



PARTE CLINICA

Elettrofisiologia oculare

Vincenzo Parisi · Gianluca Coppola

L'elettrofisiologia della visione studia la funzione delle varie strutture che formano le vie visive. Con appropriate metodiche di stimolazione e di registrazione è possibile valutare la funzionalità dei differenti elementi retinici e delle vie ottiche. Tali metodiche possono essere riassunte sotto il nome di Elettroretinogramma (ERG) e Potenziali Evocati Visivi (PEV).

L'elettroretinogramma

Il segnale elettroretinografico riflette la funzionalità delle diverse classi cellulari retiniche¹.

Il processo biochimico che viene innescato dalla luce negli strati retinici esterni (epitelio pigmentato-fotorecettori), con conseguente attivazione degli strati retinici intermedi (cellule amacrine, bipolari, interplexiformi) ed interni (cellule ganglionari), determina una variazione transiente del potenziale bioelettrico retinico. Tale variazione raggiunge la superficie corneale come potenziale di massa, passando attraverso il vitreo e il segmento anteriore che fungono da conduttori passivi. Posizionando un elettrodo sulla cornea o sulla palpebra

(esplorante) ed un altro sulla cornea o palpebra contro laterale o sullo scalpo (referente), si può registrare una differenza di potenziale che viene definito “potenziale di riposo”; la presenza di uno stimolo visivo genera una modulazione del potenziale di riposo che riflette l’attività elettrica delle differenti tipologie di cellule retiniche.

La storia dell’ERG

Emil Du Bois-Reymond (1831-1889) (*figura 1*), padre dell’elettrofisiologia sperimentale, dopo aver studiato geologia ed anatomia in Germania, conseguì il titolo di laurea in fisiologia con una tesi che aveva per argomento i cosiddetti “pesci elettrici”, le torpedini. Dopo aver conseguito la libera docenza nel 1846, per un periodo insegnò anatomia, ottenendo poi la cattedra di fisiologia all’università di Berlino. Il Professor Du Bois-Reymond lavorò per lungo tempo presso la Humboldt Univesitat di Berlino, sotto la direzione del Prof Johannes Peter Müller, al quale succedette alla cattedra di fisiologia nel 1858. Negli anni successivi, ebbe modo di effettuare esperimenti sui pesci studiando la loro capacità di generare correnti elettriche. Si distinse, in breve tempo, come uno tra i migliori esperti di elettrofisiologia dell’epoca. La maggior parte dei suoi studi furono volti a sostenere l’ipotesi che le cellule dei tessuti neuro-muscolari possiedano una “corrente elettrica di riposo”, la quale, dopo ade-

guata stimolazione, possa trasformarsi in impulso elettrico. Questi lo portarono alla scoperta del fenomeno denominato “variazione negativa” e cioè quello per cui un impulso elettrico viaggia lungo il nervo come un’onda di negatività relativa. Successivamente, collaborando con l’italiano Carlo Matteucci, dimostrò che, dato uno stimolo elettrico al nervo, un muscolo può essere indotto a contrarsi in modo involontario ed inoltre, che il cervello stesso è capace di generare elettricità. La sua teoria fu criticata da alcuni fisiologi contemporanei, come Ludimar Hermann, il quale sostenne che un tessuto vivente, come un muscolo, non è soggetto a correnti elettriche fin quando è a riposo e quindi non necessariamente dovrebbe essere fatto di molecole elettriche.

Nel 1865 Holmgren² prima e Dewar poi, rilevarono che uno stimolo di luce può provocare un cambiamento del potenziale elettrico degli occhi degli anfibi. Egli dimostrò che l’illuminazione della luce attraverso la pupilla causa un leggero movimento di un galvanometro (strumento atto a misurare le correnti elettriche), indicativo di un cambiamento elettrico (positivo) nella cornea rispetto alla parte posteriore dell’occhio¹. Questa attività elettrica, indotta dalla luce nell’occhio, è stata chiamata “elettroretinogramma” (ERG).

Gotch (1903) fu il primo ad osservare che la risposta dell’occhio ad un lampo di luce era costituita da due onde: una negativa ed una positiva di

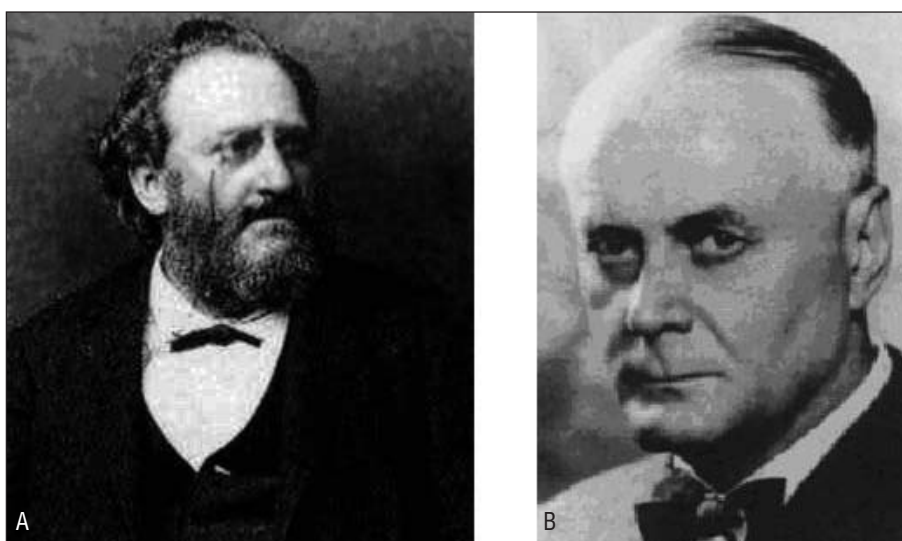


Figura 1
(A) Emil Du Bois-Raymond. (B) Ragnar Granit

maggiore ampiezza. Più tardi però, Einthoven e Jolly³ ne osservarono tre di onde: la prima, negativa, compariva subito dopo lo stimolo luminoso; la seconda, positiva, e la terza più lenta anch'esse positive. Il pionieristico lavoro di questi Autori fu la base per il tipo di analisi dell'ERG utilizzato ai giorni nostri. Oggigiorno, infatti, le onde dell'ERG sono indicate come onda a, b e c. Un'ulteriore onda corneale (positiva), più raramente registrata al termine del flash luminoso, viene chiamata onda d.

Anche Piper, nel 1911, suddivise l'ERG in 3 componenti, ma a differenza della tesi di Einthoven e Jolly che le onde riflettessero processi chimici transitori, egli suggerì che tutti i componenti dell'ERG persistessero per tutta la durata dello stimolo luminoso. Secondo Piper, le prime due onde, I e II, erano caratterizzate da differenti latenze e proprietà temporali cosicché la loro interazione portasse alla formazione delle onde a e b. L'onda III era pari all'onda c. Sebbene l'analisi di Piper fosse molto speculativa e basata solo su alcuni fatti, questa interpretazione insieme a quella di Einthoven e Jolly pose le basi per l'idea che l'ERG fosse il risultato dell'interazione di alcune componenti.

Nel 1933 il finlandese Ragnar Arthur Granit (1900-1991) (*figura 1*) registrò l'ERG usando elettrodi corneali in un modello animale durante l'anestesia osservando l'attenuazione graduale delle varie componenti⁴. Granit definì le diverse componenti successivamente alla loro attenuazione: PI, PII e PIII. La PI è una componente di un'onda corneale-positiva lenta. La PII è anch'essa un'onda corneale-positiva che sale velocemente a un picco di ampiezza e ritorna poi a un potenziale intermedio, mentre lo stimolo della luce è ancora acceso. L'ultima componente, P-III, che è risultata la più resistente all'anestesia, è un'onda corneale-negativa che si sviluppa più velocemente rispetto alle altre due e rimane come un potenziale negativo per tutta la durata dello stimolo luminoso. L'analisi delle componenti di Granit è stato leggermente modificato nel corso degli anni, ma rimane la base per la nostra comprensione della ERG⁴. Il lavoro scientifico sull'ERG di Ragnar Granit gli valse il Premio Nobel per la Fisiologia e Medicina nel 1967.

Faber (1969) fu il primo a registrare le correnti extracellulari che sottendono l'onda b dell'ERG negli occhi dei conigli, ipotizzando che il generatore dell'onda b si trovasse nella parte distale della retina e, molto probabilmente, nello strato plessiforme esterno dove hanno sede le cellule di Müller⁵. Infatti, la depolarizzazione lenta delle cellule di Müller in risposta a uno stimolo luminoso non solo seguiva un andamento temporale simile a quello dell'onda b dell'ERG, ma aveva anche un rapporto ampiezza-intensità di stimolo molto simile. Inoltre, Faber ipotizzò come nella generazione del processo elettrico, sottostante all'onda b dell'ERG, gioca un ruolo importante l'attività di canali di membrana potassio dipendenti⁶.

Questa idea venne testata da molti ricercatori attraverso registrazioni intracellulari di cellule del Müller in contemporanea con, da una parte, la misurazione della concentrazione extracellulare di potassio e, dall'altra parte, la registrazione dell'ERG a diverse profondità della retina. Questi studi sono stati effettuati nella rana⁷⁻⁹, nel pesce, nel coniglio, nel gatto^{10,11} e nella scimmia. Questi ed altri studi hanno riportato un leggero incremento della concentrazione di potassio extracellulare indotto negli strati plessiformi interni ed esterni della retina in risposta alla luce, ipotizzando che questo fenomeno elettrico possa essere dovuto all'attività delle cellule bipolari dello stato plessiforme esterno, più specificamente quelle centro-ON, depolarizzate dalla luce. L'aumento del potassio extracellulare nello strato plessiforme interno, invece, è probabilmente provocato dall'attività indotta dalla luce delle cellule amacrine e gangliari¹². Il cambiamento di concentrazione di potassio altera il potenziale di membrana delle cellule di Müller generando correnti elettriche che a loro volta si propagano attraverso le sue estremità distali e prossimali delle cellule stesse¹³.

Più recentemente, grazie all'utilizzo di tetrodotossina (TTX) per bloccare potenziali di azione nei neuroni di terzo ordine della retina (cellule amacrine e gangliari) e di antagonisti specifici per i recettori GABA e glicina, si è concluso che i neuroni di terzo ordine contribuiscono a determinare l'ampiezza e la cinetica dell'onda b

dell'ERG¹⁴. Sebbene la forma d'onda di base dell'ERG (complesso onda a- onda b) non sembra essere modificata da questi farmaci, dopo bicucullina e stricnina l'onda b è aumentata in ampiezza facendo pensare ad una riduzione dell'inibizione. Dopo somministrazione di TTX l'onda b è risultata leggermente ridotta in ampiezza e ritardata in latenza, facendo pensare alla rimozione di un componente più veloce. Dopo aver somministrato questi farmaci ad un gruppo di conigli, è stato osservato che l'ampiezza dell'onda b è significativamente aumentata dalla miscela di stricnina e bicucullina, mentre la TTX ritarda sensibilmente il suo tempo di picco. In conclusione questi farmaci interrompono l'attività dei neuroni di terzo ordine causando una modificazione dell'onda b. L'onda b si trova anche ad essere colpita dai farmaci che modulano i recettori GABA di tipo c indicando che il feedback negativo derivato da cellule amacrine sulle cellule bipolari può plasmare le fotorisposte delle cellule bipolari e, quindi, l'ampiezza e la cinetica dell'onda b dell'ERG¹⁴. Prova a favore del fatto che le onde dell'ERG sono totalmente generate negli strati più esterni della retina viene dagli studi sul gatto effettuati da Maffei e Fiorentini¹⁵⁻¹⁷. Questi ultimi hanno mostrato che dopo sezione unilaterale del nervo ottico l'ERG da flash rimaneva sostanzialmente invariato a distanza di mesi, mentre l'ERG da pattern (PERG) scompariva completamente all'incirca dopo 4 mesi.

Metodiche di Stimolazione e di Registrazione e del segnale elettroretinografico

Per ciò che attiene alle metodiche di stimolazione e di registrazione si rimanda al Sito della International Society for Clinical Electrophysiology in Vision (ISCEV) www.iscerv.org in cui sono presenti tutti gli standard approvati e convalidati.

L'ERG da flash

È fondamentale aver presente che l'ERG da flash è una risposta di massa, ovvero la risultante della somma dei vari potenziali che originano delle due popolazioni di fotorecettori in seguito all'eccitamento luminoso¹.

I metodi classici di registrazione separata dei due sistemi sono: elettroretinografia statica, dinamica, ed il flicker ERG.

Elettroretinografia statica: prevede la stimolazione in condizioni di adattamento fotopico e successivamente in adattamento scotopico. Per l'ERG fotopico si usano stimoli bianchi di media intensità (1 joule) in un ambiente con luminanza di sfondo fotopica. Per avere risultati standard, è norma che le condizioni di adattamento siano costanti. Si otterrà così una risposta puramente fotopica perché l'occhio è adattato alla luce e perché lo stimolo raggiunge la soglia di eccitamento dei coni. Per l'ERG scotopico, si fa adattare il paziente per almeno 15 minuti e poi si procede a stimolazione con luce blu a bassa intensità. La risposta sarà puramente scotopica in quanto l'occhio è adattato al buio e lo stimolo non raggiunge la soglia di eccitamento dei coni.

Elettroretinografia dinamica: Con tale metodica è possibile seguire l'evoluzione del tracciato durante le diverse fasi dell'adattamento, ed evidenziare separatamente sullo stesso tracciato sia l'attività del sistema fotopico che quella del sistema scotopico.

Flicker ERG: è una metodica usata per ottenere una risposta più strettamente maculare, poiché la fusione dei coni maculari avviene a frequenze più alte di quelli extramaculari. La stimolazione si fa con luce intermittente di sufficiente frequenza e si avrà la percezione dello sfarfallio (flicker). Se si aumenta la frequenza di stimolazione sopra un certo valore (frequenza critica di fusione), lo sfarfallio è sostituito da sensazione di luce continua. La frequenza critica di fusione, secondo la legge di Ferry-Portes, è proporzionale al logaritmo della luminanza dello stimolo; con intensità molto elevate, la frequenza critica di fusione raggiunge i valori massimi compresi tra 50 e 60 Hz. Il tracciato apparirà come una successione di onde con morfologia variabile in funzione dell'intensità, delle caratteristiche spettrali dello stimolo, della frequenza, e dello stato di adattamento retinico. L'ampiezza diminuisce con l'aumentare della frequenza, fino alla frequenza critica di fusione quando si avrà il completo appiattimento del tracciato. La frequenza critica di fusione diminuisce andando dalla zona a predomi-

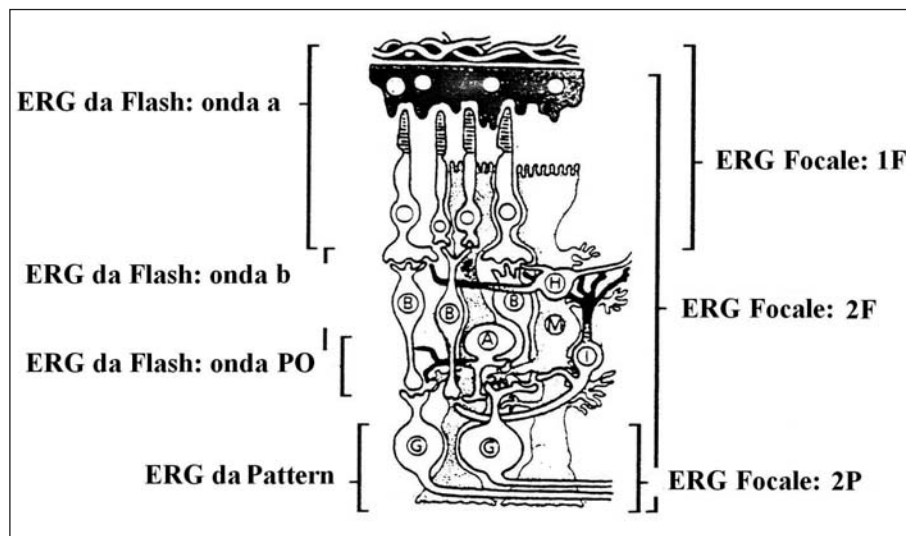


Figura 2
Generatori della risposta elettroretinografica dall'interna retina (ERG da Flash e da Pattern) o dalla regione maculare (ERG Focale)

nanza dei coni a quella a predominanza dei bastoncelli, con picco massimo, quindi, nella regione maculare. Con il flicker, quindi, si possono ottenere risposte selezionate dai due sistemi, natu-

ralmente rispettando i livelli d'intensità della stimolazione e l'adattamento.

La risposta elettroretinografica da stimolo flash

I generatori del segnale elettroretinografico sono riportati nella *figura 2*. Esempio di traccianti elettroretinografici da flash sono riportati nella *figura 3*.

I primi componenti dell'ERG si hanno entro pochi msec dallo stimolo. Il primo in assoluto è l'early receptor potential (ERP); in seguito tra i 10 e i 50 msec si registra l'onda a (negativa) e l'onda b (positiva) che presenta piccole onde sulla propria branca ascendente (i potenziali oscillatori). Queste onde rappresentano l'ERG clinico. L'onda c (negativa) compare intorno ai 100 msec. ERP: L'early receptor potential è costituito da una piccola componente positiva (R1) e una successiva, di ampiezza maggiore e negativa (R2). Si evoca con stimoli luminosi molto intensi e rapidi, origina dai pigmenti che con le loro modificazioni causano spostamenti di cariche nella molecola, ed è proporzionale alla quantità di pigmento eccitato.

Onda "a" È una deflessione negativa, inizio della componente P-III di Granit. La P-III non è evidenziabile perché coperta dalla successiva onda "b".
Onda "b" La più studiata e più clinicamente importante, indice di funzione retinica, ed espres-

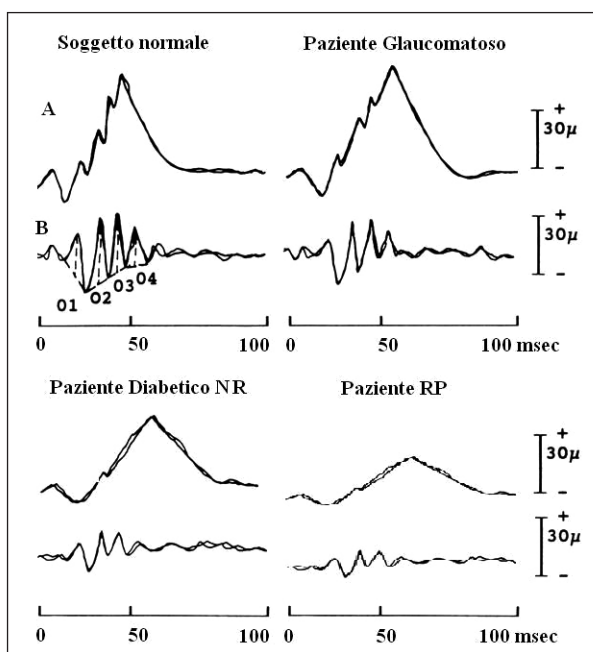


Figura 3
Esempi di traccianti ERG (A) e Potenziali Oscillatori (B) in condizioni normali e patologiche. NR = assenza di retinopatia. RP = Retinite Pigmentosa. Nel paziente glaucomatoso si osserva un ERG del tutto normale; nel paziente diabetico ed in quello con RP si rileva una riduzione di ampiezza ed un aumento dei tempi di picco delle onde a e b dell'ERG

sione indiretta delle variazioni dell'attività neurale, probabilmente attraverso le cellule del Muller^{7,18,19}. L'iperpolarizzazione dei fotorecettori stimola la depolarizzazione delle cellule bipolari ON, che danno vita ad un incremento della [K⁺] extracellulare nello strato plessiforme esterno. Qui le cellule del Muller sono molto sensibili al K⁺, quindi si depolarizzano rapidamente, incanalando intracellularmente l'eccesso di K⁺ verso il vitreo²⁰. Questa variazione di corrente è un evento sicuro negli anfibi²¹, ma non nei mammiferi, per i quali è stato proposto un meccanismo "va e vieni" ("push-pull") riguardo all'origine dell'onda b fotopica²². Tale modello fa riferimento all'interazione di due meccanismi con opposta polarità tra le cellule bipolari depolarizzanti e iperpolarizzanti, e le cellule orizzontali. La genesi dell'onda b può essere spiegata isolando farmacologicamente le cellule iperpolarizzanti, e notando un guadagno della popolazione delle cellule depolarizzanti. La natura transitoria dell'onda b è interpretata da questo modello con l'iperpolarizzazione dei neuroni di secondo ordine che ne tronca il meccanismo di origine.

