Le neuriti ottiche

Vincenzo Parisi

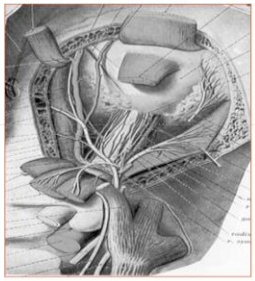
Fondazione per l'Oftalmologia G.B. Bietti-IRCCS, Roma

1

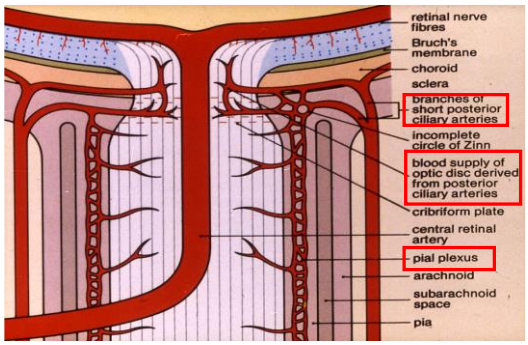
IL NERVO OTTICO

Il nervo ottico può essere diviso in quattro parti:

- Intraoculare (o testa del nervo ottico): compresa tra le pareti del bulbo oculare (1 mm);
- Intraorbitaria: (20-25 mm);
- Intracanalicolare: compresa nel canale ottico (4-10 mm);
- Intracranica: (10-20 mm).



2



The blood supply of normal optic disc

3

Neurite ottica:

- Riduzione del visus in assenza di difetti refrattivi o patologie del segmento anteriore o della retina
- *Coinvolgimento del nervo ottico quale risultato di una ischemia, infiammazione, demielinizzazione, infezione.*

4

SINTOMATOLOGIA GENERALE

-Riduzione dell'acuità visiva
(vera!!!!, foro, cilindri crociati)
-Riduzione della percezione del contrasto
-Modificazione della visione dei colori
-Riduzione del campo visivo
-(vera!!! Ripetuta e verificata)
a) Altitudinale,
b) Concentrico
c) Scotoma Centrale
in assenza di alterazioni dei mezzi diottrici

5

Diagnosi Differenziale delle neurotticopatie acute

- Anamnesi
- Esame Obiettivo
- Semeiotica Psicofisica (AV, CV, SC)
- Semeiotica Elettrofunzionale (ERG, mfERG, PERG, VEP, mfVEP)
- Semeiotica Morfometrica (OCT, HRT)
- Semeiotica Neuroradiologica

6

ANAMNESI

Ruolo chiave nella determinazione del calo del visus:
- ❑ E' (stato) improvviso o graduale? Transitorio, persistente?
- ❑ Il paziente vede come attraverso un vetro sporco di fumo, una bolla d'acqua o la vista è annebbiata?
- ❑ Deficit monolaterale o bilaterale?
- ❑ Si accompagna a sdoppiamento dell'immagine ed a sensazione di alterazione dei colori?
- ❑ Sono presenti sensazioni luminose anomale?
- ❑ Si ha la sensazione di vedere una 'tenda' che occlude parte del campo visivo?
- ❑ Si avverte sia a distanza che alla lettura?
- ❑ Familiarità
- ❑ Trauma
- ❑ Recenti malattie infiammatorie o virali
- ❑ Variazioni del comportamento

→ Differenziazione tra calo visivo improvviso e acuto o calo visivo prodromo di una malattia progressiva

7

Esame Obiettivo e Semeiotica

- **Riflessi pupillari**

- **Oftalmoscopia:** valutare margini e colorito del nervo ottico (edema della papilla totale o settoriale, margini sfumati, scomparsa della escavazione fisiologica, pallore o iperemia), alterazione vascolari (congestione venosa, assottigliamento vasi arteriosi, emorragie ed essudati), valutare aspetto della macula

- **Acuità visiva**
- **Sensibilità al contrasto**
- **Senso cromatico**
- **Esame del campo visivo**

- **ERG, PERG, PEV OCT, Autofluorescenza.**

→ Localizzazione della struttura anatomica interessata, formulare ipotesi diagnostiche

8

Le neuriti ottiche: aspetto oftalmoscopico

- **Papillite o neurite ottica anteriore:** rigonfiamento del disco ottico
- **Neurite retrobulbare (intraoritaria, canalicolare o intracranica):** assenza di rigonfiamento o altri segni del disco ottico
- **Neuroretinite ottica:** rigonfiamento del disco ottico e segni di infiammazione (edema, essudati emorragie) della retina peripapillare
- **Perineurite ottica:** rigonfiamento del disco ottico non associato a sintomi visivi (d.d. con papilledema)

9

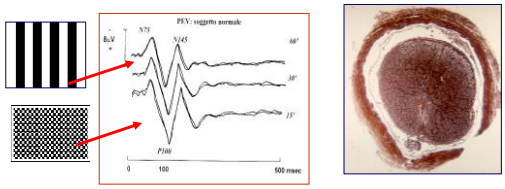
Le neuriti ottiche: aspetto funzionale

- **Neurite assiale:** coinvolgimento del fascio papillo-maculare

- **Neurite periassiale:** coinvolgimento delle porzioni extramaculari del nervo.

10

PEV: stimolo visivo e risposte bioelettriche corticali



Basse frequenze spaziali: risposta più "rapida" → assoni con più rapida velocità di conduzione → assoni di grosso calibro

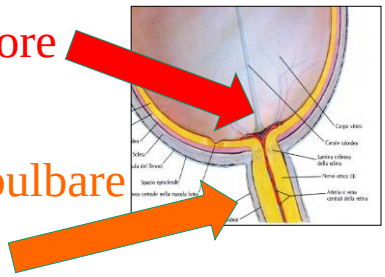
Alte frequenze spaziali: risposta + ritardata → assoni con più lenta velocità di conduzione → fascio papillo- maculare

11

LE NEURITI OTTICHE:

a)Anteriore

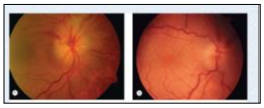
b)Retrobulbare

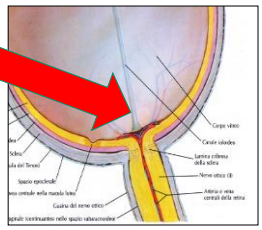


12

LE NEURITI OTTICHE:

a)Anteriore





13

Neurite ottica ischemica anteriore (NOIA)

Patogenesi

***Infarto* nella regione prelaminare (irrorata da rami dell'arteria centrale della retina), laminare (irrorata dalle arterie ciliari posteriori) e immediatamente retrolaminare (irrorata dal plesso piale) del n. ottico**

14

NOIA - forma arteritica

- Eta' media: > 70 anni
- Arterite di Horton, polimiagia reumatica
- Cefalea temporale, claudicatio mandibola, artralgie
- Funzione visiva gravemente compromessa
- Biopsia: aspetto tipico di arterite a cell. giganti
- Aumento VES e PCR

NOIA non arteritica

- Eta' media: 60 anni
- Funzione visiva meno compromessa
- Ipertensione arteriosa,diabete
- Edema papillare asimmetrico, emorragie a fiamma, arterie assottigliate

15

NOIA

Fattori di rischio

- FORMA NON ARTERITICA

- -ipertensione arteriosa,
- - diabete mellito
- -Fumo
- -Ipercolesterolemia
- -Iperomocestinemia
- -Iperfibrigenemia
- -Sleep Apnea Syndrome
- - insufficienza carotide comune per aterosclerosi

