

STEFANO GANDOLFI (ED.)

# *il* GLAUCOMA

TRATTATI

MATTIOLI 1885



ANDREA ANGIUS  
STEFANIA BIANCHI-MARZOLI  
BEATRICE BROGLIATTI  
PAOLO BRUSINI  
ROBERTO CARASSA  
ARTURO CARTA  
MARCO CENTOFANTI  
RENATO DE NATALE  
LUIGI FONTANA  
FERDINANDO GALASSI  
MICHELE IESTER  
GIANLUCA MANNI  
GIORGIO MARCHINI  
ENRICO MARTINI  
LEONARDO MASTROPASQUA  
STEFANO MIGLIOR  
PAOLO NUCCI  
VINCENZO PARISI  
ANDREA PERDICCHI  
MARIO PIRASTU  
LUCIANO QUARANTA  
MAURIZIO ROLANDO  
TERESA ROLLE  
LUCA ROSSETTI  
CARLO E. TRAVERSO  
MAURIZIO UVA  
MICHELE VETRUGNO

# LA SEMEIOLOGIA DELLA FUNZIONE VISIVA: L'ELETTROFISIOLOGIA

CAPITOLO 10

V. PARISI

## Introduzione

È noto che la malattia glaucomatosa induce alterazioni della funzione visiva valutabili attraverso l'esame del campo visivo, del senso cromatico o della sensibilità al contrasto (1-3). Tuttavia le informazioni ottenute attraverso queste metodiche semeiologiche, essendo basate su risposte soggettive psicofisiche di tipo corticale, non rilevano in modo selettivo la tipologia di disfunzione delle varie strutture delle vie ottiche (differenti strati retinici, nervo ottico, vie ottiche post chiasmatiche, corteccia visiva) che determinano il deficit visivo glaucomatoso.

L'utilizzazione di altre metodiche semeiologiche, come gli esami elettrofunkionali, fornisce la possibilità di analizzare in modo obiettivo e differenziato la funzionalità delle varie componenti delle vie ottiche.

Pertanto, negli ultimi anni, pazienti con sola ipertensione oculare (cioè con assenza di alterazioni del campo visivo e del nervo ottico) e pazienti glaucomatosi (con caratteristiche modificazioni patologiche del campo visivo e del nervo ottico) sono stati oggetto di diversi studi clinici e sperimentali effettuati con metodiche elettrofunkionali atte ad esplorare la funzionalità dei differenti elementi retinici (Elettroretinogramma - ERG - da flash e da pattern, ERG multifocale), della regione maculare (ERG focale e Potenziali Evocati Visivi, PEV, dopo fotostress) o delle intere vie ottiche (PEV, PEV multifocale).

La tipologia delle varie risposte elettrofunkionali osservate nei pazienti glaucomatosi sono riportate nella tabella 1.

Le evidenze ottenute attraverso gli studi con metodiche elettrofunkionali hanno fornito un contributo sia nella diagnosi precoce della malattia glaucomatosa che nella comprensione dei meccanismi fisiopatologici che determinano la disfunzione visiva glaucomatosa.

## L'esplorazione della funzionalità retinica: l'Elettroretinogramma

La funzionalità retinica può essere valutata attraverso la registrazione dell'elettroretinogramma (ERG) (4). L'ERG riflette la risposta bioelettrica dell'intera retina ad uno stimolo visivo. Questo può essere costituito sia da lampi di luce espressione di modulazione di luminanza cioè di intensità e di lunghezza d'onda dell'energia elettromagnetica nello spettro visibile (flash) che da un modello visivo strutturato (pattern) costituito da barre o scacchi, che si alternano in maniera costante nel tempo, espressione di modulazione in contrasto in presenza di livelli di luminanza costanti (pattern).

Negli ultimi anni si è molto dibattuto sulla relazione tra l'attività bioelettrica delle varie classi di cellule retiniche e la tipologia delle varie risposte elettroretinografiche.

Uno studio fondamentale nel campo dell'elettrofisiologia della visione è quello condotto da Maffei e Fiorentini (5-6) che ha proposto differenti generatori per l'ERG da flash e per l'ERG da pattern (PERG). Questi ricercatori, utilizzando l'elegante modello del taglio del nervo ottico nel gatto e successivamente nella scimmia, hanno osservato che tale condizione induceva una alterazione del PERG mentre l'ERG da flash non subiva alcuna modificazione. Inoltre le alterazioni del PERG erano correlabili alla degenerazione delle cellule ganglionari (5-6). Questi studi effettuati sull'animale hanno suggerito che l'ERG da Flash viene generato dall'attività bioelettrica degli strati retinici esterni (epitelio pigmentato-fotorecettori, elementi preganglionari), mentre il PERG riflette l'attività bioelettrica degli strati retinici più interni (cellule e fibre ganglionari).

Nonostante questa dimostrazione sull'animale sui generatori dell'ERG da Flash e del PERG, l'applicazione di tale evidenze sperimentali nell'uomo è ancora oggetto di discussione. Infatti, alcune scuole di pensiero (7-9), affer-

Esame	Generatori	Tipologia della risposta	Parametri	Ipertesi oculari	Glaucomatosi
<i>ERG da flash</i>	<i>Retina esterna (Ep. pigmentato-fotorecettori, cell. Bipolari, cell. Amacrine)</i>	onda a onda b onda c Potenziali Oscillatori (OPs)	tempo di picco onde a e b, ampiezza onda b, ampiezza OPs	tempo di picco onde a e b, ampiezza onda b, ampiezza dei OPs nei limiti della norma	tempo di picco onde a e b e ampiezza onda b nei limiti della norma; ampiezza OPs ridotta solo negli stadi più avanzati
<i>ERG da Pattern (PERG)</i>	<i>Retina interna (cellule e fibre ganglionari)</i>	PERG transiente: onde N35, P50 e N95 PERG steady-state: onda sinusoidale	PERG transiente: tempo di picco onde N35, P50 e N95 e ampiezza N35-P50 e P50-N95 PERG steady-state: ampiezza e fase della armonica di frequenza doppia rispetto a quella di stimolazione (II armonica)	PERG transiente: aumento del tempo di picco onde N35, P50 e N95 e riduzione delle ampiezza N35-P50 e P50-N95 PERG steady-state: riduzione di ampiezza e ritardo della fase della armonica di frequenza doppia rispetto a quella di stimolazione (II armonica)	PERG transiente: aumento del tempo di picco onde N35, P50 e N95 e riduzione delle ampiezza N35-P50 e P50-N95 PERG steady-state: riduzione di ampiezza e ritardo della fase della armonica di frequenza doppia rispetto a quella di stimolazione (II armonica)
<i>ERG Focale</i>	<i>Strati retinici interni (2P) ed esterni (1F) della regione maculare</i>	onda sinusoidale	ampiezza e fase della armonica di frequenza doppia rispetto a quella di stimolazione (II armonica, 2P) o della stessa frequenza rispetto a quella di stimolazione (I armonica, 1F)	riduzione di ampiezza e ritardo della fase della 2P	riduzione di ampiezza e ritardo della fase della 2P e della 1F
<i>PEV</i>	<i>Corteccia visiva (funzionalità delle intere vie ottiche)</i>	PEV transiente: onde N35, P50 e N95 PEV steady-state: onda sinusoidale	PEV transiente: tempo di picco onde N75, P100 e N145 e ampiezza N75-P100 e P100-N145 PERG steady-state: ampiezza e fase della II armonica	PEV transiente: aumento del tempo di picco onde N75, P100 e N145 e ampiezza N75-P100 e P100-N145 normali o ridotte PEV steady-state: riduzione di ampiezza e ritardo della fase della II armonica	PEV transiente: aumento del tempo di picco onde N75, P100 e N145 e riduzione delle ampiezza N75-P100 e P100-N145 PEV steady-state: riduzione di ampiezza e ritardo della fase della II armonica
<i>PEV dopo Fotostress</i>	<i>Macula</i>	aumento del tempo di picco P100 e riduzione della ampiezza N75-P100 dopo fotostress fino al recupero della morfologia di base (Tempo di recupero dopo fotostress)	incremento del tempo di picco P100 e riduzione percentuale della ampiezza N75-P100 dopo fotostress; Tempo di recupero dopo fotostress	maggiore incremento del tempo di picco P100 e ulteriore riduzione percentuale della ampiezza N75-P100 dopo fotostress; ritardo del Tempo di recupero dopo fotostress	maggiore incremento del tempo di picco P100 e ulteriore riduzione percentuale della ampiezza N75-P100 dopo fotostress; ritardo del Tempo di recupero dopo fotostress
<i>PEV+PERG</i>	<i>Via ottica postretinica</i>	PERG transiente PEV transiente	Tempo Retinocorticale (RCT): differenza tra il tempo di picco P100 del PEV ed il tempo di picco P50 del PERG	Nei limiti della norma	Ritardato in maniera proporzionale alla riduzione di ampiezza P50-N95 del PERG

Tab 1

Tipologia delle risposte elettrofunzionali nei pazienti con ipertensione oculare e glaucomatosi

mano che il PERG nell'uomo non sia una risposta esclusiva degli strati retinici più interni, ma che alla sua genesi contribuiscano anche gli elementi preganglionari.

