

LE BASI NEUROFISIOLOGICHE DEL DANNO

Vincenzo **PARISI**

Fondazione Bietti-IRCCS, Roma

Relazione presentata al “2nd Siena Glaucoma Summer School”

201

È un grande piacere per me essere qui per parlarvi, prendendo spunto da una serie di studi che abbiamo effettuato nel tempo, di quelle che possono essere le condizioni che portano al danno glaucomatoso. Allora, partiamo da un presupposto: quello che noi vediamo nell'analisi campo visivo è il prodotto finale di tutta una serie di fenomeni fisiopatologici che determinano l'insorgenza ed il progredire del deficit perimetrico glaucomatoso. Tuttavia le tecniche semiologiche psicofisiche, come il campo visivo, sono metodiche che si basano su risposte soggettive fornite dai soggetti in esame. Tali risposte sono fornite dalla corteccia visiva e per questo motivo non ci danno informazioni selettive su quali siano le strutture delle vie ottiche funzionalmente interessate dal processo glaucomatoso.

Per studiare le singole strutture delle vie ottiche interessate dal processo glaucomatoso dobbiamo utilizzare altre metodiche come le esplorazioni elettrofunkionali. Non vi parlerò di metodologia, perché non credo che ciò sia di grande interesse, quanto invece di quello che queste metodiche ci hanno suggerito nella comprensione del deficit visivo glaucomatoso.

Cominciamo a vedere quello che avviene a livello della retina. Noi studiamo l'intera retina con l'elettroretinogramma (ERG), che

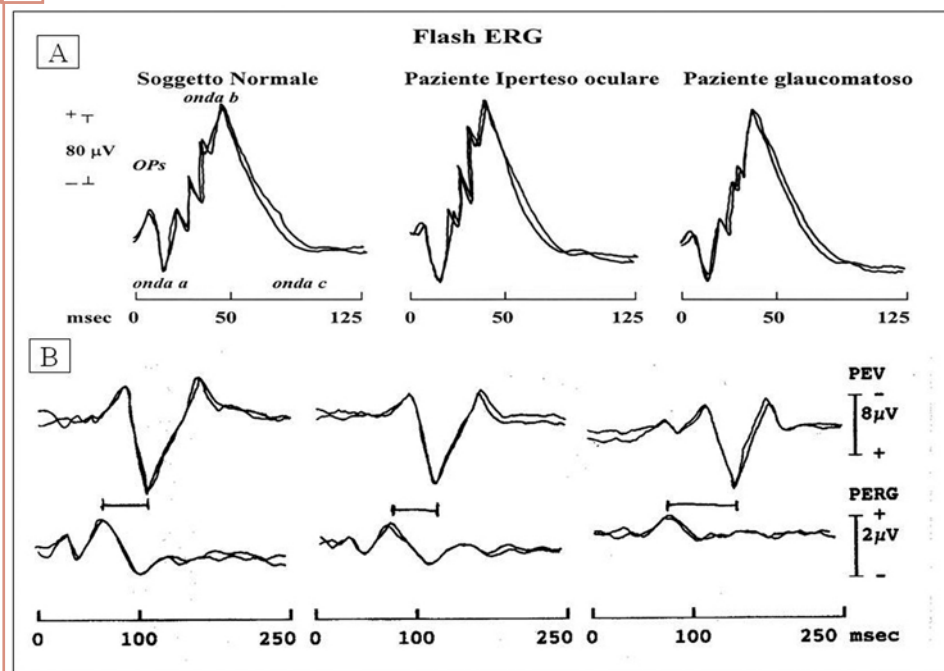
può essere ottenuto sia da stimoli luminosi che da stimoli pattern.

In un lavoro pubblicato su Science circa trent'anni fa e ancora oggi di grandissima importanza, due grandi scienziati, Lamberto Maffei e Adriana Fiorentini (i miei maestri...), osservarono che dopo il taglio del nervo ottico nel gatto parallelamente alla degenerazione delle fibre delle cellule ganglionari scompariva l'elettroretinogramma registrato con stimoli pattern mentre l'elettroretinogramma da flash rimaneva invariato. E quindi ciò ha permesso di identificare i vari generatori del segnale elettroretinografico. In particolare, possiamo valutare la funzione degli elementi preganglionari (fotorecettori, cellule bipolari) con l'ERG da flash, le cellule amacrine (che sono gli indicatori vascolari della retina) con piccole ondine che si formano sull'elettroretinogramma da flash, che si chiamano Potenziali Oscillatori, e gli strati retinici più interni, le cellule delle fibre ganglionari, con l'ERG da pattern.

