

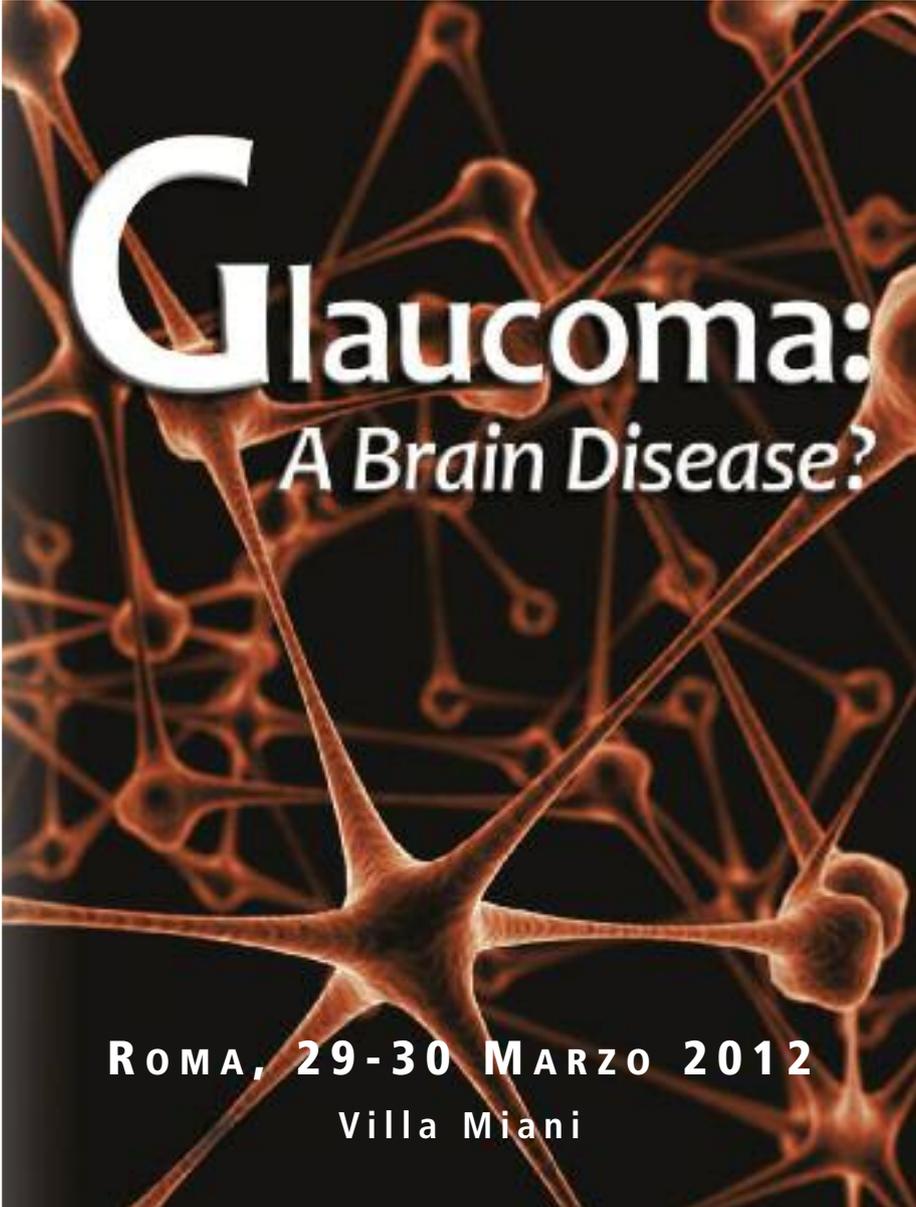


Congress Reports

Notizie da congressi, simposi, workshop, meeting e convegni medico-scientifici

Anno XVIII - n. 1/2013 · Reg. del Trib. di Roma n. 544 dell'8/11/1996

Poste Italiane S.p.A. - Spedizione in A.P. 70% - Roma · Periodicità bimestrale · ©2013 Mediprint Srl



Glaucoma: *A Brain Disease?*

ROMA, 29-30 MARZO 2012
Villa Miani

MEDIPRINT

Omk1

Acido ialuronico e Citicolina
in Soluzione Oftalmica sterile



Medical Device CE
Interamente Sviluppato in Italia

***International Bureau of the World
Intellectual Property Organization
WO 2011/101802 A1***

1 gt 3 volte/die



omikron

Omikron Italia s.r.l.

