



Ospedale "Di Venere"
U.O.C. di Oculistica
Direttore: *Dr. F. Montrone*

GLAUCOMA UP TO DATE



ATTI

Bari, 10-11 luglio 2015

LA VALUTAZIONE ELETTROFISIOLOGICA DEL PAZIENTE IPERTESO OCULARE E GLAUCOMATOSO

Vincenzo Parisi, Lucia Ziccardi

Fondazione G.B. Bietti-IRCCS - Roma

Introduzione

Il glaucoma è una patologia cronica caratterizzata dalla perdita del campo visivo associata a tipiche alterazioni del nervo ottico¹. Altre alterazioni della funzione visiva sono valutabili attraverso l'esame del senso cromatico o della sensibilità al contrasto²⁻³.

Tuttavia le valutazioni della funzione visiva ottenute attraverso metodiche psicofisiche, essendo basate su risposte soggettive fornite dal soggetto esaminato e costituendo pertanto il prodotto finale dell'elaborazione del processo percettivo da parte della corteccia visiva, non rilevano in modo selettivo la sede di disfunzione delle varie strutture delle vie ottiche (differenti strati retinici, nervo ottico, vie ottiche post chiasmatiche, corteccia visiva) che determinano il deficit della percezione visiva riportata dal paziente glaucomatoso.

Al fine di analizzare in modo obiettivo e differenziato la funzionalità delle varie componenti delle vie ottiche è necessaria l'utilizzazione di altre metodiche semeiologiche, come gli esami elettrofunzionali.

Attraverso tali metodiche è possibile valutare la funzionalità dei differenti elementi retinici (Elettroretinogramma -ERG- da flash e da pattern, ERG multifocale), della regione maculare (ERG focale, ERG multifocale e Potenziali Evocati Visivi -PEV- dopo fotostress) o dell'intero sistema delle vie ottiche (PEV, PEV multifocale).

Pertanto - negli ultimi anni - pazienti con sola ipertensione oculare (cioè con assenza di alterazioni del campo visivo e del nervo ottico) e pazienti glaucomatosi (con caratteristiche modificazioni patologiche del campo visivo e del nervo ottico) sono stati oggetto di diversi studi clinici e sperimentali effettuati tramite le differenti metodiche elettrofunzionali.

Nella Tabella 1 sono riportate la tipologia delle varie risposte elettrofunzionali osservate sia nei pazienti con sola ipertensione oculare che in quelli glaucomatosi.

Tabella 1

Tipologia delle risposte elettrofunzionali nei pazienti con ipertensione oculare e glaucomatosi

Esame	Generatori	Tipologia della risposta	Parametri	Ipertesi oculari	Glaucomatosi
ERG da flash	Retina esterna (Ep. pigmentato-fotorecettori, cell. Bipolari, cell. Amacrine)	onda a onda b onda c Potenziali Oscillatori (OPs)	tempo di picco onde a e b, ampiezza onda b, ampiezza OPs	tempo di picco onde a e b, ampiezza onda b, ampiezza OPs nei limiti della norma	tempo di picco onde a e b e ampiezza onda b nei limiti della norma; ampiezza OPs ridotta solo negli stadi più avanzati
PhNR	Retina interna (cellule ganglionari retiniche)	onda negativa registrata entro i 250 ms dopo il picco onda b	ampiezza tra isoelettrica di base e lento picco negativo dopo picco onda b, tempo di picco del lento potenziale negativo dopo onda b	ampiezza PhNR ridotta o normale, tempo di picco del potenziale negativo dopo onda b nei limiti della norma	ampiezza PhNR ridotta, tempo di picco del potenziale negativo dopo onda b nei limiti della norma
ERG da Pattern (PERG)	Retina interna (cellule e fibre ganglionari)	PERG transiente: onde N35, P50 e N95 PERG steady-state: onda sinusoidale	PERG transiente: tempo di picco onde N35, P50 e N95 e ampiezza N35-P50 e P50-N95 PERG steady-state: ampiezza e fase della armonica di frequenza doppia rispetto a quella di stimolazione (II armonica)	PERG transiente: aumento del tempo di picco onde N35, P50 e N95 e riduzione delle ampiezze N35-P50 e P50-N95 PERG steady-state: riduzione di ampiezza e ritardo della fase della armonica di frequenza doppia rispetto a quella di stimolazione (II armonica)	PERG transiente: aumento del tempo di picco onde N35, P50 e N95 e riduzione delle ampiezze N35-P50 e P50-N95 PERG steady-state: riduzione di ampiezza e ritardo della fase della armonica di frequenza doppia rispetto a quella di stimolazione (II armonica)
ERG Focale	Strati retinici interni (2P) ed esterni (1F) della regione maculare	onda sinusoidale	ampiezza e fase della armonica di frequenza doppia rispetto a quella di stimolazione (II armonica, 2P) o della stessa frequenza rispetto a quella di stimolazione (I armonica, 1F)	riduzione di ampiezza e ritardo della fase della 2P	riduzione di ampiezza e ritardo della fase della 2P e della 1F
ERG Multifocale	Fotorecettori e cellule bipolari off di aree retiniche	onda della risposta generata stimolando aree retiniche localizzate normalizzate per l'area di stimolazione	Kernel di primo ordine: ampiezza e tempo implicito della risposta proveniente dalla stimolazione di aree localizzate	Normale ampiezza della componente N1-P1, normale tempo di picco P1 della risposta	Riduzione dell'ampiezza della componente N1-P1 dalle aree retiniche più centrali (0-5 gradi) o diffusa (0-20 gradi), normale tempo di picco P1 della risposta

Tabella 1 - *segue*

Esame	Generatori	Tipologia della risposta	Parametri	Ipertesi oculari	Glaucomatosi
PEV	Corteccia visiva (funzionalità delle intere vie ottiche)	PEV transiente: onde N75, P100 e N145 PEV steady-state: onda sinusoidale	PEV transiente: tempo di picco onde N75, P100 e N145 e ampiezza N75-P100 e P100-N145 PERG steady-state: ampiezza e fase della II armonica	PEV transiente: aumento del tempo di picco onde N75, P100 e N145 e ampiezza N75-P100 e P100-N145 normali o ridotte PEV steady-state: riduzione di ampiezza e ritardo della fase della II armonica	PEV transiente: aumento del tempo di picco onde N75, P100 e N145 e riduzione delle ampiezza N75-P100 e P100-N145 PEV steady-state: riduzione di ampiezza e ritardo della fase della II armonica
PEV dopo Fotostress	Macula	aumento del tempo di picco P100 e riduzione della ampiezza N75-P100 dopo fotostress fino al recupero della morfologia di base (Tempo di recupero dopo fotostress)	incremento del tempo di picco P100 e riduzione percentuale della ampiezza N75-P100 dopo fotostress; Tempo di recupero dopo fotostress	maggiore incremento del tempo di picco P100 e ulteriore riduzione percentuale della ampiezza N75-P100 dopo fotostress; ritardo del Tempo di recupero dopo fotostress	maggiore incremento del tempo di picco P100 e ulteriore riduzione percentuale della ampiezza N75-P100 dopo fotostress; ritardo del Tempo di recupero dopo fotostress
PEV+PERG	Via ottica postretinica	PERG transiente PEV transiente	Tempo Retinocorticale (TRC): differenza tra il tempo di picco P100 del PEV ed il tempo di picco P50 del PERG	Nei limiti della norma	Ritardato in maniera proporzionale alla riduzione di ampiezza P50-N95 del PERG
PEV Multifocale	Neuroni della corteccia occipitale di derivazione da aree retiniche localizzate	onda della risposta generata stimolando aree retiniche localizzate normalizzata per l'area di stimolazione	Kernel di secondo ordine: ampiezza e tempo implicito della risposta proveniente dalla stimolazione di aree localizzate	Riduzione o normalità dell'ampiezza della componente N1-P1, normale tempo di picco P1 della risposta	Riduzione dell'ampiezza della componente N1-P1, aumento del tempo di picco P1 della risposta

Le evidenze riportate in letteratura ottenute riguardo gli studi effettuati con metodiche elettrofunzionali hanno fornito un contributo sia nell'identificare tecniche semiologiche utili per una diagnosi precoce della malattia glaucomatosa che nella comprensione dei meccanismi neurofisiopatologici che determinano il deficit della percezione visiva indotto dalla malattia glaucomatosa.

L'ESPLORAZIONE DELLA FUNZIONALITÀ RETINICA: L'ELETTRORETINOGRAMMA

L'ERG riflette la risposta bioelettrica dell'intera retina ad uno stimolo visivo⁴, che può essere fornito sia da lampi di luce, espressione di modulazione di luminanza cioè di intensità e di lunghezza d'onda dell'energia elettromagnetica nello spettro visibile (flash), che da un modello visivo strutturato costituito da barre o scacchi, che si alternano in maniera costante nel tempo (pattern), espressione di modulazione in contrasto in presenza di livelli di luminanza costanti.

Uno studio fondamentale nel campo dell'elettrofisiologia è stato quello condotto da Maffei e Fiorentini⁵⁻⁶ che ha proposto differenti generatori retinici per l'ERG da flash e per l'ERG da pattern (PERG). Utilizzando il taglio del nervo ottico nel gatto e successivamente nella scimmia, è stato osservato che tale condizione induceva una alterazione del PERG mentre l'ERG da flash non subiva alcuna modificazione. Inoltre le alterazioni del PERG erano correlabili alla degenerazione delle cellule ganglionari⁵⁻⁶. Questi studi effettuati sull'animale hanno suggerito che l'ERG da Flash viene generato dall'attività bioelettrica degli strati retinici esterni (epitelio pigmentato-fotorecettori, elementi preganglionari), mentre il PERG riflette l'attività bioelettrica degli strati retinici più interni (cellule e fibre ganglionari).

Tuttavia, alcune scuole di pensiero⁷⁻⁹, affermano che il PERG nell'uomo non sia una risposta esclusiva degli strati retinici più interni, ma che alla sua genesi contribuiscano anche gli elementi preganglionari.

Al contrario, le evidenze ottenute in differenti modelli di patologia umana in cui è presente una degenerazione delle cellule ganglionari (la neurotticopatia glaucomatosa¹⁰, la neurite ottica da Sclerosi Multipla¹¹ o la malattia di Alzheimer¹²⁻¹³) in cui è stata analizzata la correlazione tra lo stato delle fibre nervose retiniche valutata attraverso l'Optical Coherence Tomography e le risposte del PERG ottenute con vari tipi di stimolazione, suggeriscono che anche nell'uomo il PERG rifletta la funzionalità degli strati retinici più interni (cellule e fibre ganglionari)¹⁰⁻¹⁴.

Attualmente l'ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology on Vision) ha stabilito gli standard per la registrazione dell'ERG e del PERG. Tali standard, visionabili su www.iscev.org, permettono di omologare le differenti metodiche di esecuzione e di paragonare i dati ottenuti nei differenti laboratori¹⁵⁻¹⁶.

L'ERG da flash nell'ipertensione oculare e nel glaucoma

L'ERG da flash è caratterizzato da una serie di onde a polarità alternante: l'onda a (di origine prevalentemente fotorecettoriale), l'onda b (di origine postre-

ettoriale: cellule di Muller, cellule amacrine e cellule bipolari) e di una componente chiamata PhNR di cui si parlerà successivamente⁴.