- FORMA ARTERITICA

- - Malattia di Horton
- - LES
- - Artrite reumatoide
- - Panarterite nodosa

16

Caratteristica	NOIA arteritica	NOIA non arteritica
Eta' media	70 anni	60 anni
Rapporto M/F	F>M	M=F
Sintomi associati	Cefalea, sensibilità cuoio capelluto, claudicatio mandibola	Occasionalmente dolore
Acutezza visiva	< 20/200	>20/200
Papilla	Edema pallido> edema iperemico	Edema iperemico> edema normale
VES media(mm/h)	70	20-40
Fluorangiografia	Ritardato riempimento papilla e coroide	Ritardato riempimento papilla
Storia naturale	Interessamento occhio controlaterale >95%	Interessamento controlaterale<30%
Trattamento	corticosteroidi	Citicolina

17

Neurite ottica ischemica anteriore (NOIA)

- Insorgenza: 5-7 decade, prevalentemente nel sesso femminile
- Sintomatologia soggettiva: notevole riduzione del visus acuta o progressiva
- *NOIA non arteritica:* prima ore del mattino/ sovradosaggio farmaci ipertensivi
- occhio controlaterale 25-50 % dei casi entro i 5 anni
- *NOIA arteritica:* perdita della funzione visiva mono o bilaterale
- deficit campimetrici

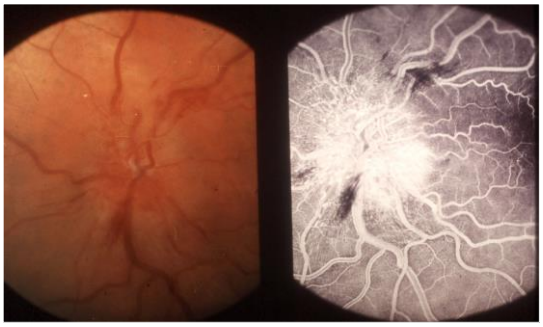
18

Neurite ottica ischemica anteriore (NOIA)

•Aspetto oftamoscopico: rigonfiamento del disco ottico, edema, emorragie, essudati. Evoluzione in pallore diffuso o localizzato (atrofia o subatrofia)

- Modificazione del senso cromatico
- PEV con aumento dei tempi di culminazione e ridotti di ampiezza,
- ERG normale.
- Riduzione della sensibilità al contrasto

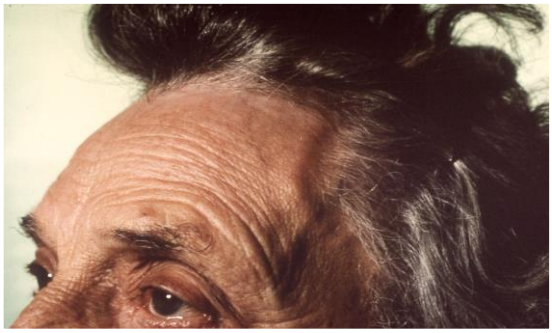
19



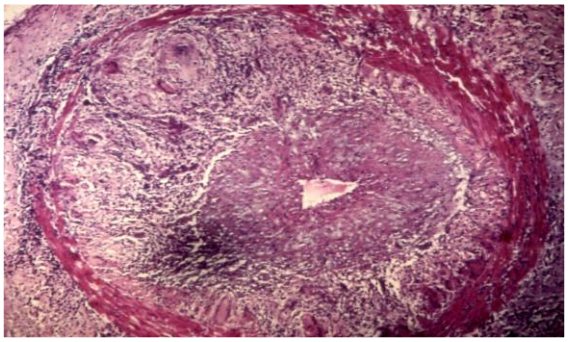
Ischaemic papillopathy

20

21



22

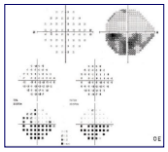


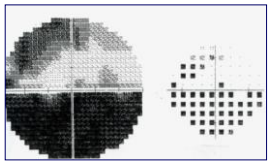
23

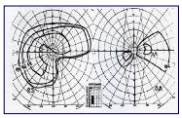
Deficit perimetrico: NOIA

Altitudinale superiore o inferiore, difetti a cuneo

•Mono o bilaterale
•AV profondamente ridotta
•Alterazione asse cromatico giallo-blu e rosso-verde





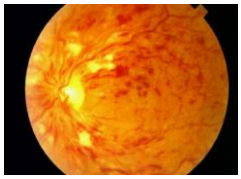


24

Diagnosi differenziale con patologie retiniche

•Occlusione della arteria o della vena retinica centrale

Il calo del visus è sempre unilaterale e di vario grado.
Anamnesi positiva per difetti trombo-embolici.



25

Arteriosa:

Blocco del flusso sanguigno dell'arteria a livello dell'emergenza in prossimità del N.O.
- Retina pallida edematosa
- Macula rosso ciliegia
- Evoluzione in atrofia in 4-6 settimane
- Grave diminuzione acuità visiva: da moto mano a PL
- Precedenti episodi di amaurosi transitoria
- 10% dei casi al'arteria cilio-retinica salva la foveola: visus residuo: 2-4/10
- Causa emboligena (patologia carotidea, valvulopatie, vasculiti, aneurisma dissecante)

26

Venosa:

- Iperemia ed edema del disco ottico
- Marcata tortuosità e congestione dei vasi venosi
- Estese emorragie retiniche
- Essudati cotonosi
- Fattori predisponenti: età >65 anni, glaucoma, fumo, diabete, ipertensione, stati di ipercoagulabilità, fistola carotido cavernosa, contraccettivi

Forme cliniche
• OVCR ischemica (25%)
-acuita visiva < 1/10
-difetto pupillare afferente relativo

• OVCR non ischemica (75%)
-Acuita visiva >1/10
-Manca RAPD

27

Diagnosi differenziale con patologie retiniche

Distacco di retina:
L'improvvisa visione sfuocata può essere il sintomo iniziale di questa patologia, spesso riferita come una tenda che scende nel campo visivo. L'obnubilamento peggiora, accompagnato dalla visione di corpi fluttuanti e persistenti flash di luce.
Il progressivo distacco riduce ulteriormente la vista.

28

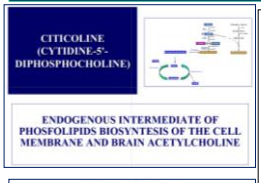
Neurite ottica ischemica anteriore (NOIA)

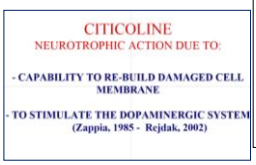
Terapia

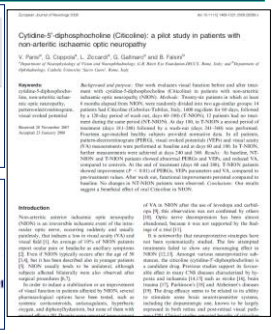
- **1-3 giorni: Metilprednisolone1-2d/die ev in 3-4 somministrazioni**
- **4-15 giorni: prednisone 1mg/Kg/die**
- **riduzione del predisone del 10% ogni settimana successiva**
- **Controllo: glicemia, pressione arteriosa**
- **Associare: gastroprotettori, vasodilatatori cerebrali, antiaggreganti piastrinici**

29

NOIA e CITICOLINA







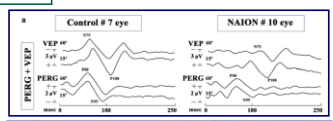
30

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2021 May;259(5):1297-1308.