Un contributo a questo dibattito è stato fornito recentemente utilizzando differenti modelli di patologia umana in cui è presente una degenerazione delle cellule ganglionari:

la neurotticopatia glaucomatosa (10), la neurite ottica da Sclerosi Multipla (11) o la malattia di Alzheimer (12, 13). In tali studi è stata analizzata la correlazione tra lo stato delle fibre nervose retiniche valutata attraverso l'Optical Coherence Tomography e le risposte del PERG ottenute con vari tipi di stimolazione. Da questi ultimi studi emerge

che non è sufficiente stimolare con un pattern per ottenere una risposta correlabile con le fibre nervose retiniche, ma che è necessario che lo stimolo pattern abbia determinate specifiche caratteristiche di luminanza (intorno alle 100 cd/m<sup>2</sup>) e di dimensione angolare del singolo elemento del pattern (intorno ai 2 cicli/grado). Solamente in questa condizione di stimolazione i parametri del PERG (ed in particolare l'ampiezza P50-N95) sono correlabili alle fibre nervose retiniche. Al contrario, in presenza di un PERG ottenuto con basse frequenze spaziali (0.5 cicli/grado) e con alti livelli di luminanza (circa 200 cd/m<sup>2</sup>) è verosimile che prevalga la risposta delle cellule retiniche attivate dalle variazioni di luminanza (elementi preganglionari) sulla risposte delle cellule che rispondono alle variazioni di contrasto (elementi ganglionari) (10-14).

Attualmente l'ISCEV (International Society for Clinical Electrophysiology on Vision) ha stabilito gli standard per la registrazione dell'ERG e del PERG. Tali standard, visionabili su [www.iscev.org](http://www.iscev.org), permettono di omologare le differenti metodiche di esecuzione e di paragonare i dati ottenuti nei differenti laboratori (15, 16).

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

L'ERG da flash costituisce una risposta di massa dell'intera attività retinica e riflette i meccanismi sensoriali legati alla trasduzione dello stimolo luminoso in impulso bioelettrico.

Esso è caratterizzato da una serie di onde a polarità alternante: l'onda a (di origine prevalentemente fotorecettoriale), l'onda b (di origine postrecettoriale: cellule di Muller, cellule amacrine e cellule bipolari) e l'onda c di scarso contributo clinico (4).

Se lo stimolo luminoso è di forte intensità e l'ERG viene registrato con una specifica metodica, sulla parte ascendente dell'onda b appaiono piccole onde sovrapposte definite "Potenziali Oscillatori" (OPs), la cui origine, tuttora oggetto di studio, è molto verosimilmente legata a varie sottopopolazioni di cellule amacrine (17).

Nei pazienti con ipertensione oculare e nei pazienti con glaucoma non sono state evidenziate modificazioni patologiche dell'ERG da flash, mentre negli stadi più avanzati glaucoma è stata osservata una riduzione in ampiezza degli OPs (18, 19).

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

#### Il PERG nel paziente iperteso oculare e glaucomatoso

La risposta elettroretinografica da stimoli strutturati

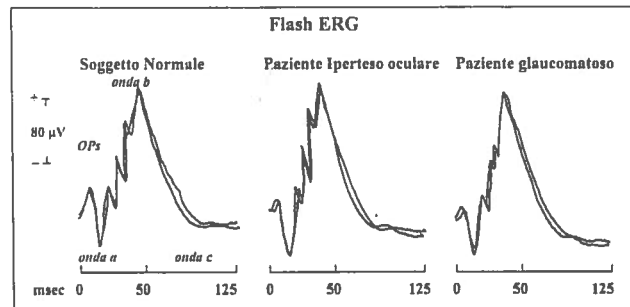


Fig 1

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

(PERG) è funzione della frequenza temporale di stimolazione, cioè dei tempi di inversione degli elementi del pattern: ad 1 o 2 Hz si ottiene una risposta del tipo transiente caratterizzata da onde a polarità alternante in cui è possibile identificare picchi che vengono contrassegnati con la lettera indicante la polarità e la cifra indicante il tempo di picco: N35, P50 e N95; con frequenza di stimolazione di circa 8 Hz, la risposta viene definita steady-state ed è caratterizzata da un aspetto sinusoidale, la cui ampiezza massima si osserva nell'armonica di frequenza doppia rispetto a quella di stimolazione (II armonica o 2P) (20, 21).

Nei pazienti glaucomatosi è stato osservato un aumento del tempo di picco N35, P50 ed N95 ed una riduzione dell'ampiezza delle stesse onde oppure una riduzione di ampiezza della 2P (10, 19-40).

Un'importante evidenza dell'utilità diagnostica del PERG nel glaucoma è stata fornita dalle correlazioni tra i dati ottenuti attraverso la registrazione dei PERG con il "gold standard" della valutazione della disfunzione visiva: glaucomatoso, cioè la perimetria bianco-su-bianco dei 24 gradi centrali. Da questi studi di correlazione emerge come la riduzione della Mean Deviation (MD) dell'Humphrey 24-2 sia altamente correlata sia con l'aumento del tempo di picco P50 che con l'ampiezza P50-N59, mentre non ci sono correlazioni tra la Correct Pattern Standard Deviation (CPSD) ed i parametri del PERG. Ciò è spiegabile dal fatto che il PERG riflette l'attività bioelettrica degli strati retinici più interni dell'intera retina e pertanto è correlabile con una misura media della riduzione della sensibilità retinica come la MD e non è invece correlabile con un indice di un difetto localizzato come la CPSD (21).



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

Molto interessanti sono i dati ottenuti registrando i PERG in pazienti con sola ipertensione oculare. Comparando i valori medi ottenuti in gruppi di pazienti con ipertensione oculare con i valori medi di gruppi di soggetti di controllo, il gruppo di pazienti ipertesi presentava un aumento significativo del tempo di picco P50 ed N95 ed una riduzione significativa dell'ampiezza P50-N95 oppure una riduzione significativa di ampiezza della 2P (20, 21, 25-27, 31, 40). Tali modificazioni dei PERG sono correlabili alle variazioni della morfologia dello strato delle fibre nervose retiniche (41), per cui, pur in presenza di fibre nervose nel range di normalità si osservava una variabilità nel gruppo degli ipertesi correlata con una ridotta funzione delle cellule ganglionari. Dati ottenuti su singoli pazienti ipertesi oculari rilevano che il 76% di tali pazienti presenta un aumento del tempo di picco P50 e l'82% degli ipertesi presenta una riduzione dell'ampiezza P50-N95. Pertanto, all'interno della popolazione di pazienti con sola ipertensione oculare è possibile identificare come un'ampia percentuale di soggetti in cui è presente una disfunzione rilevabile elettrofisiologicamente pur in assenza di deficit perimetrici (42). Esempi di PERG nei pazienti con ipertensione oculare e con glaucoma sono riportati nella figura 2.