Cosa sappiamo oggi riguardo l'ERG nella malattia glaucomatosa? Sappiamo che l'ERG da flash non si altera nei soggetti con ipertensione oculare (quando parlerò di ipertensione oculare mi riferirò a persone che hanno una pressione superiore a 21 mmHg ma con un campo visivo nella norma) né tantomeno nei soggetti glaucomatosi.

fig. 1

Esempi di tracciati ERG (A), PERG e PEV (B) in un soggetto normale, in un paziente con ipertensione oculare ed in un paziente glaucomatoso. L'ERG da Flash è del tutto simile tra soggetto normale, iperteso e glaucomatoso. Il PERG ed il PEV presentano invece una riduzione di ampiezza ed un aumento dei tempi di picco sia nel soggetto iperteso che in quello glaucomatoso. Inoltre, il Tempo Retinocorticale (differenza tra i tempi di picco P100 del PEV e P50 del PERG) è simile tra il soggetto normale e l'iperteso, mentre il paziente glaucomatoso presenta un aumento di tale indice elettrofisiologico. Tutto ciò suggerisce che la globalità dei fotorecettori non sono funzionalmente alterati, che le cellule ganglionari sono alterate funzionalmente già prima dell'insorgenza del difetto perimetrico e che la conduzione nervosa post-retinica è alterata nei soli pazienti glaucomatosi a causa della degenerazione transinaptica a livello del Nucleo Genicolato Laterale.



Per cui ciò suggerisce che nella globalità della retina la componente preganglionare non è alterata nel corso della malattia glaucomatosa (Fig. 1A).

Al contrario, l'ERG da pattern (PERG) ci fornisce informazioni decisamente più utili, in quanto già nei pazienti ipertesi oculari si osserva una riduzione dell'ampiezza di questa risposta bioelettrica e tale riduzione diventa ancora più evidente nei soggetti glaucomatosi. Il PERG ci suggerisce che circa il 70% dei pazienti con ipertensione oculare possono presentare una disfunzione delle cellule ganglionari in assenza di deficit perimetrici. Nei soggetti glaucomatosi c'è una significativa correlazione tra i deficit perimetrici (MD e CPSD) con questi indicatori delle funzioni delle cellule ganglionari (Ampiezza P50-N95 e Tempo Implicito P50 del PERG) (Fig. 2A). Se andiamo a vedere quello che si evince da vari studi che hanno paragonato nei soggetti con ipertensione oculare la condizione morfologica (sono lavori già abbastanza datati nel tempo alcuni di questi effettuati con l'OCT) con quella funzionale, si rileva una significativa correlazione che denota

come la riduzione dello spessore delle fibre, pur rimanendo nella normalità negli ipertesi oculari, determina un'alterazione del PERG. Tale correlazione era ancora più evidente nei soggetti glaucomatosi. Per quale motivo avviene questo fenomeno? Noi tutti sappiamo che una riduzione del campo visivo si determina quando muoiano un certo numero di cellule ganglionari. Da alcuni studi il 30%, da altri studi il 40% o più. E questo dato è abbastanza importante perché in questo esempio di modello animale (Harwerth et al, 1999) è stato osservato che, parallelamente al numero di cellule ganglionari che morivano, si osservava un'alterazione del PERG. Tutto ciò suggerisce che nei soggetti con ipertensione oculare, prima che le cellule muoiano, queste cominciano a funzionare male e nel 70% di questi soggetti è possibile rilevare questa precoce disfunzione tramite il PERG in tempi antecedenti all'insorgenza del danno campimetrico.

Abbiamo parlato dell'intera retina. Per analizzare invece delle aree retiniche localizzate dobbiamo utilizzare un altro tipo di test: l'ERG multifocale. Questo tipo di esame ci ha fatto