In presenza di stimoli di forte intensità e di specifiche metodiche di registrazione, sulla parte ascendente dell'onda b appaiono piccole onde sovrapposte definite "Potenziali Oscillatori" (OPs), la cui origine, tuttora oggetto di studio, è molto verosimilmente legata a varie sottopopolazioni di cellule amacrine¹⁷.

Nei pazienti con ipertensione oculare e nei pazienti con glaucoma non sono state evidenziate modificazioni patologiche dell'ERG da flash, mentre negli stadi più avanzati glaucoma è stata osservata una riduzione in ampiezza degli OPs¹⁸⁻¹⁹.

Esempi di ERG da Flash nei pazienti con ipertensione oculare e con glaucoma sono riportati nella Figura 1A.

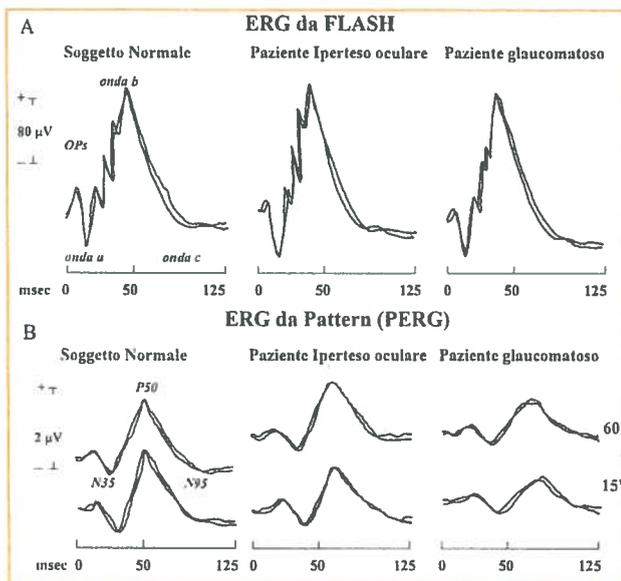


Figura 1.

A. Esempi di registrazioni di ERG da Flash in un soggetto normale, in un paziente con ipertensione oculare ed in un paziente glaucomatoso con notevole compromissione del campo visivo. Entrambi i pazienti presentano tempi di picco delle onde a e b ed ampiezza dell'onda b simile a quella del soggetto normale; nel paziente glaucomatoso si osserva una riduzione dei Potenziali Oscillatori (OPs).

B. Esempi di registrazioni di ERG da Pattern (PERG) in un soggetto normale, in un paziente con ipertensione oculare ed in un paziente glaucomatoso con notevole compromissione del campo visivo. Il paziente iperteso e quello glaucomatoso presentano un aumento dei tempi di picco delle onde P50 e N95 ed una riduzione di ampiezza dell'onda P50-N95.

Il PERG nel paziente iperteso oculare e glaucomatoso

La risposta PERG è funzione della frequenza temporale di stimolazione, cioè dei tempi di inversione degli elementi del pattern: ad 1 o 2 Hz si ottiene una risposta del tipo transiente caratterizzata da onde a polarità alternante in cui è possibile identificare picchi che vengono contrassegnati con la lettera indicante la polarità e la cifra indicante il tempo di picco: N35, P50 e N95; con frequenza di stimolazione di circa 8Hz la risposta viene definita steady-state ed è caratterizzata da un aspetto sinusoidale, la cui ampiezza massima si os-

serva nell'armonica di frequenza doppia rispetto a quella di stimolazione (II armonica o 2P)^{20,21}.

Nei pazienti glaucomatosi è stato osservato un aumento del tempo di picco P50 ed N95 ed una riduzione dell'ampiezza P50-N95 oppure una riduzione di ampiezza della 2P^{10,19,40}.

Una importante evidenza dell'utilità diagnostica del PERG nel glaucoma è stata fornita dalle correlazioni tra i dati ottenuti attraverso la registrazione dei PERG con il "gold standard" della valutazione della disfunzione visiva glaucomatosa, cioè la perimetria bianco-su-bianco- dei 24 gradi centrali. Da questi studi di correlazione emerge come la riduzione della Mean Deviation (MD) dell'Humphrey 24-2 sia altamente correlata sia con l'aumento del tempo di picco P50 che con l'ampiezza P50-N95, mentre non ci sono correlazioni tra la Correct Pattern Standard Deviation (CPSD) ed i parametri del PERG. Ciò è spiegabile dal fatto che il PERG riflette l'attività bioelettrica degli strati retinici più interni dell'intera retina e pertanto è correlabile con una misura media della riduzione della sensibilità retinica come la MD e non è invece correlabile con un indice di un difetto localizzato come la CPSD^{21,22}.

Altri studi hanno analizzato le variazioni del PERG in funzione delle modificazioni delle fibre nervose retiniche. In questi studi è stato rilevato come la riduzione in ampiezza del PERG sia correlabili alla morfologia dello strato delle fibre nervose retiniche^{10,31,41}.

Molto interessanti sono i dati ottenuti registrando i PERG in pazienti con sola ipertensione oculare. Comparando i valori medi ottenuti in gruppi di pazienti con ipertensione oculare con i valori medi di gruppi di soggetti di controllo, il gruppo di pazienti ipertesi presentava un aumento significativo del tempo di picco P50 ed N95 ed una riduzione significativa dell'ampiezza P50-N95 oppure una riduzione significativa di ampiezza della 2P^{20,21,25-27,31,40}. Tali modificazioni dei PERG sono correlabili alle variazioni della morfologia dello strato delle fibre nervose retiniche⁴¹, per cui, pur in presenza di fibre nervose nel range di normalità si osservava una variabilità nel gruppo degli ipertesi correlata con una ridotta funzione delle cellule ganglionari. Dati ottenuti su singoli pazienti ipertesi oculari rilevano che il 76% di tali pazienti presenta un aumento del tempo di picco P50 e l'82% degli ipertesi presenta una riduzione dell'ampiezza P50-N95. Pertanto, all'interno della popolazione di pazienti con sola ipertensione oculare è possibile identificare come un'ampia percentuale di soggetti in cui è presente una disfunzione rilevabile elettrofisiologicamente pur in assenza di deficit perimetrici²².

Esempi di PERG nei pazienti con ipertensione oculare e con glaucoma sono riportati nella Figura 1B.

La PhNR nel paziente iperteso e glaucomatoso

Sebbene le cellule ganglionari retiniche non contribuiscano direttamente alla genesi della risposta dell'ERG da flash convenzionale, sotto specifiche condizioni di registrazione è possibile ottenere segnali provenienti dall'attività delle cellule ganglionari. Viswanathan e collaboratori⁴² per primi hanno identificato la "photopic negative response" o PhNR, che è il potenziale lento negativo che segue l'onda-b positiva dell'elettroretinogramma in risposta ad uno stimolo flash rosso su background blu. Gli autori hanno suggerito che la PhNR fosse dovuta all'attività delle cellule ganglionari retiniche poichè quest'onda risultava fortemente ridotta dalla soppressione farmacologica dell'attività elettrica con tetrodotossina (TTX) nel modello di glaucoma sperimentale (provocato dall'aumento della pressione intraoculare) indotto nelle scimmie.

Nei pazienti con glaucoma, Colotto e collaboratori⁴³ hanno descritto che la PhNR dell'ERG focale e l'ampiezza del PERG sono entrambe similmente ridotte, riflettendo una disfunzione della retina interna. Tuttavia, nel caso dell'ipertensione oculare la PhNR secondo questi studi sarebbe inalterata. In contrasto con queste evidenze, Aldebasi e collaboratori⁴⁴ hanno più recentemente studiato la componente negativa (PhNR) dell'ERG da flash full-field nell'ipertensione oculare, nel glaucoma cronico ad angolo aperto e nel glaucoma normoteso. Lo stimolo dell'ERG da flash in questo caso era selettivo per i coni S e per i coni L e M. Per generare un ERG dei soli coni S, gli autori hanno utilizzato uno stimolo flicker blu-verde eterocromatico su background rosso. Per generare un ERG dei soli coni L ed M, hanno usato un flash rosso su background blu. Sotto queste condizioni, gli autori hanno osservato una riduzione della componente tardiva negativa di tutti e tre i tipi di ERG rispetto ai soggetti controllo nei pazienti con ipertensione oculare e con glaucoma, ma non nel glaucoma normoteso, e questa alterazione è stata attribuita ad una riduzione dell'attività delle cellule ganglionari retiniche. Da queste evidenze, gli autori hanno concluso che nel glaucoma e nell'ipertensione oculare non solo il PERG ma anche alcuni tipi di elettroretinogramma (PhNR) possono essere utili per riconoscere siti disfunzionali legati alla patologia.

La PhNR può essere considerata dunque una valida alternativa al PERG per la misura dell'attività delle cellule ganglionari retiniche⁴⁵. Nonostante sia stata bene studiata la riproducibilità della risposta della PhNR⁴⁶, mancano tuttavia studi longitudinali per la sua applicazione clinica nel glaucoma⁴⁷ così come invece già dimostrato per il PERG transiente^{48,49}. Recenti studi di comparazione della misura elettrofunkzionale della PhNR, della misura psicofisica della sensibilità perimetrica

e della misura strutturale dello spessore delle fibre nervose hanno dimostrato una relazione proporzionale tra la disfunzione della retina interna e la perdita neuronale⁵⁰. In aggiunta a questo dato, anche la riduzione della pressione intraoculare in pazienti con glaucoma è stata monitorizzata con la registrazione della PhNR⁵¹, dimostrando dunque come essa sia una misura utile in alternativa a quella del PERG transiente nel monitoraggio dell'attività delle cellule ganglionari retiniche in quei casi in cui il PERG non può essere registrato con attendibilità: nel caso di pazienti adulti visto che l'ERG da flash risente di meno della presenza di cataratta rispetto al PERG e nel caso di pazienti pediatriche che non abbiano una corretta fissazione del target per motivi legati alla collaborazione⁵².

L'ESPLORAZIONE ELETTROFUNZIONALE DI AREE LOCALIZZATE RETINICHE

Poiché la retina si comporta come una cupola riflettente in grado di diffondere lo stimolo luminoso su aree retiniche differenti rispetto a quelle stimulate⁵³⁻⁵⁴, la registrazione di risposte elettroretinografiche ottenute dalla stimolazione di aree retiniche localizzate può risultare particolarmente difficoltosa. Il fenomeno della luce riflessa all'interno della retina può essere però ridotto, fino alla sua abolizione, se le aree retiniche circostanti a quella in cui viene proiettato lo stimolo visivo sono adattate ad un livello di luminanza costante⁵⁵. Ciò permette di ottenere risposte elettroretinografiche da aree retiniche localizzate come la regione maculare (ERG focale) o selettivamente da altre aree retiniche (ERG multifocale).

L'ERG focale nel paziente iperteso oculare e glaucomatoso

L'ERG focale è la risposta elettrofunzionale della regione maculare ottenuta mediante l'adattamento della retina periferica⁵⁶.

L'ERG focale può essere registrato presentando sia uno stimolo visivo del tipo pattern che una modulazione luminosa di un campo uniforme entrambi sovrapposti ad uno schermo adattante.