### L'esplorazione elettrofisiologica di aree localizzate retiniche

La registrazione di risposte elettroretinografiche ottenute dalla stimolazione di aree retiniche localizzate, come

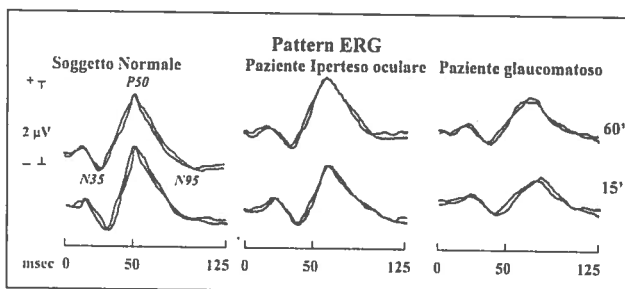


Fig 2

Esempi di registrazioni di ERG da Pattern (PERG) in un soggetto normale, in un paziente con ipertensione oculare ed in un paziente glaucomatoso con notevole compromissione del campo visivo. Il paziente iperteso presenta un aumento dei tempi di picco delle onde P50 e N95 ed una riduzione di ampiezza dell'onda P50-N95. Tali modificazioni del PERG sono ulteriormente evidenti nel paziente glaucomatoso. 60' e 15' sono riferiti alle dimensioni degli elementi del pattern

la regione maculare, costituisce da tempo un importante obiettivo dell'elettrofisiologia della visione. Poiché la retina si comporta come una cupola riflettente in grado di diffondere lo stimolo luminoso su aree retiniche differenti rispetto a quelle stimulate, la registrazione di tale tipo può risultare particolarmente difficoltosa. Una dimostrazione di ciò è fornita dal dato che è possibile registrare una risposta elettroretinografica anche se viene proiettato uno stimolo luminoso sul nervo ottico, zona in cui è noto non esistano fotorecettori (43, 44). Questo fenomeno di luce riflessa all'interno della retina può essere però ridotto, fino alla sua abolizione, se le aree retiniche circostanti a quella in cui viene proiettato lo stimolo visivo sono adattate ad un livello di luminanza costante (45). Ciò permette di ottenere risposte elettroretinografiche da aree retiniche localizzate come la regione maculare o altre aree retiniche. Su questi presupposti si basano i meccanismi fisiopatologici alla base di due tecniche elettrofisiologiche: l'ERG-Focale e l'ERG multifocale.

### L'ERG focale nel paziente iperteso oculare e glaucomatoso

L'ERG focale è la risposta elettrofisiologica della regione maculare ottenuta mediante l'adattamento della retina periferica (46).

Tale tipo di segnale elettroretinografico è ottenibile sia da uno stimolo visivo del tipo pattern che da una modulazione luminosa di un campo uniforme sovrapposto ad uno schermo adattante.

Nel caso della stimolazione pattern, si osserva una risposta sinusoidale di ampiezza massima sulla armonica di frequenza doppia rispetto a quella di stimolazione (2P); nel caso di stimolazione visiva effettuata con una modulazione luminosa, sarà possibile registrare risposte in funzione della frequenza temporale di stimolazione: ad 8 e 30 Hz avremo rispettivamente una risposta di ampiezza massima sulla II armonica (2F) e sulla I armonica (1F).

La 1F è di origine prevalentemente fotorecettoriale, la 2F è originata sia dagli strati retinici interni che da quelli esterni, mentre la 2P viene generata dagli strati retinici più interni: ciò permette di effettuare una valutazione funzionale dei vari strati retinici della regione maculare (47, 48).

Studi condotti con tale metodica nei pazienti glaucomatosi hanno evidenziato una riduzione di ampiezza della 2P e della 2F (20) e della 1F (49), mentre pazienti con ipertensione oculare è stata osservata una riduzione di ampiezza delle componenti 2P e 2F (20) ma non della 1F (49). Ciò indica come nei pazienti glaucomatosi esista la possibilità di una disfunzione sia degli elementi ganglionari che di quelli preganglionari della regione maculare, mentre nei pazienti

con sola ipertensione oculare la disfunzione interessa esclusivamente gli elementi ganglionari della regione maculare con risparmio funzionale degli elementi preganglionari. Esempi di ERG focale nei pazienti con ipertensione oculare e con glaucoma sono riportati nella figura 3.

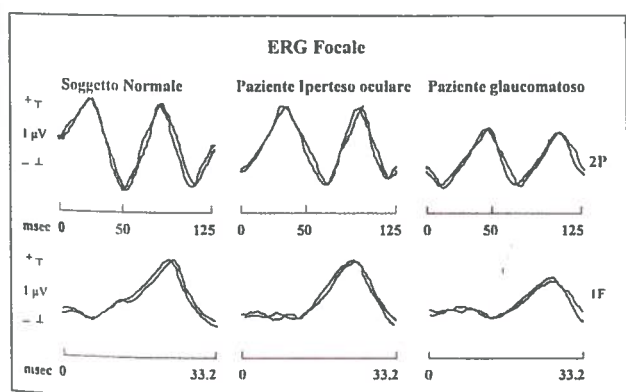
**L'ERG multifocale focale nel paziente glaucomatoso**

L'ERG multifocale (mERG) costituisce una metodica elettrofisiologica per la registrazione di risposte bioelettriche provenienti da aree localizzate della retina (50, 51).

Lo stimolo visivo, 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/m<sup>2</sup>). 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 4A.

Per ciascuna area stimolata si ottiene una risposta bioelettrica, definita kernel di primo ordine, caratterizzato da dei picchi a polarità alternante negativa, positiva, negativa, definiti N1, P1 e N2 (Fig. 4B). Questa risposta ha i suoi generatori negli elementi preganglionari ed il contributo delle cellule ganglionari nella genesi di questa risposta è attualmente oggetto di studio e di dibattito (50).

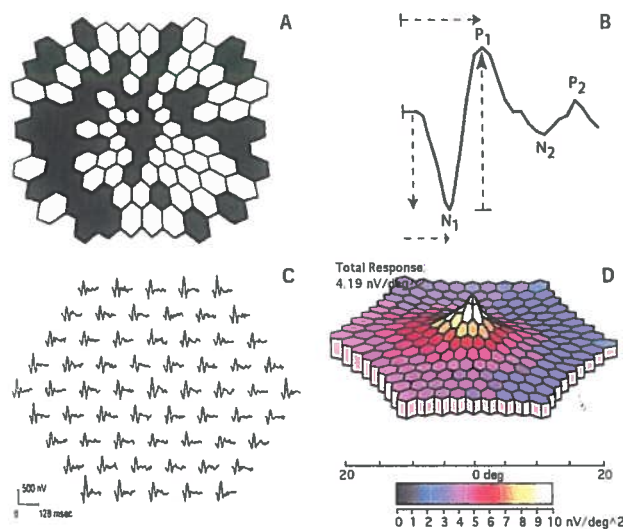
Considerata la stimolazione di tutte le aree retiniche, si



**Fig 3**  
Esempi di registrazioni di ERG Focale ottenuti con stimolazioni da variazione di luminanza (1F) e da stimolo pattern (2P) in un soggetto normale, in un paziente con ipertensione oculare ed in un paziente glaucomatoso con notevole compromissione del campo visivo. Il paziente iperteso presenta una diminuzione di ampiezze della 2P mentre la 1F è simile a quella del soggetto normale. Nel paziente glaucomatoso si osserva un'ulteriore riduzione di ampiezza della 2P ed una riduzione di ampiezza della 1F

ottiene una risposta caratterizzata da 61 segnali elettroretinografici, ciascuno ottenuto in relazione all'area retinica stimolata. La risposta mERG è riportata nella figura 4C. L'ampiezza della risposta elettroretinografica è funzione del numero di cellule retiniche stimolate, per cui è necessario normalizzare la risposta in funzione dell'area stimolata. Si ottiene così una mappa topografica in cui in ogni singolo settore è riportata, secondo una scala cromatica, la densità dell'ampiezza del segnale elettroretinografica, cioè il rapporto tra segnale e numero di cellule stimolate. Nel soggetto normale la densità della risposta è massima nella fovea per poi decrescere verso la periferia retinica. Un esempio di topografia funzionale retinica in un soggetto normale è riportato nella figura 4D.