Potenziali oscillatori Sono fino a 7 piccole onde sovrapposte all'onda b, ma con origine distinta (verosimilmente dalle varie sottopopolazioni delle cellule amacrine). Hanno soglia più elevata dell'onda b, e per questo sono più facilmente evidenziabili nell'occhio parzialmente adattato alla luce. Ciò viene realizzato con flashes piuttosto intensi ad intervalli regolari di circa 10 sec^{23,24}.

Onda "c" È una deflessione positiva a crescita lenta, successiva all'onda b. Registrata dal vitreo e dalla cornea, riflette la somma algebrica di due componenti con andamento temporale simile ma polarità opposta: l'iperpolarizzazione dell'ERP che determina la componente PIII (parte rapida) e la risposta da parte delle cellule del Muller distali al decremento della [K⁺] nello spazio subretinico (parte lenta)^{25,26}.

Applicazioni cliniche

L'ERG da flash, pur rappresentano una risposta retinica di massa, è un esame diagnostico fondamentale nella diagnosi di svariate patologie retiniche che interessano le differenti componenti fotorecettoriali. Variazioni dell'ERG da flash (sia

come aumento del tempo di latenza delle onde a e b che come riduzione di ampiezza dell'onda b) si rilevano nella retinite pigmentosa, nel distacco di retina, nelle tossicopatie, nelle uveiti, nelle acromatopsie, nella cecità notturna congenita, nelle distrofie dei coni, nell'amaurosi congenita di Leber. In alcune retinopatie che coinvolgono in modo specifico la regione maculare (Malattia di Stargardt, degenerazione vitelliforme di Best, maculopatia legata all'età), si possono osservare modificazioni del Flicker-ERG ed in particolare quello registrato con stimoli con frequenza maggiori di 30 Hz. Nelle patologie retiniche su base vasculopatica (diabete, ipertensione arteriosa, vasculopatie), riveste particolare importanza la valutazione dei Potenziali Oscillatori, che anche nelle fasi iniziali di tali patologie risultano essere ridotti in ampiezza^{26,27} (per una revue delle applicazioni cliniche dell'ERG da Flash).

Le applicazioni cliniche dell'ERG da Flash sono riportate nella *tabella 1*.

ERG da pattern

La risposta del PERG è attribuita all'attività bioelettrica degli strati retinici più interni (cellule e fibre ganglionari¹⁵). Ciò deriva dalla considerazione che, dopo la sezione del nervo ottico (nel gatto e nella scimmia), si ha una progressiva riduzione dell'ampiezza del PERG in un periodo di tempo coincidente con la degenerazione walleriana delle cellule ganglionari, mentre l'ERG da flash che rimane invariato. È in dubbio la partecipazione degli elementi preganglionari al PERG; tale partecipazione è legata a elevati livelli di luminanza mentre altri contemplanò due differenti risposte, una legata a variazioni locali di luminanza e l'altra allo stimolo strutturato^{28,29}. Stimoli visivi con frequenze spaziali elevate (>2 cicli/grado, per cicli/grado si intende il numero di elementi bianchi e neri, scacchi o barre, contenuti in un grado di arco visivo) evocano risposte massimali nella fovea, mentre frequenze spaziale basse (<2 cicli/grado) stimolano la retina periferica.

La risposta elettroretinografica da stimolo pattern

I generatori del segnale elettroretinografico sono

Tabella 1

Esame	Generatori	Indicazioni
ERG da flash	Retina esterna (Ep,pigmentato-fotorecettori, cell. Bipolari, Amacrine)	Retinite pigmentosa; Distacco; Trombosi VCR; Occlusione ACR; Diabete; AIDS; Ipertensione; Emeralopia carenziale; Distrofia dei cono; Albinismo
ERG da Pattern	Retina interna (cellule e fibre ganglionari)	Glaucoma; Diabete; Sclerosi Multipla; Distiroidismi; Malattie connettivali; M. di Parkinson; Forme tossiche, traumatiche, compressive, flogistiche del nervo ottico
ERG Focale	Macula	Maculopatie congenite (Strargadt, Best); Edema maculare cistoide; Corioretinopatia sierosa centrale; Degenerazione maculare senile; Distrofia maculare
PEV	Vie ottiche	Malformazioni congenite; Neuriti ottiche; Papilla da stasi; Traumi; Ambliopia; Compressioni neoplastiche; Malattie degenerative e vascolari

riportati nella *figura 1*. Esempi di tracciati elettroretinografici da pattern sono riportati nella *figura 4*.

Il PERG transiente è costituito da una piccola onda negativa che precede una larga onda positiva seguita da un'ampia componente negativa. Tali picchi vengono contrassegnati con la lettera che indica la polarità del picco e la cifra che indica il tempo di culminazione del picco stesso (N35, P50 e N95). La valutazione cli-

nica si basa sull'analisi della latenza dell'onda P50 e sull'ampiezza picco-picco N35-P50 e P50-N95.

Il PERG steady-state è costituito da un'onda sinusoidale che, analizzata attraverso la FFT, presenta la massima ampiezza sull'armonica di frequenza doppia rispetto a quella di stimolazione: nel caso di stimolazione ad 8 Hz, l'armonica con ampiezza massima sarà quella rilevata a 16 Hz (II Armonica). La valutazione clini-

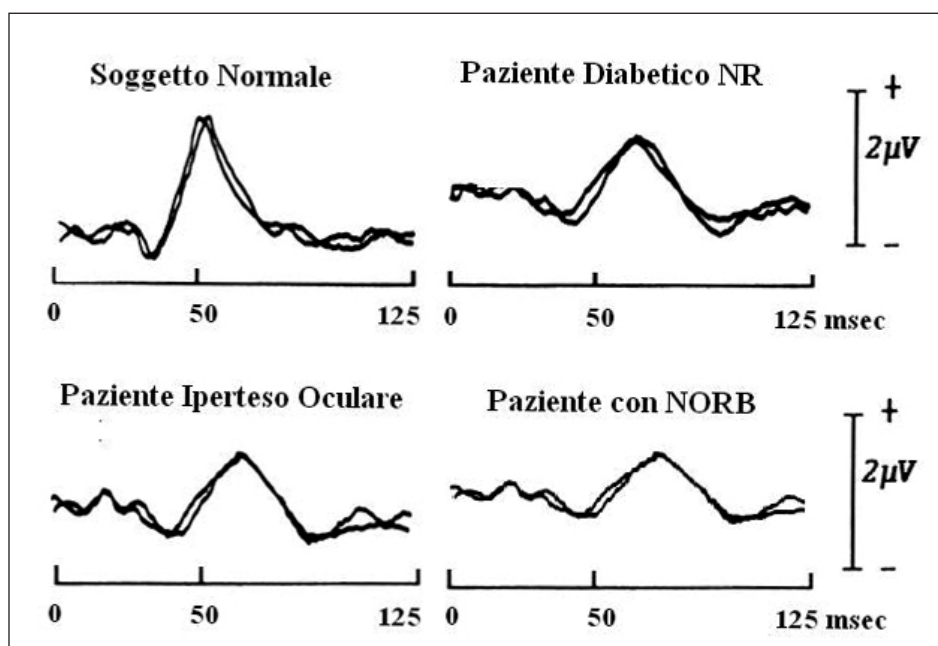


Figura 4

Esempi di tracciati PERG in condizioni normali e patologiche. NR = assenza di retinopatia. NORB = Neurite Ottica Retrobulbare. Nel paziente diabetico, in quello con ipertensione oculare ed in quello con NORB si rileva una riduzione di ampiezza ed un aumento dei tempi di picco della risposta elettroretinografica

Tabella 2

Malattia	Alterazioni dell'ERG
Sindrome di Alagille	normale o subnormale
Sindrome di Albers-Schouberg (osteopetrosi)	spesso alterato
Sindrome di Alport	normale o subnormale
Sindrome di Alstrom	alterato
Atassia con deficit isolato di vitamina E (AVED) e RP	alterato
Sindrome di Bassen-Kornzweig (A-beta-lipoproteinemia)	alterato
Sindrome di Cockayne	spesso alterato
Cistinosi	alterato nei bambini più grandi
Sindrome Flynn-Ard	talvolta alterato
Atassia di Friedreich	talvolta alterato
Sindrome di Hallervorden-Spatz	spesso alterato
Malattia infantile da accumulo di acido fitanico	di solito alterato
Sindrome di Jeune	di solito alterato
Sindrome di Joubert	alterato
Sindrome di Kearns-Sayres	alcuni ERG alterati
Sindrome di Laurence-Moon-Bardet-Biedl	di solito alterato
Methylmalonic aciduria con omocistinuria	alcuni ERG alterati
Mucopolisaccaridosi: Hurler; Scheie, Hunter	presenta spesso un assottigliamento dell'onda b
Distrofia miotonica	alterato
Haltia-Sanavouri; Jansky-Bielschowsky; Batten	presenta spesso un assottigliamento dell'onda b
Neuropatia atassica e retinite pigmentosa (NARP)	alterato
Malattia di Refsum	spesso alterato
Sindrome di Saldino-Merzbacher	di solito alterato
Sindrome di Senior-Loken	di solito alterato
Atrofia spino-cerebellare di tipo 7 (SPA7)	alterato
Sindrome di Usher	alterato
Sindrome di Zellweger	di solito alterato
Retinoschisi giovanile	presenta una riduzione selettiva dell'onda b
Malattia di Coat	presenta una riduzione selettiva dell'onda b
Occlusione della vena centrale della retina e occlusione dell'arteria centrale della retina	presenta una riduzione selettiva dell'onda b
Distrofia miotonica	L'ERG presenta una riduzione selettiva dell'onda b
Cecità notturna congenita stazionaria di tipo 2	L'ERG presenta una riduzione selettiva dell'onda b
Malattia di Oguchi	L'ERG presenta una riduzione selettiva dell'onda b
Malattie da accumulo di lipopigmento (malattia di Batten)	L'ERG presenta una riduzione selettiva dell'onda b
Coroideremia	L'ERG presenta una riduzione selettiva dell'onda b
Amaurosi congenita di Leber	ERG completamente spento
La retinite pigmentosa grave	ERG completamente spento
Aplasia retinica	ERG completamente spento
Distacco totale di retina	ERG completamente spento
Occlusione dell'arteria oftalmica	ERG completamente spento

ca si basa sulla valutazione dell'ampiezza e della fase della seconda armonica.

Applicazioni cliniche

In clinica il PERG mostra una riduzione di ampiezza ed un aumento del tempo di latenza della componente P50 in diverse patologie che coinvolgono gli strati interni retinici. In particolare nella malattia glaucomatosa³⁰⁻⁵², dove si riscontra un ERG da flash normale, il PERG è alterato precocemente, cioè quando ancora non sono visibili i segni oftalmoscopici (escavazione del nervo ottico) e perimetrici (riduzione delle isoptere periferiche e presenza di scotomi arciformi) legati all'aumento della pressione intraoculare. Le alterazioni rilevate al PERG recuperano durante il trattamento intravitreale con fattore di crescita neuronale (NGF) e questo guadagno funzionale si mantiene tale anche a distanza di mesi⁵³.

In differenti forme di maculopatie il PERG presenta una riduzione di ampiezza ed un aumento del tempo di latenza della componente P50 perché le cellule ganglionari vanno incontro ad inattivazione, non ricevendo la normale eccitazione dai fotorecettori, dalle cellule bipolari, dalle cellule orizzontali, e dalle cellule amacrine, importanti nella trasmissione del potenziale⁵⁴.

Il PERG è precocemente alterato nella malattia diabetica, dove è possibile evidenziare disfunzioni degli strati interni retinici in assenza di retinopatia e dopo solo sei mesi dall'insorgenza della malattia⁵⁵. La registrazione simultanea di PERG e Potenziali Evocati Visivi permette nella sclerosi multipla di evidenziare diversi quadri patologici come la demielinizzazione del nervo ottico (PERG normale con allungamento del tempo retino-corticale), il grave interessamento dell'assone con degenerazione retrograda del nervo ottico (PERG e PEV anormali), blocco totale della trasmissione del nervo ottico (PERG normale e PEV totalmente destrutturato) o la demielinizzazione del nervo ottico con parziale interessamento dell'assone (PERG ridotto in ampiezza e aumento tempo retino-corticale)^{56,57}.

Inoltre, il PERG è alterato in quelle patologie in cui esiste un'alterazione dei meccanismi di neurotrasmissione intraretinica, come nel Morbo di Parkinson⁵⁸.

Le applicazioni cliniche dell'ERG da Pattern sono riportate nella *tabella 2*.

L'elettroretinogramma derivato da aree retiniche localizzate: ERG focale (FERG) ed ERG multifocale (mERG)

Il FERG è un test obiettivo capace di indagare la funzionalità di aree retiniche localizzate, usato principalmente in fisiologia e in clinica, per valutare la regione maculare o foveale³⁰. Anche l'ERG da pattern presenta natura focale ma differisce per proprietà e generatori.

La risposta elettroretinografica da stimolo focale

I generatori del segnale elettroretinografico sono riportati nella *figura 1*. Un esempio di tracciato elettroretinografico da stimolo focale è riportato nella *figura 5*.

Il FERG si può generare con una modulazione luminosa sinusoidale ad alta frequenza temporale (flicker ad 8 e 30 Hz) o attraverso uno stimolo strutturato ad alta frequenza temporale (barre sinusoidali ad 8 Hz) presentate su un campo di luminosità uniforme che ha il compito di adattare la retina periferica.

Nella registrazione dell'ERG focale si devono tenere in considerazione due differenti problemi: il fenomeno dello stray-light e la registrazione di potenziali di ampiezza molto piccola (intorno al microvolt).

La stray-light consiste nella riflessione e diffusione dello stimolo luminoso con effetto eccitatorio per aree retiniche al di fuori di quella stimolata; ciò implica la contaminazione della risposta. Questo può essere minimizzato mantenendo la retina periferica ad un livello di illuminazione costante (p.es. utilizzando uno stimolo pattern a luminanza media costante), in modo tale che la stray-light contribuisca solo in misura dell'1% al FERG. Le tecniche che si usano impiegano uno stimolo circondato da un background luminoso adattante⁵⁹⁻⁶⁵.

I problemi legati alla ridotta ampiezza dei segnali retinici focali è stato risolto usando approcci matematici di analisi del segnale che, aggiunti al convenzionale averaging (media correlata): Fast Fourier Transform, Discrete Fourier Transform, filtrazione digitale, e filtrazione selettiva a banda

stretta (con amplificatori lock-in). In aggiunta, l'analisi di cross correlazione è stata applicata per isolare risposte retiniche generate da un sistema multi-input, in cui ogni stimolo è modulato secondo una sequenza binaria specifica, pseudo-random. Questo approccio è basato sul presupposto che il sistema retinico si comporti, almeno in parte, linearmente; questo permette di descrivere accuratamente la risposta ad un impulso temporale in una specifica regione della retina. Queste metodiche permettono l'isolamento delle componenti armoniche d'interesse, forniscono un rapporto segnale/rumore notevolmente migliore, e una stima precisa delle caratteristiche di fase a ampiezza del segnale, indipendenti dalle proprietà dell'onda⁶⁶⁻⁶⁸.

Il FERG da flicker presenta una forma approssimativamente sinusoidale che è dominata da una componente con la stessa frequenza della stimolazione, chiamata prima armonica (1F) o componente fondamentale. Inoltre c'è una seconda componente (seconda armonica) 2F, che è presente nella frequenza doppia di stimolazione.

Nel caso di stimolazione con variazione di luminanza modulata alla frequenza temporale di

30 Hz, avremo una risposta massima nella armonica della stessa frequenza di stimolazione (1F); nella stimolazione con variazione di luminanza o da barre sinusoidali modulate in contrasto alla frequenza temporale 8 Hz, si otterrà una risposta di ampiezza massima si avrà nell'armonica di frequenza doppia a quella di stimolazione (rispettivamente 2F e 2P).

La 1F del flicker ERG è generata principalmente dagli elementi dello strato retinico esterno; la 2F sembra essere generata da elementi degli strati retinici interni ma comunque con un contributo degli elementi preganglionari; la 2P ha origine dagli strati retinici più interni (cellule e fibre ganglionari)⁶⁹⁻⁷³.

Applicazioni cliniche

Il FERG è stato diffusamente applicato per valutare disfunzioni maculari legate sia ai processi normali di invecchiamento che quelli associati a patologie retiniche. Molti studi hanno evidenziato che l'ampiezza del FERG diminuisce in funzione dell'età, tuttavia si nota un processo di invecchiamento selettivo sulla funzione dei coni maculari, in quanto solo l'ampiezza del FERG foveale

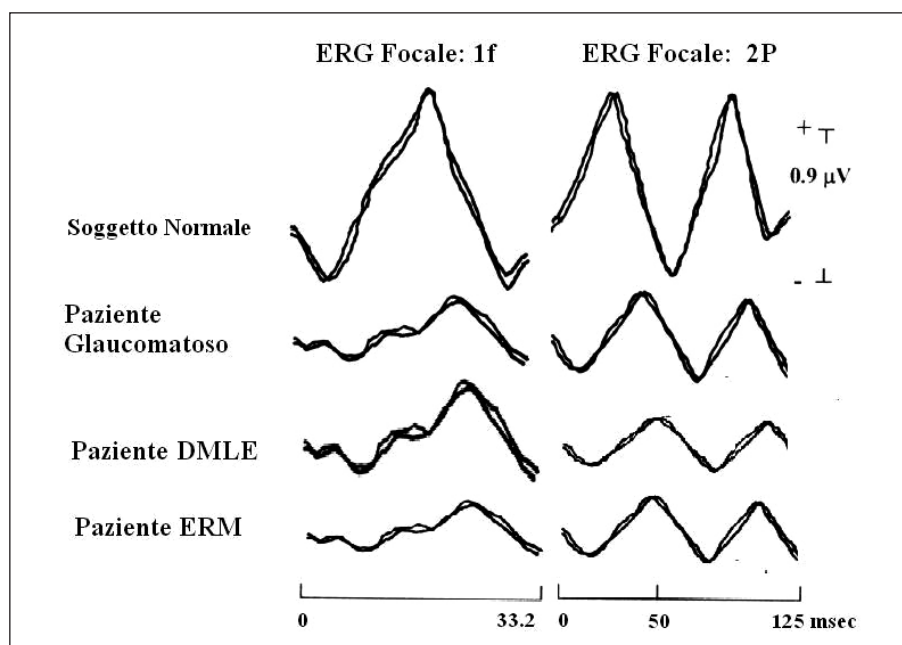


Figura 5

Esempi di tracciati di ERG Focale in risposta a stimoli di luminanza (1F) ed a stimoli pattern (2P) in condizioni normali e patologiche. DMLE = Degenerazione Maculare legata all'Età. ERM = Membrana Epiretinica. Nel paziente Glaucomatoso, in quello con DMLE ed in quello con ERM si rileva una riduzione di ampiezza ed un aumento dei tempi di picco della risposta elettroretinografica

(e non quella parafoveale) è inversamente proporzionale all'età: dopo aver corretto per cambiamenti di dimensione pupillare, è stata dimostrata una riduzione dell'ordine del 6% per decade tra i 20 e 80 anni^{74,75}.

Tra le varie patologie maculari, numerosi studi effettuati sulla malattia di Stargardt hanno evidenziato una alterazione funzionale che coinvolge non solo gli strati retinici esterni ma anche quelli interni della regione maculare⁷⁶⁻⁷⁹.

Nella retinite pigmentosa esiste una correlazione tra l'ampiezza del FERG e l'acuità visiva dei pazienti. Nei soggetti con preservata acuità visiva, le perdite del FERG sono ristrette alle alte frequenze temporali; tuttavia è possibile evidenziare perdite di ampiezza anche a frequenze temporali basse ed intermedie riducendo la profondità di modulazione dello stimolo, suggerendo un'anomalia della sensibilità al contrasto dei coni. Nei pazienti con malattia avanzata, si hanno alterazioni estese all'intero range di frequenze temporali esaminate. Questo aspetto è stato valutato in modo più dettagliato comparando le soglie elettroretinografiche di contrasto con quelle psicofisiche. È stata dunque suggerita una riduzione del numero di coni maculari con attività normale dei fotorecettori rimanenti^{76,80}.