Correlations between visual morphological, electrophysiological, and acuity changes in chronic non-arteritic ischemic optic neuropathy

Lucilla Barbano[1] - Lucia Ziccardi[1] - Vincenzo Parisi[1]

1 NAION 2) Aspetto Funzionale:
a) Disfunzione RGC
b) Ritardo della conduzione nervosa psost-retinica



2 NAION 1) Aspetto strutturale

Conclusion Our findings suggest that in chronic NAION, there is a morpho-functional impairment of the IR, with OR structural sparing. VA changes are related to the impaired morphology and function of IR, to the temporal RNFL-T reduction and to the dysfunction of both large and small axons forming the visual pathway.

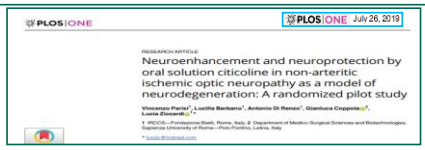
3 Given these abnormal morpho-functional characteristics, Khalilpour et al. [17] have considered NAION a valuable model of neurodegeneration of the retinal structures forming the optic nerve.

31

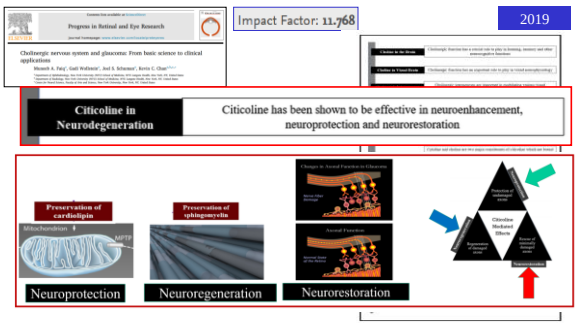
1) Obiettivo dello studio

Therefore, the purpose of our study was to evaluate whether treatment with OS-Citicoline would increase visual function, RGCs function evaluated by Pattern Electroretinogram [PERG]) and neural conduction along visual pathways (assessed by Visual Evoked Potentials [VEP]) and/or to induce preservation of RGCs fibers loss quantified by OCT) in NAION as a human model of neurodegeneration.

Quantificare gli effetti del trattamento con Citicolina in Soluzione Orale (SO)



32



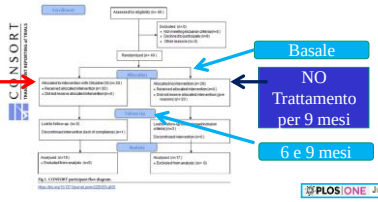
33

2) Materiali e Metodi a) Pazienti

1 Forty volunteer patients (25 females and 15 males) affected exclusively in one eye by NAION (mean age, 59.61±7.21 years) and 20 age-matched (12 females and 8 males) normal control subjects (mean age, 60.20±7.32 years) participated in the study.

Inclusion criteria for NAION patients were: age > 45 years; disease persisting between 6 and 12 months from an episode of sudden, painless, unilateral visual loss accompanied by an afferent pupil defect and/or acquired dischromatopsia [54,55]; visual acuity > 0.8 LogMAR and visual field defects (diffuse/altitudinal scotoma) by HFA 24–2; exclusion of clinical and laboratory data leading to Horton disease;

2 Trattamento con Citicolina OS 500 mg/die per 6 mesi + 3 mesi WA



PLOS ONE July 26, 2019

34

3) Risultati
a) Basale
b) 6 e 9 mesi di follow up

1) RGC Function — Evaluated by — PERG: individual data — PERG: Mean Groups data
2) Neural conduction — Evaluated by — VEP: individual data — VEP: Mean Groups data
3) Psychophysical data — Evaluated by — HFA e VA: individual e mean data
4) Morphological data — Evaluated by — OCT: individual data — OCT: Mean Groups data
5) CORRELATIONS — PERG/VEP vs OCT and HFA/VA

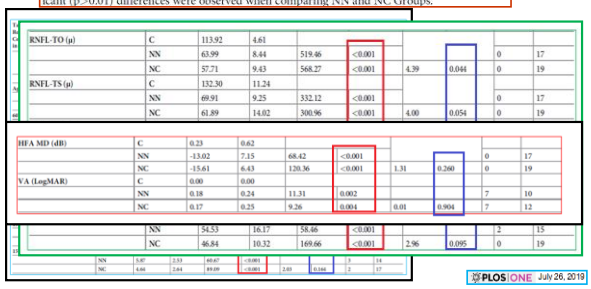
PLOS ONE July 26, 2019

35

3) Risultati a) Basale

Baseline

Considering the mean values observed in the NN and NC Groups, for each study parameter, a significant difference ($p<0.01$) was detected between Groups compared to Controls; no significant ($p>0.01$) differences were observed when comparing NN and NC Groups.



PLOS ONE July 26, 2019

36

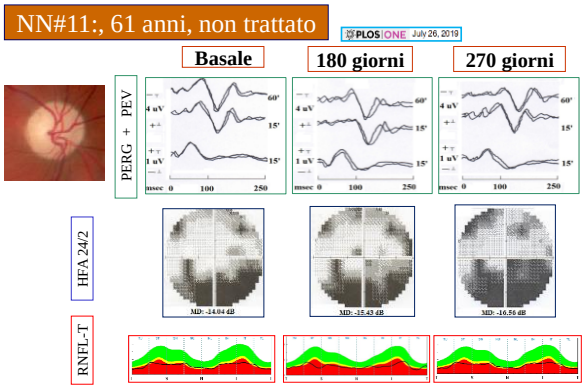
3) Risultati b) Follow-up

RISULTATI: ESEMPI DI NAION

Non trattati (NN) e trattati con Citicolina in soluzione orale (NC)