Nel caso della stimolazione pattern, si osserva una risposta sinusoidale di ampiezza massima sulla armonica di frequenza doppia rispetto a quella di stimolazione (16 Hz, 2P); nel caso di stimolazione visiva effettuata con una modulazione luminosa, sarà possibile registrare risposte in funzione della frequenza temporale di stimolazione: a 30 Hz avremo una risposta di ampiezza massima sulla stessa armonica di stimolazione (30 Hz, 1F).

La 1F è di origine prevalentemente fotorecettoriale e la 2P viene generata dagli strati retinici più interni: ciò permette di effettuare una valutazione funzionale dei vari strati retinici della regione maculare⁵⁷⁻⁵⁸.

Studi condotti con tale metodica nei pazienti glaucomatosi hanno evidenziato una riduzione di ampiezza della 2P²⁰ e della 1F⁵⁹, mentre nei pazienti con ipertensione oculare è stata osservata una riduzione di ampiezza delle componenti 2P²⁰ ma non della 1F⁵⁹. Ciò indica come nei pazienti glaucomatosi esista la possibilità di una disfunzione sia degli elementi ganglionari che di quelli preganglionari della regione maculare, mentre nei pazienti con sola ipertensione oculare la disfunzione interessa esclusivamente gli elementi ganglionari della regione maculare con risparmio funzionale degli elementi preganglionari.

Esempi di ERG focale nei pazienti con ipertensione oculare e con glaucoma sono riportati nella Fig. 2.

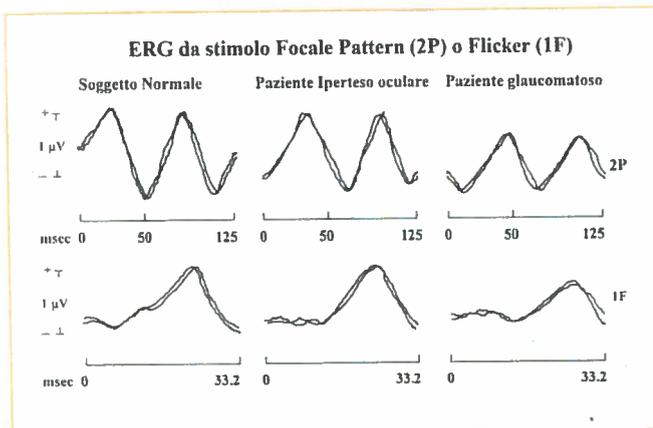


Figura 2.

Esempi di registrazioni di ERG Focale ottenuti con stimolazioni pattern (2P) e da stimolo Flicker a 30 Hz (1F) in un soggetto normale, in un paziente con ipertensione oculare ed in un paziente glaucomatoso con notevole compromissione del campo visivo. Il paziente iperteso presenta ampiezze della 2P mentre la 1F è simile a quella del soggetto normale. Nel paziente glaucomatoso si osserva riduzione di ampiezza della 2P e della 1F.

L'ERG multifocale focale nel paziente glaucomatoso

L'ERG multifocale (mERG) costituisce una metodica elettrofunkzionale per la registrazione di risposte bioelettriche provenienti da aree localizzate della retina^{60,61}.

Lo stimolo visivo è costituito da 61 o 103 esagoni bianchi e neri (contrasto 85-98%), di dimensioni variabili (tra 21 e 25 gradi di raggio) in relazione ai campi recettivi retinici stimolati,

presentati in monitor TV (luminanza media di 100 cd/m²). Ciascun singolo esagono cambia di colore (da bianco a nero e viceversa) ogni 13.33 ms (frame rate di 75Hz) secondo una sequenza random definita m-sequence. In tal modo l'esagono che si alterna in bianco-nero stimola una zona localizzata della retina, mentre le altre zone retiniche sono adattate dalla luminanza media costante degli altri

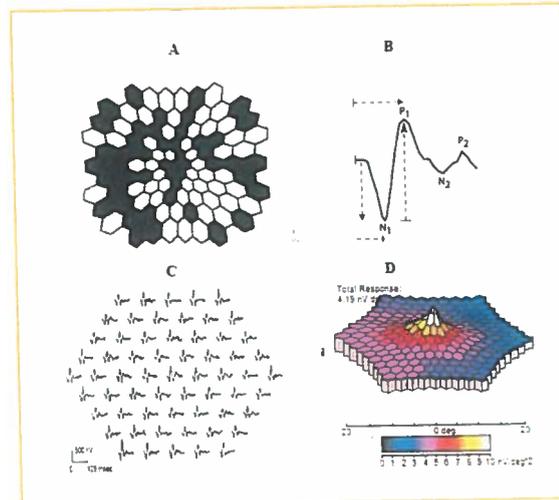


Figura 3.

A. Stimolo visivo dell'ERG multifocale composto da 61 esagoni. In ciascun esagono avviene una modulazione di luminosità (da bianco a nero e viceversa) ogni 13.33 ms (frame rate di 75Hz) secondo una sequenza random definita m-sequence. B. Risposta bioelettrica (kernel di primo ordine) ottenuta da una singola area di stimolazione retinica. C. Insieme delle risposte bioelettriche (kernel di primo ordine) ottenute dalla globalità delle stimolazioni sulle aree localizzate retiniche. D. Mappa topografica dell'ERG multifocale. In ogni singolo settore è riportata, secondo una scala cromatica, la densità dell'ampiezza del segnale elettroretinografico cioè il rapporto tra segnale e numero di cellule stimolate.

elettroretinografica è funzione del numero di cellule retiniche stimolate, per cui è necessario normalizzare la risposta in funzione dell'area stimolata. Si ottiene così una mappa topografica in cui in ogni singolo settore è riportata, secondo una scala cromatica, la densità dell'ampiezza del segnale elettroretinografico, cioè il rapporto tra segnale e numero di cellule stimolate. Nel soggetto normale la densità della risposta è massima nella fovea per poi decrescere verso la periferia retinica. Un esempio di topografia funzionale retinica in un soggetto normale è riportato nella Fig. 3D.

Studi recenti hanno valutato la risposta del mERG nei soggetti glaucomatosi e in modelli di glaucoma sperimentale nell'animale. Negli stadi più avanzati del glaucoma è stata osservata una riduzione della risposta retinica generalizzata ed in particolare delle risposte ottenute nell'area maculare⁶⁰⁻⁶⁶. La depressione della funzione retinica nell'area maculare è consistente con quanto già osservato attraverso l'ERG focale³⁰.

esagoni che rimangono fermi. La tipologia dello stimolo visivo è riportata nella Fig. 3A.

Per ciascuna area stimolata si ottiene una risposta bioelettrica, definita kernel di primo ordine, caratterizzato da dei picchi a polarità alternante negativa, positiva, negativa, definiti N1, P1 e N2. (Fig. 3B). Questa risposta ha i suoi generatori negli elementi preganglionari ed il contributo delle cellule ganglionari nella genesi di questa risposta è attualmente oggetto di studio e di dibattito⁶⁰.

Considerata la stimolazione di tutte le aree retiniche si ottiene una risposta caratterizzata da 61 segnali elettroretinografici, ciascuno ottenuto in relazione all'area retinica stimolata. La risposta mERG è riportata nella Fig. 3C. L'ampiezza della risposta

Un esempio di ERG multifocale registrato in un paziente glaucomatoso è riportato nella Fig. 4.

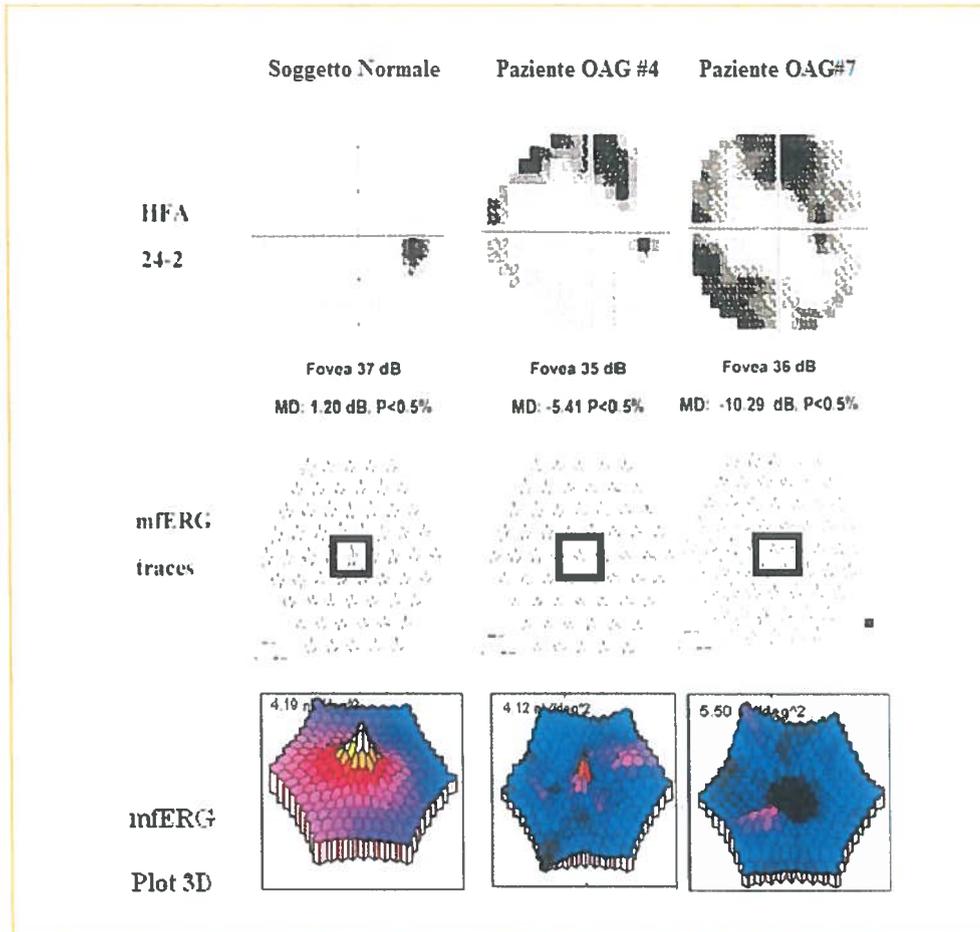


Figura 4.
Singole tracce e Mappa topografica dell'ERG multifocale in soggetto normale ed in due pazienti glaucomatosi in cui si osserva una riduzione della funzionalità retinica prevalente nell'area maculare.

L'ESPLORAZIONE ELETTROFUNZIONALE DELLE VIE OTTICHE: I POTENZIALI EVOCATI VISIVI

I Potenziali Evocati Visivi (PEV) registrano le variazioni dei potenziali bioelettrici della corteccia occipitale in relazione alla presentazione di stimoli visivi.

Rappresentano, pertanto, la manifestazione di raffinati e complessi eventi neurosensoriali legati a fenomeni di trasduzione e di trasmissione dell'impulso nervoso lungo le intere vie ottiche e cioè dai fotorecettori retinici fino alla corteccia cerebrale occipitale²¹.

Se lo stimolo visivo è presentato ad una frequenza temporale di 1-2 Hz si otterrà una risposta transiente, mentre per frequenze di presentazione maggiore o uguale agli 8 Hz si avrà una risposta del tipo steady-state.

