato con PDT a
fluenza ridotta al baseline, 3 e 12 mesi

7.0 BIBLIOGRAFIA

- 1- Gass JDM. Stereoscopic atlas of macular diseases: diagnosis and treatment. 4th ed. St. Louis: Mosby, 1997: 52-70.
- 2- Frederick AR. Multifocal and recurrent (serous) choroidopathy (MARC) syndrome: a new variety of idiopathic central serous choroidopathy. *Doc Ophthalmol* 1984;56:203-235.
- 3- Gilbert CM, Owens SL, Smith PD, Fine SL. Long term follow-up of central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 1984;68:815-820.
- 4- Brancato R, Scialdone A, Pece A, et al. Eight-year follow up of central serous chorioretinopathy with and without laser treatment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1987;225:166-168.
- 5- Castro-Correia J, Coutinho MF, Rosas V, Maia J. Long term follow-up of central serous chorioretinopathy in 150 patients. *Doc Ophthalmol* 1992; 81:379-386.
- 6- Gass JDM. Pathogenesis of disciform detachment of the neuro-epithelium. Idiopathic central serous choroidopathy. *Am J Ophthalmol* 1967; 63:587-615.
- 7- Cardillo Piccolino F, Borgia L. Central serous chorioretinopathy and indocyanine green angiography. *Retina* 1994;14:231-242.

- 8- Guyer DR , Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Ho A, Orlok D. Digital indocyanine angiography of central serous chorioretinopathy. Arch Ophthalmol 1994;112:1057-1062.
- 9- Cardillo Piccolino F, Borgia L, Zinicola E, Zingirian M. Indocyanine green angiographic findings in central serous chorioretinopathy. Eye1995;9:324-332.
- 10- Prunte C, Flammer J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. Am J Ophthalmol 1996;121:26-34.
- 11- Yannuzzi LA. Type A behaviour and central serous chorioretinopathy. Retina 1987;7:111-131
- 12- Iida T, Hagimura N, Sato T, Kishi S. Evaluation of central serous chorioretinopathy with optical coherence tomography. Am J Ophthalmol 2000;129:16-20.
- 13- Lewis ML. Idiopathic serous detachment of the retina pigment epithelium. Arch Ophthalmol 1978;96:620-624.
- 14- Yannuzzi LA, Shakin JL, Fisher YL, Altomonte AM. Peripheral retinal detachments and retinal pigment epithelial atrophic tracts secondary to central serous pigment epitheliopathy. Ophthalmology 1984;91:1554-1572.

- 15- Cardillo-Piccolino F, Borgia L. Central serous chorioretinopathy and indocyanine green angiography. *Retina* 1994;14:231-242.
- 16- Guyer DR, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Ho A, Orlok D. Digital indocyanine green angiography of central serous chorioretinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1057-1062.
- 17- Cardillo-Piccolino F, Borgia L, Zinicola E, Zingirian M. Indocyanine green angiographic findings in central serous chorioretinopathy. *Eye* 1995;9:324-332.
- 18- Prunte C, Flammer J. Choroidal capillary and venous congestion in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1996;121:26-34.
- 19- Leaver P, Williams C. Argon laser photocoagulation in the treatment of central serous retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1979;63:674-677.
- 20- Robertson DM, Ilstrup D. Direct, indirect and sham laser photocoagulation in the management of central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 1983;95:457-466.
- 21- Ficker L, Vadifis G, While A, Leaver P. Long-term follow-up of a prospective trial of argon laser photocoagulation in the treatment of central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol* 1988;72:829-834.

- 22- Jalkh AE, Jabbour N, Avila MP, Trempe CL, Schepens CL. Retinal pigment epithelium decompensation. Clinical features and natural course. *Ophthalmology* 1984;91:1544-1548.
- 23- Jalkh AE, Jabbour N, Avila MP, Trempe CL, Schepens CL. Retinal pigment epithelium decompensation. Laser treatment. *Ophthalmology* 1984;91:1549-1553.
- 24- Yannuzzi LA. Central serous chorioretinopathy. In: Yannuzzi LA, ed. *Laser Photocoagulation of the Macula*. Philadelphia: Lippincott, 1989:1-12.
- 25- Schmidt-Erfurth U, Hasan T, Gragoudas E, et al. Vascular targeting in photodynamic occlusion of subretinal vessels. *Ophthalmology* 1994;101:1953-1961.
- 26- Schmidt-Erfurth U, Miller J, Sickemberg M, et al. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization: clinical and angiographic examples. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1998;236:365-374.
- 27- Flower RW, Snyder WA. Expanded hypothesis on the mechanism of photodynamic therapy action on choroidal neovascularization. *Retina* 1999;19:365-369.
- 28- Schmidt-Erfurth U, Hasan T. Mechanism of action of photodynamic therapy with verteporfin for the treatment of age