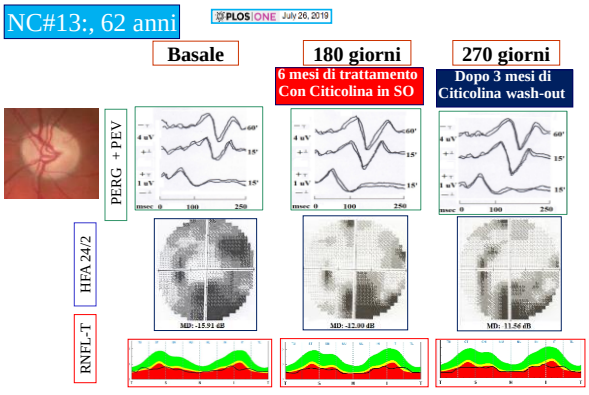
37

NN#11:, 61 anni, non trattato



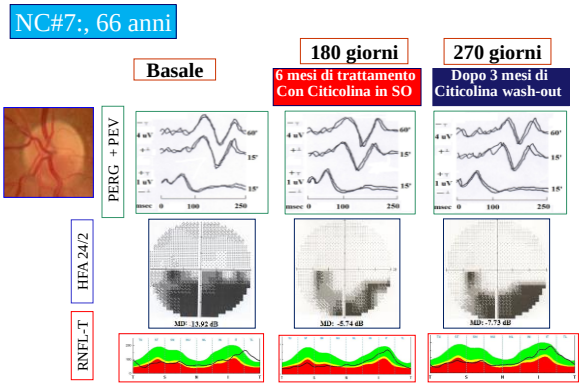
38

NC#13:, 62 anni



39

NC#7:, 66 anni

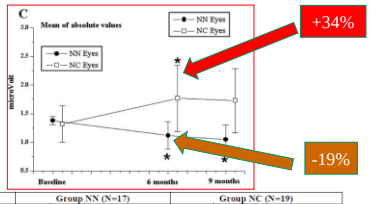


40

Funzione delle RGC: dati PERG

Medie per valori assoluti

*= P<0.01 vs baseline



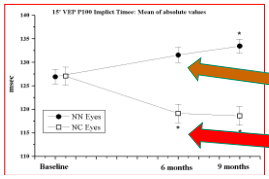
	Group NN (N=17)				Group NC (N=19)			
			Anova vs Baseline				Anova vs Baseline	
	Mean	SD	f(1,33)=	P=	Mean	SD	f(1,37)	P=
60' PERG P50-N95 A (uV)								
Baseline	1.52	0.23			1.34	0.36		
6 months	1.27	0.25	9.23	0.005	1.75	0.55	7.47	0.009
9 months	1.16	0.25	19.11	0.0001	1.80	0.56	9.12	0.005
15' PERG P50-N95 A (uV)								
Baseline	1.38	0.28			1.32	0.39		
6 months	1.12	0.25	7.56	0.009	1.77	0.58	7.92	0.008
9 months	1.05	0.26	12.4	0.001	1.73	0.57	6.69	0.014

41

Funzione del nervo ottico: dati VEP

Medie per valori assoluti

*= P<0.01 vs baseline



	Group NN (N=17)				Group NC (N=19)			
			Anova vs Baseline				Anova vs Baseline	
	Mean	SD	f(1,33)=	P=	Mean	SD	f(1,37)	P=
60'VEP P100 IT (msec)								
Baseline	126.71	5.87			127.52	7.86		
6 months	132.32	7.51	5.84	0.022	120.37	7.98	7.52	0.009
9 months	134.11	7.17	10.92	0.002	118.51	7.68	12.42	0.001
15' VEP P100 IT (msec)								
Baseline	126.88	6.50			127.05	8.35		
6 months	131.52	6.72	4.20	0.049	119.12	8.69	8.27	0.007
9 months	133.41	6.08	9.13	0.005	118.63	8.75	9.20	0.004

42

Modificazioni perimetriche

Variazioni individuali

Difference 6 months minus baseline

	Group NN eyes (N=17)						Group NC eyes (N=19)					
	unmodified		Improvement		worsening		unmodified		Improvement		worsening	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
MD	5	29.41	0	0	12	**70.59**	3	15.79	14	**73.68**	2	10.5

Difference 9 months minus baseline

	Group NN eyes (N=17)						Group NC eyes (N=19)					
	unmodified		improvement		worsening		unmodified		improvement		worsening	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
MD	4	23.53	0	0	13	76.47	5	29.41	12	**70.59**	2	11.76

Medie variazioni individuali

	Group NN (N=17)		Group NC (N=19)		ANOVA vs NN	
	Mean	SD	Mean	SD	F (1,26)	P=
Difference in HFA 24-2 MD (dB)						
6 months minus baseline	-2.62	2.41	2.07	1.87	43.02	<0.0001
9 months minus baseline	-2.93	2.11	3.93	1.93	28.29	<0.0001

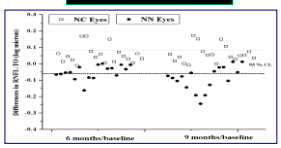
-20.1%

+13.2%

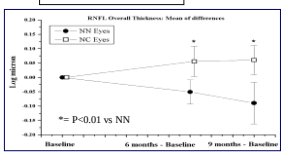
43

Modificazioni RNFL: dati OCT

Variazioni individuali



Medie individuali



Difference 6 months minus baseline

	Group NN eyes (N=17)						Group NC eyes (N=19)					
	unmodified		Improvement		worsening		unmodified		Improvement		worsening	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
RNFL-TO	10	58.82	0	0	7	41.18	16	84.21	2	13.79	0	0
RNFL-TS	11	64.71	0	0	6	35.29	9	47.37	9	47.37	1	5.26
RNFL-TN	11	64.71	0	0	6	35.29	15	**78.95**	4	21.05	0	0
RNFL-TI	12	**70.59**	0	0	5	29.41	11	57.89	7	36.84	1	5.26
RNFL-TT	8	47.06	0	0	9	52.94	8	42.11	5	26.32	6	31.6

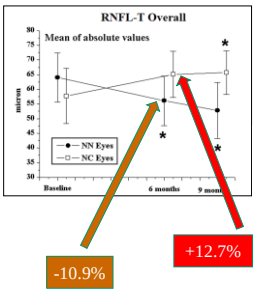
Difference 9 months minus baseline

	Group NN eyes (N=17)						Group NC eyes (N=19)					
	unmodified		Improvement		worsening		unmodified		Improvement		worsening	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
RNFL-TO	7	41.18	0	0	10	**58.82**	15	**88.24**	4	22.22	0	0
RNFL-TS	6	35.29	1	5.88	10	**58.82**	11	64.71	5	47.06	0	0
RNFL-TN	7	41.18	0	0	10	**58.82**	13	**76.47**	4	25.25	0	0
RNFL-TI	12	**70.59**	0	0	5	29.41	14	**82.35**	5	29.41	0	0
RNFL-TT	4	22.22	2	11.8	11	64.71	7	41.18	6	35.29	6	35.29

	Group NN (N=17)		Group NC (N=19)		Anova vs NN	
	Mean	SD	Mean	SD	F (1,26)	P=
Difference in RNFL-TO (log μ)						
6 months minus baseline	- 0.0510	0.0421	0.0552	0.0529	43.7	**<0.0001**
9 months minus baseline	- 0.0698	0.0728	0.0599	0.0514	51.7	**<0.0001**
Difference in RNFL-TS (log μ)						
6 months minus baseline	- 0.0506	0.0656	0.0858	0.0852	28.4	**<0.0001**
9 months minus baseline	- 0.0902	0.1126	0.0913	0.0769	32.5	**<0.0001**
Difference in RNFL-TN (log μ)						
6 months minus baseline	- 0.0451	0.0490	0.0685	0.0669	18.8	**0.0001**
9 months minus baseline	- 0.0729	0.0784	0.0594	0.0607	32.9	**<0.0001**
Difference in RNFL-TI (log μ)						
6 months minus baseline	- 0.0457	0.0507	0.0552	0.0529	30.4	**<0.0001**
9 months minus baseline	- 0.0729	0.0854	0.0702	0.0455	38.8	**<0.0001**
Difference in RNFL-TT (log μ)						
6 months minus baseline	- 0.1112	0.1035	0.0160	0.0989	14.2	**0.0006**
9 months minus baseline	- 0.115	0.159	0.00771	0.110	7.32	**0.010**