Il PEV da pattern transiente è caratterizzato da una serie di onde a polarità alternante fra le quali è possibile distinguere dei picchi che vengono definiti con la lettera indicante la polarità e la cifra indicante il tempo di picco: N75, P100 e N145.

Il PEV nel paziente iperteso oculare e glaucomatoso

PEV registrati in gruppi di pazienti glaucomatosi presentano tempi di picco P100 significativamente più lunghi ed ampiezze N75-P100 significativamente ridotte rispetto a quelli osservati nel gruppo soggetti di controllo^{10, 21, 22, 30, 39, 67-74}.

Nei pazienti glaucomatosi è stata osservata una significativa correlazione tra il ritardo dei tempi di picco e la riduzione di ampiezza dei PEV con la MD dell'Humphrey 24-2, mentre non è stata rilevata una correlazione tra il ritardo dei tempi di picco e la riduzione di ampiezza dei PEV con la CPSD dell'Humphrey 24-2.²¹⁻²²

I PEV registrati in gruppi di pazienti con ipertensione oculare presentavano tempi di picco P100 significativamente più lunghi ma ampiezze N75-P100 non significativamente differenti rispetto ai valori osservati nel gruppo dei soggetti di controllo^{21,41,75-77}. Dati ottenuti su singoli pazienti ipertesi oculari rilevano che il 85% di ipertesi oculari presenta un aumento del tempo di picco P100 e il 54% degli ipertesi presenta una riduzione dell'ampiezza N75-P100. Pertanto, all'interno della popolazione di pazienti con sola ipertensione oculare è possibile identificare attraverso la registrazione dei PEV quei pazienti in cui è presente un'anomalia della conduzione nervosa lungo le vie ottiche anche in assenza di deficit perimetrici.²²

Nei soggetti ipertesi è presente una significativa correlazione tra lo spessore delle fibre nervose valutate attraverso l'OCT ed i tempi di picco P100 e l'ampiezza N75-P100 del PEV,⁴¹ mentre nei soggetti glaucomatosi non è stata rilevata una correlazione tra gli stessi parametri morfologici e funzionali¹⁰. Questi risultati danno luogo ad una serie di considerazioni neurofisiologiche che saranno di seguito discusse.

Una particolare metodica di registrazione di PEV consiste nel registrare separatamente la risposta bioelettrica della corteccia ipsilaterale e controlaterale all'occhio stimolato, ottenendo così informazioni separate sulla conduzione nervosa lungo le vie ottiche dirette (a derivazione dall'emiretina temporale) e crociate (a derivazione dall'emiretina nasale).

Nei soggetti con ipertensione oculare è stata rilevato un ritardo della conduzione nervosa prevalente nelle vie ottiche crociate rispetto a quello delle vie ottiche dirette⁶⁸. Questo dato è consistente con quello che si osserva nelle forme di glaucoma meno avanzato, cioè con MD inferiore a -6 dB. Nelle forme di glaucoma più avanzato, si osserva un ritardo della conduzione nervosa lungo le vie ottiche simile tra quelle dirette e quelle crociate; negli stadi di glaucoma ancora più avanzato (MD superiore a -9 dB) il ritardo della conduzione nervosa è prevalente nelle vie ottiche dirette rispetto a quello delle vie ottiche crociate⁷⁹.

Esempi di PEV nei pazienti con ipertensione oculare e con glaucoma sono riportati nella Fig. 5.

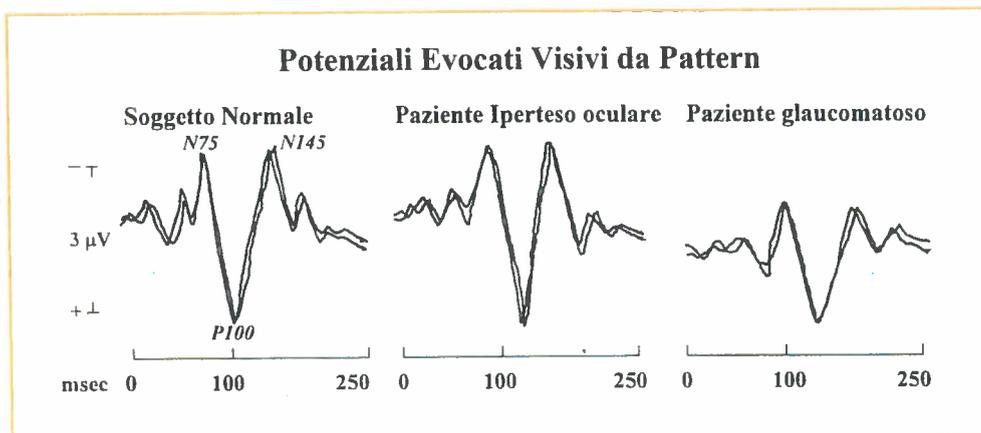


Figura 5.

Esempi di registrazioni di Potenziali Evocati Visivi da Pattern (PEV, frequenza spaziale di 15' di arco visivo, contrasto 80% e frequenza temporale di 2 Hz) in un soggetto normale, in un paziente con ipertensione oculare ed in un paziente glaucomatoso. Il paziente iperteso presenta un aumento dei tempi di picco delle onde P100 ed un'ampiezza dell'onda N75-P100 nei limiti della norma. Il paziente glaucomatoso presenta un ulteriore aumento dei tempi di picco delle onde P100 ed una riduzione dell'ampiezza dell'onda N75-P100.

Il PEV dopo fotostress nel paziente iperteso oculare e glaucomatoso

La valutazione dinamica della funzionalità maculare può essere effettuata tramite la registrazione dei PEV dopo fotostress⁸⁰⁻⁸³. Inizialmente viene registrato il

PEV da pattern transiente in condizioni basali; successivamente si effettua il fotostress utilizzando una lampada a diffusione circolare di 200 watt posta a 20 cm dall'occhio che viene fissata dal soggetto per 30 secondi ed al termine del fotostress vengono registrati PEV ogni 20 secondi; dopo fotostress si osserva un aumento dei tempi di picco ed una riduzione di ampiezza. Le registrazioni continuano fintanto che il tracciato ottenuto non sia sovrapponibile a quello di base. Il tempo corrispondente è considerato come il "tempo di recupero dopo fotostress" (RT). Il RT è nei soggetti normali di circa 73 secondi.

Nei pazienti ipertesi oculari e glaucomatosi è stato osservato dopo fotostress un maggiore incremento del tempo di picco P100 ed una maggiore riduzione percentuale dell'ampiezza N75-P100 ed un ritardo del RT (95 secondi nei pazienti con ipertensione oculare e 115 secondi nei pazienti glaucomatosi)⁸¹.

Esempi di PEV dopo fotostress nei pazienti con ipertensione oculare e con glaucoma sono riportati nella Fig. 6.

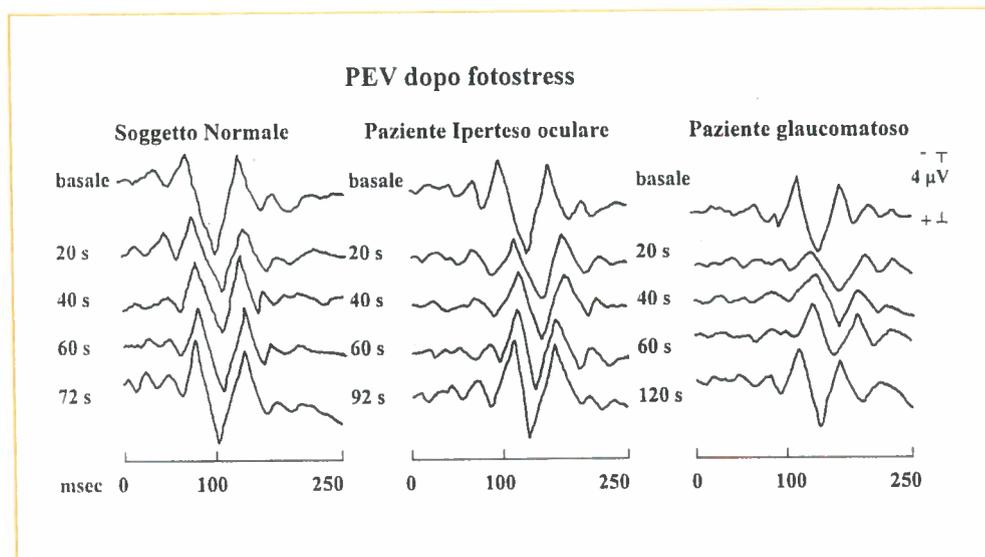


Figura 6.

Esempi di registrazioni di PEV da Pattern in condizione basale e "dopo fotostress" in un soggetto normale, in un paziente con ipertensione oculare ed in un paziente glaucomatoso. Nella registrazione basale il paziente iperteso presenta un aumento dei tempi di picco P100 ed una ampiezza N75-P100 nei limiti della norma; mentre il paziente glaucomatoso presenta un ulteriore aumento del tempo P100 ed una riduzione di ampiezza. Dopo fotostress (20, 40 e 60 secondi) si rileva un aumento dei tempi di picco ed una riduzione di ampiezza fintanto che il tracciato non si sovrappone a quello basale. Il tempo corrispondente viene definito "tempo di recupero dopo fotostress" (RT). Il RT è di 78 secondi nel soggetto normale, è ritardato nel paziente con ipertensione oculare (92 secondi) ed ulteriormente ritardato nel paziente glaucomatoso (120 secondi).

Il PEV multifocale nel paziente glaucomatoso

IL PEV multifocale è una metodica elettrofunzionale che permette la registrazione di risposte bioelettriche che costituiscono la proiezione sulle aree corticali occipitali da stimolazione di aree localizzate della retina. In tale modo si ottiene una tecnica che può essere considerata una “perimetria elettrofunzionale”⁸⁴⁻⁸⁷.

Lo stimolo visivo è costituito da un dartboard (traducibile come “bersaglio”) formato da 61 settori in cui sono presenti 8 scacchi bianchi (luminanza 200 cd/m²) ed 8 neri (luminanza 0 cd/m²). La dimensione di ciascun settore varia tra gli 8° e 1.1° di raggio in relazione ai campi recettivi retinici stimolati ed alla proiezione sulla corteccia occipitale cerebrale di questi. Pertanto avremo settori molto più grandi in periferia (8°) e molto piccoli al centro (1.1°) presentati in monitor TV che sottende 44.5°. Ciascun singolo scacco cambia di colore (da bianco a nero e viceversa) ogni 13.33 ms (frame rate di 75Hz) secondo una sequenza random definita m-sequence. In tal modo, il singolo settore in cui gli scacchi si alternano in bianco-nero stimola una zona localizzata della retina, mentre le altre zone retiniche sono adattate dalla luminanza media costante degli altri settori che rimangono fermi. La tipologia dello stimolo visivo è riportata nella Figura 7A, mentre la sua localizzazione sulla retina è riportata nella Figura 7B.

Per ciascuna area stimolata si ottiene una risposta bioelettrica, definita kernel di secondo ordine, caratterizzato da dei picchi a polarità alternante (negativa, positiva, negativa) definiti N1, P1 e N2. Considerata la stimolazione di tutte le aree retiniche si ottiene una risposta caratterizzata da 61 risposte bioelettriche ciascuna ottenuta in relazione all'area retinica stimolata ed alla sua proiezione corticale. La risposta PEV multifocale in un soggetto normale è riportata nella Figura 7C.