Indice

Introduzione	3
<i>M.G. Bucci</i>	
Definizione ed epidemiologia del glaucoma	4
<i>G. Manni</i>	
I meccanismi del danno neurosensoriale	6
<i>S.A. Gandolfi</i>	
Quantificazione del danno morfo-funzionale: diagnosi strumentale	10
<i>M. Iester</i>	
Quantificazione del danno funzionale: ruolo dell'elettrofisiologia	13
<i>V. Parisi</i>	
Correlazioni morfo-funzionali nella malattia glaucomatosa	17
<i>F.J. Goni</i>	
I fattori di rischio: evidenze cliniche sul ruolo della pressione intraoculare	21
<i>L.M. Rossetti</i>	
I fattori di rischio: evidenze cliniche oltre la pressione intraoculare	25
<i>M. Centofanti</i>	
La European Glaucoma Society: iniziative passate e future nella diffusione di conoscenze specifiche per gli oftalmologi generici in Europa	27
<i>A.B. Hommer</i>	
La terapia ipotensiva oculare: ruolo della terapia medica	29
<i>G. Manni</i>	
La terapia ipotensiva oculare: ruolo della chirurgia	32
<i>L. Mastropasqua</i>	
Tavola rotonda. Glaucoma: una malattia del cervello. Alzheimer: un glaucoma del cervello	35
<i>G. Manni, P.M. Rossini, V. Parisi, M. Centofanti</i>	
Citicolina: basi farmacologiche	39
<i>G. Bruno</i>	
Ruolo della citicolina nel glaucoma: risultati studio multicentrico	43
<i>L.M. Rossetti</i>	
I perché di un neuroprotettore in collirio	45
<i>M. Centofanti</i>	
Bibliografia	51

Introduzione

Recenti evidenze hanno mostrato diverse analogie tra il glaucoma e le malattie degenerative del SNC come l'Alzheimer, il Parkinson e la sclerosi multipla, suggerendo dunque che la malattia glaucomatosa sia una vera e propria affezione cerebrale caratterizzata dal coinvolgimento di processi di natura neurodegenerativa a livello oculare.

Al fine di giustificare il danno a livello della testa del nervo ottico sono state proposte numerose ipotesi patogenetiche del glaucoma (vascolare, meccanica etc.) senza mai considerare il fattore neurodegenerativo che in tempi più recenti, invece, sta raccogliendo numerosi consensi.

Il parallelismo tra le varie malattie neurodegenerative evidenzia come nell'Alzheimer il processo degenerativo sia essenzialmente legato all'accumulo di beta-amiloide e quindi alla mancanza di acetilcolina. Nel Parkinson si manifesta invece una carenza di dopamina, mentre nella sclerosi multipla si verifica un processo di demielinizzazione. Sebbene non sia stata ancora chiarita l'origine eziologica del processo neurodegenerativo nel glaucoma è possibile ipotizzare l'instaurarsi di un processo degenerativo a livello trabecolare, che può provocare ipertensione che, a sua volta può determinare il danno glaucomatoso, ed anche un processo neurodegenerativo a livello degli assoni delle cellule dello strato ganglionare

retinico. In realtà questi due processi degenerativi possono coesistere o presentarsi singolarmente.

Nella patologia glaucomatosa l'ipertensione oculare rappresenta un epifenomeno e quindi non indispensabile per l'instaurarsi del danno anatomico-funzionale, come dimostrato dall'esistenza di glaucomi a pressioni medio-basse (glaucoma sine-tensione).

La citicolina è attualmente l'unica molecola ad aver dimostrato clinicamente l'efficacia terapeutica nel glaucoma, nell'Alzheimer, nella demenza senile e nel Parkinson. Il fatto stesso che tale molecola possa funzionare in specifici distretti del SNC, implicati in varie patologie neurodegenerative, lascia ipotizzare che l'occhio sia un'appendice del cervello e induce la comunità scientifica a considerare il glaucoma da una nuova prospettiva, valutandolo non solo come patologia vascolare e meccanica, ma sempre più su base neurodegenerativa.

A tutti questi argomenti sono state dedicate due intere giornate di lavoro scientifico a Roma lo scorso 29 e 30 Marzo. Questo documento contiene una sintesi di quanto presentato e discusso da relatori e moderatori.