44

Modificazioni RNFL: dati OCT



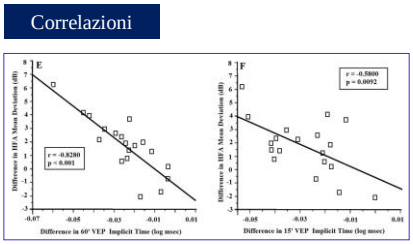
Medie per valori assoluti

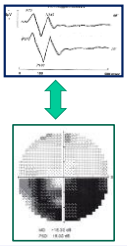
***= P<0.01 vs baseline**

	Group NN (N=17)			Group NC (N=19)		
	Mean	SD	ANOVA vs Baseline	Mean	SD	ANOVA vs Baseline
			U,1)=	P=		F(1,34)	P=
RNFL-TO (μ)							
Baseline	53.941	8.44			53.71	8.67	
6 months	57.02	8.08	7.46	0.010	65.68	7.92	6.80	0.013
9 months	57.45	9.40	23.92	0.001	65.68	7.92	8.32	0.006
RNFL-TS (μ)							
Baseline	68.88	8.35			61.89	14.83		
6 months	67.88	12.23	3.44	0.073	74.41	11.40	9.12	0.003
9 months	67.88	13.36	8.33	0.004	74.87	8.66	11.79	0.001
RNFL-TN (μ)							
Baseline	54.59	10.66			60.26	9.29		
6 months	60.90	11.46	1.69	0.203	70.76	10.03	2.96	0.100
9 months	61.29	9.08	5.28	0.028	72.73	8.92	4.80	0.035
RNFL-TI (μ)							
Baseline	58.03	10.72			70.84	21.34		
6 months	69.03	14.31	2.25	0.147	86.42	16.28	3.23	0.080
9 months	69.35	13.81	4.32	0.045	88.01	20.04	5.28	0.028
RNFL-TT (μ)							
Baseline	54.53	16.17			66.64	19.21		
6 months	61.47	19.71	7.69	0.010	86.89	17.77	0.24	0.633
9 months	61.29	11.27	7.66	0.010	87.13	9.31	0.02	0.878

45

Correlazioni

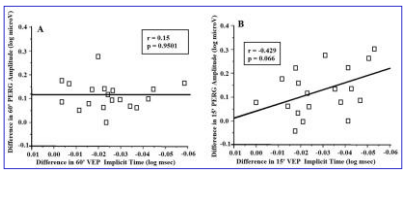


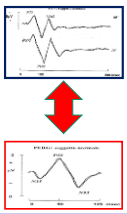


Il miglioramento perimetrico è correlato ad un miglioramento della conduzione nervosa lungo le vie ottiche

46

Correlazioni

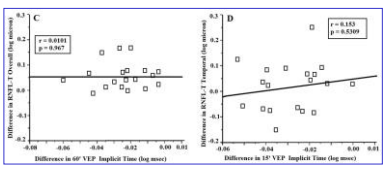


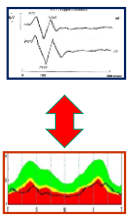


Il miglioramento della conduzione nervosa lungo le vie ottiche è indipendente dall'incremento della funzione delle RGC

47

Correlazioni





Il miglioramento della conduzione nervosa lungo le vie ottiche è indipendente dalle variazioni dello spessore del RNFL

48

4) Conclusioni

PLOS ONE July 26, 2019

1) RGC Function — PERG: Mean Groups data Differences (Log uV)

Group NN (N = 17)		Group NC (N = 19)		ANOVA vs NN
Mean	SD	Mean	SD	P =
-0.0911	0.0914	0.1252	0.0988	<0.0001

2) Neural conduction — VEP: Mean Groups data Differences (Log ms)

Group NN (N = 17)		Group NC (N = 19)		
Mean	SD	Mean	SD	P =
0.0156	0.0088	-0.0283	0.01425	<0.0001

3) Psychophysical data — HFA: Mean Groups data Differences (MD)

Group NN (N = 17)		Group NC (N = 19)		ANOVA vs NN
Mean	SD	Mean	SD	P =
-2.62	2.41	2.07	1.87	<0.0001

Psychophysical data — VA: Mean Groups data Differences (LogMAR)

Group NN (N = 17)		Group NC (N = 19)		ANOVA vs NN
Mean	SD	Mean	SD	P =
0.0412	0.0819	-0.0468	0.0852	0.0034

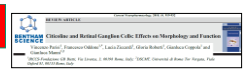
4) Morphological data — OCT: Mean Groups data Differences (Log u)

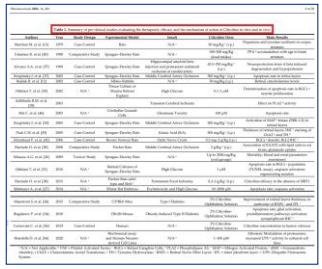
Group NN (N = 17)		Group NC (N = 19)		ANOVA vs NN
Mean	SD	Mean	SD	P =
-0.0510	0.0421	0.0552	0.0529	<0.0001

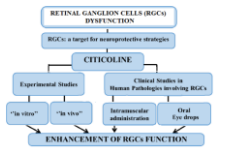
4a Neuroenhancement: PERG data, VEP data,

In NAION il trattamento con **Citicolina** in **soluzione orale** induce:

Miglioramento PERG → RGC Neuroenhancement







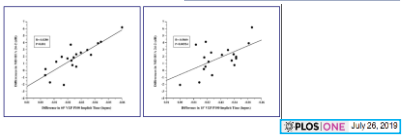
PLOS ONE July 26, 2019

their correlation with psychophysical (VA and HFA) data

In pazienti con NAION il trattamento con **Citicolina** in **soluzione orale** induce:

Miglioramento VEP → Neuroenhancement in visual pathways (migliore conduzione nervosa lungo le vie ottiche)

Azione dopaminergico-simile della Citicolina → Miglioramento Campo Visivo



PLOS ONE July 26, 2019

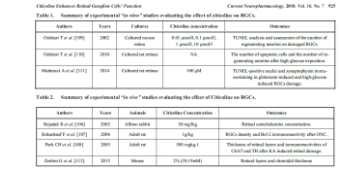
4b Neuroprotection.

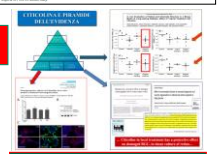
In NAION il trattamento con **Citicolina** in **soluzione orale** induce:

Variazioni Spessore RNFL — Associato ma non correlato — Miglioramento PERG

NEUROPROTEZIONE

RGC Neuroenhancement

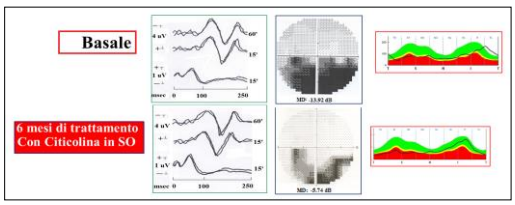




Azione «strutturale» della Citicolina

PLOS ONE July 26, 2019

4c Conclusions



This may be considered a "neuroprotective" effect. Nevertheless, since our OCT method allowed us to evaluate optic nerve axons (i.e., RNFL), without selective evaluation of the morphological status of RGCs somata, we believe that it is more appropriate to define our morphological findings as "axoprotective effects".