Alla fine dell'acquisizione dei segnali bioelettrici è possibile elaborare i 61 tracciati di Potenziali Evocati Visivi secondo diverse modalità: emicampi, anelli concentrici, periferia verso area maculare, proiezione dell'emiretina superiore ed inferiore, quadranti.

Recentemente sono riportati in letteratura diversi lavori che hanno come obiettivo quello di comparare le modificazioni del PEV multifocale con i dati perimetrici⁸⁴⁻⁸⁸. Da questi lavori emerge come i dati ottenuti con il PEV multifocale siano comparabili con quelli della perimetria computerizzata convenzionale ed in particolare esiste una notevole accuratezza tra le due metodiche nell'identificare aree di deficit localizzato.

Un dato recente molto importante riguarda la riproducibilità intraindividuale del PEV multifocale nei soggetti glaucomatosi e da questo studio emerge come

la variabilità intraindividuale del PEV multifocale sia decisamente maggiore rispetto a quella osservata nella perimetria computerizzata⁸⁹.

Nella Figura 7D è riportato un esempio di PEV multifocale in soggetto glaucomatoso e nella Figura 7E la relativa perimetria computerizzata.

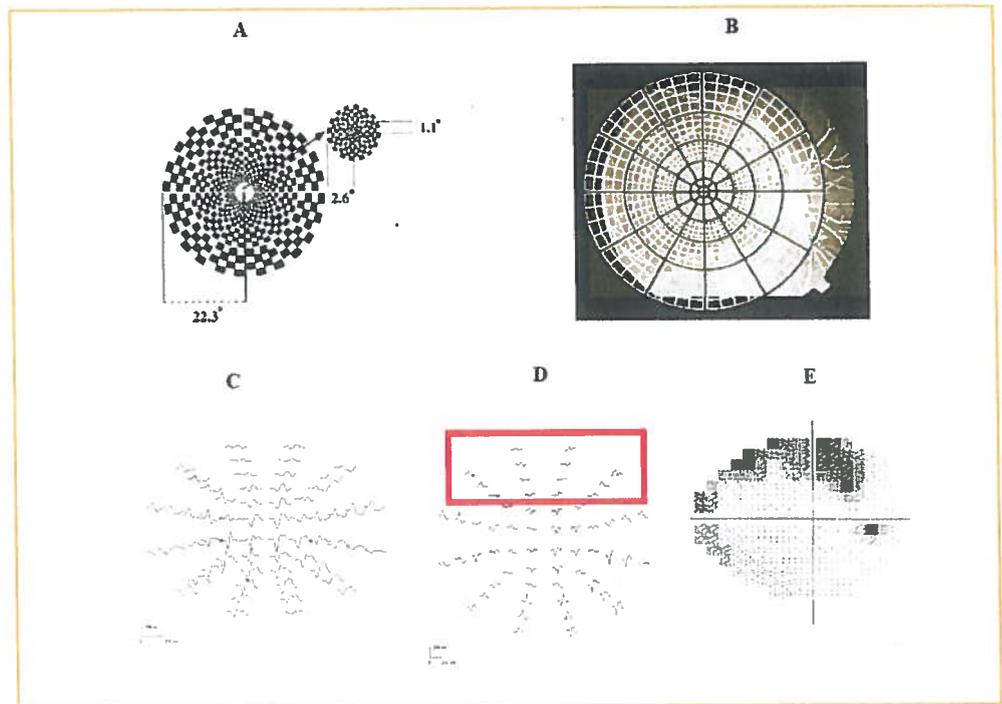


Figura 7.

A. Stimolo visivo del PEV multifocale composto da 64 singoli pattern che stimolano 64 aree retiniche differenti. B. Localizzazione retinica dei singoli pattern. C. Risposta bioelettrica corticale (kernel di secondo ordine) ottenuta dalle singole aree di stimolazione retinica in un soggetto normale ed in un paziente glaucomatoso. (D). Il paziente glaucomatoso presenta un aumento dei tempi di picco delle onde P1 ed un riduzione dell'ampiezza dell'onda N1-P1 generalizzata. Tale alterazione del PEV multifocale è maggiormente evidente in corrispondenza dei settori superiori in maniera congruente a quanto osservato con la perimetria computerizzata (E).

L'ESPLORAZIONE ELETTROFUNZIONALE DELLE VIE OTTICHE POSTRETINICHE: LA REGISTRAZIONE SIMULTANEA DI PERG E PEV NEL PAZIENTE IPERTESO OCULARE E GLAUCOMATOSO

La registrazione simultanea di PEV e PERG permette di valutare la conduzione dell'impulso nervoso tra le cellule ganglionari e la corteccia visiva. La dif-

ferenza tra il tempo di picco P100 del PEV (espressione della risposta occipitale) e il tempo di picco della P50 del PERG (espressione della massima attività delle cellule ganglionari) è stato indicato come "Tempo Retinocorticale" (TRC). Il TRC non costituisce un reale tempo di transito tra retina e corteccia, ma esclusivamente un indice elettrofunzionale della conduzione nervosa postretinica^{21,90}.

Nei pazienti con ipertensione oculare è stato rilevato un aumento dei tempi di picco del PERG e del PEV ed un TRC simile a quello dei soggetti di controllo, mentre nei pazienti glaucomatosi l'aumento dei tempi di picco del PERG e del PEV era associato ad un aumento significativo del TRC; tale aumento era direttamente proporzionale alla riduzione di ampiezza del PERG^{10,21,30,39,91,92}.

Nei pazienti glaucomatosi è stata osservata una significativa correlazione tra il TRC con la MD dell'Humphrey 24-2, mentre non è stata rilevata una correlazione tra il TRC con la CPSD dell'Humphrey 24-2²¹.

Nella Figura 8 sono riportati esempi di registrazione simultanea di PEV e PERG nei pazienti con ipertensione oculare e con glaucoma.

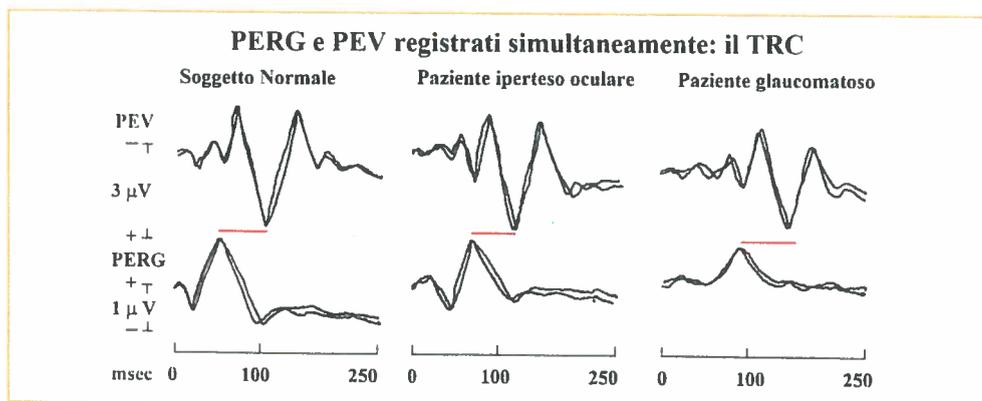


Figura 8.

Esempi di registrazioni simultanee di PEV e PERG da Pattern in un soggetto normale, in un paziente con ipertensione oculare ed in un paziente glaucomatoso. Il paziente iperteso presenta un aumento dei tempi di picco P100 del PEV e P50 del PERG, mentre il Tempo Retinocorticale (TRC, differenza tra il tempo di picco P100 del PEV ed il tempo di picco P50 del PERG, indicato dalla linea rossa) è simile a quello del soggetto normale. Il paziente glaucomatoso presenta un ulteriore aumento dei tempi di picco P50 e P100 ed un aumento del TRC.

UTILIZZO DI PERG E PEV NEL MONITORAGGIO DI FARMACI CON POTENZIALITÀ NEUROPROTETTIVA

Il PERG ed PEV sono metodiche semeiologiche obiettive con la particolare caratteristica di possedere un'ottima riproducibilità. Infatti, valutazioni effettuate

tramite il test-retest hanno definito i limiti della variabilità intra-individuale sia dell'ampiezza P50-N95 del PERG (valori inferiori a ± 0.2 microvolt) che del tempo di picco P100 del PEV (valori inferiori a ± 5 millisecondi)⁹³. Ciò ha fatto sì che sia il PERG che il PEV siano stati utilizzati per lo studio della funzionalità della retina interna e della conduzione nervosa lungo le vie ottiche in quelle condizioni in cui si è ipotizzato un incremento funzionale indotto farmacologicamente.

Infatti, un miglioramento dell'ampiezza del PERG è stato ottenuto abbassando la pressione oculare tramite beta-bloccanti o acetozolamide⁹⁴⁻⁹⁹ o tramite l'utilizzo di molecole con potenzialità neuroprotettive.

La prima molecola studiata è stata la Citicolina somministrata per via intramuscolare³⁰ e, dopo 2 mesi di somministrazione di tale sostanza, è stato osservato un incremento dell'ampiezza P50-N95 del PERG, una riduzione del tempo di picco P100 del PEV ed una riduzione del TRC. Dopo 4 mesi di sospensione del trattamento i valori del PERG e del PEV erano simili a quelli rilevati in condizione basale. Un ulteriore ciclo di trattamento di 2 mesi con Citicolina induceva successivi miglioramenti delle risposte PERG e PEV. Questi dati elettrofisiologici fornivano evidenze che le precedenti osservazioni di un possibile miglioramento del campo visivo seguente al trattamento con Citicolina¹⁰⁰ non erano ascrivibili ad un possibile effetto psicofisico legato ad una superiore attenzione nell'eseguire l'esame perimetrico, quanto ad una azione diretta della Citicolina sulle cellule ganglionari retiniche e sulla conduzione nervosa lungo le vie ottiche.

In tempi successivi si ha avuto la possibilità di somministrare ai pazienti glaucomatosi la Citicolina per via orale o direttamente per via topica¹⁰¹⁻¹⁰². In entrambi i casi è stato osservato che dopo il trattamento (sia per via orale che per via topica) era documentabile un miglioramento del campo visivo associato sia ad un incremento dell'ampiezza P50-N95 del PERG che ad una riduzione del tempo di picco P100 del PEV e del TRC.

Riveste particolare interesse uno studio condotto durante 8 anni di follow-up ed eseguito su pazienti glaucomatosi trattati con Citicolina per periodi di 2 mesi intervallati da periodi di 4 mesi di wash-out⁹³. Rispetto ad un gruppo di controllo trattato con soli farmaci anti-ipertensivi oculari, nei pazienti trattati con Citicolina è stata osservata una condizione di stabilità/miglioramento dei campi visivi associata ad un incremento dell'ampiezza P50-N95 del PERG e ad una riduzione del tempo di picco P100 del PEV e del TRC.

In base a tali evidenze^{100,101,103}, nel 2012 Chang e Goldberg nella review "Glaucoma 2.0"¹⁰⁴, lanciano il termine "neuroenhancement" che indica quella condizione per cui nel soggetto glaucomatoso è possibile indurre un incremento della funzio-

nalità retinica tramite l'utilizzo della Citicolina e ciò rappresenta un importante dato scientifico al contrario di altre ipotesi di "neuroprotection" o di "neuroregeneration" per le quali non esistono evidenze scientifiche documentate.