Nelle maculopatie legate all'età, la sensibilità del FERG nel rilevare disfunzioni maculari è accettabile solo nei pazienti con acuità minore dello 0.5, o in pazienti con una forma essudativa unilaterale, dove si evidenzia una variazione del tempo implicito in assenza di una anomalia dell'ampiezza. Si hanno riduzioni di ampiezza soltanto in occhi con lesioni più estese di 300 µm, e la riduzione è in funzione della dimensione della lesione. Nei pazienti con lesioni unilaterali è stata rilevata una correlazione tra anomalie del FERG e successivo sviluppo di un foro maculare a tutto spessore. È dunque certo il valore predittivo del FERG per quanto riguarda lo sviluppo di successive lesioni nelle forme unilaterali, ma non è certo per le forme essudative⁸¹.

Nella corioretinopatia sierosa centrale come nell'edema maculare cistoide la registrazione dell'ERG focale ha permesso di monitorizzare l'andamento della patologia, acquisendo così un notevole valore predittivo ai fini prognostici⁸².

Anomalie del FERG sono state rilevate in patologie che interessano più selettivamente gli strati interni della retina, come per esempio nella retinoschisi congenita X-linked dove si hanno anomalie dei potenziali oscillatori e delle onde b, ma non dell'onda a, e in occhi senza concomitante disfunzioni dell'epitelio pigmentato⁸³.

Nei fori lamellari interni è stata riportata un'anormalità della 2F, mentre nei fori a pieno spessore si ha una perdita di entrambe le armoniche⁸⁴.

Anomalie selettive del FERG (2F) sono state individuate nel glaucoma⁸⁵⁻⁸⁷, nella sclerosi multipla^{57,88}, nel diabete⁸⁹, e nelle compressioni del nervo ottico⁸³, suggerendo che il FERG possa essere un utile complemento all'ERG da pattern nelle patologie che influenzano gli strati retinici interni.

Il FERG, inoltre, è un test non invasivo utile nel monitoraggio funzionale della macula di pazienti trattati con terapia fotodinamica⁹⁰, così come di quella di occhi affetti da degenerazione maculare legata all'età con o senza coinvolgimento dell'occhio controlaterale⁹¹.

La risposta elettroretinografica da stimolo multifocale

La registrazione di risposte bioelettriche provenienti da aree localizzate della retina e delle loro proiezioni sulle aree corticali occipitali si ottiene attraverso una specifica modalità di stimolazione visiva e di acquisizione dei segnali bioelettrici provenienti dalla retina e dal cervello. Tale metodica prende il nome di ERG multifocale (mfERG).

Lo stimolo visivo del mfERG, è costituito da 61 o 103 esagoni bianchi e neri (contrasto tra l'85 ed il 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 esagoni che rimangono fermi. La tipologia dello stimolo visivo è riportata nella *figura 6A*.

Il segnale bioelettrico è poi registrato attraverso elettrodi DTL (sottili fili di argento) inseriti nel fornice dalla palpebra inferiore (tale applicazione è del tutto indolore e non prevede l'uso di anestetici locali), filtrato (banda passante 1-200 Hz) ed amplificato (gain 50,000 dB).

Per ciascuna area stimolata si ottiene un segnale elettroretinografico, caratterizzato da dei picchi a polarità alternante negativa, positiva, negativa, definiti N1, P1 e N2. (figura 6B).

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 ERG-multifocale è riportata nella figura 6C. L'ampiezza della risposta elettroretinografica è funzione del numero di cellule retiniche stimulate, 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 stimulate. 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 figura 6D.

L'ERG multifocale è eseguito in massima midriasi e la durata dell'esame è di 4 minuti (8 sequenze di 30 secondi ciascuna) per occhio. È possibile anche eseguire stimolazioni binoculari.

Al termine dell'acquisizione dei segnali bioelettrici retinici è possibile elaborare i 61 tracciati elettroretinografici secondo le più svariate modalità: secondo emicampi, anelli concentrici, periferia verso area maculare, emiretina superiore ed inferiore, quadranti.

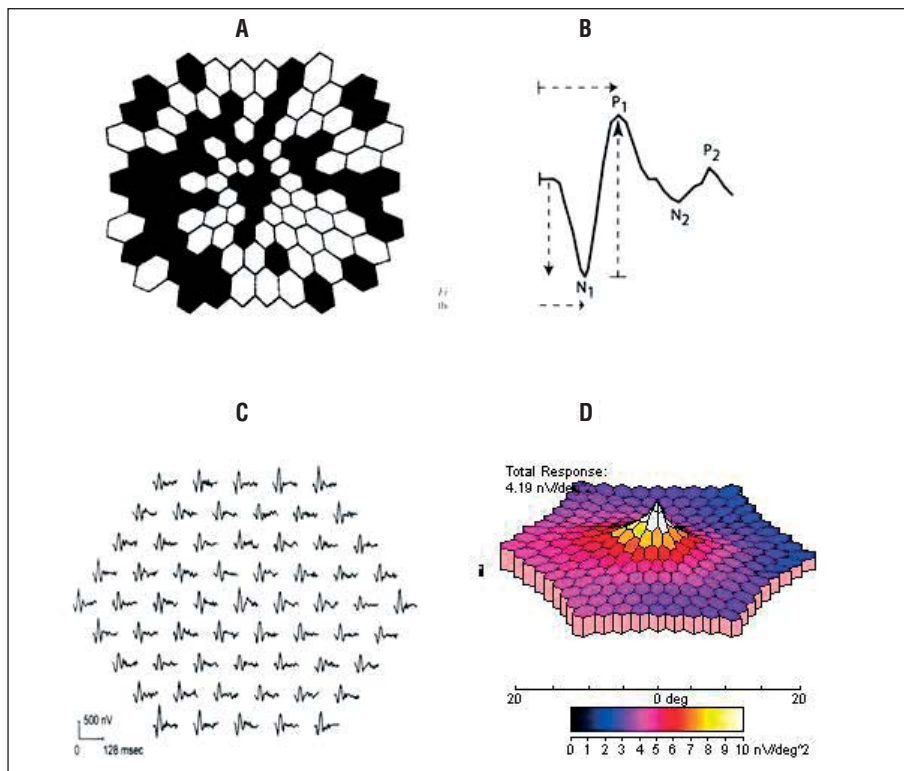


Figura 6

(A) Stimolo visivo dell'ERG multifocale composto da 61 esagoni. In ciascun esagono avviene una modulazione di luminanza (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 stimulate

Applicazioni cliniche

I mfERG possono essere utili nello studio funzionale di diverse patologie umane che presentano specifiche caratteristiche di disfunzione retinica: 1) disfunzione della retina periferica (pazienti con retinite pigmentosa); 2) disfunzione della regione maculare (pazienti con maculopatie); 3) disfunzione degli strati retinici interni (cellule e fibre ganglionari) e del nervo ottico (pazienti glaucomatosi).

Pazienti affetti da retinite pigmentosa

In questa patologia si osserva una riduzione, talvolta fino all'abolizione, del segnale ERG, con un concomitante notevole restringimento del campo visivo. La funzione maculare può essere ridotta a normale, permettendo anche un visus di 10/10 pur in presenza di un campo visivo ridotto

ai 10 gradi centrali. In questa patologia la risposta dell'ERG multifocale potrebbe permettere di identificare aree retiniche in cui la funzionalità è ancora mantenuta con relativa attivazione di aree di proiezione corticale. Recentemente abbiamo registrato i mfERG in 20 soggetti affetti da retinite pigmentosa osservando che, in corrispondenza di ciascuna eccentricità della retina studiata, da 2 (0-2.5 gradi) a sette (15-20 gradi) occhi studiati mostrano una scomparsa dei mfERG⁹². Nella *figura 7* è riportato un esempio di topografia ERG multifocale in un soggetto con retinite pigmentosa con visus di 10/10. Diversi Autori hanno osservato che i mfERG possono fornire una misura obiettiva e localizzatoria della funzionalità retinica nei pazienti affetti da retinite pigmentosa⁹³⁻⁹⁸, e che possono fornire una misura complementare utile al follow-up della progres-

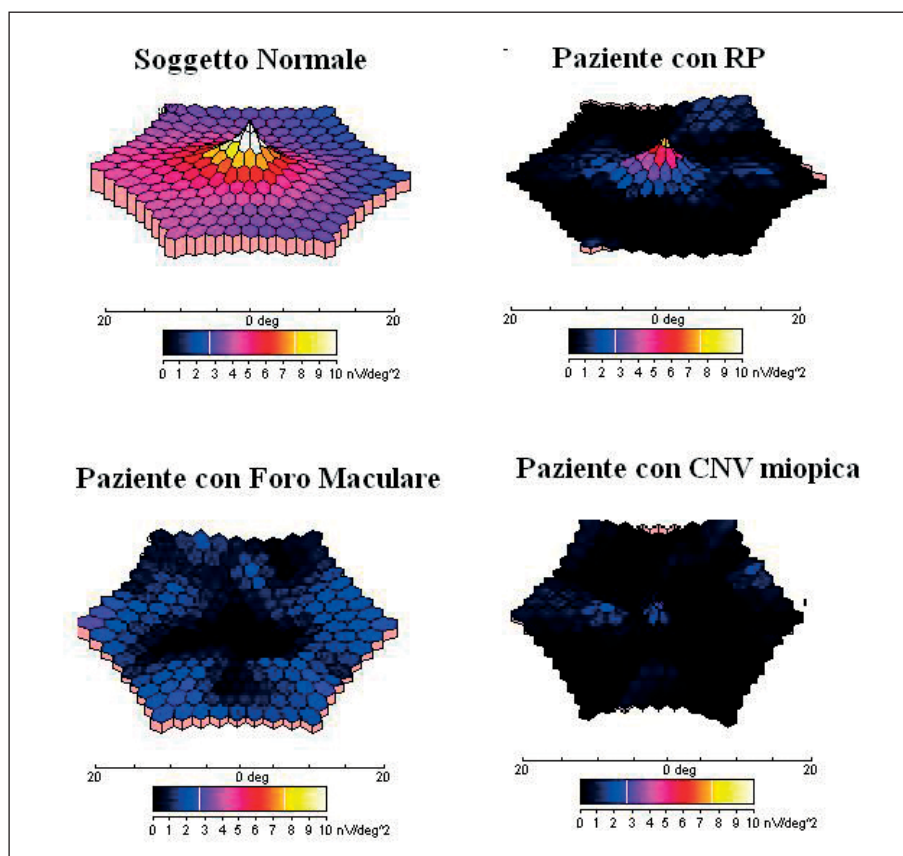


Figura 7

Topografia ERG multifocale in un soggetto normale ed in condizioni patologiche. È da notare come, rispetto al soggetto di controllo, nel paziente con retinite pigmentosa con visus di 10/10 (RP) esistano varie zone di funzionalità abolita (in nero), ma altre zone in cui è mantenuta una pur ridotta funzionalità retinica (zone in blu e rosso). Il paziente con foro maculare presenta una depressione della risposta localizzata all'area centrale. Il paziente con CNV miopica presenta sia una depressione della risposta nell'area centrale che zone di depressione della risposta localizzata in corrispondenza di aree di corioretinite miopica

sione di malattia⁹⁹. I mfERG, inoltre, sono risultati utili anche nel valutare il danno maculare nelle forme autosomiche dominanti di retinite pigmentosa^{100,101}.

Pazienti affetti da patologia maculare

In questi pazienti si osserva spesso un ERG normale, in quanto il contributo della regione maculare alla risposta ERG massimale è considerato come trascurabile. Nelle patologie maculari l'ERG multifocale può fornire informazioni selettive sulla funzionalità dell'area maculare. Nella *figura 7* è riportato un esempio di topografia ERG multifocale in un soggetto con CNV miopica con visus di 3/10. È da notare come, rispetto al soggetto di controllo, esistano sia varie zone di funzionalità ridotta (in colore blu-nero, in corrispondenza di aree di distrofia corioretinica), sia, in corrispondenza dell'area maculare, una zona di notevole riduzione della funzionalità retinica ("un buco" di colore nero). In questo soggetto l'ERG standard era solo lievemente ridotto in ampiezza. Recentemente nel nostro laboratorio abbiamo registrato i mfERG in 27 soggetti affetti da degenerazione maculare senile non avanzata prima ed a distanza di 6 e 12 mesi dal trattamento con carotenoidi ed antiossidanti, rilevando un miglioramento della disfunzione selettiva della porzione centrale della retina (0-5 gradi) rilevata nella fase pre-trattamento, senza alcuna modificazione delle aree più periferiche (5-20 gradi)¹⁰². L'ERG multifocale è risultato utile nell'evidenziare un danno maculare localizzato non solo nelle forme di maculopatia legate all'età^{102,103}, ma anche nelle maculopatie acute idiopatiche^{104,105}. Inoltre si è dimostrato utile nel follow-up dei pazienti con danno retinico da trattamento protratto con idrossiclorochina^{106,107}, così come nello studio della funzione maculare di pazienti affetti da maculopatie ereditarie¹⁰⁸⁻¹¹⁰.

Pazienti glaucomatosi

È noto come la patologia glaucomatosa determini una sofferenza specifica degli strati retinici più interni (cellule e fibre ganglionari) associata ad un ritardo della conduzione nervosa postretinica. Queste disfunzioni sono rilevabili, anche negli stadi più precoci della malattia attraverso al regi-

strazione dell'ERG da pattern e dei PEV^{34,111}.

Numerosi sono gli studi di ERG multifocale del danno retinico associato ad ipertensione oculare o glaucoma sperimentalmente indotti in primati non umani^{14,112-116}.

Nell'uomo l'ERG multifocale fornisce informazioni su una possibile sofferenza degli elementi pre-ganglionari della retina, risultando utile nel riconoscere un danno glaucomatoso e quindi aiutare nella diagnosi clinica¹¹⁷⁻¹²², sebbene sembri essere poco utile, invece, nel follow-up¹²³. È interessante notare che i mfERG sono risultati utili anche nel rilevare precoci cambiamenti glaucomatosi, cioè una diminuita risposta maculare, in pazienti con diagnosi di ipertensione oculare¹²⁴.

I potenziali evocati visivi

Da oltre cinque decenni, la registrazione dei potenziali evocati visivi (PEV) viene utilizzata nella diagnostica neurooftalmologica come complemento alla semeiotica oftalmologica e neurologica.

La registrazione dei PEV è una metodica che ha il grande vantaggio di esplorare, in maniera non invasiva, il funzionamento del sistema visivo. Il PEV, infatti, è un potenziale registrato dallo scalp, che rappresenta la controparte neurofisiologica dell'attività della via visiva in toto fino all'area 17. I PEV hanno una buona risoluzione temporale (nell'ordine dei millisecondi), utile allo scopo di studiare il cambiamento dinamico che si svolge nel sistema nervoso centrale (SNC) non solo in diverse condizioni patologiche, ma anche in risposta a diversi tipi di stimolo.

Come sottolineato dalle raccomandazioni dell'International Federation of Clinical Neurophysiology (IFCN)¹²⁵ e dell'International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV)¹²⁶, è estremamente importante usare metodi standardizzati allo scopo di uniformare e condividere i dati tra singoli laboratori.

Seppur una grande varietà di stimoli è stata impiegata allo scopo di evocare la risposta corticale visiva nell'uomo, solo due classi maggiori di stimoli sono più comunemente utilizzate nella pratica clinica: da variazioni di luminanza e da presentazione di un pattern strutturato. Lo stimolo da variazione di luminanza è di solito costi-

tuito da un flash di luminanza uniforme, mentre quello di tipo pattern è di solito rappresentato da uno stimolo strutturato costituito da elementi chiari e scuri, per lo più barre sinusoidali o una scacchiera. Diverse variabili definiscono uno stimolo: il tipo di pattern (barre sinusoidali, scacchi), la loro grandezza o frequenza spaziale, il loro contrasto, la grandezza del campo di presentazione, la luminanza media del campo ed il contorno, il tipo di presentazione del pattern (in inversione o onset-offset), la frequenza temporale d'inversione o di presentazione. Da ciò si evince chiaramente che è possibile selezionare le caratteristiche dello stimolo più adatte per l'analisi delle diverse componenti che costituiscono il sistema visivo.

Le più comuni modalità di presentazione dello stimolo pattern sono il cosiddetto "pattern reversal" (PR) e l'"onset-offset" (on-off). Per il PR-PEV elementi chiari e scuri si alternano ad una data frequenza temporale e la risposta è caratterizzata da un picco precoce negativo a 75 ms (N75), uno positivo a 100ms (P100) seguito da uno negativo a 145ms (N145). Nel caso del PEV onset-offset invece, il pattern viene mostrato (onset) o spento (offset) senza alterare la luminanza media dello schermo e la risposta è caratterizzata dalla comparsa di una componente precoce a 70-90 ms dall'onset dello stimolo (C1), seguita da una componente positiva a 100-130 ms (P1) ed una negativa a 140-190 ms (N1)¹²⁷.

La storia del PEV

Nel 1875 Richard Caton a Liverpool in Inghilterra giocò un ruolo cruciale nello scoprire la natura elettrica del cervello, descrivendo per primo un potenziale evocato cerebrale da uno stimolo sensitivo periferico¹²⁸. In seguito, prima Beck e poi Anilewsky e Larinov registrarono risposte evocate cerebrali da stimoli visivi ed uditivi, ma fino al 1950 non si trattò che di osservazioni isolate. Tutto quello che attualmente sappiamo sui potenziali evocati si deve a Dawson (1947), che sviluppando la tecnica di registrazione che divenne il precursore del sistema di averaging elettrico¹²⁹.

Il passo fondamentale nella ricerca sui potenziali evocati nell'uomo fu lo sviluppo del primo siste-

ma di registrazione computerizzato digitale al Massachusetts Institute of Technology (Clark 1958-1961). L'Average Response Computer (ARC) di Clark è l'antenato dei sistemi di averaging attualmente in uso¹³⁰.

Pietra miliare della conoscenza dei potenziali evocati nell'uomo è una monumentale monografia pubblicata nel 1964 negli Annals of the New York Academy of Science¹³¹; da allora sono stati fatti molti passi avanti sia nel campo della ricerca che della diagnostica.

I potenziali evocati visivi registrati dallo scalpo sono stati usati per mappare le aree corticali responsive alla stimolazione visiva ed esaminare l'organizzazione retinotopica e la binocularità nel modello animale del coniglio, gatto e scimmia¹³²⁻¹³⁴. Allo stesso tempo, sono stati usati microelettrodi allo scopo di studiare singole cellule e fibre (o piccoli gruppi di fibre) nella retina, nel tratto ottico^{135,136} e nella corteccia somatosensoriale^{137,138}. Hubel e Wiesel per primi hanno applicato la tecnica della registrazione single unit alla corteccia visiva del gatto^{139,140} e della scimmia¹⁴¹⁻¹⁴³ con risultati sbalorditivi. Grazie a questa incredibile serie di esperimenti (per i quali David Hubel e Torston Wiesel nel 1982 vinsero il premio Nobel) la ricerca sul sistema visivo è entrata nell'era moderna¹⁴⁴.

Basi neurofisiologiche della risposta evocata visiva

Dopo che il segnale visivo viene a contatto con la parte più esterna della retina (i fotorecettori, coni e bastoncelli), l'informazione converge sulle cellule bipolari e successivamente su quelle ganglionari, i cui assoni convergono nella papilla ottica a formare il nervo ottico¹⁴⁵.

Gli assoni delle cellule ganglionari che formano il nervo ottico arrivano alla decussazione chiasmatica, dove quelli situati nella metà temporale retinica seguono una via ipsilaterale (quindi non crociata), mentre quelli posti nella metà nasale decussano nel chiasma a formare la via ottica crociata. Gli assoni delle cellule ganglionari arrivano al nucleo genicolato laterale (NGL), la stazione talamica del sistema visivo, costituendo il 90% dei neuroni di relay¹⁴⁶⁻¹⁴⁹.