Prof. Massimo Gilberto Bucci

Definizione ed epidemiologia del glaucoma

Gianluca Manni

Clinica Oculistica Università Tor Vergata - Roma

Disabilità visiva

La perdita della capacità visiva è uno dei più importanti determinanti nel peggioramento della qualità di vita dei pazienti, con conseguenze sociali ed economiche. L'ipovisione è una condizione in cui il soggetto presenta, dopo trattamento chirurgico e medico oppure dopo correzione refrattiva, una riduzione delle proprie capacità visive, con un *visus* inferiore ai 3/10 e un residuo perimetrico binoculare inferiore al 60%.

L'ipovisione è una condizione bilaterale, definita in cinque categorie di disabilità visive (dall'ipovisione lieve alla cecità totale) e risulta dall'azione combinata di più patologie oculari, spesso in associazione con malattie sistemiche potenzialmente lesive sull'apparato visivo, che provocano un aggravamento delle condizioni generali di salute, come il decadimento cognitivo o la riduzione della mobilità autonoma per patologie dell'apparato osteo-articolare.

È interessante notare che, secondo dati epidemiologici dei report OMS, nel 2002 sono state classificate, come ipovedenti, 161 milioni di persone, con una quota importante legata alla malattia glaucomatosa (4,5 milioni); tale quota tende ad aumentare nel tempo, con una previsione di 60 milioni di glaucomatosi nel 2012.

I dati riferiti alla popolazione mondiale confermano che la cataratta e i vizi di refrazione sono tutt'oggi responsabili della disabilità visiva, soprattutto nei paesi in via di sviluppo e che, a causa dell'invecchiamento della popolazione, è in crescente aumento il peso delle patologie degenerative dell'apparato visivo. Nei paesi in via di sviluppo il 60% della cecità è legato a patologie come la cataratta; nei paesi industrializzati, invece, patologie come la dege-

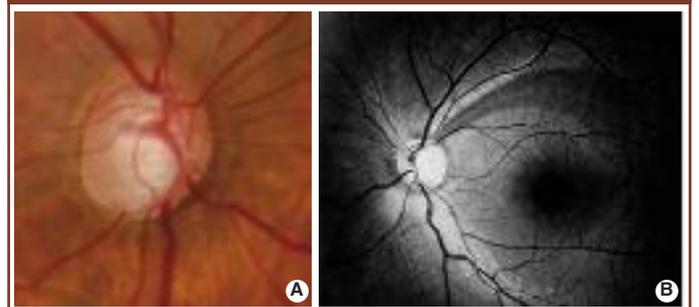
nerazione maculare legata all'età e il glaucoma hanno un peso maggiore nell'insorgenza della disabilità visiva.

Glaucoma: definizione, epidemiologia, diagnosi

Il glaucoma è una neurotticopatia caratterizzata da danno cronico e progressivo del nervo ottico, con alterazioni caratteristiche della testa del nervo ottico, dello strato delle fibre nervose retiniche e di difetti specifici del campo visivo. La malattia consiste nella morte per apoptosi delle Cellule Ganglionari Retiniche (CGR) e nella degenerazione progressiva e atrofia dei loro assoni lungo il decorso dalla papilla ottica fino alla corteccia visiva, con perdita graduale del campo visivo e difficoltà crescenti nella percezione dell'ambiente circostante tali da provocare un'ipovisione con caratteristiche di tipo periferico (Fig. 1).

La progressiva riduzione del campo visivo interferisce con la funzione visiva fino a ridurla alla percezione del solo campo visivo centrale (visione tubulare); in tal caso i pa-

Figura 1. Danno alla testa del nervo ottico (a) e allo strato delle fibre nervose retiniche (b).



zienti riescono difficilmente a orientarsi nell'ambiente e a conservare l'autonomia personale.

Dati epidemiologici suggeriscono che il glaucoma ad angolo aperto interessa maggiormente l'etnia nera e mentre quello ad angolo stretto per di più le popolazioni asiatiche. Stime epidemiologiche suggeriscono che nel 2020 i soggetti globalmente affetti da glaucoma saranno 60 milioni (1); inoltre è opportuno considerare che una diagnosi di glaucoma, eccessivamente tardiva, è tra le principali cause di cecità, come confermato da studi di popolazione che dimostrano come il 50% dei pazienti non sia consapevole di essere affetto dalla patologia glaucomatosa. La diagnosi in fase iniziale è estremamente difficoltosa a causa di danni estremamente iniziali, oppure a causa dell'assenza di danni morfologici e funzionali.