PLOS ONE July 26, 2019

Neurite ottica anteriore tossica (NOAT)

Patogenesi: Ingestione o assorbimento di varie sostanze

Da Farmaci:

- Amoproxan (vasodilatatore usato in pazienti con insufficenza coronarica)
- Barbiturici,
- chemioterapici, **cloranfenicolo,** pennicellina, sulfamidici
- emetina (usato nel trattamento dell'amebiasi),
- **etambutolo, isoniazide**
- iodioformio (antisettitico topico)
- iodopiraceto (mezzo di contrasto radio-opaco usato nella angiografia cerebrale)

Altre sostanze:

- Diclorodifeniltricloroetano (DDT, insetticida) **Alcool metilico**
- Pesticidi organofosfati, **Piombo**

Neurite ottica anteriore tossica (NOAT)

Meccanismo di azione

- Blocco attività enzimatica (mitocondriale): es.: alcool metilico
- Ipossia tessutale per azione diretta sui vasi arteriosi: es. chinino
- Induzione di uno stato carenziale, es.: etilismo cronico per deficienza vitamina B1

55

Neurite ottica anteriore tossica (NOAT)

- Sintomatologia soggettiva: notevole riduzione del visus,
-graduale e bilaterale
- assenza di dolore perioculare
- deficit campimetrici: scotoma centrale

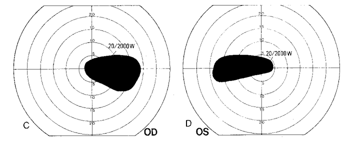


Fig. 16.01. Rigonfiamento papillare e campo visivo in una paziente affetta da papillopatia tossica. La paziente di 12 anni con una emoglobinopatia, era sotto terapia con cloramfenicolo in seguito all'instaurarsi di una osteomielite quando lamentò riduzione bilaterale del visus. L'acuità visiva era di 2/10 in occhio destro e 3/10 in occhio sinistro. In A e in B in entrambi gli occhi la papilla ottica appare lievemente iperemica e rigonfia. In C e D si notano scotomi centrocecali nel campo visivo di entrambi gli occhi. Il cloramfenicolo venne sospeso ed iniziata terapia con vit. B. Dopo alcune settimane l'acuità visiva migliorò in entrambi gli occhi e scomparve il rigonfiamento papillare. (Per cortesia del Dr. D. Finkelstein).

56

Neurite ottica anteriore tossica (NOAT)

- Aspetto oftamoscopico: negativo in fase inziale, Evoluzione in pallore localizzato nel settore temporale (fascio papillo-maculare)

- Modificazione del senso cromatico
- PEV con aumento dei tempi di culminazione e ridotti di ampiezza,
- ERG normale.
- Riduzione della sensibilità al contrasto

57

Neurite ottica anteriore tossica (NOAT)

Terapia

- Sospendere immediatamente sostanze sospette
- TC e RM per escludere patologia compressiva
- Controllo funzionalità epatica

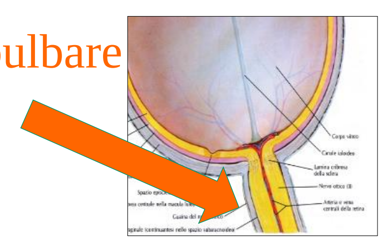
- Complessi polivitaminici
-Vit. B1 nell'alcolismo
-Vit. B6 nell'intossicazioni da metanolo
-Vit.B12 nelle altre forme.

-DD Leber

58

LE NEURITI OTTICHE:

b)Retrobulbare



59

Neurite ottica retrobulbare (NORB)

"inspiegabile perdita acuta o progressiva del visus"

Caratterizzata da:

alterazione del riflesso pupillare
deficit del campo visivo
modificazione del senso cromatico
prevalentemente nell'asse giallo-blu e verde-rosso
modificazione della sensibilità al contrasto
dolore ai movimenti oculari

60

Neurite ottica retrobulbare (NORB)

• Esame obiettivo: alcun segno di rigonfiamento (edema), essudati, emorragie, modificazione del colorito del disco ottico. Il pallore successivamente.

• Semeiotica strumentale:

PEV con aumento dei tempi di culminazione e ridotti in ampiezza (ritardo della conduzione nervosa lungo le vie ottiche)

ERG normale

- PERG alterato: indice di degenerazione retrograda

61

Neurite ottica retrobulbare (NORB)

Eziologia:

a) Ischemiche: alterazioni arteriosclerotiche o aterosclerotiche delle arterie cerebrali anteriori

b) Infettive: teteno, brucellosi, rosolia, influenza, varicella, tubercolosi, sifilide. Isolate o associate a sepsi focale (tonsillite , carie ecc..)

c) Traumatiche (per compressione diretta, fenomeni trombotici, spasmo arterioso)

d) Da radiazioni (da radioterapia per tumori intracranici o dei seni paranasali)

e) Aracnoidite otticochiasmatica: in associazione a: meningite basale, traumi cranici, tumori intracranici, sindrome della sella vuota, per: strozzamento del tessuto nervoso, necrosi post-infiammatoria delle fibre, occlusione vascolare

62

Neurite ottica retrobulbare (NORB)

Eziologia:

f) Lesioni compressive:

- tumori intraorbitari e intracranici, lesioni infiammatorie dei seni paranasali, aneurismi, emorragie orbitarie spontanee o traumatiche
- affezioni primarie dell'osso (osteopetrosi, displasia fibrosa, displasia craniometafisaria)
- idrocefalo congenito o acquisito
- - meningiomi della parte anteriore della falce del cervello
- Tumori ipofisari

g) Forme tossiche e carenziali

- ambliopia nutrizionale (Vitamina B1, B2, B6, B12, Acido nicotinico, acido folico
- ambiolpia tropicale (associata ad atassia ed acufeni)
- farmaci

h) Forme infiltranti: leucemie e linfomi

63

Condizioni associate alla NORB

a) Sclerosi multipla

•Insorge nel 20-60 % dei soggetti che sviluppano SM
•Età: 3-4 decade
•Sesso: prevalente femminile
•Dolore: non correlato alla SM
•Prevalentemente bilaterale e ricorrente
•Insorgenza prevalente nei mesi da aprile ad ottobre
•Non legato alla razza o al luogo di nascita
•BT 101 (tipizzazione linfocitaria) dal 34 al 70 % dei casi
•IgG oligoclonale nel LCS
•Sintomo di Uhthoff

64

Condizioni associate alla NORB

b) Neuromielite ottica (malattia di Devic)

• NORB bilaterale associata a mielite trasversa
• Ambo i sessi, a tutte le età
• Rigonfiamento modesto del disco ottico
• Grave compromissione visiva
• LCS: pleocitosi, cellule polimorfonucleate, aumento della concentrazione proteica

c) encefalite periassiale diffusa (Malattia di Schilder)
d) Malattie dei seni (sfenoidale ed etmoidale
e) Encelfalomieliti acute
f) Malattia di Creutzfeld-Jakob
g) Sindrome di Guillain-Barrè

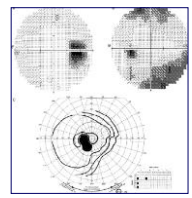
65

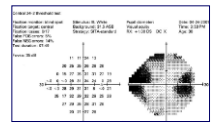
NORB: Deficit perimetrico

Ingrandimento macchia cieca
➢Neurite ottica interstiziale

La macchia cieca aumentata riflette il rigonfiamento della testa del nervo ottico

Oppure difetti variabili:
Scotoma centro-cecale, quadrantico, cuneiforme, arciforme

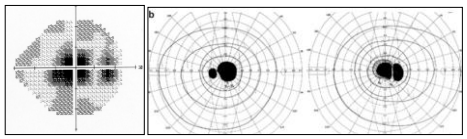




66

NORB: Deficit perimetrico

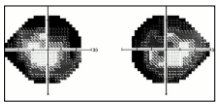
Scotoma centrale bilaterale assoluto senza difetti fascicolari