Studi recenti hanno valutato la risposta del mERG nei soggetti glaucomatosi e in modelli di glaucoma sperimentale nell'animale. Negli stadi più avanzati del glaucoma è stata osservata una riduzione della risposta retinica generalizzata, ed in particolare delle risposte ottenute nell'area maculare (50-54). La depressione della funzione retinica nell'area maculare è consistente con quanto già osservato attraverso l'ERG focale (49). Allo stato attuale, in letteratura è presente un unico lavoro riguardo la valutazione del mERG in



**Fig 4**  
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 75 Hz) secondo una sequenza random definita m-sequence. B. Risposta bioelettrica (kernel di primo ordine) ottenuta da una singola area di stimolazione retinica. C. Insieme delle risposte bioelettriche (kernel di primo ordine) ottenute dalla globalità delle stimolazioni sulle aree localizzate retiniche. D. Mappa topografica dell'ERG multifocale. In ogni singolo settore è riportata, secondo una scala cromatica, la densità dell'ampiezza del segnale elettroretinografico cioè il rapporto tra segnale e numero di cellule stimolate

pazienti con sola ipertensione oculare ed in questo studio sono riportate precoci modificazioni del mERG negli stadi iniziali della malattia glaucomatosa (55).

Un esempio di ERG multifocale registrato in un paziente glaucomatoso è riportato nella figura 5.

### L'esplorazione elettrofunzionale delle vie ottiche: i Potenziali Evocati Visivi

I Potenziali Evocati Visivi (PEV) si definiscono come le variazioni dei potenziali bioelettrici della corteccia occipitale evocati da stimoli visivi. Sono, quindi, la manifestazione di raffinati e complessi eventi neurosensoriali legati a fenomeni di trasduzione e di trasmissione dell'impulso nervoso lungo le vie ottiche, cioè dai fotorecettori retinici fino alla corteccia cerebrale occipitale (21).

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

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

#### Il PEV nel paziente iperteso oculare e glaucomatoso

Nel PEV registrati in gruppi di pazienti glaucoma presentano tempi di picco P100 significativamente più lunghi ed ampiezze N75-P100 significativamente ridotte rispetto a quelli osservati nel gruppo soggetti di controllo (10, 21, 22, 30, 39, 42, 56-64).

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

dei tempi di picco e la riduzione di ampiezza dei PEV con la CPSD dell'Humphrey 24-2 (21).

I PEV registrati in gruppi di pazienti con ipertensione oculare presentavano tempi di picco P100 significativamente più lunghi ma ampiezze N75-P100 non significativamente differenti rispetto ai valori osservati nel gruppo dei soggetti di controllo (21, 41, 42, 65-67). Dati ottenuti su singoli pazienti ipertesi oculari rivelano che il 85 % di ipertesi oculari presenta un aumento del tempo di picco P100 e il 54 % degli ipertesi presenta una riduzione dell'ampiezza N75-P100. Pertanto, all'interno della popolazione di pazienti con sola ipertensione oculare è possibile identificare attraverso la registrazione dei PEV quei pazienti in cui è presente un'anomalia della conduzione nervosa lungo le vie ottiche anche in assenza di deficit perimetrici (42).

Un dato interessante riguarda le correlazioni tra la morfologia delle fibre nervose retiniche e le risposte bioelettriche corticali valutate nei soggetti con ipertensione oculare e nei soggetti glaucomatosi.

Nei soggetti ipertesi è presente una significativa correlazione tra lo spessore delle fibre nervose valutate attraverso l'OCT ed i tempi di picco P100 e l'ampiezza N75-P100 del PEV (41), mentre nei soggetti glaucomatosi non è stata rilevata una correlazione tra gli stessi parametri morfologici e funzionali (10). Questi risultati danno luogo ad una serie di considerazioni neurofisiologiche che saranno di seguito discusse.

Una particolare metodica di registrazione di PEV consiste nel registrare separatamente la risposta bioelettrica della corteccia ipsilaterale e controlaterale all'occhio stimolato, ottenendo così informazioni separate sulla conduzione nervosa lungo le vie ottiche dirette (a derivazione dall'emiretina temporale) e crociate (a derivazione dall'emiretina nasale). Nei soggetti con ipertensione oculare è stata rilevata un ritardo della conduzione nervosa prevalente nelle vie ottiche crociate rispetto a quello delle vie ottiche dirette (68). Questo dato è consistente con quello che si osserva nelle forme di glaucoma meno avanzato, cioè con MD inferiore a -6 dB. Nelle forme di glaucoma più avanzato, si osserva un ritardo della conduzione nervosa lungo le vie ottiche simile tra quelle dirette e quelle crociate; negli stadi di glaucoma ancora più avanzato (MD superiore a -9 dB) il ritardo della conduzione nervosa è prevalente nelle vie ottiche dirette rispetto a quello delle vie ottiche crociate (69).

Esempi di PEV nei pazienti con ipertensione oculare e con glaucoma sono riportati nella figura 6.

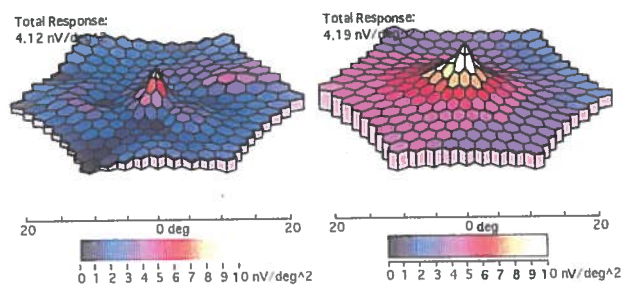


Fig 5

Mappa topografica dell'ERG multifocale in soggetto normale ed in un paziente glaucomatoso in cui si osserva una riduzione della funzionalità retinica prevalente nell'area maculare

**PEV dopo fotostress nel paziente iperteso oculare e glaucomatoso**

Una particolare metodica elettrofunzionale per la valutazione dinamica della funzionalità maculare e del nervo ottico consiste nella registrazione dei PEV dopo fotostress (70-73). Inizialmente viene registrato un PEV da pattern transiente in condizioni basali; successivamente si effettua il fotostress utilizzando una lampada a diffusione circolare di 200 watt posta a 20 cm dall'occhio che viene fissata dal soggetto per 30 secondi ed al termine del fotostress vengono registrati PEV ogni 20 secondi; dopo fotostress si osserva un aumento dei tempi di picco ed una riduzione di ampiezza. Le registrazioni continuano fintanto che il tracciato ottenuto non sia sovrapponibile a quello di base. Il tempo corrispondente è considerato come il "tempo di recupero dopo fotostress" (RT). Il RT è nei soggetti normali di circa 73 secondi.

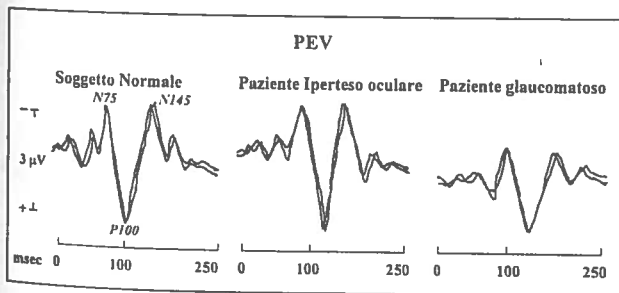
Nei pazienti ipertesi oculari e glaucomatosi è stato osservato dopo fotostress un maggiore incremento del tempo di picco P100 ed una maggiore riduzione percentuale dell'ampiezza N75-P100 ed un ritardo del RT (95 secondi nei pazienti con ipertensione oculare e 115 secondi nei pazienti glaucomatosi) (71).

Esempi di PEV dopo fotostress nei pazienti con ipertensione oculare e con glaucoma sono riportati nella figura 7.

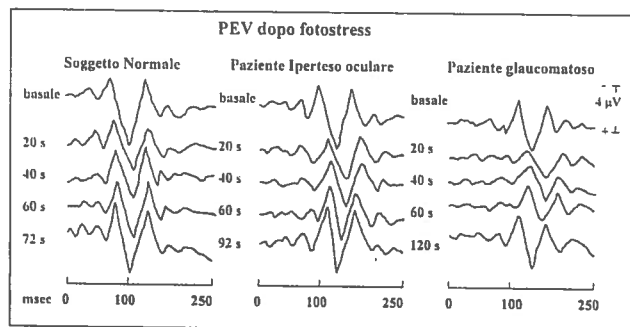
**Il PEV multifocale nel paziente glaucomatoso**

IL PEV multifocale è una metodica elettrofunzionale che permette la registrazione di risposte bioelettriche che costituiscono la proiezione sulle aree corticali occipitali da stimolazione di aree localizzate della retina. In tale modo si ottiene una tecnica che può essere considerata una "perimetria elettrofunzionale" (74-77).