Il sistema della visione ha la proprietà intrinseca

di processare le informazioni in entrata attraverso canali multipli disposti in parallelo^{149,150}. La separazione delle informazioni visive inizia già a livello dei circuiti neuronali della retina, dove alcune caratteristiche particolari come il colore, il contrasto, la luminanza ed altri parametri dello stimolo sono estratti e processati¹⁵¹. È stato suggerito che almeno 7 canali paralleli di cellule ganglionari processano le informazioni visive nella retina dei primati. Tra questi sono stati descritti a) i canali “ON” ed “OFF” che hanno la proprietà di processare rapidamente le immagini nella scena visiva che diventano visibili grazie alla loro capacità sia di incrementare che di ridurre la luce; b) i canali “M (magnocellulare)” e “P (parvocellulare)”, che sono a loro volta suddivisi in “ON” ed “OFF”; il canale del sistema ottico accessorio importante per il sistema vestibolare¹⁵¹. Queste diverse classi di neuroni differiscono nelle loro proiezioni alla corteccia visiva e per il loro ruolo. Essi inviano proiezioni centrali al NGL, dove si dispongono a strati: i neuroni che ricevono dalla porzione temporale della retina si alternano con strati di neuroni che ricevono dalla porzione nasale, così come assoni provenienti dalla via non crociata e crociata arrivano a quattro strati “parvocellulari” ed a due strati “magnocellulari” del NGL^{152,153}. Nella retina, queste due classi morfologiche ganglionari (M e P) hanno distinte proprietà fisiologiche, segregano in specifiche regioni cerebrali ed, a seconda dello stimolo visivo utilizzato, si possono attivare selettivamente^{146,150,154}. Successivamente l’informazione visiva è trasmessa dal NGL alla corteccia visiva (area 17) attraverso le radiazioni del Gratiolet. Dall’area 17 diverse sono le proiezioni alle aree visive secondarie, quali la 18 (o V2), V3, V3a, V4, e 19 (o MT, mediotemporale) (Lennie et al., 1990; Gouras & Evers, 1985; Martin, 1988). Il sistema magnocellulare proietta dorsalmente ed include aree extra-striate sensibili al movimento quali le aree V3A¹⁵⁵, V5/MT+^{156,157} e regioni della corteccia parietale posteriore (PPC)^{158,159}. Il sistema parvocellulare invece, proietta ventralmente alla corteccia temporale inferiore¹⁶⁰. L’area V4 sembra essere particolarmente coinvolta nella processazione del colore¹⁶¹, mentre la MT nel movimento e nella stereopsi^{156,158,162}.

L’output dell’area MT arriva alle aree visive nella corteccia parietale posteriore, deputata al controllo della localizzazione degli oggetti nello spazio, ed alla corteccia temporale inferiore, deputata al riconoscimento degli oggetti¹⁶³⁻¹⁶⁶.

Il sistema visivo sembra quindi avere una considerevole segregazione del flusso d’informazioni in entrata attraverso distinti percorsi visivi; d’altra parte, c’è una sostanziale interconnessione anatomica e funzionale tra flussi d’informazione a stadi di processazione successiva in un ampio numero di regioni cerebrali. È verosimile quindi che questa complessità di circuiti anatomici rifletta la molteplicità di strategie computazionali necessarie per una corretta efficienza della funzione visiva¹⁶³.

Il fatto che ci sia una distribuzione gerarchica di un ampio numero di aree cerebrali deputate alla processazione di informazioni visive spiega perché i PEV possano essere registrati da un’ampia porzione dello scalpo, dal vertice fino all’inizio. Inoltre, la distribuzione di percorsi visivi distinti in parallelo sottolinea l’importanza di una corretta selezione delle proprietà dello stimolo visivo allo scopo non solo di studiare selettivamente singoli percorsi visivi, ma anche specifiche disfunzioni nell’ambito della patologia.

I generatori dei potenziali evocati visivi

Si discute ancora sull’esatta origine dei generatori neuronali del PEV “pattern reversal”, così come quello di tipo “onset-offset”. Sembra che la componente C1 del PEV di tipo onset-offset sia generata dall’area visiva primaria (V1), mentre la parte iniziale di P1 abbia i suoi generatori nella corteccia occipitale extrastraiata dorsale e quella più tardiva da sorgenti localizzate nella corteccia extrastraiata ventrale. La sorgente della porzione precoce e più anteriore della N1 è stata localizzata nella corteccia parietale posteriore, mentre quella più tardiva e distribuita più posteriormente sembra essere generata nelle stesse aree responsabili della componente P1¹⁶⁷⁻¹⁷⁰. Per quanto riguarda i generatori dei PEV di tipo pattern reversal, sebbene sia ormai accettato che la componente N75 sia generata nella corteccia visiva primaria (V1)¹⁷¹⁻¹⁷³, l’origine delle componenti P100 ed N145, è ancora controversa. Qualche ri-

cercatore ha suggerito che la P100 sia generata principalmente in aree visive extrastriate, mentre la maggior parte degli altri è d'accordo nel ritenere che la P100 (come la N75) sia generata nella corteccia striata¹⁷¹⁻¹⁷⁶. La componente N145, invece, è stata studiata meno estesamente che le due più precoci. Mentre alcuni studi hanno individuato la sorgente dell'N145 nelle aree visive extrastriate¹⁷¹, altri concludono che questa componente origini dalla corteccia calcarina o da entrambe le aree striata ed extrastriata^{172,173,176,177}. La maggior parte degli Autori concorda nel ritenere che questa incertezza nell'origine dei PEV possa essere parzialmente spiegata dal fatto che i vari studi sull'argomento hanno adottato differenti tipi di stimolo così come diverse tecniche di analisi del segnale¹⁷⁸.

È interessante notare che alcuni Autori hanno individuato componenti più precoci dell'N75 del PEV. Registrando in simultanea l'elettroretinogramma da flash (ERG) ed il PEV con la magnetoencefalografia (MEG) in 6 soggetti sani, Inui e collaboratori hanno osservato una componente magnetica più precoce che compariva tra i 30 ed i 37 ms dall'onset dello stimolo visivo, approssimativamente 10 ms più tardi dell'onda-a dell'ERG¹⁷⁹. È da notare che la MEG dà informazione quasi esclusivamente sul segnale localizzato tangenzialmente allo scalpo, trascurando quindi, quasi totalmente, tutta l'informazione sottocorticale. A questo proposito è interessante notare che uno studio PEV ad alta densità di ca-

nali sullo scalpo (64) ha osservato che una, seppur flebile, attività talamica (NGL) contribuisce alla generazione del PEV¹⁸⁰.

Applicazioni cliniche

Esempio di tracciati di registrazione di PEV sono riportati nella *figura 8*.

Nonostante le moderne tecniche di neuroimmagini abbiano smorzato l'entusiasmo nell'uso dei potenziali evocati, essi rimangono una metodica semplice, non invasiva e poco costosa utile nel rilevare alterazioni funzionali ancora senza franca espressione clinica o nel monitorare il danno funzionale nel tempo. Un PEV può essere considerato anormale quando il valore del tempo implicito (latenza) del picco P100 supera il limite del 95esimo o 99esimo percentile calcolato su un gruppo di soggetti sani. L'anomalia più severa è la completa assenza del potenziale evocato (risposta destrutturata). Un ritardo della comparsa del picco P100 si può associare o meno ad una riduzione dell'ampiezza picco-a-picco N75-P100. Di scarsa utilità dal punto di vista clinico è il valore del tempo implicito dei picchi N75 ed N145, in quanto hanno una grande variabilità intersoggettiva.

Disturbi di rifrazione e Retinopatie

È bene precisare che i risultati delle risposte elettrofisiologiche non vanno mai interpretati senza tener conto del contesto clinico del soggetto in esame. L'esecuzione dei potenziali evo-

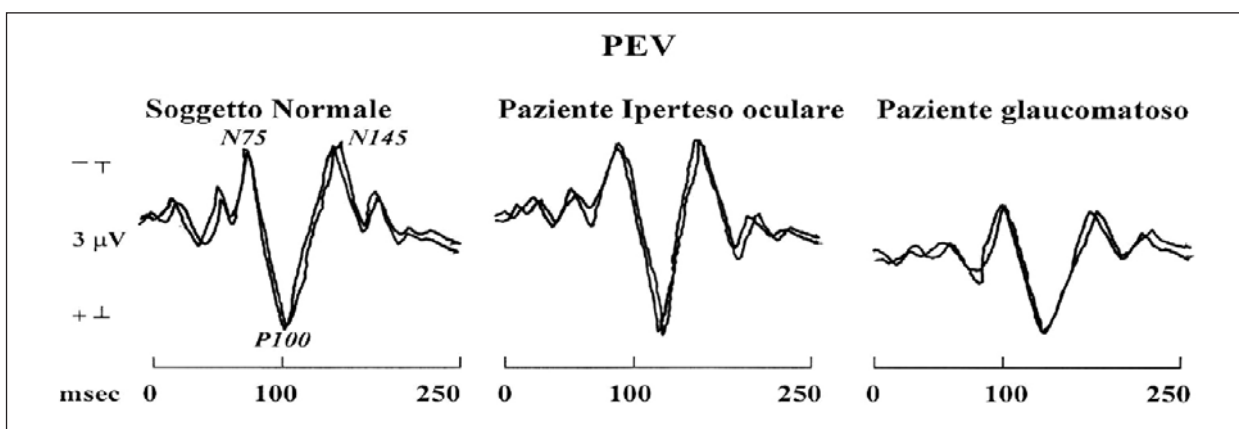


Figura 8

Esempi di tracciati di PEV. I pazienti affetti da ipertensione oculare presentano un modesto aumento del tempo di picco del PEV. Significativamente aumentato è, invece, il tempo di picco, così come è ridotta l'ampiezza del PEV nei pazienti affetti da glaucoma

cati va preceduta da un completo status oftalmologico che includa un esame della rifrazione, una valutazione della rifrazione media, un esame del fondo dell'occhio, un test dell'acuità visiva, un campo visivo ed un test della percezione dei colori.

Qualsiasi alterazione dei mezzi diottrici o della macula può alterare la risposta dei PEV. Quando un soggetto adulto sano si focalizza su una immagine in pattern reversal, come ad esempio una scacchiera, attraverso degli occhiali di diversa diottria, il PEV mostra una ampiezza più grande sulla sede delle lenti correttive, le quali generano l'immagine più chiara e distinta sulla retina. Se l'immagine sulla retina è invece sfocata, l'ampiezza del PEV decresce e la latenza aumenta. Proprio per questo motivo i PEV sono considerati come un metodo obiettivo di misurazione dell'acuità visiva, soprattutto quando si è in presenza di una scarsa collaborazione del soggetto in esame come, per esempio, nel caso dei bambini^{181,182}. Errori refrattivi, come ad esempio uno strabismo di lunga data, un'ambliopia, un problema pupillare come in presenza di miosi che ha come conseguenza una ridotta illuminazione della retina ed una ridotta percezione del contrasto, può produrre un decremento di ampiezza del PEV, in particolare modo con pattern di piccola grandezza ($= < 15$ minuti d'arco), ed un ritardo di latenze. Retinopatie, come una retinite^{92,183,184}, una retinopatia diabetica^{55,185-188}, una degenerazione maculare¹⁸⁹⁻¹⁹², così come una malattia di Stargardt¹⁹³ hanno come conseguenza un ritardo di latenza dei PEV ed, eventualmente, una riduzione d'ampiezza, anche se vanno sempre coadiuvati da un esame elettroretinografico da flash e da pattern (PERG) allo scopo di confermare l'esistenza di un coinvolgimento della retina esterna^{56,91,184} ed escludere quindi un diretto coinvolgimento della retina interna e della via visiva.

Disturbi del nervo ottico e del chiasma

Sclerosi multipla

In una buona percentuale dei casi la sclerosi multipla (SM) ha come prima manifestazione una neurite ottica retrobulbare (NORB). Il gruppo di ricerca di Holliday è stato il primo ad individuare anomalie dei PEV nei pazienti affetti da NORB¹⁹⁴.

Prima dell'avvento della risonanza magnetica (RM), la SM costituiva la prima indicazione alla registrazione dei PEV. Con l'avvento dei criteri di McDonald¹⁹⁵ e la loro successiva revisione¹⁹⁶, l'indicazione all'esecuzione dei PEV rimane solo come prova di una progressione temporale della malattia. Comunque, i PEV avevano ed hanno tuttora la capacità di individuare anomalie funzionali dei nervi ottici anche in assenza di un coinvolgimento clinico¹⁹⁷, fornendo una prova a favore di una disseminazione non solo temporale, ma anche spaziale della malattia. A questo proposito, studi che hanno comparato la frequenza di anomalie funzionali ai PEV con la positività RM in pazienti sintomatici, hanno rilevato che la frequenza di positività della RM per lesioni demielinizzanti era inferiore alla frequenza di anomalie funzionali dei PEV^{198,199}. A ulteriore conferma della validità della registrazione dei PEV, un lavoro recente mostra come essi siano più utili della tomografia a coerenza ottica, una metodica di imaging retinico, nel rilevare una NORB clinica o subclinica²⁰⁰. I PEV hanno un aumentato valore diagnostico nella SM, con una specificità del 100% ed una sensibilità del 72%, superiore a quella dei potenziali evocati somatosensoriali, quando sono registrati con un'alta densità di elettrodi sullo scalpo²⁰¹. Inoltre, selezionando più accuratamente le caratteristiche del pattern visivo è possibile aumentare la capacità dei PEV nell'individuare neurotticopatie demielinizzanti. I PEV ottenuti in pazienti con SM clinicamente definita, usando stimoli a basso contrasto, sono risultati più frequentemente aumentati in latenza o assenti quando comparati con quelli ottenuti con stimoli ad alto contrasto²⁰². Sapendo che nella SM c'è un maggior coinvolgimento del fascio papillo-maculare, alcuni Autori hanno registrato i PEV a contrasto cromatico isoluminante in opposizione di colore sia di tipo transiente, che steady-state, sia pattern-reversal che onset-offset. Essi hanno rilevato una diminuzione d'ampiezza ed un ritardo di conduzione maggiormente registrando i PEV da opposizione cromatica rispetto ai classici PEV a contrasto di luminanza, confermando quindi un maggior coinvolgimento del sistema parvocellulare piuttosto che quello magnocellulare nei pazienti affetti da SM^{203,204}.

Ipertensione Oculare e Glaucoma

L'ipertensione oculare (IE) è una condizione benigna caratterizzata da un aumento della pressione intraoculare superiore a 21 mmHg. Quando questa si associa ad un danno delle cellule ganglionari ed ad alterazioni caratteristiche della testa del nervo ottico, si fa diagnosi di glaucoma. Anche se solo una parte dei pazienti affetti da ipertensione oculare evolve verso un glaucoma, certo è il legame tra i due disturbi. Diversi studi elettrofisiologici effettuati nei pazienti affetti da IE^{205-207,34}, così come nel modello sperimentale sull'uomo²⁰⁸ hanno documentato un coinvolgimento del sistema visivo, anche in presenza di un normale campo visivo. In uno studio retrospettivo di circa 68 occhi di pazienti affetti da IO, il tempo implicito P100 risultava ritardato nell'85.3% dei casi di IO e nel 100% dei pazienti affetti da glaucoma, mentre l'ampiezza N75-P100 risultava al di sotto dei limiti della norma nel 57.3% degli IO e nel 86.9% dei glaucomatosi¹¹¹. In un altro interessante studio prospettico sono stati monitorizzati, attraverso la registrazione dei PEV, 49 pazienti affetti da IO, rilevando che solo una piccola percentuale (7 su 24) di pazienti affetti da IO che mostravano anomalie ai PEV evolveva verso un franco glaucoma, contro nessuno dei pazienti senza anomalie²⁰⁵. Sembra che il ritardo di conduzione dei PEV vada di pari passo con una riduzione dello spessore della retina misurato all'esame di tomografia a coerenza ottica⁵⁰, dato che suggerisce l'esistenza di un legame funzionale tra strati retinici interni e variabilità della latenza P100 dei PEV nei pazienti affetti da IO. Anomalie elettrofisiologiche degli strati più interni della retina così come un aumento dell'indice di conduzione retino-corticale (RCT) e del tempo implicito P100 con una riduzione dell'ampiezza N75-P100, caratterizzano invece in maniera franca i pazienti affetti da glaucoma ad angolo aperto (POAG)^{34,206,209}. L'aumento della latenza P100 in particolar modo è correlato all'ampiezza P50-N95 dell'elettroretinogramma da pattern, che esprime la funzionalità della retina interna e delle fibre³⁴. È interessante notare come i PEV possano essere anche un'ottima metodica per monitorizzare il recupero funzionale della via visiva nel paziente glauco-

matoso dopo trattamento farmacologico^{210,211}. Come nel caso della sclerosi multipla, anche nel glaucoma attraverso l'uso di stimoli più raffinati e specifici è possibile obiettivare anomalie funzionali caratteristiche. Nuove tecniche di stimolazione, quali i PEV da scacco isolato (isolated-check VEPs, icVEPs)²¹² o la tecnologia a frequenza doppia (frequency doubling technology, FDT) applicata ai PEV steady-state²¹³, sembrano essere promettenti tools in grado di fornire un'alta specificità nell'individuare anomalie delle vie ottiche nel glaucoma. Anche i PEV evocati da stimoli in movimento^{214,215} così come quelli da stimolo in opponenza cromatica rosso-verde e blu-giallo²¹⁶⁻²¹⁹ sono risultati alterati in questi pazienti, entrambe le evidenze considerate a favore del fatto che il sistema parvocellulare è coinvolto nel glaucoma al pari di quello magnocellulare.

Compressione del Nervo Ottico e del Chiasma

Una massa intraorbitaria o un glioma che comprimono il nervo ottico possono avere come conseguenza una riduzione di ampiezza ed un ritardo di conduzione dei PEV registrati ipsilateralmente alla lesione. In molti casi però possono dare all'estremo una destrutturazione della morfologia dei PEV. Queste anomalie funzionali dei PEV possono obiettivarsi prima della comparsa di difetti del campo visivo^{220,221}. Un trauma diretto o indiretto del nervo ottico produce frequentemente un danno alla visione transitorio o permanente. In questi casi i PEV rappresentano un test affidabile di funzionalità del sistema visivo, soprattutto se il paziente è poco collaborante. Anche patologie d'interesse endocrinologico che coinvolgono l'orbita, quale per esempio l'oftalmopatia di Basedow-Graves, possono produrre un danno indiretto (compressivo) al nervo ottico ed una modificazione patologica dei PEV²²². In particolare, è stato evidenziato che le eventuali anomalie rilevate ai PEV (ritardo dei picchi N75 e P100) in pazienti affetti da oftalmopatia di Basedow-Graves correlavano con i cambiamenti nei muscoli esterni dell'occhio evidenziati alla TAC, inoltre le anomalie rilevate alle risposte elettrofisiologiche miglioravano dopo intervento di decompressione orbitaria o trattamento radiante retro orbitario^{223,224}.

Una neoplasia della sella turcica o un craniofarin-gioma possono, comprimendo sul chiasma o sul tratto ottico, produrre anomalie elettrofunkionali bilaterali, che usualmente si manifestano con una diminuzione di ampiezza ed un ritardo di comparsa delle onde dei PEV o una risposta destrutturata^{225,226}. Registrando i PEV in multicanale ed usando un pattern di stimolazione ad emicampi è possibile obiettivamente una asimmetria delle risposte elettrofunkionali²²⁷, con la più alta percentuale di anomalie dei PEV stimolando l'emicampo temporale (nell'80% dei casi), piuttosto che quello nasale (32%) od in risposta ad una stimolazione full-field (66%)²²⁸.

Patologie Retrochiasmatiche

Lesioni cerebrovascolari localizzate ad un emisfero, sia singole che multiple, possono essere del tutto silenti all'analisi dei potenziali evocati, anche in presenza di una emianopsia laterale omonima. Infatti, nonostante diversi lavori in

Letteratura provino a studiare i PEV sia con un pattern a campo intero che ad emicampi, questi sembrano non avere una specificità maggiore delle misure perimetriche nel rilevare anomalie funzionali²²⁹⁻²³³, risultando quindi non sufficientemente sensibili da poter essere utili nella pratica clinica²³³. Un evento vascolare acuto nell'emisfero destro può dare origine ad una emi-inattenzione spaziale. In uno studio recente 21 pazienti affetti da emi-inattenzione spaziale sono stati seguiti fino a 6 mesi di distanza attraverso la registrazione dei PEV, osservando che i pazienti clinicamente più coinvolti erano anche quelli con l'ampiezza più bassa dei PEV, e che questa recupera parallelamente al decrementare della severità dei sintomi²³⁴.