È da sottolineare come risultati analoghi (incremento della funzione delle cellule ganglionari e/o miglioramento della conduzione nervosa lungo le vie ottiche) siano stati ottenuti tramite somministrazione di Nicergolina¹⁰⁵, di Epigallocatechingallato¹⁰⁶ o di Coenzima Q10⁹³ il cui effetto è stato sempre valutato tramite la registrazione di PERG e PEV.

CONSIDERAZIONI NEUROFUNZIONALI

I risultati ottenuti in studi clinici e sperimentali suggeriscono che le metodiche elettrofunzionali possono fornire un importante contributo nella valutazione delle modificazioni fisiopatologiche dei vari strati retinici o delle vie ottiche legate alla malattia glaucomatosa.

Dai risultati ottenuti mediante le registrazioni dell'ERG da flash si può dedurre che gli strati retinici esterni non vengano interessati funzionalmente dall'aumento della pressione intraoculare. Ciò è confermato da studi sperimentali condotti su animali da esperimento¹⁰⁷ e sull'uomo in cui è stato indotto un ipertono oculare fino a valori pari ad $\frac{1}{2}$ della pressione arteriosa diastolica¹⁰⁸.

La presenza di una riduzione in ampiezza dei potenziali oscillatori osservata nei pazienti con uno stadio avanzato di glaucoma induce a pensare che, in questo stadio della malattia, la compromissione funzionale possa estendersi più distalmente rispetto agli strati retinici esterni, coinvolgendo anche lo strato plessiforme interno e le cellule amacrine¹⁸⁻¹⁹.

Le alterazioni del PERG riscontrate nei pazienti glaucomatosi e, in modo precoce, anche nei pazienti con sola ipertensione oculare, cioè senza modificazioni del campo visivo e del nervo ottico, indicano una sofferenza funzionale degli strati retinici interni (cellule e fibre ganglionari) secondaria all'insulto pressorio. Tale alterazione elettrofunzionale è consistente con quanto osservato in svariati studi anatomici in cui le cellule ganglionari costituiscono quegli elementi retinici particolarmente vulnerabili all'aumento della pressione oculare¹⁰⁹⁻¹¹¹.

Questo dato è avvalorato anche da studi sperimentali condotti su scimmie in cui è stato indotto un aumento della pressione intraoculare mediante fotocoagulazione laser del trabecolato: in questi esperimenti è stata osservata una riduzione dell'ampiezza del PERG correlata a modificazioni anatomopatologiche come la perdita di fibre nervose e la riduzione del numero delle cellule ganglionari¹¹².

Le modificazioni della funzionalità degli strati retinici interni rilevabili attraverso la registrazione del PERG possono precedere, in una ampia percentuale di soggetti con ipertensione oculare, i deficit del campo visivo e quelle anatomiche patologiche rilevabili con esami morfologici delle fibre nervose retiniche^{20-22, 25-27,31,40,41,92}.

In modo diverso sembrano comportarsi gli strati retinici della regione maculare. Infatti, come evidenziato attraverso la registrazione dell'ERG focale⁵⁹ e dell'ERG multifocale^{63,66}, i fotorecettori maculari sembrano essere interessati funzionalmente dall'ipertono in modo analogo alle cellule degli strati retinici più interni.

Questo aspetto neurofunzionale può essere utile per spiegare l'aumento del tempo di recupero dopo fotostress osservato nei pazienti con ipertono oculare e nei pazienti glaucomatosi: tale modificazione elettrofunzionale potrebbe essere ascritta ad una sofferenza funzionale degli strati retinici sia interni che esterni della regione maculare⁸¹.

Nei soggetti con ipertono oculare ed in quelli glaucomatosi è stata osservata una ritardata conduzione nervosa lungo le vie ottiche, come evidenziato attraverso la registrazione dei PEV. I soggetti glaucomatosi presentano, inoltre, un aumento del Tempo Retinocorticale per cui, in questi pazienti, si presenterebbe anche un ritardo della conduzione nervosa postretinica.

Tale aspetto elettrofunzionale potrebbe essere spiegato con la seguente ipotesi: la riduzione di cellule ganglionari indurrebbe una riduzione di impulso nervoso in arrivo al nucleo genicolato laterale (LGN) con conseguente ritardo della conduzione nervosa tra retina e corteccia visiva. Ciò è supportato da studi istologici che hanno messo in evidenza nel glaucoma sperimentale una riduzione del trasporto assonico ai corpi magnocellulari del LGN e da studi autoptici effettuati su pazienti glaucomatosi o su scimmie glaucomatose in cui è stata osservata una riduzione del numero di cellule presenti a livello del LGN¹¹³⁻¹¹⁷. Tale riduzione di cellule è ascrivibile al meccanismo fisiopatologico per cui la funzionalità delle cellule del LGN è dipendente dall'attività elettrica dall'assone afferente e nel caso in cui tale attività sia ridotta o assente la cellula target a livello del LGN non riesce a sopravvivere. La cellula target del LGN risponde all'attività elettrica dell'assone afferente rilasciando fattore neurotrofico (NGF, BDNF) che a sua volta nutre l'assone mantenendone il trofismo¹¹⁸⁻¹²⁰. Questo meccanismo di interazione tra assone afferente è alla base della formazione e del mantenimento delle sinapsi nel sistema nervoso centrale. Pertanto, le modificazioni del flusso assonico delle fibre ganglionari potrebbero determinare dei fenomeni di degenerazione transsinaptica a livello del LGN con conseguente ritardo della conduzione nervosa tra il LGN stesso e la corteccia visiva. Tutto ciò potrebbe essere alla base della man-

canza di correlazione tra lo spessore delle fibre nervose retiniche e le risposte dei PEV osservate nei soggetti glaucomatosi. Nei soggetti con ipertensione oculare, poiché la disfunzione è esclusivamente a livello degli strati interni retinici (alterazione del PERG) e si osserva una normale conduzione nervosa tra retina e corteccia visiva (TRC normale), le risposte bioelettriche della corteccia visiva sono correlate allo spessore delle fibre nervose retiniche.

Pertanto, le alterazioni dei PEV (espressione di un ritardo globale della risposta delle cellule della corteccia cerebrale occipitale) osservate nei soggetti glaucomatosi sono la risultante di due alterazioni funzionali: la prima a carico degli strati interni retinici (PERG con latenze aumentate ed ampiezze ridotte) e la seconda riguardante la conduzione nervosa tra retina e corteccia visiva (aumento del Tempo Retinocorticale). Da tale evidenze elettrofunzionali è ipotizzabile che le disfunzioni retiniche possano dare luogo ad una compromissione funzionale dell'intera via ottica.

Le correlazioni esistenti tra la perimetria computerizzata e le risposte bioelettriche cerebrali²¹⁻²² suggeriscono che anche i deficit perimetrici di natura glaucomatosa possono essere ascritti alla due concomitanti disfunzioni presenti sia a livello retinico (cellule e fibre ganglionari) che a livello postretinico (fenomeni di degenerazione transinaptica a livello del LGN).

Recenti acquisizioni effettuate tramite studi neuroradiologici supportano le evidenze elettrofisiologiche di una disfunzione retinica e post-retinica. Infatti è stato documentato nei pazienti glaucomatosi che le modificazioni morfologiche del sistema nervoso visivo non interessano esclusivamente il nervo ottico, ma si estendono al tratto ottico ed alla corteccia visiva¹²¹⁻¹²³.

Conclusioni

Gli esami elettrofunzionali, ed in particolare i PERG ed i PEV, possono fornire utili informazioni sulle alterazioni funzionali precoci legate all'aumento della pressione intraoculare. Poiché, costituendo una metodica semeiologica obiettiva, non invasiva e ripetibile nel tempo, possono fornire un importante contributo nel follow-up di tutte le alterazioni funzionali a carico delle varie strutture del sistema visivo indotte dalla malattia glaucomatosa.

Le attuali prospettive delle applicazioni delle metodiche elettrofisiologiche nella diagnosi del glaucoma sono particolarmente interessanti.

Infatti, lo sviluppo ulteriore dell'ERG multifocale potrà permettere di ottenere dati sulla funzionalità degli elementi preganglionari possibilmente più specifici di quelli ottenuti ad oggi con la registrazione dell'ERG da flash.

I PEV multifocali, essendo una metodica paragonabile ad una perimetria oggettiva elettrofunzionale, potranno fornire ulteriori informazioni sulla funzionalità di quelle aree retiniche che non presentano deficit rilevabili attraverso la perimetria computerizzata ed inoltre, essendo una tecnica diagnostica con maggiore reperibilità intra-individuale rispetto alla perimetria computerizzata, potrà essere considerata in futuro come un'ottima metodica semiologia utilizzabile per il monitoraggio dei deficit funzionali legati alla malattia glaucomatosa.

Inoltre, il PERG ed i PEV, avendo ottime caratteristiche di ripetibilità e di riproducibilità, costituiscono una valida metodica semeiologica per la valutazione dell'azione di farmaci con potenzialità neuroprotettiva sia sulla funzionalità delle cellule ganglionari che sulla conduzione nervosa lungo le vie ottiche.

BIBLIOGRAFIA

1. Visual impairment and blindness. Fact sheet No 282, updated August 2014., 2014 Available at <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs282/en/> (Accessed November 3, 2014).
2. Gunduz K, Arden GB, Perry S, Weinstein GW and Hitchings RA. Colour vision defects in ocular hypertension and glaucoma. Quantification with a computer driven colour television system. *Arch. Ophthalmol.* 1988; 106:929-935.
3. Pomerance GN and Evans DW. Test-retest reliability of the CVS1000 contrast test and its relationship to glaucoma therapy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994; 35:3357-3361.
4. Armington JC. *The Electroretinogram*. New York, Academic Press, 1974.
5. Maffei L and Fiorentini A. Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve. *Science* 1981; 211:953-955.
6. Hollander H, Bisti S, Maffei L and Hebel R. Electroretinographic responses and retrograde changes of retinal morphology after intracranial optic nerve section. *Exp. Brain Res.* 1984; 55:483-494.
7. Holder GE. The pattern electroretinogram in anterior visual pathways dysfunction and its relationship to the pattern visual evoked potential: a personal clinical review of 743 eyes. *Eye* 1997; 11: 924-934.
8. Holder GE, Votruba M, Carter AC, Bhattacharya SS, Fitzke FW, Moore AT. Electrophysiological findings in dominant optic atrophy (DOA) linked to the OPA1 locus on chromosome 3q 28-qter. *Doc. Ophthalmol.* 1999; 95: 217-228.
9. Viswanathan S, Frishman IJ, Robson JG. The uniform field and pattern ERG in macaques with experimental glaucoma: removal of spiking activity. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000; 41: 2797-2810.
10. Parisi V, Manni G, Centofanti M, Gandolfi SA, Olzi D, Bucci MG. Correlation between optical coherence tomography, pattern electroretinogram and visual evoked potentials in open angle glaucoma patients. *Ophthalmology* 2001, 108: 905-912.
11. Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R, Marchi S et al. Correlation between morphological and functional reti-