fig. 2

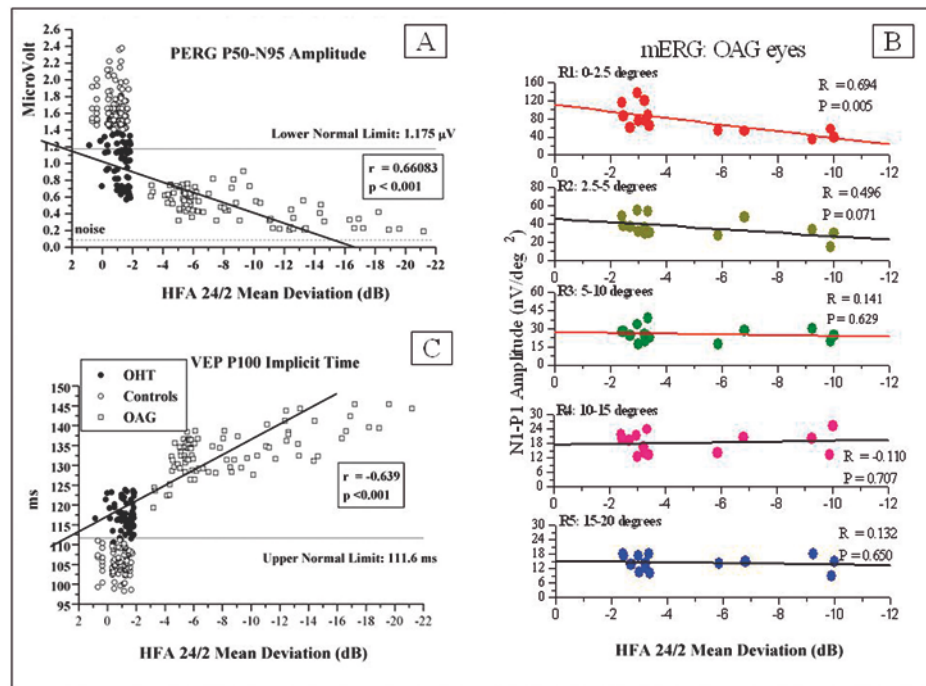


fig. 2

Correlazioni tra Nei soggetti glaucomatosi la disfunzione dei coni della retina centrale (mERG 0-0.2 Gradi), delle cellule ganglionari (Ampiezza P50-N95 del PERG) e del ritardo della conduzione nervosa lungo le vie ottiche (Tempo Implicito del PEV) è significativamente correlata alla perdita del campo visivo. Ciò si evince dal test di Pearson effettuato tra la MD e la riduzione di ampiezza dell'ERG multifocale (B), la riduzione di ampiezza del PERG (A), e l'aumento del tempo implicito P100 del PEV (C).

vedere che solamente nei 5 gradi centrali esiste una riduzione di questo tipo di risposta bioelettrica significativamente correlata con la riduzione della MD della perimetria computerizzata (Fig. 2B). Poiché l'ERG multifocale è generato dai coni e dalle bipolari OFF, si può presupporre che (naturalmente questo è un primo studio che dovrà essere confermato) i coni della regione centrale si comportino in maniera differente rispetto ai fotorecettori delle altre porzioni retiniche più periferiche. Andiamo ora a vedere quello che succede lungo le vie ottiche. Noi studiamo la funzionalità delle vie ottiche valutando come la corteccia occipitale risponde agli stimoli visivi tramite la registrazione dei Potenziali Evocati Visivi (PEV). Nei soggetti normali si ha un'attivazione delle aree occipitali intorno a 100 millisecondi e nei PEV vedremo un picco che si chiama P100. Tale picco appare con tempi più ritardati già nei soggetti con ipertensione oculare ed è ancora più ritardato e di ampiezza minore nei soggetti glaucomatosi e tale ritardo è correlato con la MD (Fig. 2C). E anche in questo caso il dato

interessante è che nell'85% dei pazienti ipertesi oculari si verificava questo ritardo del picco P100. Ma ora arriviamo alla parte più interessante della mia chiacchierata dal punto di vista della neurofisiologia del glaucoma. Se il glaucoma fosse esclusivamente una malattia delle cellule ganglionari la risposta della corteccia visiva dovrebbe essere significativamente correlata con la perdita delle fibre nervose retiniche valutate morfologicamente in vivo (ad esempio con l'OCT). Nei soggetti con ipertensione oculare c'è una buona correlazione fra la risposta della corteccia occipitale e lo spessore delle fibre nervose peripapillari mentre nei soggetti glaucomatosi non c'è nessuna correlazione fra la risposta del cervello con lo spessore o la perdita di fibre nervose valutate in vivo tramite l'OCT. E questo suscita una serie di intriganti interrogativi. Come si può spiegare questo fenomeno? Perché se il glaucoma è una malattia dell'occhio quello che avviene in corteccia non corrisponde al fenomeno neurodegenerativo a livello retinico? Per comprendere ciò

