

OCULOMICA: PUÒ CONTRIBUIRE ALLO STUDIO DELLE MALATTIE NEURODEGENERATIVE?

L'oculomica è l'insieme di rilievi oftalmici macroscopici, microscopici e molecolari associati alle malattie: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7343674/>
La decrittazione completa dell'oculoma, integrando le informazioni generate dall'imaging multimodale per identificare i biomarcatori oftalmici specifici di malattie sistemiche, fornendo importanti informazioni cliniche. I segni e i sintomi oculistici nella malattia di Alzheimer sono vari e spesso sono poco considerati e valutati : frequente è per esempio la difficoltà alla percezione dei movimenti e il riconoscimento di oggetti colorati; può essere presente difficoltà nella lettura, nella percezione della profondità, abbagliamento e ipovisione notturna (disfunzione dei fotorecettori).

La retina è un'estensione del cervello, pertanto offre la possibilità di monitorare il sistema nervoso centrale con metodologie strumentali che valutano i componenti della sua struttura. La malattia di Alzheimer (AD) ha notoriamente una lunga storia naturale che inizia con il declino cognitivo soggettivo, seguito dal mild cognitive impairment (MCI). Pertanto, è importante garantire una diagnosi precoce con biomarker di vario tipo. Tra questi, sono state ripetutamente analizzate le caratteristiche delle retine di pazienti con Alzheimer (AD), rilevando alterazioni di proteine marker della patologia neurodegenerativa. La tomografia ottica computerizzata (OCT), una metodica rapida, non invasiva e di largo utilizzo, permette di studiare e misurare lo spessore di RNFL (retinal nerve fiber layer), lo strato più interno della retina. Spesso in letteratura viene riportato che la misura dello spessore di RNFL con OCT è, con buona affidabilità, un segno di AD e lo discrimina dal MCI ([vedi qui](#)). Grazie all'utilizzo di OCT, è stata documentata la perdita di RNFL, la riduzione dello spessore e del volume maculare già in presenza di MCI. Mentre nei pazienti con AD, sono stati osservati: l'assottigliamento del RNFL e il deposito di amiloide nei vasi che si associano alle alterazioni della funzionalità cerebrale e cognitiva.

In una coorte di oltre 50.000 soggetti senza malattie neurodegenerative, uno strato di fibre nervose retiniche (RNFL) più sottile si associa ad una performance peggiore nei test cognitivi. I soggetti con uno spessore del RNFL ridotto hanno probabilità doppia di mostrare un peggioramento nei test cognitivi a distanza di 3 anni rispetto a quelli con i valori più alti.

In uno studio (JAMA Neurology 2018; 75: 1198-1205) sono stati analizzati i dati di 32.038 soggetti arruolati dallo studio prospettico UK Biobank (i soggetti con malattie oculari, neurologiche in atto o pregresse e con diabete sono stati esclusi). I partecipanti (età 40-69 anni) sono stati sottoposti a OCT, esame fisico, questionario e 4 test cognitivi. A distanza di 3 anni 1.251 partecipanti hanno ripetuto i test. Usando modelli di regressione logistica multivariata è stata valutata l'associazione tra spessore di RNFL e funzioni cognitive; l'analisi è stata corretta per fattori demografici (età, sesso, etnia, istruzione, stato socioeconomico), fisiologici (altezza) e oculari (rifrazione, pressione intraoculare). Il 7,4% del gruppo di pazienti con più basso spessore di RNFL (primo quintile - spessore dell'RNFL $\leq 45,9 \mu\text{m}$) rispetto al 4,2% del gruppo con spessore più alto (quinto quintile - spessore dell'RNFL $\geq 60,2 \mu\text{m}$) non ha superato almeno 2 dei 4 test cognitivi all'inizio dello studio. I pazienti del primo quintile avevano l'11% di probabilità in più di fallire almeno un test cognitivo rispetto a quelli del quinto quintile (OR 1,11;

IC95% 1,02-1,21; P<0,001). A distanza di 3 anni, i partecipanti nei primi due quintili avevano il doppio delle probabilità di ottenere un risultato peggiore del precedente in almeno uno dei test cognitivi (Quintile 1: OR 1,92; IC95% 1,29-2,85; P<0,001. Quintile 2: OR 2,08; IC95% 1,40-3,08; P<0,001). Ci sono evidenze che lo spessore di RNFL sia ridotto nei pazienti con Alzheimer e deterioramento cognitivo precoce. Questo studio suggerisce che l'assottigliamento di RNFL precede il declino cognitivo e potrebbe essere utile per lo screening dei soggetti a rischio di demenza. Questo lavoro è stato ampiamente illustrato da Univadis da cui si è attinto.

L' oftalmologia può pertanto contribuire alla ricerca di procedure per diagnosticare precocemente il declino cognitivo: la misura dello spessore della retina, la presenza di amiloide nella retina (evidenziata con la *noninvasive retinal amyloid imaging* o NRAI), l' OCT angiografica. Tutte queste metodologie possono fornire ulteriori risultati utili nella clinica corrente, anche in attesa di possibili applicazioni della intelligenza artificiale nel settore oculistico ([vedi qui](#)).