Lo stimolo visivo è costituito da un dartboard (traducibile



**Fig 6**  
Esempi di registrazioni di Potenziali Evocati Visivi da Pattern (PEV) in un soggetto normale, in un paziente con ipertensione oculare ed in un paziente glaucomatoso. Il paziente iperteso presenta un aumento dei tempi di picco delle onde P100 ed un'ampiezza dell'onda N75-P100 nei limiti della norma. Il paziente glaucomatoso presenta un ulteriore aumento dei tempi di picco delle onde P100 ed un'riduzione dell'ampiezza dell'onda N75-P100.



**Fig 7**  
Esempi di registrazioni di PEV da Pattern in condizione basale e "dopo fotostress" in un soggetto normale, in un paziente con ipertensione oculare ed in un paziente glaucomatoso. Nella registrazione basale il paziente iperteso presenta un aumento dei tempi del picco P100 ed una ampiezza P50-N95 nei limiti della norma; mentre il paziente glaucomatoso presenta un ulteriore aumento del tempo di picco P100 ed una riduzione di ampiezza. Dopo fotostress (20, 40 e 60 sec) si rileva un aumento dei tempi di picco ed un'riduzione di ampiezza fintanto che il tracciato non si sovrappone a quello basale. Il tempo corrispondente viene definito "tempo di recupero dopo fotostress" (RT). Il RT è di 78 secondi nel soggetto normale, è ritardato nel paziente con ipertensione oculare (92 secondi) ed ulteriormente ritardato nel paziente glaucomatoso (120 secondi)

come "bersaglio") formato da 61 settori in cui sono presenti da 8 scacchi bianchi (luminanza 200 cd/m<sup>2</sup>) ed 8 neri (luminanza 0 cd/m<sup>2</sup>). 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 cerebrale di questi. Pertanto avremo settori molto più grandi in periferia (8 gradi) e molto piccoli al centro (1.1 grado) presentati in 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 75 Hz) 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 riportato nella figura 8A, mentre la sua localizzazione sulla retina è riportato nella figura 8B.

Per ciascuna area stimolata si ottiene una risposta bioelettrica, definita kernel di secondo ordine, caratterizzato da dei picchi a polarità alternante (negativa, positiva, negativa) definiti N1, P1 e N2 (Fig. 8C).

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 8D.

Alla fine dell'acquisizione dei segnali bioelettrici, è pos-



sibile 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 figura 8E/F.

Recentemente sono riportati in letteratura diversi lavori che hanno come obiettivo quello di comparare le modificazioni del PEV multifocale con i dati perimetrici (74-78). Da questi lavori emerge come i dati ottenuti con il PEV multifocale siano comparabili con quelli della perimetria computerizzata convenzionale ed in particolare esiste una notevole accuratezza tra le due metodiche nell'identificare aree di deficit localizzato.

Un dato recente molto importante riguarda la riproducibilità intraindividuale del PEV multifocale nei soggetti

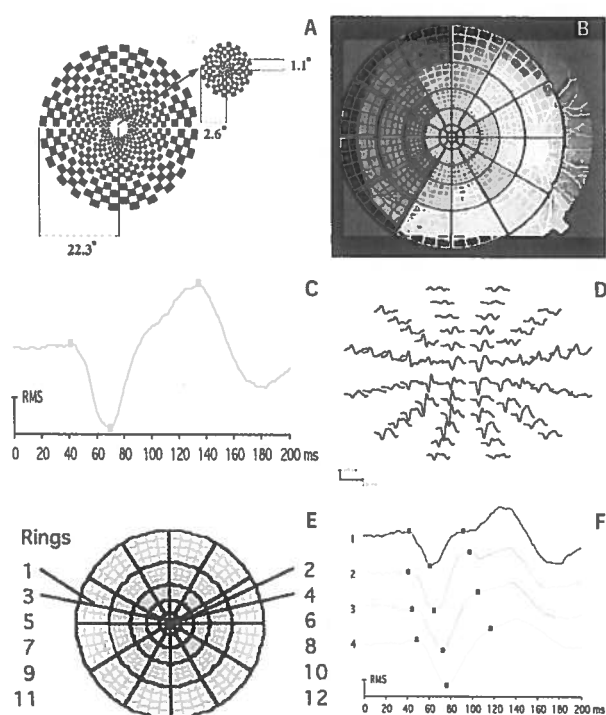


Fig 8

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 retinica. E. Esempio di selezione delle aree di stimolazione in funzione dell'eccentricità dalla macula. F. Risposte bioelettriche corticali in funzione delle aree stimolate. 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

glaucomatosi e da questo studio emerge come la variabilità intraindividuale del PEV multifocale sia decisamente maggiore rispetto a quella osservata nella perimetria computerizzata (79).

Nella figura 9 è riportato un esempio di PEV multifocale in soggetto normale, in un soggetto glaucomatoso con la relativa perimetria computerizzata.

### L'esplorazione elettrofunzionale delle vie ottiche postretiniche: la registrazione simultanea di PERG e PEV nel paziente iperteso oculare e glaucomatoso

La conduzione dell'impulso nervoso tra le cellule ganglionari e la corteccia visiva può essere valutata elettrofisiologicamente tramite la registrazione simultanea di PEV e PERG, in cui la differenza tra il tempo di picco P100 del PEV (espressione della risposta occipitale) e il tempo di picco della P50 del PERG (espressione della massima attività delle cellule ganglionari) è stato indicato come "Tempo Retinocorticale" (RCT). Il RCT non costituisce un reale tempo di transito tra retina e corteccia, ma esclusivamente un indice elettrofunzionale della conduzione nervosa postretinica (21, 80).

Nei pazienti con ipertensione oculare è stato rilevato un aumento dei tempi di picco del PERG e del PEV ed un RCT simile a quello dei soggetti di controllo, mentre nei pazienti glaucomatosi l'aumento dei tempi di picco del PERG e del PEV era associato ad un aumento significativo del RCT; tale aumento era direttamente proporzionale alla riduzione di ampiezza del PERG (10, 21, 30, 39, 81, 82).

Nei pazienti glaucomatosi è stata osservata una significativa correlazione tra il RCT con la MD dell'Humphrey 24-2, mentre non è stata rilevata una correlazione tra il RCT con la CPSD dell'Humphrey 24-2 (21).

Nella figura 10 sono riportati esempi di registrazione si-

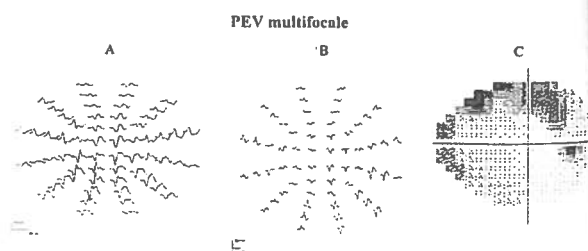


Fig 9

Esempi di registrazioni di PEV multifocale in un soggetto normale (A) ed in un paziente glaucomatoso (B). Il paziente glaucomatoso presenta un aumento dei tempi di picco delle onde P1 ed un riduzione dell'ampiezza dell'onda N1-P1 generalizzata. Tale alterazione del PEV multifocale è maggiormente evidente in corrispondenza dei settori superiori in maniera congruente a quanto osservato con la perimetria computerizzata (C)

multanea di PEV e PERG nei pazienti con ipertensione oculare e con glaucoma.

### Considerazioni neurofunzionali

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

Dai risultati ottenuti mediante le registrazioni dell'ERG da flash si può dedurre che gli strati esterni retinici non vengano interessati funzionalmente dall'aumento della pressione intraoculare. Ciò è confermato da studi sperimentali condotti su animali da esperimento (83) e sull'uomo in cui è stato indotto un ipertono oculare fino a valori pari ad  $1/2$  della pressione arteriosa diastolica (85).

La presenza di una riduzione in ampiezza dei potenziali oscillatori osservata nei pazienti con uno stadio avanzato di glaucoma induce a pensare che, in questo stadio della malattia, la compromissione funzionale possa estendersi più distalmente rispetto agli strati retinici esterni, coinvolgendo anche lo strato plessiforme interno e le cellule amacrine (18, 19).