è necessario capire cosa succede tra la retina e la corteccia visiva. Ciò è in apparenza molto semplice: se l'ERG da pattern riflette l'attività delle cellule ganglionari e il PEV valuta la risposta della corteccia visiva, se registriamo simultaneamente PERG e PEV e sottraiamo dal tempo in cui il segnale arriva in corteccia (il tempo implicito P100) il massimo di attività delle cellule ganglionari (il tempo implicito P50) possiamo derivare un indice della conduzione nervosa fra la retina e la corteccia visiva che prende il nome di Tempo Retino-corticale. Il dato interessante che abbiamo visto già nel 1997 è stato quello che nei soggetti con ipertensione oculare il ritardo nella corteccia era dato da un ritardo a livello della retina ma con un Tempo Retino-corticale normale. Quindi nelle persone con ipertensione oculare il ritardo della risposta bioelettrica della corteccia dipende esclusivamente da una disfunzione retinica. Invece nei soggetti glaucomatosi abbiamo osservato questo dato che ci intrigò moltissimo: insieme alla riduzione dell'ampiezza del PERG si osservava un aumento del Tempo Retino-corticale (Fig. 1B) e tale evidenza diede luogo alla spiegazione di tutta una serie di fenomeni. Ma qual è la base neurofisiologica di questo fenomeno? Cosa c'è fra la retina e la corteccia visiva? C'è una stazione fondamentale della visione che si chiama Nucleo Genicolato Laterale. Questa struttura ha il ruolo fondamentale di svolgere un servizio di amplificazione del segnale che deve arrivare dalla retina alla corteccia visiva. Vi ricordate tutti dall'anatomia che ha 6 strati, ma la cosa importante è che quando si va a misurare lo spessore delle cellule del Nucleo

Genicolato Laterale, tale spessore è risultato essere ridotto sia in reperti autoptici di soggetti glaucomatosi che in modelli sperimentali animali. Questo meccanismo si spiega in base ad un concetto molto semplice della neurofisiologia: la cellula del nucleo genicolato è una cellula target di un'attività elettrica che parte dalle cellule ganglionari. Il flusso assonico viaggiando lungo la fibra ganglionare determina la liberazione di neurotrasmettitori nello spazio intersinaptico tra l'assone afferente e cellula target. La liberazione del neurotrasmettitore induce un'attivazione elettrica della cellula target che, visto che è contenta perché ciò le permette di vivere (le cellule target di tutto il sistema nervoso vivono in quanto "attività elettrica dipendenti"), rilascia neurotrofine, BDNF, NGF ecc, che nutre in maniera retrograda l'assone per cui tale feed-back permette il mantenimento funzionale della sinapsi. Ciò avviene in condizioni fisiologiche. In condizioni patologiche in cui la disfunzione della cellula ganglionare produce una riduzione dell'afflusso assonico con conseguente riduzione dell'attività elettrica, si determina una sofferenza e poi la morte della cellula target che non provvede più al nutrimento (tramite rilascio di fattori neurotrofici) in maniera retrograda dell'assone afferente. Questo fenomeno è chiamato "degenerazione transinaptica a livello del nucleo genicolato" ed è quello che a mio avviso potrebbe spiegare il dato per cui, pur stabilizzando la pressione oculare si può assistere nel tempo a perdite crescenti del campo visivo, in quanto questo processo neurodegenerativo una volta instaurato ha carattere di

irreversibilità e di progressione. Tutto ciò spiega anche la mancanza di correlazione tra lo spessore delle fibre nervose retiniche e i PEV registrati nei pazienti glaucomatosi.

E allora per ritornare alla domanda iniziale e cioè quali siano i fenomeni fisiopatologici che determinano l'insorgenza ed il progredire del deficit perimetrico glaucomatoso in base a quanto suggerito dalle metodiche elettrofunkionali possiamo dire che:

- 1) le cellule ganglionari sono alterate funzionalmente prima dell'insorgenza del difetto perimetrico;
- 2) i fotorecettori della macula cominciano ad alterarsi in presenza di un danno al campo visivo;
- 3) la degenerazione transinaptica a livello del Nucleo Genicolato Laterale è conseguenza della disfunzione delle cellule ganglionari;
- 4) tutto questo ci porta alla considerazione che dal punto di vista neurofisiologico il glaucoma non va più pensato come una patologia esclusivamente dell'occhio e della retina ma come un intero processo neurodegenerativo che, a partenza retinica, coinvolge l'intero sistema nervoso visivo.

Ho cercato di riassumere al massimo per rimanere nei tempi, ma ben capite come quest'argomento sia estremamente vasto.

Il mio ringraziamento va ai miei colleghi coautori dei lavori citati e soprattutto a voi per aver ascoltato questa chiacchierata.