- related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000;45:195-214.
- 29- Flower RW, Von Kerczek, Zhu L, et al. Theoretical investigation of the role of choriocapillaris blood flow in treatment of subfoveal choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2001;132:85-93.
- 30- Schotzer-Schrehardt U, Viestenz A, Naumann GOH, et al. Dose-related structural effects of photodynamic therapy on choroidal and retinal structures of human eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240: 748-757.
- 31- Schmidt-Erfurth U, Michels S, Barbazetto I, Laqua H. Photodynamic effects of choroidal neovascularization and physiological choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:830-841.
- 32- Kramer M, Miller JW, Michand N et al. Liposomal benzoporphirin derivative verteporfin photodynamic therapy. Selective treatment of choroidal neovascularization in monkeys. *Ophthalmology* 1996;103:427-438.
- 33- Cardillo-Piccolino F, Eandi CM, Ventre L, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003;23:752-763.

- 34- Chan WM, Lam DS, Lai TY, et al. Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1453-1458.
- 35- Loo RH, Scott IU, Flynn HW, Gass JDM, et al. Factors associated with reduced visual acuity during long-term follow-up of patients with idiopathic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2002;22:19-24.
- 36- Lai TYY, Chan W-M, Li H, et al. Safety enhanced photodynamic therapy with half dose verteporfin for chronic central serous chorioretinopathy : a short term pilot study. *Br J Ophthalmol* 2006;90:869-874.
- 37- Azab M, Boyer DS, Bressler MN, et al. Verteporfin therapy of subfoveal minimally classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: 2 year results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 2005;123:448-457.
- 38- Michels S, Hansmann F, Geitzenauer W, Schmidt-Erfurth U. Influence of treatment parameters on selectivity of verteporfin therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006;47:371-376.

- 39- Visudyne in Minimally Classic Choroidal Neovascularization Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal minimally classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. 2-year results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:448–457.
- 40- Michels S, Schmidt-Erfurth U. Sequence of early vascular events after photodynamic therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:2147–2154.
- 41- Battaglia Parodi M, Da Pozzo S, Ravalico G. Photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003;23:235–7.
- 42- Canakis C, Livir-Rallatos C, Panayiotis Z, et al. Ocular photodynamic therapy for serous macular detachment in the diffuse retinal pigment epitheliopathy variant of idiopathic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol* 2003;136:750–2.
- 43- Cardillo Piccolino F, Eandi CM, Ventre L, et al. Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy. *Retina* 2003;23:752–63.
- 44- Yannuzzi LA, Slakter JS, Gross NE, et al. Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of

- chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina* 2003;23:288–98.
- 45- Chan WM, Lam DS, Lai TY, et al. Choroidal vascular remodelling in central serous chorioretinopathy after indocyanine green guided photodynamic therapy with verteporfin: a novel treatment at the primary disease level. *Br J Ophthalmol* 2003;87:1453–8.
- 46- Taban M, Boyer DS, Thomas EL, et al. Chronic central serous chorioretinopathy: photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol* 2004;137:1073–80.
- 47- Colucciello M. Choroidal neovascularization complicating photodynamic therapy for central serous retinopathy. *Retina*. 2006 Feb;26(2):239-42.
- 48- Yaman A, Arikan G, Saatci AO, Cingil G. Choroidal neovascularization following photodynamic therapy in a patient with chronic central serous chorioretinopathy. *Bull Soc Belge Ophtalmol*. 2007;(303):69-73.
- 49- Stewart JM. Half dose verteporfin PDT for central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2006 Jul;90(7):805-6.
- 50- Henderson BW, Gollnick SO, Snyder JW, Busch TM, Kousis PC, Cheney RT, Morgan J. Choice of oxygen-conserving treatment regimen determines the inflammatory response and

- outcome of photodynamic therapy of tumors. *Cancer Res.* 2004 Mar 15;64(6):2120-6
- 51- Angell-Petersen E, Spetalen S, Madsen SJ, Sun CH, Peng Q, Carper SW, Sioud M, Hirschberg H. Influence of light fluence rate on the effects of photodynamic therapy in an orthotopic rat glioma model. *J Neurosurg.* 2006 Jan;104(1):109-17.
- 52- Schmidt-Erfurth U, Michels S, Barbazetto I, Laqua H. Photodynamic effects on choroidal neovascularization and physiological choroid. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2002;43:830–841
- 53- Schlotzer-Schrehardt U, Viestenz A, Naumann GO, et al. Dose-related structural effects of photodynamic therapy on choroidal and retinal structures of human eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2002;240:748–757.
- 54- Schmidt-Erfurth U, Schlotzer-Schrehardt U, Cursiefen C, et al. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor (VEGF), VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:4473–4480
- 55- Schmidt-Erfurth U, Niemeyer M, Geitzenauer W, Michels S. Time course and morphology of vascular effects associated

with photodynamic therapy. Ophthalmology. 2005
Dec;112(12):2061-9