Le alterazioni del PERG riscontrate nei pazienti glaucomatosi e, in modo precoce, anche nei pazienti con sola ipertensione oculare, cioè senza modificazioni del campo visivo e del nervo ottico, indicano una sofferenza funzionale degli strati retinici interni (cellule e fibre ganglionari) secondaria all'insulto pressorio. Tale alterazione elettrofunkionale è consistente con quanto osservato in svariati studi anatomici in cui le cellule ganglionari costituiscono quegli elementi retinici particolarmente vulnerabili all'aumento della pressione oculare (85-87).

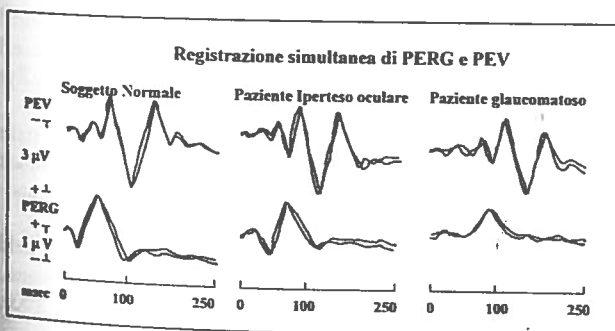


Fig 10

Esempi di registrazioni simultanea di PEV e PERG da pattern in condizione basale e "dopo fotostress" in un soggetto normale, in un paziente con ipertensione oculare ed in un paziente glaucomatoso. Il paziente iperteso presenta un aumento dei tempi di picco P100 del PEV e P50 del PERG, mentre il Tempo Retinocorticale (RCT, differenza tra il tempo di picco P100 del PEV ed il tempo di picco P50 del PERG) è simile a quello del soggetto normale. Il paziente glaucomatoso presenta un ulteriore aumento dei tempi di picco P50 e P100 ed un aumento del RCT

Questo dato è avvalorato anche da studi sperimentali condotti su scimmie in cui è stato indotto un aumento della pressione intraoculare mediante fotocoagulazione laser del trabecolato: in questi esperimenti è stata osservata una riduzione dell'ampiezza del PERG correlata a modificazioni anatomopatologiche come la perdita di fibre nervose e la riduzione del numero delle cellule ganglionari (88).

Le modificazioni della funzionalità degli strati retinici interni rilevabili attraverso la registrazione del PERG, può precedere, in una ampia percentuale di soggetti con ipertensione oculare, i deficit del campo visivo e quelle anatomo-patologiche rilevabili con esami morfologici delle fibre nervose retiniche (20, 21, 25-27, 31, 40, 41, 82).

In modo diverso sembrano comportarsi gli strati retinici della regione maculare. Infatti, come evidenziato attraverso la registrazione dell'ERG-focale (49) e dell'ERG multifocale (53), i fotorecettori maculari sembrano essere interessati funzionalmente dall'ipertono in modo analogo alle cellule degli strati retinici più interni.

Questo aspetto neurofunzionale può essere utile per spiegare l'aumento del tempo di recupero dopo fotostress osservato nei pazienti con ipertono oculare e nei pazienti glaucomatosi: tale modificazione elettrofunkionale potrebbe essere ascritta ad una sofferenza funzionale degli strati retinici sia interni che esterni della regione maculare (71).

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

Tale aspetto elettrofunkionale potrebbe essere spiegato con la seguente ipotesi: la riduzione di cellule ganglionari indurrebbe una riduzione di impulso nervoso in arrivo al nucleo genicolato laterale (LGN) con conseguente ritardo della conduzione nervosa tra retina e corteccia visiva. Ciò è supportato da studi istologici che hanno messo in evidenza nel glaucoma sperimentale una riduzione del trasporto assonico ai corpi magnocellulari del LGN e da studi autoptici effettuati su pazienti glaucomatosi o su scimmie glaucomatose in cui è stata osservata una riduzione del numero di cellule presenti a livello del LGN (89-93). Tale riduzione di cellule è ascrivibile al meccanismo fisiopatologico per cui la funzionalità delle cellule del LGN è dipendente dall'attività elettrica dall'assone afferente e, nel caso in cui tale attività sia ridotta o assente, la cellula target a livello del LGN non riesce a sopravvivere. La cellula target del LGN risponde all'attività elettrica dell'assone afferente rilasciando fattore neurotrofico

(NGF, BDNF) che a sua volta nutre l'assone mantenendone il trofismo (94-96). Questo meccanismo di interazione tra assone afferente è alla base della formazione e del mantenimento delle sinapsi nel sistema nervoso centrale. Pertanto, le modificazioni del flusso assonico delle fibre ganglionari potrebbe determinare dei fenomeni di degenerazione transinaptica a livello del LGN con conseguente ritardo della conduzione nervosa tra il LGN stesso e la corteccia visiva. Tutto ciò potrebbe essere alla base della mancanza di correlazione tra lo spessore delle fibre nervose retiniche e le risposte dei PEV osservate nei soggetti glaucomatosi. Nei soggetti con ipertensione oculare, poiché la disfunzione è esclusivamente a livello degli strati interni retinici (alterazione del PERG) e si osserva una normale conduzione nervosa tra retina e corteccia visiva (TRC normale), le risposte bioelettriche della corteccia visiva sono correlate allo spessore delle fibre nervose retiniche.

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

Le correlazioni esistenti tra la perimetria computerizzata e le risposte bioelettriche cerebrali (21) suggeriscono che anche i deficit perimetrici di natura glaucomatosa possono essere ascritti alle due concomitanti disfunzioni presenti sia a livello retinico (cellule e fibre ganglionari), che a livello postretinico (fenomeni di degenerazione transinaptica a livello del LGN).

### Conclusioni

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

Le prospettive future delle applicazioni delle metodiche elettrofunkionali nella diagnosi del glaucoma sono particolarmente interessanti.

Infatti, lo sviluppo ulteriore dell'ERG multifocale potrà

permettere di ottenere dati sulla funzionalità degli elementi preganglionari possibilmente più specifici di quelli oggi ottenuti ad oggi con la registrazione dell'ERG da flash.

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

### Bibliografia

1. Werner EB, Piltz-Seymour J. What constitutes a glaucomatous visual field defects. *Semin. Ophthalmol* 1992; 7:110-119.
2. Gunduz K, Arden GB, Perry S, Weinstein GW, Hitchings RA. Colour vision defects in ocular hypertension and glaucoma. Quantification with a computer driven colour television system. *Arch Ophthalmol* 1988; 106: 929-935.
3. Pomerance GN, Evans DW. Test-retest reliability of the CVS1000 contrast test and its relationship to glaucoma therapy. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3357-3361.
4. Armington JC. *The Electroretinogram*. New York, Academic Press, 1974.
5. Maffei L and Fiorentini A. Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve. *Science* 1981; 211: 953-955.
6. Hollander H, Bisti S, Maffei L, Hebel R. Electroretinographic responses and retrograde changes of retinal morphology after intracranial optic nerve section. *Exp Brain Res* 1984; 55: 483-494.
7. Holder GE. The pattern electroretinogram in anterior visual pathways dysfunction and its relationship to the pattern visual evoked potential: a personal clinical review of 743 eyes. *Eye* 1997; 11: 924-934.
8. Holder GE, Votruba M, Carter AC, Bhattacharya SS, Fitzke FW, Moore AT. Electrophysiological findings in dominant optic atrophy (DOA) linked to the OPA1 locus on chromosome 3q 28-qter. *Doc. Ophthalmol.* 1999; 95: 217-228.
9. Viswanathan S, Frishman LJ, Robson JG. The uniform field and pattern ERG in macaques with experimental glaucoma: removal of spiking activity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 2797-2810.
10. Parisi V, Manni G, Centofanti M, Gandolfi SA, Olzi D, Bucchi MG. Correlation between optical coherence tomography, pattern electroretinogram and visual evoked potentials in open angle glaucoma patients. *Ophthalmology* 2001; 108: 905-912.
11. Parisi V, Manni G, Spadaro M, Colacino G, Restuccia R,