➢Neurite ottica tossica
Scotoma tra macchia cieca e punto di fissazione

Difetto concentrico con risparmio centrale

➢Neurite ottica tossica da chinino

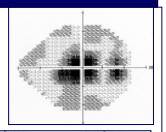


67

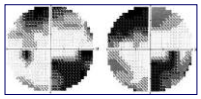
NORB: Deficit perimetrico

Scotoma centrale monolaterale

➢Neurite ottica retrobulbare demielinizzante
Deficit monolaterale



Meno frequenti scotomi paracentrali o periferici



Prodromoci scotomi negativi

68

Neurite ottica retrobulbare (NORB)

Terapia:

Scopo di accelerare il recupero ma non l'entità

- 1-3 giorni: Metilprednisolone1-2d/die ev in 3-4 somministrazioni
- 4-15 giorni: prednisone 1mg/Kg/die
- riduzione del predinone del 10% ogni settimana successiva
- Controllo: glicemia, pressione arteriosa
- Associare: gastroprotettori,

69

Neuropatie Ottiche Ereditarie

a) Neuropatia ottica di Leber

70

Leber's hereditary optic neuropathy (LHON)

- Mitochondrial disorder
- characterized by bilateral acute/sub-acute loss of central vision **(acute phase),**
- with subsequent variable degrees of optic nerve atrophy **(chronic phase)**

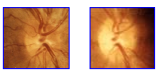
- Three mitochondrial DNA point mutations affecting complex I of the respiratory chain (**11778G>A/ND4, 3460G>A/ND1** and **14484T>C/ND6)**

Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA (2004) Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. Prog Retin Eye Res 23:53–89

71

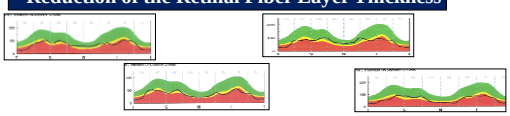
Clinical characteristics

- Onset: acute 10-30 years, prevalent male
- Severe loss of visual acuity and colour vision
- Optic disc: swelling in acute phase
- Atrophy in the chronic phase



• Central-to-paracentral scotoma

• Reduction of the Retinal Fiber Layer Thickness



72

Question #1:

Since the LHON is a mitochondrial dysfunction, is there an **exclusive impairment** of the papillo-macular bundle?

Question #2:

Is there a ganglion cells/optic nerve impairment in the asymptomatic **carriers** also?

73

Question #1:
Since LHON is a mitochondrial dysfunction, is there an exclusive impaiment of the papillo-macular bundle?

Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol (2015) 253:1591–1600
DOI 10.1007/s00417-015-2979-1

NEUROPHTHALMOLOGY

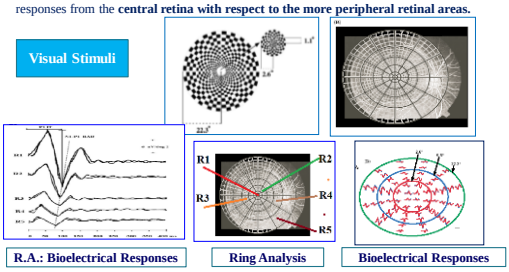
Multifocal VEP provide electrophysiological evidence of predominant dysfunction of the optic nerve fibers derived from the central retina in Leber's hereditary optic neuropathy

Lucia Ziccardi · Vincenzo Parisi · Daniela Giannini · Federico Sadun · Anna Maria De Negri · Piero Barboni · Chiara La Morgia · Alfredo A. Sadun · Valerio Carelli

74

Electrophysiological approach: multifocal VEP

- The **mfVEP recordings** has the ability to stimulate a large number of receptive fields simultaneously and independently, obtaining responses from many locations of the visual field. By using the "ring analysis" it is possible to explore the **function of concentric retinal areas at different eccentricity from the fovea**, and to obtain cortical bioelectrical responses. This method permits the discrimination of the contribution of axons driving responses from the **central retina with respect to the more peripheral retinal areas.**



75

METHODS

17 LHON patients (age ranging from 20 to 45 years, mean age 33.35±8.4 years) with confirmed diagnosis of LHON (11778/ND4, 3460/ND1, 14484/ND6)

22 normal age-similar subjects (mean age 38.2 ± 6.0 years, range: 19-48 years)

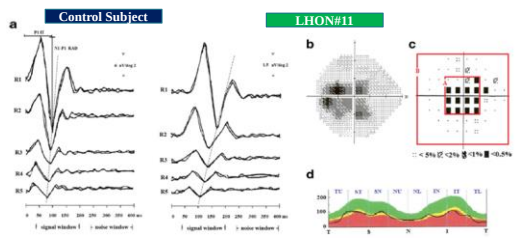
- BCVA : ETDRS in logMAR
- Slit-lamp biomicroscopy, IOP measurement, indirect ophthalmoscopy, optic nerve head 30° color standard photography

- Humphrey 24-2 automated visual field test - Humphrey Field Analyzer (HFA)

- MfVEP recording: the dartboard pattern consisted of 60 sectors
- Spectral domain OCT for the evaluation of the thickness of the peripapillary retinal nerve fiber layer (RNFL)

76

Results



MfVEP responses obtained from central to peripheral rings (R1 to R5) show a progressive shortening of P1 ITs and decrease of N1-P1 RADs in both Control and LHON eyes. The dashed line shows a different steepness in the LHON eye compared to the control one

77

Results

On average, significant (p<0.01) differences were found at all five eccentricities, in both mfVEP P1 ITs and in N1-P1 RADs when comparing control and LHON eyes

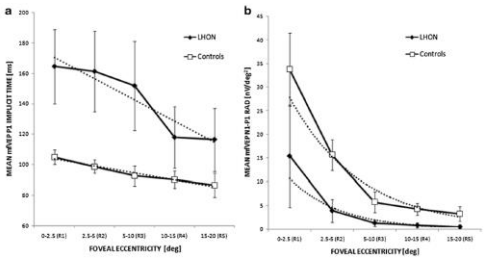
Table 3 Mean values±1 standard deviation of mfVEP P1 implicit times (IT, ms) and response amplitude densities (RAD, nanovolt/degree^2) observed in control and Leber's hereditary optic neuropathy (LHON) eyes. The upper part of the table shows all eyes: the lower part divides the LHON eyes into groups "A" and "B" (see table footer)

	R1: 0–2.5°	R2: 2.5–5°	R3: 5–10°	R4: 10–15°	R5: 15–20°
P1 Implicit time (ms)					
- Controls (N=22)	104.78±4.76	98.65±4.28	92.64±6.54	90.05±5.68	86.44±7.78
- LHON eyes (N=17)	164.52±24.53	161.3±26.38	151.96±29.37	117.89±20.12	116.36±20.83
ANOVA f(1,38)	f=125.34; p<0.01*	f=120.90; p<0.01*	f=84.94; p<0.01*	f=38.44; p<0.01*	f=38.67; p<0.01*
N1-P1 RADs (nVolt/deg^2)					
- Controls (N=22)	33.78±7.76	15.65±3.28	5.72±2.24	4.26±1.28	3.24±1.58
- LHON eyes (N=17)	15.42±10.81	3.89±2.44	1.27±0.60	0.74±0.41	0.45±0.26
ANOVA f(1,38)	f=38.16; p<0.01*	f=152.78; p<0.01*	f=63.23; p<0.01*	f=118.51; p<0.01*	f=51.62; p<0.01*

78

Results

Progressive shortening of mfVEP P1 ITs and decrease of N1-P1 RADs in both Controls and LHON eyes with increasing eccentricities, with a slope of the mean mfVEP P1 ITs function three times greater in LHON patients than in C and a greater steepness proceeding from R3 to R4 (the center to periphery transitional retinal areas: 5 to 10 degrees of foveal eccentricity)



Controls: y = -4.528x +108.1 LHON: y = -13.33x +182.03

79

Question #2:

Is there a ganglion cells/optic nerve impairment in the asymptomatic carriers also?