Estese lesioni genicolo-calcarine di natura vascolare, neoplastica, infiammatoria o demielinizzante, possono risultare in una "cecità corticale". È interessante notare che, non solo le eventuali anomalie rilevabili ai PEV non correlano con l'e-

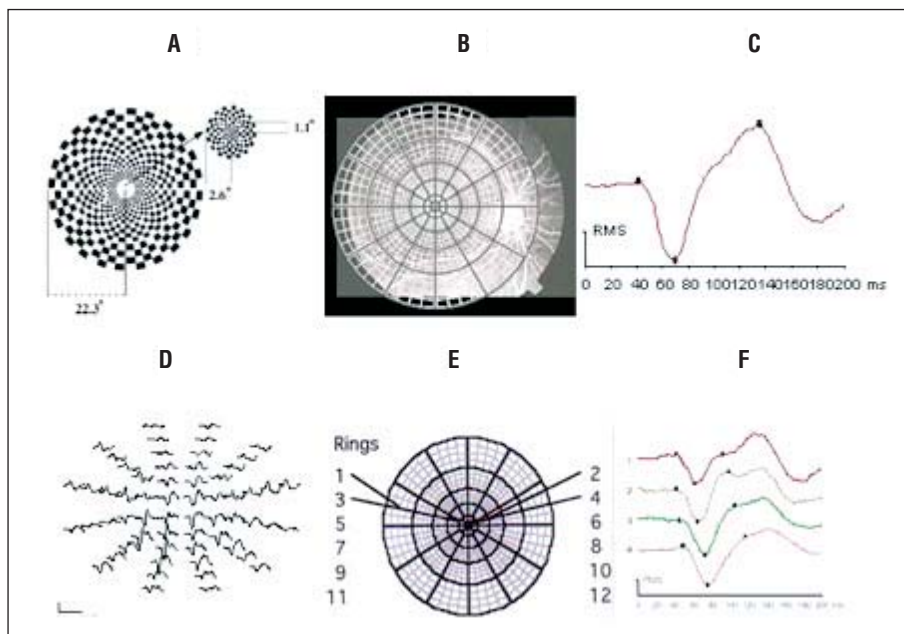


Figura 9

(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 da una singola area di stimolazione retinica. (D) Insieme delle risposte bioelettriche (kernel di secondo ordine) ottenute dalla globalità delle stimolazioni sulle aree localizzate retiniche. (E) Esempio di selezione delle aree di stimolazione in funzione dell'eccentricità dalla macula. (F) Risposte bioelettriche corticali in funzione delle aree stimulate. Si osservi come la risposta evocata da stimoli presentati dell'area maculare, in quanto veicolata da assoni a più lenta velocità di conduzione, sia più ritardata rispetto a quelle ottenute stimolando le aree retiniche più periferiche

stensione delle lesioni corticali, ma i PEV possono essere o del tutto normali o al massimo ritardati anche in presenza di lesioni molto estese²³⁵⁻²³⁷. Studi recenti mostrano come anche in soggetti affetti da una severa disabilità visiva, la corteccia calcarina si attiva durante la lettura Braille²³⁸. Queste evidenze suggeriscono che probabilmente i PEV originano anche dalle aree visive extrastriate o che quello che rimane dell'area visiva primaria è capace di riorganizzarsi per dare origine comunque al potenziale evocato.

La risposta corticale da stimolo multifocale

Come per gli ERG multifocali, utilizzando una specifica modalità di stimolazione visiva e di acquisizione del segnale bioelettrico è possibile registrare le proiezioni sulle aree corticali occipitali di risposte bioelettriche provenienti da aree localizzate della retina. Per i segnali corticali tale metodica prende il nome di PEV multifocale (mfPEV).

Registrazione di PEV multifocali

Lo stimolo visivo, è costituito da un dartboard (traducibile come "bersaglio") formato da 61 settori in cui sono presenti da 8 scacchi bianchi (luminanza 200 cd/m²) ed 8 neri (luminanza 0 cd/m²). Le dimensioni di ciascun settore varia tra gli 8 e 1.1 gradi di raggio in relazione ai campi recettivi retinici stimolati ed alla proiezione sulla corteccia occipitale di questi. Pertanto avremo settori molto più grandi in periferia (8 gradi) e molto piccoli al centro (1.1 grado) presentati su un monitor TV che sottende 44.5 gradi. 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 9A*, mentre la sua localizzazione sulla retina è riportato nella *figura 9B*.

Il segnale bioelettrico viene registrato attraverso elettrodi a coppetta fissati sullo scalpo con la seguente disposizione: elettrodo esplorante sulla linea mediana 4 cm sopra l'inion (Oz), elettrodo

referente sull'inion, la terra in posizione Fpz (7 cm sopra il nasion), filtrato (banda passante 1-200 Hz) ed amplificato (gain 20,000 dB).

Per ciascuna area stimolata si ottiene un potenziale evocato visivo, caratterizzato da dei picchi a polarità alternante negativa, positiva, negativa, definiti N1, P1 e N2. (*figura 9C*). Considerata la stimolazione di tutte le aree retiniche, si ottiene una risposta caratterizzata da 61 potenziali evocati visivi, ciascuno ottenuto in relazione all'area retinica stimolata ed alla sua proiezione corticale. La risposta PEV multifocale è riportata nella *figura 9D*.

Il PEV multifocale viene eseguito in miosi e la durata dell'esame è di 16 minuti per occhio (16 sequenze di 1 minuto ciascuna). È possibile anche effettuare stimolazioni binoculari.

Alla fine dell'acquisizione dei segnali bioelettrici, è possibile elaborare i 61 tracciati di Potenziali Evocati Visivi secondo le più svariate modalità: secondo emicampi, anelli concentrici, periferia verso area maculare, proiezione dell'emiretina superiore ed inferiore, quadranti. Esempi di tracciati ottenuti separando le aree di proiezione foveale rispetto alle aree di proiezione della periferia retinica sono riportati nella *figure 9E e 9F*.

Applicazioni cliniche

Al contrario degli ERG multifocali, i mfPEV hanno ancora poche applicazioni cliniche e, di conseguenza, pochi sono gli studi pubblicati sull'argomento.

Pazienti affetti da retinite pigmentosa

La registrazione sia dell'ERG che del PEV multifocale è utile in questa patologia allo scopo di identificare aree retiniche con conservazione della funzionalità e con relativa attivazione di aree di proiezione corticale⁹⁶. Nella porzione superiore della *figura 10* è riportato un esempio di topografia PEV multifocale in un soggetto affetto da retinite pigmentosa. È da notare come esista una congruenza tra difetto del campo visivo e risposta dei PEV multifocali: in corrispondenza delle proiezioni corticali delle aree dove è assente il difetto campimetrico si possono osservare delle risposte PEV normali, mentre in corrispondenza delle aree di presenza di difetto campime-

trico il segnale PEV non è registrabile. In questo soggetto il PEV standard era notevolmente ritardato. Questa corrispondenza tra deficit campimetrico ed anomalie dei mfPEV è ulteriormente supportata dal fatto che sia per le regioni centrali che paracentrali della retina (4 eccentricità tra 0 e 15 gradi) esiste una correlazione quantitativa tra l'ampiezza delle risposte multifocali dell'ERG e del PEV⁹².

Pazienti affetti da patologia maculare

Nelle patologie maculari il PEV multifocale può essere alterato solo nelle risposte che riflettono le aree di proiezione maculare mentre le risposte che riflettono le aree di proiezione extramaculare risultano essere normali¹⁰⁸.

Pazienti glaucomatosi

Nel caso di tale patologia, l'analisi dei PEV multifocali potrebbe dare informazioni sulle aree di

proiezione corticale funzionalmente interessate (aree di proiezione di zone scotomatose), differenziandole dalle aree funzionalmente integre. Recentemente sono riportati in Letteratura diversi lavori che hanno come obiettivo quello di comparare le modificazioni del PEV multifocale con i dati perimetrici²³⁹⁻²⁴¹. Tuttavia, in questi lavori, non vengono effettuate delle comparazioni statistiche di accuratezza tra le due metodiche ed i parametri del PEV multifocale considerati sono quelli che presentano maggiore variabilità intra-individuale e pertanto risultano meno sensibili e specifici nell'identificare un danno di natura glaucomatosa²⁴².

Nella parte inferiore della *figura 10* è riportato un esempio di PEV multifocale in soggetto glaucomatoso e la relativa perimetria computerizzata. È da notare come esista una corrispondenza tra le aree scotomatose rilevate dalla perimetria ed una riduzione di ampiezze dei segnali PEV in

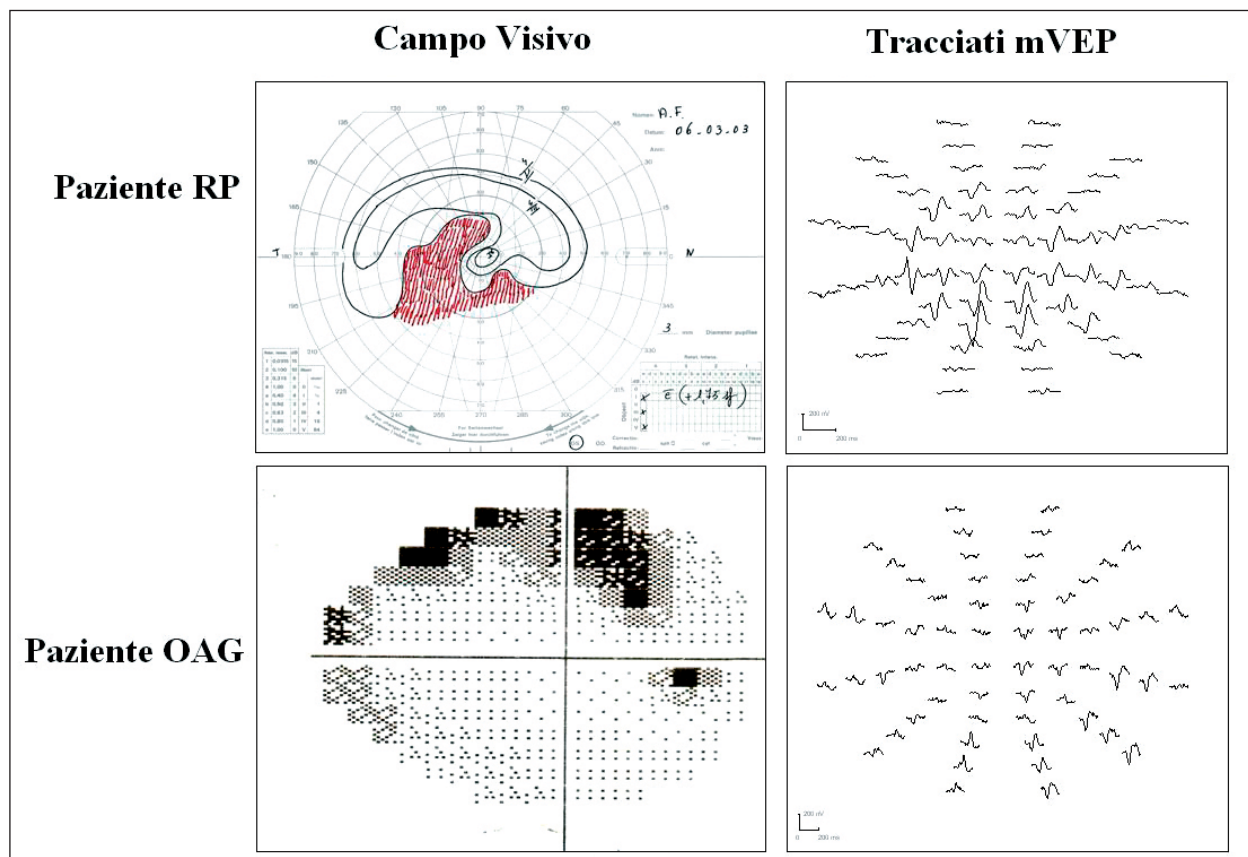


Figura 10

Esempi d'insieme delle risposte bioelettriche (kernel di secondo ordine) ottenute dalla globalità delle stimolazioni sulle aree localizzate retiniche in un paziente con retinite pigmentosa (RP) ed in un paziente glaucomatoso. Si osservi come esista una congruenza tra il difetto del campo visivo e la risposta del PEV multifocale

corrispondenza delle aree di proiezione delle zone con minore sensibilità retinica.

Registrazione simultanea dell'elettroretinogramma da pattern e dei potenziali evocati visivi

Esempio di tracciati di registrazione simultanea di PEV e PERG con la derivazione del Tempo Retinocorticale sono riportati nella *figura 11*.

Come abbiamo detto i PEV studiano il funzionamento dell'intera via visiva, dai fotorecettori alla corteccia calcarina. I PERG, invece, riflettono l'attività delle cellule ganglionari e loro fibre, cioè degli strati retinici più interni. Di conseguenza qualunque anomalia rilevata con una di queste metodiche elettrofisiologiche prese singolarmente non ci permette di suggerire se queste possano essere in relazione ad una disfunzione selettiva della retina, delle strutture post-retiniche o di entrambe. Tra le strutture post-retiniche ricordiamo il chiasma ottico, il nucleo genicolato laterale (NGL) e le radiazioni ottiche. Il NGL in particolare sembra essere coinvolto direttamente od indirettamente in numerose patologie neurooftalmologiche. A tutt'oggi però non esiste un modo non invasivo per

valutare l'attività del NGL. Ad ogni modo la registrazione simultanea del PERG e del PEV può aiutarci a distinguere un coinvolgimento maculare da quello post-retinico, fornendo un indice di conduzione nervosa post-retinica chiamato tempo retino-corticale (retino-cortical time, RCT), calcolato attraverso una differenza tra il valore delle latenze di P100 del PEV e P50 del PERG^{56,184}. Infatti, il RCT è stato usato per suggerire una disfunzione post-retinica nel glaucoma^{34,49}, supportata successivamente da studi istologici, i quali hanno mostrato che i danni glaucomatosi possono essere ascritti ad una disfunzione sia delle strutture retiniche che NGL²⁴³.

Nel modello fisiopatologico di malattia demielinizzante quale è la sclerosi multipla, la registrazione simultanea del PEV e del PERG ha permesso di evidenziare diversi quadri patologici come a) la demielinizzazione del nervo ottico (PERG normale con allungamento del RCT), b) il grave interessamento dell'assone con degenerazione retrograda del nervo ottico (PERG e PEV anormali), c) blocco totale della trasmissione del nervo ottico (PERG normale e PEV totalmente destrutturato) o, infine, d) la demielinizzazione del nervo ottico con parziale interessa-

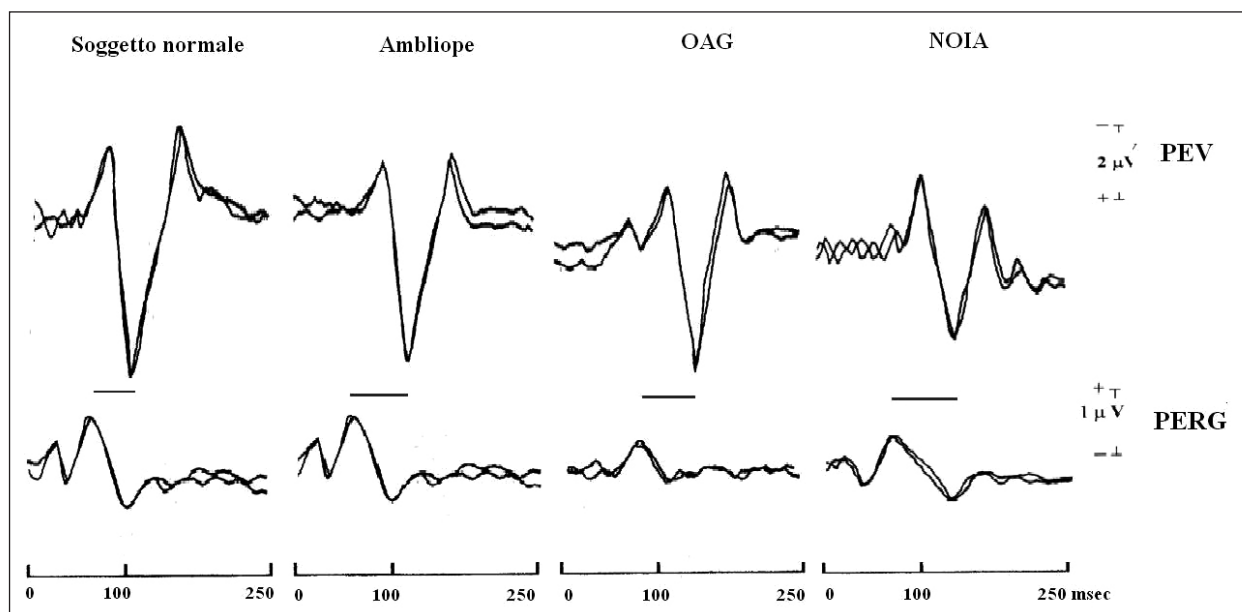


Figura 11

Esempi di tracciati di registrazione simultanea di PEV e PERG con la derivazione del Tempo Retinocorticale, differenza tra il tempo implicito P100 del PEV ed il tempo implicito P50 del PERG). Il paziente ambliope presenta un ritardo del PEV con un PERG normale ed un RCT ritardato. I pazienti affetti da glaucoma (OAG) e neurite ottica ischemica (NOIA) presentano sia una modificazione del PERG che un aumento del RCT che determina un aumento dei tempi di picco del PEV

mento dell'assone (PERG ridotto in ampiezza ed aumento del RCT)^{56,57}.

Gli studi sul diabete non sono conclusivi su quest'argomento, poiché alcuni non rilevano anomalie del RCT nei diabetici senza una franca retinopatia¹⁸⁶, mentre altri rilevano un aumento del RCT studiando pazienti affetti da diabete giovanile²⁴⁴, da diabete insulino dipendente con una durata di malattia inferiore a 6 mesi¹⁸⁷, o pazienti con una franca retinopatia²⁴⁵. Comunque, visto che non è stata rilevata alcuna correlazione tra il RCT ed i parametri clinici di malattia (durata di malattia e controllo glicemico)^{187,244} così come tra RCT e anomalie del PERG¹⁸⁷, un allungamento del RCT suggerisce che gli strati retinici più interni e le strutture post-retiniche contribuiscono indipendentemente a determinare le anomalie corticali rilevate ai PEV.

Altra patologia di interesse neuroftalmologico in cui sono state valutate la funzione retinica e la conduzione nervosa della via visiva post-retinica è la neuropatia ottica ischemica non-arteritica (NAION). La registrazione simultanea del PERG e del PEV in questi pazienti ha rilevato un ritardo di entrambe le risposte elettrofisiologiche (P50 e P100) così come un allungamento del tempo retino-corticale^{246,247}. Mentre il ritardo del RCT non risultava essere in relazione diretta con quello della componente P50 del PERG²⁴⁷, un correlazione positiva legava il RCT sia con la misurazione dell'acuità visiva che con il valore del tempo implicito P100, facendo concludere gli Autori per l'esistenza di due disfunzioni differenti, non in relazione tra loro: a) una disfunzione degli strati retinici più interni (PERG anormale); b) una anomala conduzione nervosa post-retinica (anormale PEV e RCT). La riduzione dell'acuità visiva rilevata nei pazienti affetti da NAION quindi, sembra essere in relazione con il disturbo della conduzione post-retinica ed indipendente dalla disfunzione retinica²⁴⁷.

Recentemente in un gruppo di pazienti ambliopici è stato rilevato che se da una parte i PERG non mostrano anomalie significative rispetto ai controlli sani, dall'altra parte il tempo implicito P100 dei PEV risulta aumentato significativamente alle più alte frequenze spaziali suggerendo la presenza di disfunzioni a livello post-retinico²⁴⁸.

Possibilità future

Come detto in precedenza, l'elettroretinogramma permette di studiare l'attività bioelettrica retinica sia degli strati più esterni, nella componente bastoncellare che in quella dei coni, che intermedi ed interni, della retina in toto o della regione maculare. Essendo una metodica semeiologica obiettiva, non invasiva e ripetibile nel tempo, l'elettroretinografia costituisce un ottimo strumento semeiologico per la diagnosi ed il monitoraggio di svariate patologie retiniche.