- nal impairment in multiple sclerosis patients previously affected by optic neuritis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 40: 2520-2528.
12. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin. Neurophysiol.* 2001; 112:1860-867.
13. Parisi V. Correlation between morphological and functional retinal impairment in patients affected by ocular hypertension, glaucoma, demyelinating optic neuritis and Alzheimer's disease. *Semin. Ophthalmol.* 2003;18:50-57.
14. Tobimatsu S, Celesia GC, Cone S, Gujrati M. Electroretinogram to checkerboard pattern reversal in cats: physiological characteristics and effect of retrograde degeneration of ganglion cells. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1989; 73: 341-352.
15. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, Bach M. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol*, 2015; 130:1-12
16. Bach M, Brigell MG, Hawlina M, Holder GE, Johnson MA, McCulloch DL, Meigen T, Viswanathan S. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG) – 2012 update. *Doc Ophthalmol* 2103; 126:1-7.
17. Wachtmeister L and Dowling JE. The oscillatory potentials of the mudpuppy retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1978; 17:1176-1188.
18. Gur M, Zeevi Y, Bielik M and Neumann E. Changes in the oscillatory potentials of the electroretinogram in glaucoma. *Curr. Eye. Res.* 1987; 6:457-466.
19. Veagan, Graham SL, Goldberg I, Buckland L, Hollows FC. Flash and pattern electroretinogram changes with optic atrophy and glaucoma. *Exp. Eye Res.* 1995; 60:697-706.
20. Falsini B, Colotto A, Porciatti V, Buzzonetti L, Coppe' A, De Luca LA. Macular flicker- and pattern ERGs are differently affected in ocular hypertension and glaucoma. *Clin. Vision Sci.* 1991; 6:422-429.
21. Parisi V. Impaired visual function in glaucoma. *Clin. Neurophysiol.* 2001; 112: 351-358
22. Parisi V, Miglior S, Manni G, Centofanti M, Bucci MG. Clinical Ability of Pattern Electroretinograms and Visual Evoked Potentials in Detecting Visual Dysfunction in Ocular Hypertension and Glaucoma. *Ophthalmology.* 2006;113:216-28
23. Marx MS, Bodis-Wollner I, Lustgarten JS, Podos SM. Electrophysiological evidence that early glaucoma affects foveal vision. *Doc Ophthalmol* 1988; 67:281-301.
24. Graham SL, Wong VAT, Drance SM, Mikelberg FS. Pattern electroretinograms from hemifields in normal subjects and patients with glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994; 35: 3347-3356.
25. O'Donoghue E, Arden GB, O'Sullivan F, Falcao-Reis F, Moriarty B, Hitchings RA, Spilleers W, Hogg C, Weinstein G. The pattern electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension. *Br. J. Ophthalmol.* 1992; 76:387-394.
26. Pfeiffer N, Tillmon B, Bach M. Predictive value of the pattern electroretinogram in high-risk ocular hypertension. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1993; 34:1710-11715.
27. Porciatti V, Falsini B, Brunori S, Colotto A and Moretti G: Pattern electroretinogram as a function of spatial frequency in ocular hypertension and early glaucoma. *Doc. Ophthalmol.* 1987; 65:349-355.
28. Wanger P and Persson HE. Pattern reversal electroretinograms in unilateral glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1983; 24:749-753.

29. Watanabe I, Iijinn H and Tsukahara S. The pattern electroretinogram (PERG) in glaucoma: an evaluation by relative amplitude from the Bjerrum area. *Br. J. Ophthalmol.* 1989; 73:131-5.
30. Parisi V, Manni GL, Colacino G, Bucci MG. Cytidine-5'-diphosphocholine (Citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 1999; 106:1126-1134.
31. Salgarello T, Colotto A, Falsini B, Buzzonetti L, Cesari L, Iarossi G et al.. Correlation of Pattern Electroretinogram with optic disc cup shape in ocular hypertension. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 40: 1989-1997.
32. Porciatti V, Ventura LM. Normative data for a user-friendly paradigm for pattern electroretinogram recording. *Ophthalmology*. 2004;111:161-168.
33. Stroux A, Korth M, Junemann A, Jonas JB, Horn F, Ziegler A et al A statistical model for the evaluation of sensory tests in glaucoma, depending on optic disc damage. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2003; 44:2879-2984.
34. Bayer AU, Maag KP, Erb C. Detection of optic neuropathy in glaucomatous eyes with normal standard visual fields using a test battery of short-wavelength automated perimetry and pattern electroretinography. *Ophthalmology*. 2002;109:1350-1361.
35. Garway-Heath DF, Holder GE, Fitzke FW, Hitchings RA. Relationship between electrophysiological, psychophysical, and anatomical measurements in glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2002;43:2213-2220.
36. Bach M. Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2001;11 Suppl 2:S41-49.
37. Bach M, Sulimma F, Gerling J: Little correlation of pattern electroretinogram (PERG) and visual field measures in early glaucoma. *Doc. Ophthalmol.* 1997-1998; 94: 253-263.
38. Maddess T, James AC, Goldberg I, Wine S, Dobinson J. Comparing a parallel PERG, automated perimetry, and frequency-doubling thresholds. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2000;41:3827-3832.
39. Parisi V, Pernini C, Guinetti C, Neuschuler R, Bucci MG: Electrophysiological assessment of visual pathways in glaucoma. *Eur. J. Ophthalmol.* 1997; 7:229-235.
40. Riva CE, Salgarello T, Logean E, Colotto A, Galan EM, Falsini B. Flicker-evoked response measured at the optic disc rim is reduced in ocular hypertension and early glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2004;45:3662-3668.
41. Parisi V, Manni GL, Gandolfi SA, Centofanti M, Colacino G, Bucci MG. Visual function correlates with nerve fiber layer thickness in eyes affected by ocular hypertension. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1999; 40: 1828-33.
42. Viswanathan S, Frishman LJ, Robson JG, Harwerth RS, Smith EL 3rd. The photopic negative response of the macaque electroretinogram: reduction by experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1999 ; 40:1124-1136
43. Colotto A, Falsini B, Salgarello T, Iarossi G, Galan ME, Scullica L. Photopic negative response of the human ERG: losses associated with glaucomatous damage. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000 ; 41:2205-2211
44. Aldebasi YH, Drasdo N, Morgan JE, North RV. S-cone, L + M-cone, and pattern, electroretinograms in ocular hypertension and glaucoma. *Vision Res.* 2004; 44:2749-56.
45. Hung L, Shen X, Fan N, He J. Clinical application of photopic negative response of the flash electroretinogram in primary open-angle Glaucoma. *Eye Sci.* 2012; 27:113-118

46. Tang J, Edwards T, Crowston JG, Sarossy M. The Test-Retest Reliability of the Photopic Negative Response (PhNR). *Transl Vis Sci Technol.* 2014; 3:1.
47. Bach M, Poloschek CM. Electrophysiology and glaucoma: current status and future challenges. *Cell Tissue Res.* 2013 ; 353:287-296.
48. Bode SF, Jehle T, Bach M. Pattern electroretinogram in glaucoma suspects: new findings from a longitudinal study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011 ; 52:4300-4306.
49. Bach M, Unsoeld AS, Philippin H, Staubach F, Maier P, Walter HS, Bomer TG, Funk J. Pattern ERG as an early glaucoma indicator in ocular hypertension: a long-term, prospective study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006 ; 47:4881-4887.
50. Shen X, Huang L, Fan N, He J. Relationship among Photopic Negative Response, Retinal Nerve Fiber Layer Thickness, and Visual Field between Normal and POAG Eyes. *ISRN Ophthalmol.* 2013; 182021.
51. Niyadurupola N, Luu CD, Nguyen DQ, Geddes K, Tan GX, Wong CC, Tran T, Coote MA, Crowston JG. Intraocular pressure lowering is associated with an increase in the photopic negative response (PhNR) amplitude in glaucoma and ocular hypertensive eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54:1913-9.
52. Preiser D, Lagrèze WA, Bach M, Poloschek CM. Photopic negative response versus pattern electroretinogram in early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013; 54:1182-91.
53. Asher J. The electroretinogram of the blind spot. *J. Physiol.* 1951; 112-140.
54. Boynton RM, Riggs LA. The effects of stimulus area and intensity upon the human retinal response. *J. Exp. Psychol.* 1951; 42: 217-226.
55. Jones R, King-Smith PE, Loffing DH, Gayner FR. Stray light contribution to the focal electroretinogram (ERG). *Clin. Vis. Sci.* 1986; 1:153-160.
56. Parisi V and Falsini B: Electrophysiological evaluation of the macular cone system: Focal Electroretinography and VEP after photostress. *Semin. Ophthalmol.* 1998; 13:178-188.
57. Baker CL and Hess RF: Linear and non-linear components of human electroretinogram. *J. Neurophysiol.* 1984; 51:952-957.
58. Baker CL, Hess RF, Olsen BT and Zrenner E. Current source density analysis of linear and non-linear components of the primate electroretinogram. *J. Physiol.* 1988; 407:155-176.
59. Holopigian K, Sieple W, Mayron C, Koty R and Lorenzo M. Electrophysiological and psychophysical flicker sensitivity in patients with primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1990; 31:1863-1869.
60. Hood DC. Assessing retinal function with the multifocal technique. *Prog. Retin. Eye Res.* 2000;19:607-46
61. Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, Marmor MF, McCulloch DL, Palmowski-Wolfe AM ISCEV Standard for clinical multifocal electroretinography (2011 edition). *Doc Ophthalmol* 2012; 124:1–13
62. Fortune B, Cull G, Wang L, Van Buskirk EM, Cioffi GA. Factors affecting the use of multifocal electroretinography to monitor function in a primate model of glaucoma. *Doc. Ophthalmol.* 2002;105:151-178.
63. Fortune B, Johnson CA, Cioffi GA. The topographic relationship between multifocal electroretinographic and behavioral perimetric measures of function in glaucoma. *Optom. Vis Sci.* 2001;78:206-214.