Eye Movements, Strabismus, Amblyopia, and Neuro-Ophthalmology

Retinal Function and Neural Conduction Along the Visual Pathways in Affected and Unaffected Carriers With Leber's Hereditary Optic Neuropathy

Lucia Ziccardi,[1] Federico Sadun,[2] Anna Maria De Negri,[3] Piero Barboni,[4,5] Giacomo Savini,[1] Enrico Borrelli,[4] Chiara La Morgia,[6,7] Valerio Carelli,[6,7] and Vincenzo Parisi[1]

[1]Fondazione per l'Oftalmologia "G.B. Bietti" - IRCCS, Rome, Italy
[2]Ospedale San Giovanni Evangelista, Tivoli, Italy
[3]Azienda San Camillo-Forlanini, Rome, Italy
[4]Istituto Scientifico San Raffaele - IRCCS, Milan, Italy
[5]Studio oculistico d'Azeglio, Bologna, Italy
[6]Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna - IRCCS, Bologna, Italy
[7]Dipartimento di Scienze Biomediche e Neuromotorie (DIBINEM), Università di Bologna, Bologna, Italy

IOVS | October 2013 | Vol. 54 | No. 10 | 6894

80

METHODS

39 patients (age ranging from 20 to 45 years, mean age 33.35±8.4 years) with confirmed diagnosis of LHON (11778/ND4, 3460/ND1, 14484/ND6), divided into:

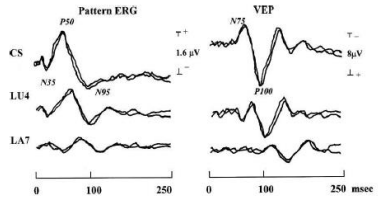
• LHON-unaffected group **(LU: carriers)**
- BCVA of 0.0 logMAR
- 24-2 HFA MD between +0.5 and -2 dB and CPSD <1 dB
- 22 patients with mean age 34.5 ± 7.8 years, providing 22 eyes

• LHON-affected groups **(LA: patients)**
- BCVA between 0.00 and 0.50 logMAR
- 24-2 HFA MD between -2 and -10 dB and CPSD >2 dB
- 17 patients with mean age 32.2± 9.0 years, providing 17 eyes

Electrophysiological approach: Simultaneous recordings of pattern VEP and ERG (PERG)

81

Results



Compared to the control eye:
- the LHON-unaffected eye showed delayed PERG P50 implicit time and reduced PERG P50-N95 amplitude with normal VEP P100 implicit time and N75-P100 amplitude.
- the LHON-affected eye presented remarkably reduced PERG and VEP amplitudes and delayed PERG P50 and VEP P100 implicit times

82

Results

When compared to Controls,

LHON UNAFFECTED SUBJECTS:
No statistically significant difference in VEP implicit times and amplitudes
Significantly (p<0.01) reduced 15' PERG P50-N95 amplitudes

LHON AFFECTED PATIENTS:
Significant differences (p<0.01) in both PERG and VEP parameters (amplitude and implicit times)

Table 3. Mean Values ± 1 SD of PERG and VEP Data in Controls (C), LU, and LA Groups, and Relative Statistics by 1-Way ANOVA Between Groups

	PERG P50 IT, msec		PERG P50-N95 Amplitude, μV		VEP P100 IT, msec		VEP N75-P100 Amplitude, μV	
	F	P	F	P	F	P	F	P
60' spatial frequency								
C, N = 22	55.78 ± 3.73		2.65 ± 0.18		100.32 ± 4.36		10.12 ± 2.87	
LU, N = 22	57.00 ± 5.13		2.23 ± 0.82		100.14 ± 5.44		9.31 ± 3.65	
ANOVA LU vs. C F(1,43)	0.81	0.372	5.51	0.024	0.01	0.904	0.67	0.412
LA, N = 17	74.40 ± 13.28		1.00 ± 0.55		142.85 ± 22.97		2.56 ± 1.09	
ANOVA LA vs. C F(1,38)	39.51	<0.001	174.99	<0.001	72.59	<0.001	105.63	<0.001
ANOVA LA vs. LU F(1,38)	31.84	<0.001	28.31	<0.001	71.41	<0.001	54.11	<0.001
15' spatial frequency								
C, N = 22	56.78 ± 1.56		2.72 ± 0.24		102.64 ± 4.24		9.06 ± 1.63	
LU, N = 22	55.19 ± 4.49		2.01 ± 0.63		103.58 ± 3.94		8.90 ± 2.26	
ANOVA LU vs. C F(1,43)	2.46	0.124	22.49	<0.001	0.58	0.450	0.07	0.789
LA, N = 17	79.47 ± 12.98		1.14 ± 0.59		146.72 ± 19.61		2.79 ± 1.38	
ANOVA LA vs. C F(1,38)	66.50	<0.001	130.66	<0.001	105.57	<0.001	161.70	<0.001
ANOVA LA vs. LU F(1,38)	67.06	<0.001	19.31	<0.001	101.92	<0.001	96.18	<0.001

83

Conclusions Affected LHON

By using mfVEP recordings, we found:
1) A different progression of the neural dysfunction in the cohort of LHON eyes when compared to controls at different retinal eccentricities
2) Mean values of both mfVEP ITs and RADs of LHON eyes diverged extremely from the control values in the more central rings (0 to10 degrees from the fovea) compared to the more eccentric ones (10 to 20 degrees from the fovea)
3) The function describing the progression of mfVEP implicit time values, from central to more peripheral areas in our LHON patients, had a slope three times greater than controls.
A greater dysfunction of **smaller axons driving responses from the central retina rather than larger axons driving responses from the more peripheral retina**, confirming the greater involvement of the smaller axons of the PMB in LHON

Conclusions Unaffected Carriers

Only displayed abnormalities which consisted in **reduced 15' PERG P50-N95 amplitudes that was not associated with** changes neither in the psychophysical responses (normal visual acuity and absence of visual field's defects) nor in the neural conduction along the visual pathways (normal VEPs).

These functional results are **consistent with the structural changes** previously observed in LHON carriers: OCT RNFL thickness abnormalities: thickening limited to the temporal quadrant of the optic nerve

84

Neuropatie Ottiche Ereditarie

b) Atrofia ottica dominante

- Forma congenita o giovanile (sotto i 10 anni)
- Ereditarietà certa dominante
- Associata spesso a nistagmo
- Grave compromissione visiva

c) Atrofia ottica recessiva

- Presente alla nascita o entro i 4 anni
- Consanguinità dei genitori
- Notevole riduzione del visus

d) Atrofia ottica rec. associata a diabete insipido e sordità

- Diabete tra la prima e seconda decade

Notevole riduzione del visus

85

Conclusioni:

"Riduzione del visus in assenza di difetti refrattivi o patologie del segmento anteriore o della retina"

- Anamnesi/ età/ sesso
- Esame del fondo: NOIA/NORB
- Esame di: riflessi pupillari, CV, Senso Cromatico, ERG, PEV, PERG
- RM, TAC, esame neurologico,
- esame del LCSU
- Terapia immediata

86