L'ERG multifocale sembra essere una promettente metodica di studio della funzionalità retinica, ma è ancora confinata più ad un ambito di ricerca patofisiologica che alla pratica clinica di routine. Questo è dovuto in parte all'elevato costo della strumentazione ed in parte anche alla durata della sessione di registrazione. Con opportune modifiche alla tecnica di stimolazione e registrazione si potrebbe permettere non solo di velocizzare l'acquisizione ma anche di migliorare la specificità del danno funzionale nella patologia. Queste nuove acquisizioni permetteranno inoltre, di estendere ulteriormente l'impiego degli mfERG al monitoraggio dell'efficacia degli interventi chirurgici e clinici.

Negli ultimi anni, lo studio della funzionalità della via visiva tramite la registrazione dei potenziali evocati non ha smesso di generare nuove acquisizioni ed ha visto estendere il suo campo di applicazione allo studio di diversi aspetti della fisiologia del sistema nervoso centrale.

Nuovo e promettente campo di applicazione è lo studio dei meccanismi del dolore tonico, come quello sperimentalmente indotto attraverso l'immersione dell'estremità di un arto in una vasta raffreddata artificialmente a meno di 3 gradi centigradi. È stato osservato, infatti, che in questa condizione sperimentale l'attività della corteccia visiva, valutata attraverso la registrazione dei PEV, decresce e successivamente recupera inducendo una mancata riduzione col tempo dell'ampiezza del PEV (mancata abitudine) (*figura 12*)²⁴⁹. Gli Autori hanno spiegato questi risultati come dovuti ad un processo fisiologico di attenzione visiva verso lo stimolo doloroso. Questi stessi meccanismi sembrano funzionare diversa-

mente in determinate condizioni di dolore accessuale ricorrente, quale è quello emicranico²⁵⁰. Altri studi sono stati portati a termine allo scopo di modulare l'attività della corteccia visiva, misurata con la registrazione dei PEV, nei soggetti sani. Tre minuti di iperventilazione forzata (40 atti respiratori al minuto), metodica nota per attivare la corteccia, sono capaci anch'essi di ridurre (inibire) l'ampiezza del PEV così come di indurre una mancata abitudine alla stimolazione ripetitiva prolungata in soggetti sani ed in pazienti affetti da emicrania senza aura (*figura 13*)²⁵¹. Altre metodiche sperimentali possono essere utilizzate non solo allo scopo di studiare la fisiologia e la patologia, ma anche di indurre cambiamenti plastici a lungo termine. Bohotin e collaboratori (2002) sono stati i primi ad indurre una modificazione dei PEV dopo sti-

molazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS), metodica capace in base alla frequenza di stimolazione di inibire ($\leq 1\text{Hz}$) od eccitare ($\geq 5\text{Hz}$) la corteccia sottostante. Una sessione di rTMS inibitoria sin regione occipitale è capace di ridurre l'ampiezza dei PEV e di indurre un deficit di abitudine in un gruppo di soggetti sani, ma di non modificare la già bassa ampiezza ed abitudine in un gruppo di emicranici con o senza aura²⁵². Una sessione di rTMS eccitatoria, invece, lascia immutata l'ampiezza e l'abitudine dei PEV nei soggetti sani, ma induce una normalizzazione di questi parametri negli emicranici²⁵². Se gli stessi soggetti vengono sottoposti a sessioni di rTMS pluri-giornaliere (una sessione al giorno per 5 giorni), è possibile indurre modificazioni della risposta corticale visiva a lungo termine nei soggetti sani, meno negli emicranici²⁵³.

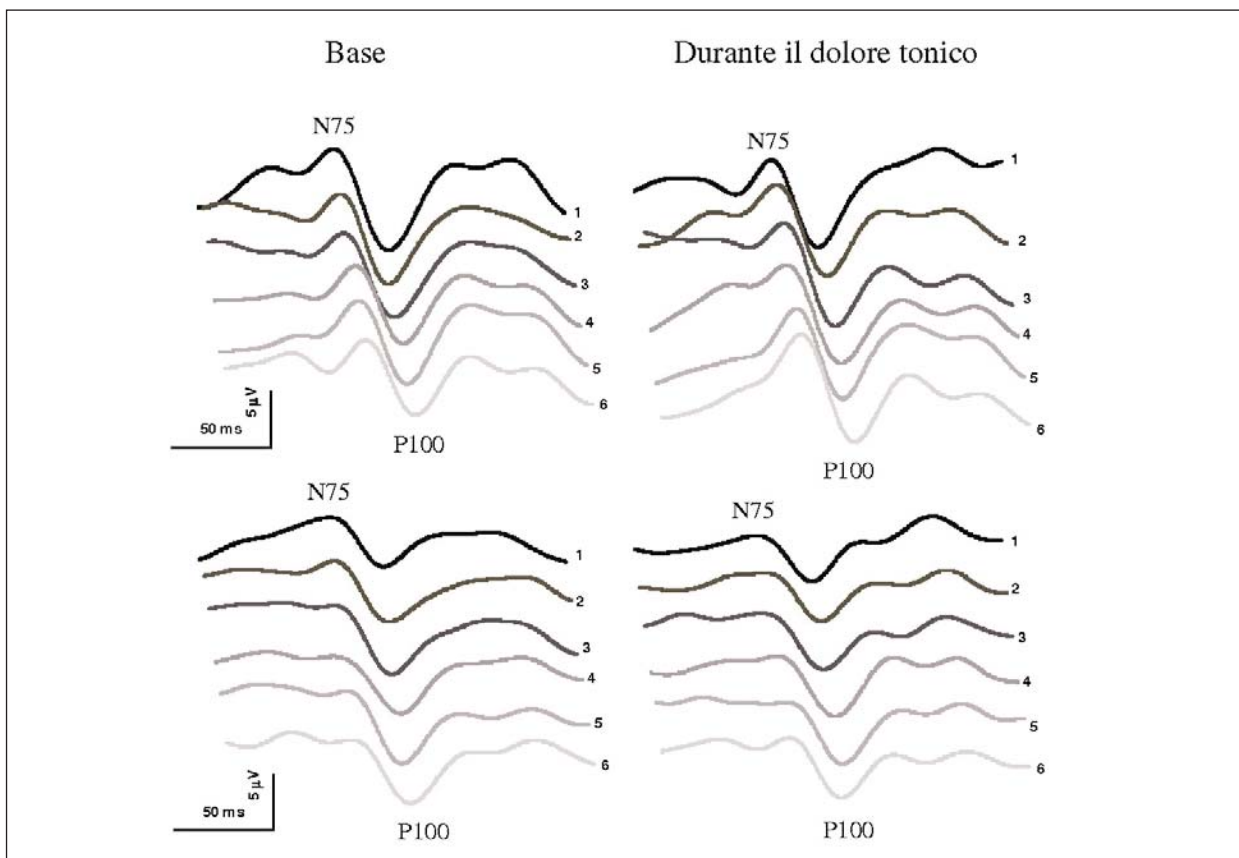


Figura 12

Esempi di tracciati PEV divisi in 6 blocchi di 100 medie registrati in sequenza continua allo scopo di studiare il fenomeno dell'abitudine. Nei soggetti sani (in alto), il dolore tonico evocato dall'immersione della mano destra in una vasca mantenuta artificialmente ad una temperatura inferiore a 3 gradi centigradi, riduce l'ampiezza del primo blocco PEV ed abolisce la normale abitudine nei blocchi successivi. Nei pazienti emicranici (in basso) studiati durante il periodo libero dal dolore, il dolore tonico sperimentale non modifica l'ampiezza del primo blocco così come lascia invariato il deficit di abitudine già presente di base (ultimo blocco PEV più ampio del primo)

Altro promettente campo di applicazione dei PEV è quello della co-registrazione durante la risonanza magnetica funzionale, permettendo di studiare da molteplici punti di vista i fenomeni di processazione dell'informazione neuro-sensoriale. Koch e collaboratori, per esempio, registrando simultaneamente la risposta di ossigenazione corticale alla spettroscopia near-infrared a quella elettroencefalografica spontanea od evocata da stimolo visivo (PEV) in soggetti sani, hanno osservato che l'ampiezza del ritmo alpha dell'EEG (8-12 Hz) è in relazione alla risposte spettroscopiche (ossigenazione) ed all'ampiezza del PEV²⁵⁴, sottolineando l'esistenza di una stretta relazione tra risposta vascolare e neuronale nella processazione delle informazioni visive. Questi ed altri studi pionieristici che fanno uso dei PEV contribuiranno notevolmente nella comprensione del sistema nervoso centrale nei prossimi anni. In conclusione, la registrazione dell'elettroreti-

nogramma (da flash e da pattern) e dei potenziali evocati visivi, costituisce tutt'oggi un assetto neurofisiologico che permette di valutare, con un'alta sensibilità e riproducibilità, la patologia retinica e del nervo ottico nell'uomo. Esse sono metodiche validate e moderne utili allo studio sia della fisiologia che della patofisiologia di tutto il percorso visivo dalla retina fino al network di aree corticali deputate alla visione.

Lavori futuri richiederanno l'utilizzo di pattern visivi e paradigmi di stimolazione più complessi allo scopo di studiare più selettivamente la funzione delle diverse vie coinvolte in parallelo nella processazione dell'informazione visiva. Gli ERG e PEV, così come le loro varianti multifocali, sono promettenti tecniche elettrofisiologiche, complementari alle moderne tecniche campimetriche e di neuroimmagini, che permetteranno sempre più lo studio della processazione dei segnali biologici evocati in modo ampio e riproducibile.

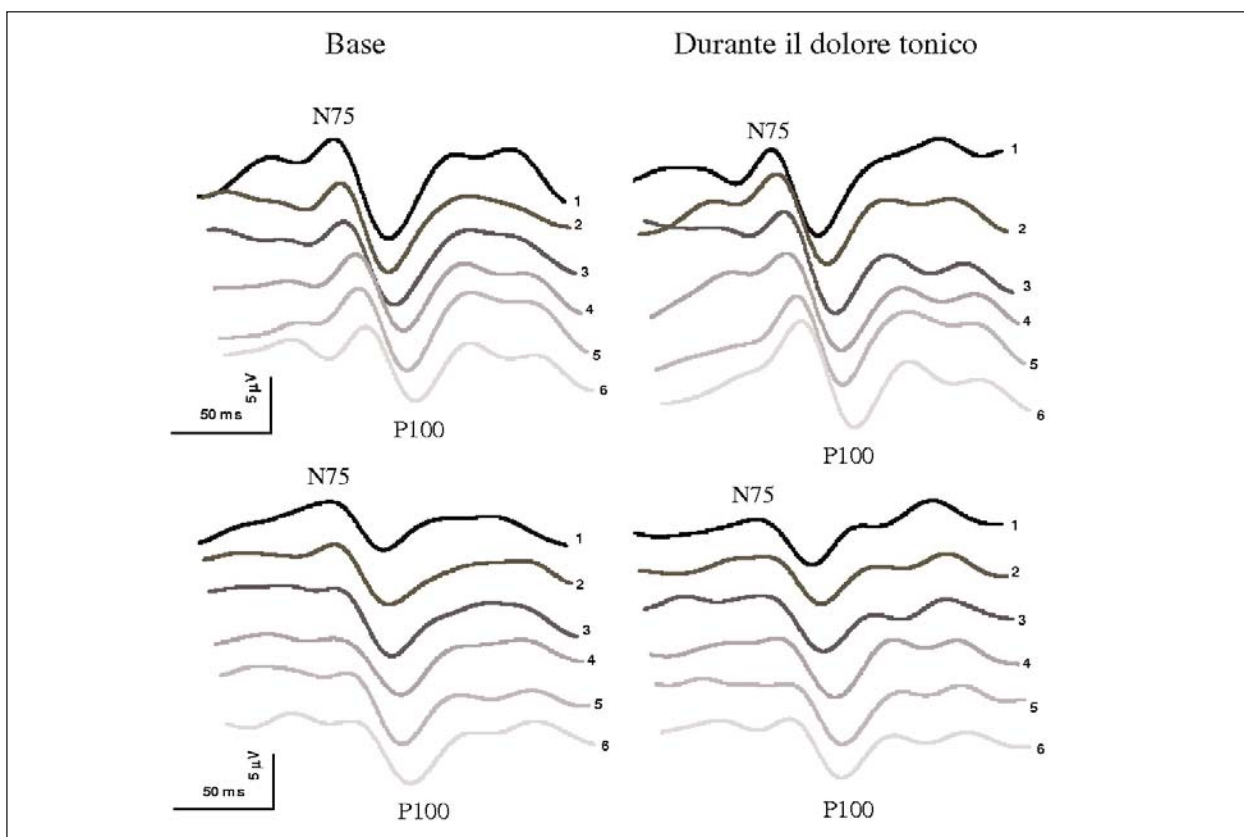


Figura 13

Esempi di tracciati PEV divisi in 6 blocchi di 100 medie registrati in sequenza continua allo scopo di studiare il fenomeno dell'abituazione. Nei soggetti sani (in alto) 3 minuti di iperventilazione riducono l'ampiezza del PEV nel blocco 1 ed aboliscono la normale abituazione. Nei pazienti emicranici (in basso), l'iperventilazione riduce ulteriormente la già bassa ampiezza del blocco 1 e peggiora il deficit di abituazione (ultimo blocco PEV più ampio del primo)

BIBLIOGRAFIA

1. ARMINGTON J. C. ed. The electroretinogram. New York: Academic Pr. 1974. 478.
2. HOLMGREN F. Metod att objektiviera effekten av ljusintyck på retina. Upsala lakaref. Forhandl. 1865, 1: 177-191.
3. EINTHOVEN W, JOLLY W. The form and magnitude of the electrical response of the eye to stimulation by light at various intensities. *Quarterly Journal of Experimental Physiology*. 1908, 1: 373-416.
4. GRANIT R. The components of the retinal action potential in mammals and their relation to the discharge in the optic nerve. *J Physiol*. 1933, 77(3): 207-239.
5. FABER D, FABER DS. ed Analysis of the slow transretinal potentials in response to light. 1969. 606.
6. MILLER RF, DOWLING JE. Intracellular responses of the Müller (glial) cells of mudpuppy retina: their relation to b-wave of the electroretinogram. *J Neurophysiol*, 1970, 33(3): 323-341.
7. NEWMAN EA, ODETTE LL. Model of electroretinogram b-wave generation: a test of the K⁺ hypothesis. *J Neurophysiol*. 1984, 51(1): 164-182.
8. XU X, KARWOSKI CJ. Current source density analysis of retinal field potentials. II. Pharmacological analysis of the b-wave and M-wave. *J Neurophysiol*. 1994, 72(1): 96-105.
9. XU X, KARWOSKI C. Current source density analysis of the electroretinographic d wave of frog retina. *J Neurophysiol*. 1995, 73(6): 2459-2469.
10. ARDEN G, BROWN K. Some properties of components of the cat electroretinogram revealed by local recording under oil. *J Physiol*. 1965, 176: 429-461.
11. BROWN K T. The electroretinogram: its components and their origins. *Vision Res*, 1968, 8(6): 633-677.
12. KAROWSKI CJ, PROENZA LM. Relationship between Müller cell responses, a local transretinal potential, and potassium flux. *J Neurophysiol*. 1977, 40(2): 244-259.
13. RIPPS H, WITKOVSKY P. Neuron-glia interaction in the brain and retina. In: Osborne NN., Chader GJ. ed Progress in Retinal Research. *Pergamon Pr*. 1985. 181-219.
14. HARE W, TON H. Effects of APB, PDA, and TTX on ERG responses recorded using both multifocal and conventional methods in monkey. Effects of APB, PDA, and TTX on monkey ERG responses. *Doc Ophthalmol*. 2002, 105(2):189-222.
15. MAFFEI L, FIORENTINI A. Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve. *Science*. 1981, 211(4485):953-955.
16. MAFFEI L. Electroretinographic and visual cortical potentials in response to alternating gratings. *Ann N Y Acad Sci*. 1982, 388:1-10.
17. MAFFEI L, FIORENTINI A. Electroretinographic responses to alternating gratings in the cat. *Exp Brain Res*. 1982, 48(3):327-334.
18. NEWMAN E, FRISHMAN L. The b-wave. In: Heckenlively J, Arden G. ed Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision. *Mosby Year book*. 1991
19. WEN R, OAKLEY B. K(+)-evoked Müller cell depolarization generates b-wave of electroretinogram in toad retina. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, 87(6):2117-2121.
20. STEINBERG RH, OAKLEY B, NIEMEYER G. Light-evoked changes in [K⁺]_o in retina of intact cat eye. *J Neurophysiol*, 1980, 44(5): 897-921.
21. CORDELLA M., FRANCHI A. ed. Elettrodiagnosi dell'apparato visivo. Ghedini, 1983.
22. SIEVING PA, MURAYAMA K, NAARENDORP F. Push-pull model of the primate photopic electroretinogram: a role for hyperpolarizing neurons in shaping the b-wave. *Vis Neurosci*. 1994, 11(3): 519-532.
23. SPEROS P, PRICE J. Oscillatory potentials. History, techniques and potential use in the evaluation of disturbances of retinal circulation. *Surv Ophthalmol*. 1981, 25(4): 237-252.
24. WACHTMEISTER L. Oscillatory potential recording. In: Heckenlively J., Arden G. ed. Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision. *Mosby Year book*. 1991. 125-128.
25. STEINBERG R, LINSSENMEIR R, GRIFF E. Retinal pigment epithelial cell contributions to the electroretinogram and electrooculogram. In: Osborne N., Chader G. ed. Progress in Retinal Research. *Pergamon Pr*. 1985. 33-66.
26. NIEMEYER G. Components of the Electroretinogram: physiological and clinical aspects. In: Cordella M., Ponte F. ed. Attualità in tema di elettrofisiologia della visione. Roma: I.N.C. 1994. 8-19.
27. PONTE F, ANASTASI M. I potenziali oscillatori dell'ERG. In: Cordella M., Ponte F. ed. Attualità in tema di elettrofisiologia della visione. Roma: I.N.C.. 1994. 8-19.
28. SHERMAN J. Simultaneous pattern-reversal electroretinograms and visual evoked potentials in diseases of the macula and optic nerve. *Ann N Y Acad Sci*. 1982, 388: 214-226.
29. SHERMAN J, RICHARDSON V. What is the origin of the pattern reversal electroretinogram in humans? *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983, supp 22: 138.
30. BOBAK P, BODIS-WOLLNER I, HARNOIS C, ET AL. Pattern electroretinograms and visual-evoked potentials in glaucoma and multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol*. 1983, 96(1): 72-83.
31. MARX MS, BODIS-WOLLNER I, LUSTGARTEN JS, ET AL. Electrophysiological evidence that early glaucoma affects foveal vision. *Doc Ophthalmol*. 1987, 67(3):281-301.
32. O'DONAGHUE E, ARDEN GB, O'SULLIVAN F, ET AL. The pattern electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 1992, 76(7): 387-394.
33. PFEIFFER N, TILLMON B, BACH M. Predictive value of the pattern electroretinogram in high-risk ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1993, 34(5):1710-1715.
34. PARISI V. Neural conduction in the visual pathways in ocu-