Glaucoma: fattori di rischio

Un recente studio tedesco, che ha valutato le patologie oculari che determinano con maggiore frequenza di cecità e ipovisione, ha identificato, al primo posto, la degenerazione maculare e al secondo posto il glaucoma, seguite da retinopatia diabetica e miopia elevata, e dalle distrofie retiniche. Le previsioni suggeriscono un aumento di tutte le patologie tra il 2010 e il 2030, pertanto è indispensabile pianificare adeguate strategie per tentare di arginare il rischio di cecità; infatti i costi di assistenza, per cecità, potrebbero diventare un serio problema per la collettività.

Il glaucoma è una malattia influenzata pesantemente dalla presenza di vari fattori di rischio: l'etnia, l'età avanzata, la pressione oculare, la pressione diastolica di perfusione, la miopia, la familiarità per la malattia. Gli studi epidemiologici hanno dimostrato un più elevato rischio di glaucoma nell'etnia nera, sebbene il glaucoma sia fortemente in aumento anche in diverse popolazioni asiatiche. È possibile notare una caratteristica distribuzione delle varie tipologie di glaucoma in funzione delle varie etnie: il glaucoma ad angolo aperto è più frequente nell'etnia nera, quello ad angolo stretto e i glaucomi a pressione normale sono più frequenti nelle popolazioni asiatiche. Alcune metanalisi hanno dimostrato che la miopia elevata è correlata al rischio di glauco-

ma, probabilmente a causa di una maggiore vulnerabilità delle strutture neuroretiniche; altri studi hanno inoltre dimostrato che l'obesità, soprattutto nel genere femminile, è direttamente correlata a un aumento della pressione oculare, sebbene non sia possibile osservare alcuna correlazione tra obesità e glaucoma ad angolo aperto. Uno studio di popolazione, condotto a Toronto su oltre 5000 soggetti, ha dimostrato che di questi il 7,5% era inconsapevole di essere affetto dalla malattia e che il 18% dei casi erano sospetti.

Impatto della malattia

L'impatto economico della malattia glaucomatosa è considerevole poiché non riguarda soltanto i costi diagnostici e terapeutici, ma anche e soprattutto i costi sanitari necessari per sovvenzionare le strutture di assistenza che ospitano i malati ipovedenti e non vedenti.

Un altro punto critico della patologia glaucomatosa è la difficoltà di comunicazione tra il personale medico e il paziente e dunque la diversa percezione della malattia da parte dello stesso paziente, che provoca effetti diretti sulla compliance e sull'aderenza del paziente alla terapia, fattori indispensabili per l'esito positivo della terapia stessa. Ovviamente pazienti affetti da un glaucoma ben codificato avranno una maggiore consapevolezza sia della patologia, sia dell'importanza di intraprendere tempestivamente un'opportuna strategia terapeutica, rispetto a pazienti affetti da una forma iniziale che non percepiscono la sintomatologia e che quindi hanno maggiori difficoltà a capire la patologia e la necessità di sottoporsi a un trattamento. È possibile concludere che, poiché lo stadio della malattia influenza moltissimo la definizione della malattia stessa, dal punto di vista epidemiologico è auspicabile una standardizzazione dei criteri di classificazione per ottenere dai vari studi di popolazione dati omogenei, catalogabili e utilizzabili per il miglioramento dell'outcome visivo della popolazione potenzialmente affetta da glaucoma. È inoltre indispensabile conoscere la storia naturale della malattia, identificare la correlazione tra danni morfologici e funzionali per riconoscere i biomarker della malattia glaucomatosa.

I meccanismi del danno neurosensoriale

Stefano A. Gandolfi

Dipartimento Scienze Otorino-Odonto-Oftalmologiche e Cervico-Facciali - Sezione di Oftalmologia Università di Parma
Unità Operativa di Oculistica - Azienda Ospedaliera-Universitaria di Parma

La patologia glaucomatosa è un'otticopatia del nervo ottico con specifiche caratteristiche patogenetiche e la pressione intraoculare (IOP) è soltanto uno dei principali meccanismi patogenetici del danno neurosensoriale nel glaucoma, ma non certamente l'unico.

Incremento della IOP

L'occhio è un sistema chiuso e per tale ragione la sua pressione interna dipende dall'equilibrio tra quantità di umore acqueo prodotto e drenato (Fig. 1). Generalmente l'umore acqueo è costantemente prodotto e drenato, in maniera bilanciata, per garantire lo stato di salute di cristallino e cornea; tuttavia, a causa di diversi meccanismi, tale equilibrio può alterarsi accumulando liquido nell'occhio e determinando un incremento della pressione oculare.