- Marchi S, et al. Correlation between morphological and functional retinal impairment in multiple sclerosis patients previously affected by optic neuritis. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 2520-2528.
12. Parisi V, Restuccia R, Fattapposta F, Mina C, Bucci MG, Pierelli F. Morphological and functional retinal impairment in Alzheimer's disease patients. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 1860-867.
  13. Parisi V. Correlation between morphological and functional retinal impairment in patients affected by ocular hypertension, glaucoma, demyelinating optic neuritis and Alzheimer's disease. *Semin Ophthalmol* 2003; 18:50-57.
  14. Tobimatsu S, Celesia GC, Cone S, Gujrati M. Electroretinogram to checkerboard pattern reversal in cats: physiological characteristics and effect of retrograde degeneration of ganglion cells. *Electroencephalogr. Clin Neurophysiol* 1989; 73: 341-352.
  15. Marmor MF, Holder GE, Seeliger MW, Yamamoto S. Standard for clinical electroretinography (2004 update). *Doc Ophthalmol* 2004; 108: 107-114.
  16. Bach M, Hawlina M, Holder GE, Marmor M, Meigen T, Vaegan, et al. Standard for Pattern Electroretinography. *Doc Ophthalmol* 2000; 101: 11-18.
  17. Wachtmeister L and Dowling JE. The oscillatory potentials of the mudpuppy retina. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 1978; 17: 1176-1188.
  18. Gur M, Zeevi Y, Bielik M and Neumann E. Changes in the oscillatory potentials of the electroretinogram in glaucoma. *Curr Eye Res* 1987; 6: 457-466.
  19. Vaegan, Graham SL, Goldberg I, Buckland L, Hollows FC. Flash and pattern electroretinogram changes with optic atrophy and glaucoma. *Exp Eye Res* 1995; 60: 697-706.
  20. Falsini B, Colotto A, Porciatti V, Buzzonetti L, Coppè A, De Luca LA. Macular flicker- and pattern ERGs are differently affected in ocular hypertension and glaucoma. *Clin Vision Sci* 1991; 6: 422-429.
  21. Parisi V. Impaired visual function in glaucoma. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 351-358.
  22. Bobak P, Bodis-Wollner I, Harnois C, Maffei L, Mylin L, Podos S, Thornton J. Pattern electroretinograms and visual evoked potentials in glaucoma and multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol* 1983; 96: 72-83.
  23. Marx MS, Bodis-Wollner I, Lustgarten JS, Podos SM. Electrophysiological evidence that early glaucoma affects foveal vision. *Doc Ophthalmol* 1988; 67: 281-301.
  24. Graham SL, Wong VAT, Drance SM, Mikelberg FS. Pattern electroretinograms from hemifields in normal subjects and patients with glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 3347-3356.
  25. O'Donoghue E, Arden GB, O'Sullivan F, Falcao-Reis F, Moriarty B, Hitchings RA, Spilleers W, Hogg C, Weinstein G. The pattern electroretinogram in glaucoma and ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 387-394.
  26. Pfeiffer N, Tillmon B, Bach M. Predictive value of the pattern electroretinogram in high-risk ocular hypertension. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 1710-1715.
  27. Porciatti V, Falsini B, Brunori S, Colotto A, Moretti G. Pattern electroretinogram as a function of spatial frequency in ocular hypertension and early glaucoma. *Doc Ophthalmol* 1987; 65: 349-355.
  28. Wanger P, Persson HE. Pattern reversal electroretinograms in unilateral glaucoma. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24: 749-753.
  29. Watanabe I, Iijinn H, Tsukahara S. The pattern electroretinogram (PERG) in glaucoma: an evaluation by relative amplitude from the Bjerrum area. *Br J Ophthalmol* 1989; 73: 131-5.
  30. Parisi V, Manni GL, Colacino G, Bucci MG. Cytidine-5'-diphosphocholine (Citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 1999; 106: 1126-1134.
  31. Salgarello T, Colotto A, Falsini B, Buzzonetti L, Cesari L, Iarossi G, et al.. Correlation of Pattern Electroretinogram with optic disc cup shape in ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 1989-1997.
  32. Porciatti V, Ventura LM. Normative data for a user-friendly paradigm for pattern electroretinogram recording. *Ophthalmology* 2004; 111: 161-168.
  33. Stroux A, Korth M, Junemann A, Jonas JB, Horn F, Ziegler A, et al. A statistical model for the evaluation of sensory tests in glaucoma, depending on optic disc damage. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 2879-2984.
  34. Bayer AU, Maag KP, Erb C. Detection of optic neuropathy in glaucomatous eyes with normal standard visual fields using a test battery of short-wavelength automated perimetry and pattern electroretinography. *Ophthalmology* 2002; 109: 1350-1361.
  35. Garway-Heath DF, Holder GE, Fitzke FW, Hitchings RA. Relationship between electrophysiological, psychophysical, and anatomical measurements in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 2213-2220.
  36. Bach M. Electrophysiological approaches for early detection of glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2001; 11 Suppl 2: S41-49.
  37. Bach M, Sulimma F, Gerling J. Little correlation of pattern electroretinogram (PERG) and visual field measures in early glaucoma. *Doc Ophthalmol* 1997-1998; 94: 253-263.
  38. Maddess T, James AC, Goldberg I, Wine S, Dobinson J. Comparing a parallel PERG, automated perimetry, and frequency-doubling thresholds. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 41: 3827-3832.
  39. Parisi V, Pernini C, Guinetti C, Neuschuler R, Bucci MG. Electrophysiological assessment of visual pathways in glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 1997; 7: 229-235.
  40. Riva CE, Salgarello T, Logean E, Colotto A, Galan EM, Falsini B. Flicker-evoked response measured at the optic disc rim is reduced in ocular hypertension and early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45: 3662-3668.
  41. Parisi V, Manni GL, Gandolfi SA, Centofanti M, Colacino G, Bucci MG. Visual function correlates with nerve fiber layer thickness in eyes affected by ocular hypertension. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 1828-33.
  42. Olzi D, Parisi V, Miglior S, Manni GL, Centofanti M, Oddone F et al. Early retinal dysfunction detected by electrofun-