- lar hypertension and glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1997, 235(3): 136-142.
35. GRAHAM SL, WONG V A, DRANCE SM, ET AL. Pattern electroretinograms from hemifields in normal subjects and patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994, 35(9): 3347-3356.
 36. HOOD DC, XU L, THIENPRASIDDHI P, ET AL. The pattern electroretinogram in glaucoma patients with confirmed visual field deficits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005, 46(7): 2411-2418.
 37. AMBROSIO G, ARIENZO G, AURILIA P, ET AL. Pattern electroretinograms in ocular hypertension. *Doc Ophthalmol*. 1988, 69(2): 161-165.
 38. VENTURA LM, PORCIATTI V, ISHIDA K, ET AL. Pattern electroretinogram abnormality and glaucoma. *Ophthalmology*. 2005, 112(1): 10-19.
 39. BACH M, SPEIDEL-FIAUX A. Pattern electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension. *Doc Ophthalmol*. 1989, 73(2): 173-181.
 40. BACH M. Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2001, 11 Suppl 2: S41-S49.
 41. GARWAY-HEATH DF, HOLDER GE, FITZKE FW, ET AL. Relationship between electrophysiological, psychophysical, and anatomical measurements in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002, 43(7): 2213-2220.
 42. 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(7): 1350-1361.
 43. STROUX A, KORTH M, JÜNEMANN 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(7): 2879-2884.
 44. SALGARELLO T, COLOTTO A, FALSINI B, ET AL. Correlation of pattern electroretinogram with optic disc cup shape in ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999, 40(9): 1989-1997.
 45. WATANABE I, IJIMA H, TSUKAHARA S. The pattern electroretinogram in glaucoma: an evaluation by relative amplitude from the Bjerrum area. *Br J Ophthalmol*. 1989, 73(2): 131-135.
 46. WANGER P, PERSSON HE. Pattern-reversal electroretinograms in unilateral glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1983, 24(6): 749-753.
 47. PORCIATTI V, FALSINI B, BRUNORI S, ET AL. Pattern electroretinogram as a function of spatial frequency in ocular hypertension and early glaucoma. *Doc Ophthalmol*. 1987, 65(3): 349-355.
 48. PARISI V, PERNINI C, GUINETTI C, ET AL. Electrophysiological assessment of visual pathways in glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 1997, 7(3): 229-235.
 49. PARISI V. Impaired visual function in glaucoma. *Clin Neurophysiol*. 2001, 112(2): 351-358.
 50. PARISI V, MANNI G, GANDOLFI SA, ET AL. Visual function correlates with nerve fiber layer thickness in eyes affected by ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999, 40(8): 1828-1833.
 51. PARISI V, MANNI G, COLACINO G, ET AL. Cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma. *Ophthalmology*. 1999, 106(6): 1126-1134.
 52. PARISI V, MANNI G, CENTOFANTI M, ET AL. Correlation between optical coherence tomography, pattern electroretinogram, and visual evoked potentials in open-angle glaucoma patients. *Ophthalmology*. 2001, 108(5): 905-912.
 53. LAMBIASE A, ALOE L, CENTOFANTI M, ET AL. Experimental and clinical evidence of neuroprotection by nerve growth factor eye drops: Implications for glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2009,
 54. KAUFMAN D, CELESIA G, MADISON W. Pattern ERG and retino-cortical time: a new method for the diagnosis of optic nerve and macular disease. *Neurology*. 1983, 33(suppl 2): 184-192.
 55. PARISI V, UCCIOLI L, MONTICONE G, ET AL. Electrophysiological assessment of visual function in IDDM patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997, 104(2): 171-179.
 56. KAUFMAN D, CELESIA GG. Simultaneous recording of pattern electroretinogram and visual evoked responses in neuro-ophthalmologic disorders. *Neurology*. 1985, 35(5): 644-651.
 57. PARISI V, PIERELLI F, RESTUCCIA R, ET AL. Impaired VEP after photostress response in multiple sclerosis patients previously affected by optic neuritis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998, 108(1): 73-79.
 58. BODIS-WOLLNER I, MARX MS, MITRA S, ET AL. Visual dysfunction in Parkinson's disease. Loss in spatiotemporal contrast sensitivity. *Brain*. 1987, 110 (Pt 6): 1675-1698.
 59. ASHER J. The electroretinogram of the blind spot. *J Physiol*. 1951, 20: 112-140.
 60. BRINDLEY GS, WESTHEIMER G. The spatial properties of the human electroretinogram. *J Physiol*. 1965, 179(3): 518-537.
 61. JONES R, KING-SMITH P, LOFFING D, ET AL. Stray light contributions to the focal electroretinogram (ERG). *Clin Vis Sci*. 1986, 179(1): 153-160.
 62. BIERSDORF W R, DILLER D A. Local electroretinogram in macular degeneration. *Am J Ophthalmol*, 1969, 68(2): 296-303.
 63. BIERSDORF WR. The clinical utility of the foveal electroretinogram: a review. *Doc Ophthalmol*. 1989, 73(4): 313-325.
 64. SEIPLE WH, SIEGEL I M, CARR RE, ET AL. Objective assessment of temporal modulation transfer functions using the focal ERG. *Am J Optom Physiol Opt*. 1986, 63(1): 1-6.
 65. SUTTER EE, TRAN D. The field topography of ERG components in man--I. The photopic luminance response. *Vision Res*. 1992, 32(3): 433-446.
 66. SANDBERG MA, ARIEL M. A hand-held, two-channel stimulator-ophthalmoscope. *Arch Ophthalmol*. 1977, 95(10): 1881-1882.

67. FADDA A, FALSINI B, NERONI M, ET AL. Development of personal computer software for a visual electrophysiology laboratory. *Comput Methods Programs Biomed.* 1989, 28(1): 45-50.
68. NELSON JI, SEIPLE WH, KUPERSMITH MJ, ET AL. Lock-in techniques for the swept stimulus evoked potential. *J Clin Neurophysiol.* 1984, 1(4): 409-436.
69. BUSH RA, SIEVING PA. Inner retinal contributions to the primate photopic fast flicker electroretinogram. *J Opt Soc Am A Opt Image Sci Vis.* 1996, 13(3): 557-565.
70. PORCIATTI V, MORETTI G, CIAVARELLA P, ET AL. The second harmonic of the electroretinogram to sinusoidal flicker: spatiotemporal properties and clinical application. *Doc Ophthalmol.* 1993, 84(1): 39-46.
71. BAKER CL, HESS RF. Linear and nonlinear components of human electroretinogram. *J Neurophysiol.* 1984, 51(5): 952-967.
72. PORCIATTI V, FALSINI B, FADDA A, ET AL. Steady-state analysis of the focal ERG to pattern and flicker: relationship between ERG components and retinal pathology. *Clin Vision Sci.* 1989, 4: 323-332.
73. SEIPLE W, HOLOPIGIAN K. Nonlinearities in the focal electroretinogram. *Clin Vision Sci.* 1991, 6: 413-421.
74. BIRCH DG, FISH GE. Focal cone electroretinograms: aging and macular disease. *Doc Ophthalmol.* 1988, 69(3): 211-220.
75. BAGOLINI B, PORCIATTI V, FALSINI B, ET AL. Macular electroretinogram as a function of age of subjects. *Doc Ophthalmol.* 1988, 70(1): 37-43.
76. SANDBERG MA, JACOBSON SG, BERSON E L. Foveal cone electroretinograms in retinitis pigmentosa and juvenile macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 1979, 88(4): 702-707.
77. BAGOLINI B, PORCIATTI V, FALSINI B, ET AL. Simultaneous foveal and parafoveal electroretinograms in hereditary degeneration of the central retina. *Doc Ophthalmol.* 1989, 71(4): 435-443.
78. SEIPLE WH, SIEGEL IM, CARR RE, ET AL. Evaluating macular function using the focal ERG. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1986, 27(7): 1123-1130.
79. KRETSCHMANN U, SEELIGER MW, RUETHER K, ET AL. Multifocal electroretinography in patients with Stargardt's macular dystrophy. *Br J Ophthalmol.* 1998, 82(3): 267-275.
80. SEELIGER M, KRETSCHMANN U, APFELSTEDT-SYLLA E, ET AL. Multifocal electroretinography in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol.* 1998, 125(2): 214-226.
81. BIERSDORF W R. Temporal factors in the foveal ERG. *Curr Eye Res.* 1981, 1(12): 717-722.
82. MIYAKE Y, SHIROYAMA N, OTA I, ET AL. Local macular electroretinographic responses in idiopathic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1988, 106(5): 546-550.
83. PARISI V, FALSINI B. Electrophysiological evaluation of the macular cone system: focal electroretinography and visual evoked potentials after photostress. *Semin Ophthalmol.* 1998, 13(4): 178-188.
84. FALSINI B, MINNELLA A, BUZZONETTI L, ET AL. Macular electroretinograms to flicker and pattern stimulation in lamellar macular holes. *Doc Ophthalmol.* 1992, 79(2): 99-108.
85. FALSINI B, COLOTTO A, PORCIATTI V, ET AL. Macular flicker- and pattern ERGs are differently affected in ocular hypertension. *Clin Vision Sci.* 1991, 6: 423-429.
86. HOLOPIGIAN K, SEIPLE W, GREENSTEIN V. Electrophysiological evidence for outer retinal deficits in primary open angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993, 34(suppl): 1269.
87. VAEGAN, BUCKLAND L. The spatial distribution of ERG losses across the posterior pole of glaucomatous eyes in multifocal recordings. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1996, 24(2 Suppl): 28-31.
88. FALSINI B, BARDOCCI A, PORCIATTI V, ET AL. Macular dysfunction in multiple sclerosis revealed by steady-state flicker and pattern ERGs. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1992, 82(1): 53-59.
89. GHIRLANDA G, DI LEO MA, CAPUTO S, ET AL. Detection of inner retina dysfunction by steady-state focal electroretinogram pattern and flicker in early IDDM. *Diabetes.* 1991, 40(9): 1122-1127.
90. VARANO M, PARISI V, TEDESCHI M, ET AL. Macular function after PDT in myopic maculopathy: psychophysical and electrophysiological evaluation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005, 46(4): 1453-1462.
91. PARISI V, PERILLO L, TEDESCHI M, ET AL. Macular function in eyes with early age-related macular degeneration with or without contralateral late age-related macular degeneration. *Retina.* 2007, 27(7): 879-890.
92. PARISI V, ZICCARDI L, STIFANO G, ET AL. Impact of regional retinal responses on cortical visually evoked responses: multifocal ERGs and VEPs in the retinitis pigmentosa model. *Clin Neurophysiol.* 2010, 121(3): 380-385.
93. CHAN H, BROWN B. Investigation of retinitis pigmentosa using the multifocal electroretinogram. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1998, 18(4): 335-350.
94. HOLOPIGIAN K, SEIPLE W, GREENSTEIN V, ET AL. Local cone and rod system function in patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001, 42(3): 779-788.
95. SCHOLL H, KREMERS J. L- and M-cone driven large-field and multifocal electroretinograms in sector retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol.* 2003, 106(2): 171-181.
96. GRÄNSE L, PONJAVIC V, ANDRÉASSON S. Full-field ERG, multifocal ERG and multifocal VEP in patients with retinitis pigmentosa and residual central visual fields. *Acta Ophthalmol Scand.* 2004, 82(6): 701-706.
97. GERTH C, WRIGHT T, HÉON E, ET AL. Assessment of central retinal function in patients with advanced retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007, 48(3): 1312-1318.
98. JANÁKY M, PÁLFFY A, DEÁK A, ET AL. Multifocal ERG reveals several patterns of cone degeneration in retinitis pigmentosa with concentric narrowing of the visual field. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007, 48(1): 383-389.
99. NAGY D, SCHÖNFISCH B, ZRENNER E, ET AL. Long-term follow-up of retinitis pigmentosa patients with multifocal electroretinography. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008, 49(10): 4664-4671.

100. SCHATZ P, PONJAVIC V, ANDRÉASSON S, ET AL. Clinical phenotype in a Swedish family with a mutation in the IMPDH1 gene. *Ophthalmic Genet.* 2005, 26(3): 119-124.
101. HUGOSSON T, FRIEDMAN J, PONJAVIC V, ET AL. Phenotype associated with mutation in the recently identified autosomal dominant retinitis pigmentosa KLHL7 gene. *Arch Ophthalmol.* 2010, 128(6): 772-778.
102. PARISI V, TEDESCHI M, GALLINARO G, ET AL. Carotenoids and antioxidants in age-related maculopathy italian study: multifocal electroretinogram modifications after 1 year. *Ophthalmology.* 2008, 115(2): 324-333.e2.
103. HEINEMANN-VERNALEKEN B, PALMOWSKI A, ALLGAYER R, ET AL. Comparison of different high resolution multifocal electroretinogram recordings in patients with age-related maculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2001, 239(8): 556-561.
104. AGGIO F, FARAH M, MEIRELLES R, ET AL. STRATUSOCT and multifocal ERG in unilateral acute idiopathic maculopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006, 244(4): 510-516.
105. DAY A, ROTSO S, T, HOLDER G, ET AL. Electrodiagnostic and two-wavelength fundus autofluorescence imaging investigations in acute idiopathic maculopathy. *Doc Ophthalmol.* 2010, 121(2): 155-160.
106. SO S, HEDGES T, SCHUMAN J, ET AL. Evaluation of hydroxychloroquine retinopathy with multifocal electroretinography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2003, 34(3): 251-258.
107. SALU P, UVJLS A, VAN D, ET AL. Normalization of generalized retinal function and progression of maculopathy after cessation of therapy in a case of severe hydroxychloroquine retinopathy with 19 years follow-up. *Doc Ophthalmol.* 2010, 120(3): 251-264.
108. WILDBERGER H, NIEMEYER G, JUNGHARDT A. Multifocal electroretinogram (mfERG) in a family with occult macular dystrophy (OMD). *Klin Monbl Augenheilkd.* 2003, 220(3): 111-115.
109. AHN J, SEO J, CHUNG H, ET AL. Anatomical and functional characteristics in atrophic maculopathy associated with spinocerebellar ataxia type 7. *Am J Ophthalmol.*, 2005, 139(5): 923-925.
110. YZER S, FISHMAN G, RACINE J, ET AL. CRB1 heterozygotes with regional retinal dysfunction: implications for genetic testing of leber congenital amaurosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006, 47(9): 3736-3744.
111. PARISI V, MIGLIOR S, MANNI G, ET AL. Clinical ability of pattern electroretinograms and visual evoked potentials in detecting visual dysfunction in ocular hypertension and glaucoma. *Ophthalmology.* 2006, 113(2): 216-228.
112. HARE W, TON H, WOLDEMUSSE E, ET AL. Electrophysiological and histological measures of retinal injury in chronic ocular hypertensive monkeys. *Eur J Ophthalmol.* 1999, : S30-S33.
113. FRISHMAN L, SASZIK S, HARWERTH R, ET AL. Effects of experimental glaucoma in macaques on the multifocal ERG. Multifocal ERG in laser-induced glaucoma. *Doc Ophthalmol.* 2000, 100(2-3): 231-251.
114. HARE W, TON H, RUIZ G, ET AL. Characterization of retinal injury using ERG measures obtained with both conventional and multifocal methods in chronic ocular hypertensive primates. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001, 42(1): 127-136.
115. HARE W, WOLDEMUSSE E, LAI R, ET AL. Efficacy and safety of memantine treatment for reduction of changes associated with experimental glaucoma in monkey, I: Functional measures. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004, 45(8): 2625-2639.
116. RANGASWAMY N, ZHOU W, HARWERTH R, ET AL. Effect of experimental glaucoma in primates on oscillatory potentials of the slow-sequence mfERG. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006, 47(2): 753-767.
117. CHAN H, BROWN B. Multifocal ERG changes in glaucoma. *Ophthalmic Physiol Opt.* 1999, 19(4): 306-316.
118. HOOD D, GREENSTEIN V, HOLOPIGIAN K, ET AL. An attempt to detect glaucomatous damage to the inner retina with the multifocal ERG. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000, 41(6): 1570-1579.
119. HASEGAWA S, TAKAGI M, USUI T, ET AL. Waveform changes of the first-order multifocal electroretinogram in patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2000, 41(6): 1597-1603.
120. PALMOWSKI A, ALLGAYER R, HEINEMANN-VERNALEKEN B. The multifocal ERG in open angle glaucoma--a comparison of high and low contrast recordings in high- and low-tension open angle glaucoma. *Doc Ophthalmol.* 2000, 101(1): 35-49.
121. CHAN H. Detection of glaucomatous damage using multifocal ERG. *Clin Exp Optom.* 2005, 88(6): 410-414.
122. PALMOWSKI-WOLFE A, ALLGAYER R, VERNALEKEN B, ET AL. Slow-stimulated multifocal ERG in high- and normal-tension glaucoma. *Doc Ophthalmol.* 2006, 112(3): 157-168.
123. PALMOWSKI A, RUPRECHT K. Follow up in open angle glaucoma. A comparison of static perimetry and the fast stimulation mfERG. Multifocal ERG follow up in open angle glaucoma. *Doc Ophthalmol.* 2004, 108(1): 55-60.
124. CHAN H, BROWN B. Pilot study of the multifocal electroretinogram in ocular hypertension. *Br J Ophthalmol.* 2000, 84(10): 1147-1153.
125. HOLDER GE, CELESIA GG, MIYAKE Y, ET AL. International Federation of Clinical Neurophysiology: recommendations for visual system testing. *Clin Neurophysiol.* 2010, 121(9): 1393-1409.
126. ODOM JV, BACH M, BARBER C, ET AL. Visual evoked potentials standard (2004). *Doc Ophthalmol.* 2004, 108(2): 115-123.
127. PARKER D M, SALZEN E A, LISHMAN J R. Visual-evoked responses elicited by the onset and offset of sinusoidal gratings: latency, waveform, and topographic characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1982, 22(5): 675-680.
128. FINGER S. ed. Origins of neuroscience. *Oxford University Press.* 2001. 480.
129. HECKENLIVELY JR, ARDEN GB. ed. Principles and practice of clinical electrophysiology of vision. *The MIT Press.* 2006. 977.
130. CLARK W, BROWN R, GOLDSTEIN M, ET AL. The average respon-

- se computer (ARC): a digital device for computing averages and amplitude and time histograms of electrophysiological response. *Ire Trans Biomed Electron.* 1961, 46-51.
131. KOOL KA, BAGCHI BK. Visual evoked responses in man: normative data. *Ann N Y Acad Sci.* 1964, 112: 254-269.
 132. TALBOT S, MARSHALL W. Physiological studies on neural mechanisms of visual localization and discrimination. *Am J Ophthalmol.* 1941, 24: 1255-1263.
 133. THOMPSON JM, WOOLSEY CN, TALBOT SA. Visual areas I and II of cerebral cortex of rabbit. *J Neurophysiol.* 1950, 13(4): 277-288.
 134. DANIEL PM, WHITTERIDGE D. The representation of the visual field on the cerebral cortex in monkeys. *J Physiol.* 1961, 159: 203-221.
 135. HARTLINE H. The response of single optic nerve fibers of the vertebrate eye to the illumination of the retina. *Amer J Physiol.* 1938, 121: 400-415.
 136. KUFFLER SW. Discharge patterns and functional organization of mammalian retina. *J Neurophysiol.* 1953, 16(1): 37-68.
 137. MOUNTCASTLE VB. Modality and topographic properties of single neurons of cat's somatic sensory cortex. *J Neurophysiol.* 1957, 20(4): 408-434.
 138. POWELL TP, MOUNTCASTLE VB. Some aspects of the functional organization of the cortex of the postcentral gyrus of the monkey: a correlation of findings obtained in a single unit analysis with cytoarchitecture. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital.* 1959, 105: 133-162.
 139. HUBEL DH, WIESEL TN. Receptive fields of single neurones in the cat's striate cortex. *J Physiol.* 1959, 148: 574-591.
 140. HUBEL DH, WIESEL TN. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol.* 1962, 160: 106-154.
 141. HUBEL DH, WIESEL TN. Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J Physiol.* 1968, 195(1): 215-243.
 142. HUBEL DH, WIESEL TN. Sequence regularity and geometry of orientation columns in the monkey striate cortex. *J Comp Neurol.* 1974, 158(3): 267-293.
 143. HUBEL DH, WIESEL TN, STRYKER MP. Orientation columns in macaque monkey visual cortex demonstrated by the 2-deoxyglucose autoradiographic technique. *Nature.* 1977, 269(5626): 328-330.
 144. HUBEL DH, WIESEL TN. ed. Brain and visual perception: the story of a 25-year collaboration. *Press, Oxford University.* 2005. 729.
 145. DOWLING JE DM. The vertebrate retina. In: Brookhart J. M., Mountcastle V. B. ed. *Handbook of Physiology, The Nervous System III, Part I.* Bethesda, Md: *American Physiological Society.* 1986. 317-339.
 146. PERRY VH, OEHLER R, COWEY A. Retinal ganglion cells that project to the dorsal lateral geniculate nucleus in the macaque monkey. *Neuroscience.* 1984, 12(4): 1101-1123.
 147. LEE BB, SILVEIRA LC, YAMADA E, ET AL. Parallel pathways in the retina of Old and New World primates. *Rev Bras Biol.* 1996, 56 Su 1 Pt 2: 323-338.
 148. SOLOMON SG. Striate cortex in dichromatic and trichromatic marmosets: neurochemical compartmentalization and geniculate input. *J Comp Neurol.* 2002, 450(4): 366-381.
 149. WÄSSLE H. Parallel processing in the mammalian retina. *Nat Rev Neurosci.* 2004, 5(10): 747-757.
 150. KAPLAN E, LEE BB, SHAPLEY RM. Chapter 7 New views of primate retinal function. In: Osborne N. N., Chader G. J. ed. *Progress in Retinal Research.* Oxford: *Pergamon Press.* 1990. 273-336.
 151. SCHILLER PH. Parallel information processing channels created in the retina. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010, 107(40): 17087-17094.
 152. DERRINGTON AM, KRAUSKOPF J, LENNIE P. Chromatic mechanisms in lateral geniculate nucleus of macaque. *J Physiol.* 1984, 357: 241-265.
 153. CREUTZFELDT O, LEE BB, VALBERG A. Colour and brightness signals of parvocellular lateral geniculate neurons. *Exp Brain Res.* 1986, 63(1): 21-34.
 154. TAILBY C, SOLOMON SG, DHURV NT, ET AL. A new code for contrast in the primate visual pathway. *J Neurosci.* 2007, 27(14): 3904-3909.
 155. TOOTELL RB, MENDOLA JD, HADJIKHANI NK, ET AL. Functional analysis of V3A and related areas in human visual cortex. *J Neurosci.* 1997, 17(18): 7060-7078.
 156. TOOTELL RB, REPPAS JB, KWONG KK, ET AL. Functional analysis of human MT and related visual cortical areas using magnetic resonance imaging. *J Neurosci.* 1995, 15(4): 3215-3230.
 157. HOWARD RJ, BRAMMER M, WRIGHT I, ET AL. A direct demonstration of functional specialization within motion-related visual and auditory cortex of the human brain. *Curr Biol.* 1996, 6(8): 1015-1019.
 158. Sunaert S, Van Hecke P, Marchal G, ET AL. Motion-responsive regions of the human brain. *Exp Brain Res.* 1999, 127(4): 355-370.
 159. ORBAN GA, CLAEYS K, NELISSEN K, ET AL. Mapping the parietal cortex of human and non-human primates. *Neuropsychologia.* 2006, 44(13): 2647-2667.
 160. YOUNG MP. Objective analysis of the topological organization of the primate cortical visual system. *Nature.* 1992, 358(6382): 152-155.
 161. ZEKI S. Colour coding in the cerebral cortex: The reaction of cells in monkey visual cortex to wavelengths and colours. *Neuroscience.* 1983, 9(4): 741-765.
 162. BROUWER GJ, VAN EE R, SCHWARZBACH J. Activation in visual cortex correlates with the awareness of stereoscopic depth. *J Neurosci.* 2005, 25(45): 10403-10413.
 163. FELLEMAN DJ, VAN ESSEN DC. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex.* 1991, 1(1): 1-47.
 164. DEYOE EA, FELLEMAN DJ, VAN ESSEN DC, ET AL. Multiple processing streams in occipitotemporal visual cortex. *Nature.* 1994, 371(6493): 151-154.