Nel soggetto glaucomatoso la difficoltà di deflusso del-

l'umore acqueo determina un incremento della pressione oculare e del danno ossidativo; tali problematiche strutturali peggiorano ovviamente nelle persone predisposte alla malattia (mutanti della TIGR), caratterizzate da un particolare fenotipo.

Il danno a livello del trabecolato è strettamente correlato al danno neurosensoriale, inteso come diminuzione della qualità del campo visivo, con un meccanismo automantenentesi e un potenziale peggioramento della situazione trabecolare in seguito al trattamento. I farmaci che agiscono sulla IOP, infatti, aumentano il deflusso dell'umore acqueo (non attraverso il trabecolato) o ne riducono la produzione; pertanto una minore quantità di umore acqueo nutrirà il trabecolato, con un effetto paradossalmente negativo su quest'ultimo. Il danno neurosensoriale risente, inoltre, della posizione supina o meno del corpo, del ritmo circadiano etc.

Il livello di pressione oculare, correlato alla manifestazione del danno, è variabile per ciascun individuo, tuttavia la frequenza di malattia aumenta progressivamente nei gruppi caratterizzati da più elevati valori di pressione. Ancora oggi la IOP si conferma tra i fattori di rischio più importanti per lo sviluppo della patologia glaucomatosa e rappresenta certamente il fattore di rischio meglio conosciuto, che può essere efficacemente corretto con la terapia. Oltre alla pressione intraoculare, altri meccanismi contribuiscono alla patogenesi del danno glaucomatoso.

Danno ossidativo

I radicali liberi e le specie reattive dell'ossigeno (ROS) possono incidere sulle cellule del reticolo trabecolare umano (HTM). Questo suggerisce che l'aumento della

Figura 1. Meccanismi che regolano l'idrodinamica oculare.



IOP, che caratterizza la maggior parte dei glaucomi, possa essere relazionato a processi degenerativi ossidativi che interessano l'HTM e in particolare le sue cellule endoteliali. Numerose evidenze hanno confermato che le ROS giocano un ruolo patogeno fondamentale riducendo le attività antiossidanti locali, inducendo resistenza al deflusso e aggravando, in occhi glaucomatosi, le attività della superossido-dismutasi e della glutatione-perossidasi. Inoltre il perossido di idrogeno induce una riorganizzazione delle cellule dell'HTM compromettendone l'integrità. I soggetti glaucomatosi potrebbero inoltre avere una predisposizione genetica che li rende più suscettibili al danno provocato dalle ROS. In tali soggetti è stata dimostrata una correlazione significativa tra danno ossidativo al DNA dell'HTM e incremento della IOP e di-

fetti del campo visivo (Fig. 2) (2).

Lo stress ossidativo potrebbe dunque giocare un ruolo rilevante nel decorso del glaucoma inizialmente danneggiando le cellule dell'HTM, e successivamente contribuendo all'alterazione dell'omeostasi tra NO ed endotelina e, infine, attraverso un suo possibile coinvolgimento nella morte delle cellule ganglionari.

Nel complesso questi risultati supportano l'ipotesi del danno ossidativo come passaggio fondamentale nella patogenesi del glaucoma primario ad angolo aperto, che potrebbe dunque diventare un obiettivo rilevante sia ai fini della prevenzione che della terapia della malattia (2).

Microcircolo e apporto di nutrienti

Sembrirebbe che problematiche di autoregolazione della perfusione del nervo ottico siano correlate alla sua vulnerabilità nella malattia glaucomatosa. È stato ampiamente dimostrato un incremento della permeabilità nei capillari che perfondono la testa del nervo ottico, probabilmente a causa di un vasospasmo dei periciti che circondano il capillare endoteliale (3). Dunque la compromissione del vaso sembra essere correlata a un disturbo dell'endotelio endotelina-dipendente.