- ctional tests in ocular hypertension. *www.arvo.org.*, abstract 2004; 3288.
43. Asher J. The electroretinogram of the blind spot. *J Physiol* 1951; 112-140.
  44. Boynton RM, Riggs LA. The effects of stimulus area and intensity upon the human retinal response. *J Exp Psychol* 1951; 42: 217-226.
  45. Jones R, King-Smith PE, Loffing DH, Gayner FR. Stray light contribution to the focal electroretinogram (ERG). *Clin Vis Sci* 1986; 1: 153-160.
  46. Parisi V and Falsini B. Electrophysiological evaluation of the macular cone system: Focal Electroretinography and VEP after photostress. *Semin Ophthalmol* 1998;13:178-188.
  47. Baker CL, Hess RF. Linear and non linear components of human electroretinogram. *J Neurophysiol* 1984; 51: 952-957.
  48. Baker CL, Hess RF, Olsen BT, Zrenner E. Current source density analysis of linear and non linear components of the primate electroretinogram. *J Physiol* 1988; 407: 155-176.
  49. Holopigian K, Sieple W, Mayron C, Koty R and Lorenzo M. Electrophysiological and psychophysical flicker sensitivity in patients with primary open angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990; 31: 1863-1869.
  50. Hood DC. Assessing retinal function with the multifocal technique. *Prog Retin Eye Res* 2000; 19: 607-46
  51. Marmor MF, Hood DC, Keating D, Kondo M, Seeliger MW, Miyake Y. International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. Guidelines for basic multifocal electroretinography (mfERG). *Doc Ophthalmol* 2003; 106: 105-115.
  52. Fortune B, Cull G, Wang L, Van Buskirk EM, Cioffi GA. Factors affecting the use of multifocal electroretinography to monitor function in a primate model of glaucoma. *Doc Ophthalmol* 2002; 105: 151-178.
  53. Fortune B, Johnson CA, Cioffi GA. The topographic relationship between multifocal electroretinographic and behavioral perimetric measures of function in glaucoma. *Optom Vis Sci* 2001; 78: 206-214.
  54. Hood DC, Zhang X. Multifocal ERG and VEP responses and visual fields: comparing disease-related changes. *Doc Ophthalmol* 2000; 100: 115-137.
  55. Chan HH, Brown B. Pilot study of the multifocal electroretinogram in ocular hypertension. *Br J Ophthalmol*. 2000; 84: 1147-1153.
  56. Bray LC, Mitchell KW, Howe JW, Gashau A. Visual function in glaucoma: a comparative evaluation of computerized static perimetry and the pattern visual evoked potential. *Clin Vision Sci* 1992; 7: 21-29.
  57. Klistomer AI, Graham SL. Early magnocellular loss in glaucoma demonstrated using the pseudorandomly stimulated flash visual evoked potential. *J Glaucoma* 1999; 8: 140-148
  58. Greenstein VC, Seliger S, Zeman V, Ritch R. Visual evoked potentials assessment of the effects of glaucoma on visual subsystems. *Vision Res* 1998; 38: 1901-1911.
  59. Martus P, Korth M, Horn F, Junemann A, Wisse M, Jonas JB. multivariate sensory model in glaucoma diagnosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 1567-1574.
  60. Nykanen H and Raitta C. The correlation of visual evoked potentials (VEP) and visual field indices (Octopus G1) in glaucoma and ocular hypertension. *Acta Ophthalmol* 1989; 67: 393-395.
  61. Horn FK, Bergua A, Junemann A, Korth M. Visual evoked potentials under luminance contrast and color contrast stimulation in glaucoma diagnosis. *J Glaucoma* 2000; 9: 428-437.
  62. Greenstein VC, Seliger S, Zemon V, Ritch R. Visual evoked potential assessment of the effects of glaucoma on visual subsystems. *Vision Res* 1998; 38: 1901-1911.
  63. Korth M, Nguyen NX, Junemann A, Martus P, Jonas JB. VEP test of the blue-sensitive pathway in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 2599-2610.
  64. Horn FK, Jonas JB, Budde WM, Junemann AM, Mardin CY, Korth M. Monitoring glaucoma progression with visual evoked potentials of the blue-sensitive pathway. *Invest. Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 1828-1834.
  65. Bray LC, Mitchell KW, Howe JW. Prognostic significance of the pattern visual evoked potential in ocular hypertension. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 79-83.
  66. Atkins A, Bodis-Wollner I, Podos SM, Wolkstein M, Mylin L, Nitzberg S. Flicker threshold and pattern VEP latency in ocular hypertension and glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24: 1524-1528.
  67. Towle VL, Moskowitz A, Sokol S, Schwartz B. The visual evoked potential in glaucoma and ocular hypertension: effects of check size, field size, and stimulation rate. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24: 175-183.
  68. Parisi V, Manni GL, Olzi D, Oddone F, Coppola G, Bucci MG. Impaired neural conduction in crossed visual pathways in patients with ocular hypertension. *Eur J Ophthalmol* 2004 (in press).
  69. Parisi V, Manni GL, Gregori D, Olzi D, Meconi S, Coppola G, et al. Crossed and uncrossed visual pathways are impaired differently in open angle glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; Suppl 236: 50-51.
  70. Bucci MG, Parisi V, Giannini R, Rossini PM. Recordings of visual evoked potentials after photostress in artificially increased intraocular pressure. *Clin Vision Sci* 1991; 6: 431-436.
  71. Parisi V, Bucci MG. Visual evoked potentials after photostress in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 436-442.
  72. Parisi V, Uccioli L, Monticone G, Parisi L, Menzinger G and Bucci MG. Visual Evoked Potentials "after photostress" in insulin-dependent patients with or without retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 232: 193-198.
  73. Parisi V, Pierelli F, Restuccia R, Spadaro M, Parisi L, Colacino G et al. VEP after photostress response in multiple sclerosis patients previously affected by optic neuritis. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1998; 108: 73-79.
  74. Bengtsson B. Evaluation of VEP perimetry in normal subjects and glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand* 2002; 80: 620-626.
  75. Hodd DC, Greenstein VC. Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22: 201-251.

76. Hasegawa S, Abe H. Mapping of glaucomatous visual field defects by multifocal VEPs. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 3341-3348.
77. Goldberg I, Graham SL, Klistorner AI. Multifocal objective perimetry in the detection of glaucomatous field loss. *Am J Ophthalmol* 2001; 133: 29-39.
78. Thienprasiddhi P, Greenstein VC, Chen CS, Liebmann JM, Ritch R, Hood DC. Multifocal visual evoked potential responses in glaucoma patients with unilateral hemifield defects. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 34-40.
79. Chen CS, Hood DC, Zhang X, Karam EZ, Liebmann JM, Ritch R, et al. Repeat reliability of the multifocal visual evoked potential in normal and glaucomatous eyes. *J Glaucoma* 2003; 12: 399-408.
80. Celesia GG, Kaufman D, Cone SB. Simultaneous recording of pattern electroretinography and visual evoked potentials in multiple sclerosis. A method to separate demyelination from axonal damage to the optic nerve. *Arch Neurol* 1986; 43: 1247-1252.
81. Parisi V, Manni GL, Sgrulletta R, Colacino G, Centofanti M, Bucci MG. Delayed postretinal nervous conduction in glaucoma patients: correlation between electrophysiological and computerized static perimetry parameters. *Acta Ophthalmol* 1997; 75(Suppl 224): 31-32.
82. Parisi V. Neural conduction in the visual pathways in ocular hypertension and glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235: 136-46.
83. Siliprandi R, Bucci MG, Canella R, Carmignoto G. Flash and pattern electroretinograms during and after acute intraocular pressure elevation in cat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1988; 29: 558-565.
84. Bucci MG and Parisi V. Oscillatory potentials of photopic electroretinogram in artificially increased intraocular pressure in normal human eyes. *Exp Eye Res* 1992; 55 (suppl 1) S254.
85. Quigley HA, Sanchez RM, Dunkelberger GR, L'Hernault NL and Baginski TA. Chronic glaucoma selectively damages large optic nerve fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987; 28: 913-920.
86. Quigley HA, Dunkelberger GR, Green WR. Chronic human glaucoma causing selectively greater loss of large optic nerve fibers. *Ophthalmology* 1988; 95: 357-363.
87. Quigley HA, Nickells RW, Kerrigan LA, Pease ME, Thibault DJ, Zack DJ. Retinal Ganglion cell death in experimental glaucoma and after axotomy occurs by apoptosis. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995; 36: 774-786.
88. Jonson MA, Drum BA, Quigley HA, Sanchez RM, Dunkelberger GR. Pattern-evoked potentials and optic nerve fiber loss in monocular laser-induced glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1989; 30: 897-907.
89. Chaturvedi N, Hedley-Whyte T, Dreyer EB. Lateral geniculate nucleus in Glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1993; 116: 182-188.
90. Weber AJ, Chen H, Hubbard WC, Kaufman PL. Experimental glaucoma and cell size, density, and number in the primate lateral geniculate nucleus. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000; 4: 1370-1379.
91. Yucel YH, Zhang Q, Gupta N, Kaufman PL, Weinreb RN. Loss of neurons in magnocellular and parvocellular layer of the lateral geniculate nucleus in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 378-384.
92. Gupta N, Yucel YH. Brain changes in glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2003; Suppl 3: S32-35.
93. Yucel YH, Zhang Q, Weinreb RN, Kaufman PL, Gupta N. Effects of retinal ganglion cell loss on magno-, parvo-, koniocellular pathways in the lateral geniculate nucleus and visual cortex in glaucoma. *Prog Retin Eye Res* 2003; 22: 465-481.
94. Maffei L, Berardi N, Domenici L, Parisi V, Pizzorusso T. Nerve Growth Factor (NGF) prevents the shift in ocular dominance distribution of visual cortical neurons in monocularly deprived rats. *J Neurosci* 1992; 12: 4651-4662.
95. Domenici L, Parisi V, Maffei L. Exogenous supply of NGF prevents the effects of strabismus in the rat. *Neuroscience* 1992; 51:1 9-24.
96. Berardi N, Domenici L, Parisi V, Pizzorusso T, Maffei L. A role for Nerve Growth Factor (NGF) in rat visual cortical plasticity. *Proc Royal Soc* 1993; 251: 17-23.