64. Hood DC, Zhang X. Multifocal ERG and VEP responses and visual fields: comparing disease-related changes. *Doc. Ophthalmol.* 2000;100:115-137.
65. Chan HH, Brown B. Pilot study of the multifocal electroretinogram in ocular hypertension. *Br. J. Ophthalmol.* 2000;84:1147-1153.
66. Parisi V, Ziccardi L, Centofanti M, Tanga L, Gallinaro G, Falsini B, Bucci MG. Macular function in eyes with open-angle glaucoma evaluated by multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012; 53:6973-80.
67. Klistomer AI and Graham SL. Early macular loss in glaucoma demonstrated using the pseudorandomly stimulated flash visual evoked potential. *J. Glaucoma* 1999; 8:140-148
68. Greenstein VC, Seliger S, Zeman V, Ritch R. Visual evoked potentials assessment of the effects of glaucoma on visual subsystems. *Vision Res.* 1998; 38: 1901-1911.
69. Martus P, Korth M, Horn F, Junemann A, Wisse M, Jonas JB. multivariate sensory model in glaucoma diagnosis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1998; 39:1567-1574.
70. Nykanen H and Raitta C. The correlation of visual evoked potentials (VEP) and visual field indices (Octopus G1) in glaucoma and ocular hypertension. *Acta Ophthalmol.* 1989; 67:393-395.
71. Horn FK, Bergua A, Junemann A, Korth M. Visual evoked potentials under luminance contrast and color contrast stimulation in glaucoma diagnosis. *J. Glaucoma.* 2000; 9:428-437.
72. Greenstein VC, Seliger S, Zemon V, Ritch R. Visual evoked potential assessment of the effects of glaucoma on visual subsystems. *Vision Res.* 1998;38:1901-1911.
73. Korth M, Nguyen NX, Junemann A, Martus P, Jonas JB. VEP test of the blue-sensitive pathway in glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1994;35:2599-2610.
74. Horn FK, Jonas JB, Budde WM, Junemann AM, Mardin CY, Korth M. Monitoring glaucoma progression with visual evoked potentials of the blue-sensitive pathway. *Invest. Ophthalmol. Vis Sci.* 2002;43:1828-1834.
75. Bray LC, Mitchell KW, Howe JW. Prognostic significance of the pattern visual evoked potential in ocular hypertension. *Br. J. Ophthalmol.* 1991;75:79-83.
76. Atkins A, Bodis-Wollner I, Podos SM, Wolkstein M, Mylin L, Nitzberg S. Flicker threshold and pattern VEP latency in ocular hypertension and glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1983; 24:1524-1528.
77. Towle VL, Moskowitz A, Sokol S, Schwartz B. The visual evoked potential in glaucoma and ocular hypertension: effects of check size, field size, and stimulation rate. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1983; 24:175-183.
78. Parisi V, Manni GL, Olzi D, Oddone F, Coppola G, Bucci MG. Impaired neural conduction in crossed visual pathways in patients with ocular hypertension. *Eur. J. Ophthalmol.* 2004; 14:486-494.
79. Parisi V, Manni GL, Gregori D, Olzi D, Meconi S, Coppola G et al. Crossed and uncrossed visual pathways are impaired differently in open angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol. Scand.* 2002; Suppl 236:50-51.
80. Bucci MG, Parisi V, Giannini R and Rossini PM. Recordings of visual evoked potentials after photostress in artificially increased intraocular pressure. *Clin. Vision Sci.* 1991; 6:431-436.
81. Parisi V and Bucci MG: Visual evoked potentials after photostress in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1992;33:436-442.
82. Parisi V, Uccioli I, Monticone G, Parisi L, Menzinger G and Bucci MG. Visual Evo-

- ked Potentials "after photostress" in insulin-dependent patients with or without retinopathy. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1994;232:193-198.
83. Parisi V, Pierelli F, Restuccia R, Spadaro M, Parisi L, Colacino G et al. VEP after photostress response in multiple sclerosis patients previously affected by optic neuritis. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1998; 108:73-79.
84. Bengtsson B. Evaluation of VEP perimetry in normal subjects and glaucoma patients. *Acta. Ophthalmol. Scand.* 2002;80:620-626.
85. Hood DC, Greenstein VC. Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res.* 2003; 22:201-251.
86. Thienprasiddhi P, Greenstein VC, Chu DH, Xu L, Liebmann JM, Ritch R, Hood DC. Detecting early functional damage in glaucoma suspect and ocular hypertensive patients with the multifocal VEP technique. *J Glaucoma.* 2006;15:321-7.
87. Goldberg I, Graham SL, Klistorner AI. Multifocal objective perimetry in the detection of glaucomatous field loss. *Am. J. Ophthalmol* 2001; 133:29-39.
88. Thienprasiddhi P, Greenstein VC, Chen CS, Liebmann JM, Ritch R, Hood DC. Multifocal visual evoked potential responses in glaucoma patients with unilateral hemifield defects. *Am J Ophthalmol.* 2003;136:34-40.
89. Chen CS, Hood DC, Zhang X, Karam EZ, Liebmann JM, Ritch R et al. Repeat reliability of the multifocal visual evoked potential in normal and glaucomatous eyes. *J. Glaucoma.* 2003;12:399-408.
90. Celesia GG, Kaufman D, Cone SB. Simultaneous recording of pattern electroretinography and visual evoked potentials in multiple sclerosis. A method to separate demyelination from axonal damage to the optic nerve. *Arch Neurol* 1986; 43:1247-1252.
91. Parisi V, Manni GI, Sgrulletta R, Colacino G, Centofanti M, Bucci MG. Delayed postretinal nervous conduction in glaucoma patients: correlation between electrophysiological and computerized static perimetry parameters. *Acta Ophthalmol.* 1997; 75(Suppl 224):31-32.
92. Parisi V. Neural conduction in the visual pathways in ocular hypertension and glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235:136-46.
93. Parisi V, Centofanti M, Gandolfi S, Marangoni D, Rossetti L, Tanga L, Tardini M, Traina S, Ungaro N, Vetrugno M, Falsini B. Effects of Coenzyme Q10 in Conjunction With Vitamin E on Retinal-evoked and Cortical-evoked Responses in Patients With Open-angle Glaucoma. *J Glaucoma.* 2014; 23:391-404.
94. Falsini B, Colotto A, Porciatti V, Porrello G. Follow-up study with pattern ERG in ocular hypertension and glaucoma patients under timolol maleate treatment. *Clin Vision Sci* 1992; 7:341-347
95. Ventura L, Porciatti V. Restoration of retinal ganglion cell function in early glaucoma after intraocular pressure reduction. *Ophthalmology*, 2005; 1:20-27
96. Papst N, Bopp M, Schnaudigel OE. The pattern evoked electroretinogram associated with elevated intraocular pressure. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 1984; 222:34-37
97. Arden GB, O'Sullivan F. Longitudinal follow up of glaucoma suspects tested with pattern electroretinogram. *Bull Soc Belge Ophthalmol*, 1992; 244:147-154
98. Neshner R, Trick GL, Kass MA, Gordon MO. Steady-state pattern electroretinogram following long term unilateral administration of timolol to ocular hypertensive subjects. *Doc Ophthalmol*, 1990; 75:101-109

99. Colotto A, Salgarello T, Giudiceandrea A, De Luca LA, Coppè A, Buzzonetti L, Falsini B. Pattern electroretinogram in treated ocular hypertension: a cross-sectional study after timolol maleate therapy. *Ophthalmic Res*, 1995; 27:168-177
100. Virno M, Pecori-Giraldi J, Liguori A, De Gregorio F. The protective effect of citicoline on the progression of the perimetric defects in glaucomatous patients (perimetric study with a 10-year follow-up). *Acta Ophthalmol Scand*, 2000; Suppl 232:56-57
101. Parisi V, Coppola G, Centofanti M, Oddone F, Angrisani AM, Ziccardi L, Ricci B, Quaranta L, Manni G. Evidence of the neuroprotective role of citicoline in glaucoma patients. *Prog Brain Res*. 2008;173:541-54
102. Roberti G, Tanga L, Parisi V, Sampalmieri M, Centofanti M, Manni G. A preliminary study of the neuroprotective role of citicoline eye drops in glaucomatous optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol*. 2014; 62:549-553
103. Parisi V. Electrophysiological Assessment of Glaucomatous Visual Dysfunction During Treatment with Cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline): A Study of 8 years of Follow-up. *Doc Ophthalmol*. 2005; 110:91-102
104. Chang EE, Goldberg JL. Glaucoma 2.0: neuroprotection, neuroregeneration, neuroenhancement. *Ophthalmology*, 2012; 119: 979-986
105. Parisi V, Colacino G, Milazzo G, Scuderi AC, Manni G. Effects of nicergoline on the retinal and cortical electrophysiological responses in glaucoma patients: a preliminary open study. *Pharmacol Res*; 1999; 40:249-255
106. Falsini B, Marangoni D, Salgarello T, et al. Effect of epigallocatechin-gallate on inner retinal function in ocular hypertension and glaucoma: a short-term study by pattern electroretinogram. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*; 2009; 247:1223-1233.
107. Siliprandi R, Bucci MG, Canella R and Carmignoto G. Flash and pattern electroretinograms during and after acute intraocular pressure elevation in cat. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1988;29:558-565.
108. Bucci MG and Parisi V. Oscillatory potentials of photopic electroretinogram in artificially increased intraocular pressure in normal human eyes. *Exp. Eye Res*. 1992; 55 (suppl) S254.
109. Quigley HA, Sanchez RM, Dunkelberger GR, L'Hernault NL and Baginski TA. Chronic glaucoma selectively damages large optic nerve fibers. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1987; 28: 913-920.
110. Quigley HA, Dunkelberger GR and Green WR. Chronic human glaucoma causing selectively greater loss of large optic nerve fibers. *Ophthalmology* 1988; 95:357-363.
111. Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA, Pease ME, Thibault DJ and Zack DJ. Retinal Ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1995;36:774-786.
112. Jonson MA, Drum BA, Quigley HA, Sanchez RM and Dunkelberger GR. Pattern-evoked potentials and optic nerve fiber loss in monocular laser-induced glaucoma. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 1989;30:897-907.
113. Chaturvedi N, Hedley-Whyte T and Dreyer EB. Lateral geniculate nucleus in Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1993; 116:182-188.
114. Weber AJ, Chen H, Hubbard WC, Kaufman PL. Experimental glaucoma and cell size, density, and number in the primate lateral geniculate nucleus. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci* 2000; 4: 1370-1379.
115. Yucel YH, Zhang Q, Gupta N, Kaufman PL, Weinreb RN. Loss of neurons in

magnocellular and parvocellular layer of the lateral geniculate nucleus in glaucoma. *Arch. Ophthalmol.* 2000; 118: 378-384.

116. Gupta N, Yucel YH. Brain changes in glaucoma. *Eur J Ophthalmol.* 2003; Suppl 3:S32-35.

117. Yucel YH, Zhang Q, Weinreb RN, Kaufman PL, Gupta N.

Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog. Retin. Eye Res.* 2003;22:465-481.

118. Maffei L, Berardi N, Domenici L, Parisi V, Pizzorusso T. Nerve Growth Factor (NGF) prevents the shift in ocular dominance distribution of visual cortical neurons in monocularly deprived rats. *J. Neurosci.* 1992; 12:4651-4662.

119. Domenici L, Parisi V, Maffei L. Exogenous supply of NGF prevents the effects of strabismus in the rat. *Neuroscience* 1992; 51:19-24.

120. Berardi N, Domenici L, Parisi V, Pizzorusso T, Maffei L. A role for Nerve Growth Factor (NGF) in rat visual cortical plasticity. *Proc. Royal Soc.* 1993; 251:17-23.

121. Frezzotti P, Giorgio A, Motolese I, De Leucio A, Iester M, Motolese E, Federico A, De Stefano N. Structural and functional brain changes beyond visual system in patients with advanced glaucoma. *PLoS One.* 2014; 27;9:e105931

122. Nucci C, Martucci A, Cesareo M, Mancino R, Russo R, Bagetta G, Cerulli L, Garaci FG. Brain involvement in glaucoma: advanced neuroimaging for understanding and monitoring a new target for therapy. *Curr Opin Pharmacol.* 2013;13:128-133.

123. Garaci FG, Bolacchi F, Cerulli A, Melis M, Spanò A, Cedrone C, Floris R, Simonetti G, Nucci C. Optic nerve and optic radiation neurodegeneration in patients with glaucoma: in vivo analysis with 3-T diffusion-tensor MR imaging. *Radiology.* 2009; 252: 496-501