165. DEYOE EA, CARMAN GJ, BANDETTINI P, ET AL. Mapping striate and extrastriate visual areas in human cerebral cortex. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996, 93(6): 2382-2386.
166. VAN ESSEN DC, LEWIS JW, DRURY HA, ET AL. Mapping visual cortex in monkeys and humans using surface-based atlases. *Vision Res*, 2001, 41(10-11): 1359-1378.
167. MARTÍNEZ A, ANLLO-VENTO L, SERENO MI, ET AL. Involvement of striate and extrastriate visual cortical areas in spatial attention. *Nat Neurosci*. 1999, 2(4): 364-369.
168. MARTÍNEZ A, DIRUSSO F, ANLLO-VENTO L, ET AL. Putting spatial attention on the map: timing and localization of stimulus selection processes in striate and extrastriate visual areas. *Vision Res*. 2001, 41(10-11): 1437-1457.
169. DI RUSSO F, MARTÍNEZ A, SERENO MI, ET AL. Cortical sources of the early components of the visual evoked potential. *Hum Brain Mapp*. 2002, 15(2): 95-111.
170. DI RUSSO F, MARTÍNEZ A, HILLYARD SA. Source analysis of event-related cortical activity during visuo-spatial attention. *Cereb Cortex*. 2003, 13(5): 486-499.
171. NAKAMURA A, KAKIGI R, HOSHIYAMA M, ET AL. Visual evoked cortical magnetic fields to pattern reversal stimulation. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1997, 6(1): 9-22.
172. SHIGETO H, TOBIMATSU S, YAMAMOTO T, ET AL. Visual evoked cortical magnetic responses to checkerboard pattern reversal stimulation: a study on the neural generators of N75, P100 and N145. *J Neurol Sci*. 1998, 156(2): 186-194.
173. HASHIMOTO T, KASHII S, KIKUCHI M, ET AL. Temporal profile of visual evoked responses to pattern-reversal stimulation analyzed with a whole-head magnetometer. *Exp Brain Res*. 1999, 125(3): 375-382.
174. SEKI K, NAKASATO N, FUJITA S, ET AL. Neuromagnetic evidence that the P100 component of the pattern reversal visual evoked response originates in the bottom of the calcarine fissure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1996, 100(5): 436-442.
175. NAKAMURA M, KAKIGI R, OKUSA T, ET AL. Effects of check size on pattern reversal visual evoked magnetic field and potential. *Brain Res*, 2000, 872(1-2): 77-86.
176. DI RUSSO F, PITZALIS S, SPITONI G, ET AL. Identification of the neural sources of the pattern-reversal VEP. *Neuroimage*. 2005, 24(3): 874-886.
177. HATANAKA K, NAKASATO N, SEKI K, ET AL. Striate cortical generators of the N75, P100 and N145 components localized by pattern reversal visual evoked magnetic fields. *Tohoku J Exp Med*, 1997, 182(1): 9-14.
178. TOBIMATSU S, CELESIA GG. Studies of human visual pathophysiology with visual evoked potentials. *Clin Neurophysiol*. 2006, 117(7): 1414-1433.
179. INUI K, SANNAN H, MIKI K, ET AL. Timing of early activity in the visual cortex as revealed by simultaneous MEG and ERG recordings. *Neuroimage*. 2006, 30(1): 239-244.
180. BUCHNER H, GOBBELE R, WABERSKI T D, ET AL. Evidence for independent thalamic and cortical sources involved in the generation of the visual 40 Hz response in humans. *Neurosci Lett*. 1999, 269(2): 59-62.
181. HARTER MR, WHITE CT. Evoked cortical responses to checkerboard patterns: effect of check-size as a function of visual acuity. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1970, 28(1): 48-54.
182. HARTER MR, WHITE CT. Effects of contour sharpness and check-size on visually evoked cortical potentials. *Vision Res*. 1968, 8(6): 701-711.
183. LENNERSTRAND G. Delayed visual evoked cortical potentials in retinal disease. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 1982, 60(4): 497-504.
184. CELESIA GG, KAUFMAN D. Pattern ERGs and visual evoked potentials in maculopathies and optic nerve diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1985, 26(5): 726-735.
185. COLLIER A, MITCHELL JD, CLARKE BF. Visual evoked potential and contrast sensitivity function in diabetic retinopathy. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1985, 291(6490): 248.
186. TRICK GL, BURDE RM, GORDON MO, ET AL. Retinocortical conduction time in diabetics with abnormal pattern reversal electroretinograms and visual evoked potentials. *Doc Ophthalmol*. 1988, 70(1): 19-28.
187. PARISI V, UCCIOLI L, PARISI L, ET AL. Neural conduction in visual pathways in newly-diagnosed IDDM patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998, 108(5): 490-496.
188. PARISI V, UCCIOLI L. Visual electrophysiological responses in persons with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2001, 17(1): 12-18.
189. MARCUS M, MERIN S, WOLF M, ET AL. Electrophysiologic tests in assessment of senile macular degeneration. *Ann Ophthalmol*. 1983, 15(3): 235-238.
190. NEMOTO N, MORI H, KIYOSAWA M, ET AL. Visual evoked potentials elicited by pseudorandom stimulation from patients with macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2002, 46(1): 108-113.
191. PERLMAN I, SEGEV E, MAZAWI N, ET AL. Visual evoked cortical potential can be used to differentiate between uncorrected refractive error and macular disorders. *Doc Ophthalmol*. 2001, 102(1): 41-62.
192. HOLDER G. The pattern electroretinogram in anterior visual pathway dysfunction and its relationship to the pattern visual evoked potential: a personal clinical review of 743 eyes. *Eye (Lond)*. 1997, : 924-934.
193. GIUSTI C. Potential implications for pathophysiology in a type 1 diabetic patient affected by Stargardt disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2002, 6(4): 75-79.
194. HALLIDAY AM, McDONALD WI, MUSHIN J. Delayed visual evoked response in optic neuritis. *Lancet*. 1972, 1(7758): 982-985.
195. McDONALD W, COMPSTON A, EDAN G, ET AL. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001, 50(1): 121-127.
196. POLMAN C, REINGOLD S, EDAN G, ET AL. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005, 58(6): 840-846.
197. HALLIDAY AM, McDONALD WI, MUSHIN J. Visual evoked respon-

- se in diagnosis of multiple sclerosis. *Br Med J*. 1973, 4(5893): 661-664.
198. FILIPPINI G, COMI G, COSI V, ET AL. Sensitivities and predictive values of paraclinical tests for diagnosing multiple sclerosis. *J Neurol*. 1994, 241(3): 132-137.
 199. KO K. The role of evoked potential and MR imaging in assessing multiple sclerosis: a comparative study. *Singapore Med J*. 2010, 51(9):716-720.
 200. NAISMITH R, TUTLAM N, XU J, ET AL. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology*. 2009, 73(1):46-52.
 201. LASCANO A, BRODBECK V, LALIVE P, ET AL. Increasing the diagnostic value of evoked potentials in multiple sclerosis by quantitative topographic analysis of multichannel recordings. *J Clin Neurophysiol*. 2009, 26(5):316-325.
 202. THURTELL M, BALA E, YANIGLOS S, ET AL. Evaluation of optic neuropathy in multiple sclerosis using low-contrast visual evoked potentials. *Neurology*. 2009, 73(22):1849-1857.
 203. PORCIATTI V, SARTUCCI F. Retinal and cortical evoked responses to chromatic contrast stimuli. Specific losses in both eyes of patients with multiple sclerosis and unilateral optic neuritis. *Brain*. 1996, :723-740.
 204. SARTUCCI F, MURRI L, ORSINI C, ET AL. Equiluminant red-green and blue-yellow VEPs in multiple sclerosis. *J Clin Neurophysiol*. 2001, 18(6): 583-591.
 205. BRAY LC, MITCHELL KW, HOWE JW. Prognostic significance of the pattern visual evoked potential in ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 1991, 75(2):79-83.
 206. PARISI V, BUCCI M. Visual evoked potentials after photostress in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1992, 33(2): 436-442.
 207. PARISI V. Neural conduction in the visual pathways in ocular hypertension and glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1997, 235(3): 136-142.
 208. BUCCI M, PARISI V, GIANNINI R, ET AL. Recordings of visual evoked potentials after photostress in artificially increased intraocular pressure. *Clin Vision Sci*. 1991, 6(6): 431-436.
 209. ZHONG Y, MIN Y, JIANG Y, ET AL. Color Doppler imaging and pattern visual evoked potential in normal tension glaucoma and hypertension glaucoma. *Doc Ophthalmol*. 2009, 119(3): 171-180.
 210. 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(1): 91-102.
 211. PARISI V, COPPOLA G, CENTOFANTI M, ET AL. Evidence of the neuroprotective role of citicoline in glaucoma patients. *Prog Brain Res*. 2008 :541-554.
 212. ZEMON V, TSAI J, FORBES M, ET AL. Novel electrophysiological instrument for rapid and objective assessment of magnocellular deficits associated with glaucoma. *Doc Ophthalmol*. 2008, 117(3):233-243.
 213. VAEGAN, RAHMAN A, SANDERSON G. Glaucoma affects steady state VEP contrast thresholds before psychophysics. *Optom Vis Sci*, 2008, 85(7):547-558.
 214. KUBOVÁ Z, KUBA M, HROCHOVÁ J, ET AL. Motion-onset visual evoked potentials improve the diagnosis of glaucoma. *Doc Ophthalmol*. 1996, 92(3):211-221.
 215. KORTH M, KOHL S, MARTUS P, ET AL. Motion-Evoked pattern visual evoked potentials in glaucoma. *J Glaucoma*. 2000, 9(5):376-387.
 216. PORCIATTI V, DI B, NARDI N, ET AL. Responses to chromatic and luminance contrast in glaucoma: a psychophysical and electrophysiological study. *Vision Res*. 1997, 37(14): 1975-1987.
 217. GREENSTEIN V, SELIGER S, ZEMON V, ET AL. Visual evoked potential assessment of the effects of glaucoma on visual subsystems. *Vision Res*. 1998, 38(12):1901-1911.
 218. HORN F, BERGUA A, JÜNEMANN A, ET AL. Visual evoked potentials under luminance contrast and color contrast stimulation in glaucoma diagnosis. *J Glaucoma*. 2000, 9(6):428-437.
 219. HORN F, MICHELSON G, SCHNITZLER E, ET AL. Visual evoked potentials of the blue-sensitive pathway under cold provocation in normals and glaucomas. *J Glaucoma*. 2006, 15(1): 17-22.
 220. HALLIDAY AM, HALLIDAY E, KRISS A, ET AL. The pattern-evoked potential in compression of the anterior visual pathways. *Brain*. 1976, 99(2):357-374.
 221. GROSWASSER Z, KRISS A, HALLIDAY AM, ET AL. Pattern- and flash-evoked potentials in the assessment and management of optic nerve gliomas. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985, 48(11):1125-1134.
 222. WJINGAARDE R, VAN LITH GH. Pattern EPS in endocrine orbitopathy. *Doc Ophthalmol*, 1980, 48(2):327-332.
 223. SETÄLÄ K, RAITTA C, VÄLIMÄKI M, ET AL. Visual evoked potentials in Basedow's ophthalmopathy before and after orbital decompression or retrobulbar irradiation. *Exp Clin Endocrinol*. 1991, 97(2-3):344-347.
 224. SETÄLÄ K, RAITTA C, VÄLIMÄKI M, ET AL. The value of visual evoked potentials in optic neuropathy of Graves' disease. *J Endocrinol Invest*. 1992, 15(11):821-826.
 225. GOTT OS, WEISS MH, APUZZO M, ET AL. Checkerboard visual evoked response in evaluation and management of pituitary tumors. *Neurosurgery*. 1979, 5(5):553-558.
 226. MÜLLER-JENSEN A, ZSCHÖCKE S, DANNHEIM F. VER analysis of the chiasmal syndrome. *J Neurol*. 1981, 225(1):33-40.
 227. HALLIDAY A, HALLIDAY E, KRISS A, ET AL. The pattern-evoked potential in compression of the anterior visual pathways. *Brain*. 1976, 99(2):357-374.
 228. BRECELJ J, DENISLIC M, SKRBEC M. Visual evoked potential abnormalities in chiasmal lesions. *Doc Ophthalmol*. 1989, 73(2):139-148.
 229. KUROIWA Y, CELESIA GG. Visual evoked potentials with hemifield pattern stimulation. Their use in the diagnosis of retrochiasmatic lesions. *Arch Neurol*, 1981, 38(2): 86-90.
 230. MAITLAND CG, AMINOFF MJ, KENNARD C, ET AL. Evoked potentials in the evaluation of visual field defects due to chiasmal or retrochiasmatic lesions. *Neurology*. 1982, 32(9): 986-991.

231. BLUMHARDT LD, BARRETT G, KRISS A, ET AL. The pattern-evoked potential in lesions of the posterior visual pathways. *Ann N Y Acad Sci.* 1982, 388:264-289.
232. ONOFFR J M, BODIS-WOLLNER I, MYLIN L. Visual evoked potential diagnosis of field defects in patients with chiasmatic and retrochiasmatic lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1982, 45(4):294-302.
233. CELESIA GG, MEREDITH JT, PLUFF K. Perimetry, visual evoked potentials and visual evoked spectrum array in homonymous hemianopsia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1983, 56(1):16-30.
234. TARKKA I, LUUKKAINEN-MARKKULA R, PITKÄNEN K, ET AL. Alterations in visual and auditory processing in hemispatial neglect: An evoked potential follow-up study. *Int J Psychophysiol.* 2010.
235. SPEHLMANN R, GROSS RA, HO SU, ET AL. Visual evoked potentials and postmortem findings in a case of cortical blindness. *Ann Neurol.* 1977, 2(6):531-534.
236. CELESIA GG, ARCHER CR, KUROIWA Y, ET AL. Visual function of the extrageniculo-calcarine system in man: relationship to cortical blindness. *Arch Neurol.* 1980, 37(11):704-706.
237. WYGNANSKI-JAFFE T, PANTON C, BUNCIC J, ET AL. Paradoxical robust visual evoked potentials in young patients with cortical blindness. *Doc Ophthalmol.* 2009, 119(2):101-107.
238. MELZER P, MORGAN V, PICKENS D, ET AL. Cortical activation during Braille reading is influenced by early visual experience in subjects with severe visual disability: a correlational fMRI study. *Hum Brain Mapp.* 2001, 14(3):186-195.
239. HOOD D, THIENPRASIDDHI P, GREENSTEIN V, ET AL. Detecting early to mild glaucomatous damage: a comparison of the multifocal VEP and automated perimetry. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004, 45(2):492-498.
240. BALACHANDRAN C, GRAHAM S, KLITORNER A, ET AL. Comparison of objective diagnostic tests in glaucoma: Heidelberg retinal tomography and multifocal visual evoked potentials. *J Glaucoma.* 2006, 15(2):110-116.
241. FORTUNE B, DEMIREL S, ZHANG X, ET AL. Repeatability of normal multifocal VEP: implications for detecting progression. *J Glaucoma.* 2006, 15(2):131-141.
242. Fortune B, Demirel S, Zhang X, ET AL. Comparing multifocal VEP and standard automated perimetry in high-risk ocular hypertension and early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007, 48(3):1173-1180.
243. YÜCEL YH, ZHANG Q, WEINREB RN, ET AL. 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(4):465-481.
244. SARTUCCI F, TOGNONI G, GUERRINI V, ET AL. Combined use of pattern electroretinogram and visual evoked potentials in evaluation of early visual system involvement in type I diabetic children and adolescents. *Ital J Clin Neurophysiol.* 1993, 2:10-15.
245. TRICK G. Pattern evoked retinal and cortical potentials in diabetic patients. *Clin Vision Sci.* 1991, 6:209-217.
246. PARISI V, COPPOLA G, ZICCARDI L, ET AL. Cytidine-5'-diphosphocholine (Citicoline): a pilot study in patients with non-arteritic ischaemic optic neuropathy. *Eur J Neurol.* 2008, 15(5):465-474.
247. PARISI V, GALLINARO G, ZICCARDI L, ET AL. Electrophysiological assessment of visual function in patients with non-arteritic ischaemic optic neuropathy. *Eur J Neurol.* 2008, 15(8):839-845.
248. PARISI V, SCARALE ME, BALDUCCI N, ET AL. Electrophysiological detection of delayed postretinal neural conduction in human amblyopia. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010, 51(10):5041-5048.
249. COPPOLA G, SERRAO M, CURRÀ A, ET AL. Tonic pain abolishes cortical habituation of visual evoked potentials in healthy subjects. *J Pain.* 2010, 11(3):291-296.
250. COPPOLA G, CURRÀ A, SERRAO M, ET AL. Lack of cold pressor test-induced effect on visual-evoked potentials in migraine. *J Headache Pain.* 2010, 11(2):115-121.
251. COPPOLA G, CURRÀ A, SAVA SL, ET AL. Changes in visual-evoked potential habituation induced by hyperventilation in migraine. *J Headache Pain.* 2010, 11(6):497-503.
252. BOHOTIN V, FUMAL A, VANDENHEEDE M, ET AL. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine. *Brain.* 2002, 125(Pt 4):912-922.
253. FUMAL A, COPPOLA G, BOHOTIN V, ET AL. Induction of long-lasting changes of visual cortex excitability by five daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers and migraine patients. *Cephalalgia.* 2006, 26(2):143-149.
254. KOCH SP, KOENDGEN S, BOURAYOU R, ET AL. Individual alpha-frequency correlates with amplitude of visual evoked potential and hemodynamic response. *Neuroimage.* 2008, 41(2):233-242.