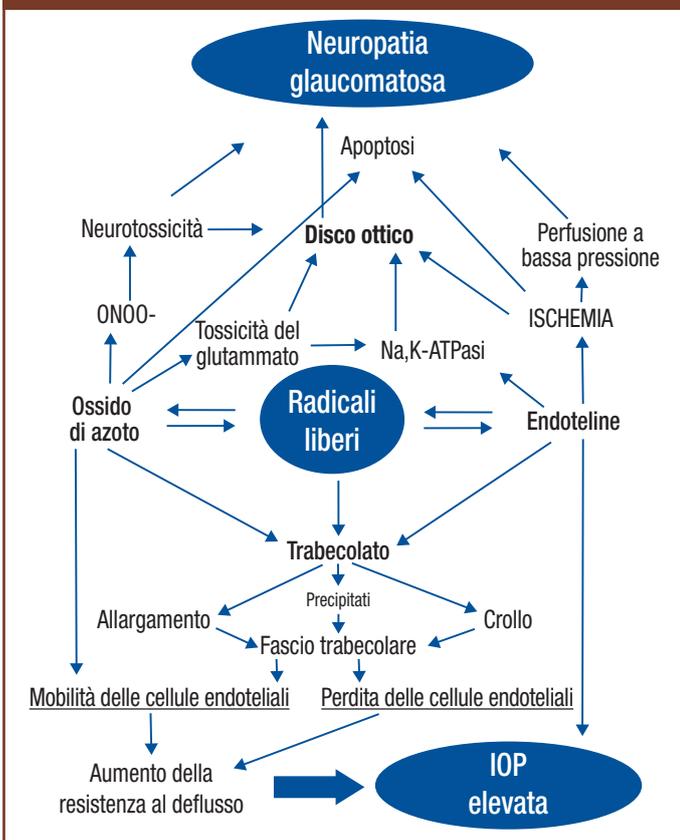
I dati concordano nell'affermare che lo scompenso del microcircolo rappresenti un aggravante nella prognosi del glaucoma; dati discordanti, invece, riguardano il ruolo della pressione diastolica (sembrirebbe essere più importante la pressione arteriosa differenziale). L'ipotensione diastolica assume un valore predittivo esclusivamente nell'iperteso in trattamento sistemico, in quanto il paziente presenta una problematica vasale (4).

Deformabilità della lamina cribrosa

La deformabilità della lamina cribrosa potrebbe avere un ruolo nel glaucoma: infatti, contrariamente a quanto accade nei soggetti sani, nei pazienti con glaucoma una lamina cribrosa deformata ha minore capacità di riassumere la propria posizione in seguito a stress meccanico e non riesce, nonostante il ripristino di una pressione fisiologica, a ritornare nella posizione di partenza.

Questa ipotesi è stata confermata dalla maggiore suscetti-

Figura 2. Meccanismi del danno ossidativo (da: Saccà S.C. 2007; mod.).



bilità per lo sviluppo di glaucoma in soggetti con elevata miopia e da una prevalenza di danno ottico glaucomatoso significativamente più elevata nei soggetti con miopia superiore a 6 diottrie. Gli occhi miopi sono infatti caratterizzati da una deformazione della lamina cribrosa e da un ispessimento della testa del nervo ottico (5). Sembrerebbe dunque che la pressione del liquor cefalo-rachidiano, contribuendo al mantenimento in sede della lamina cribrosa, possa rappresentare un eventuale fattore protettivo meccanico su questi fenomeni. Al contrario, una riduzione della pressione trans-laminare del *liquor* sembra invece correlata a un maggiore danno papillare.

Danno da glutammato

Il glutammato è una citotossina che, in concentrazioni fisiologiche, rappresenta un importante neurotrasmettitore utile per l'attività cerebrale; concentrazioni molto elevate di glutammato sono correlate a problemi di eccitotossicità, invece, in sua assenza, si verifica addirittura un decadimento delle attività cerebrali.

Sebbene diversi protocolli abbiano descritto un aumento delle concentrazioni di glutammato in corso di glaucoma, non è stato possibile avere una conferma epidemiologica e quindi non è possibile affermare che nei soggetti glaucomatosi si verifichi un incremento delle concentrazioni di glutammato all'interno dei liquidi endo-oculari.

Comunque le terapie con sostanze in grado di ridurre l'eccitotossicità da glutammato, come ad esempio la memantina, hanno dimostrato ottimi risultati in studi sperimentali (6), non confermati purtroppo da studi clinici.

Neurotrofine e trasporto assonale (NGF)

L'apoptosi potrebbe contribuire alla perdita di cellule ganglionari retiniche nel glaucoma e nei modelli sperimentali di glaucoma. Le evidenze scientifiche hanno ampiamente dimostrato che il trasporto assonale, legato a fenomeni di produzione energetica adrenalina-dipendenti, molto spesso correlati all'attività del mitocondrio, è abbastanza compromesso in corso di malattia. Benché la sede del danno sia a livello della lamina cri-

brosa (con evidenti segni di degenerazione retrograda), la riduzione del trasporto assonale sembra essere correlata a problematiche mitocondriali adrenalina-dipendenti (7). Esiste un margine per l'intervento farmacologico: sembrerebbe che la somministrazione di fattori di crescita esogeni o mediante trapianto di cellule staminali, che a loro volta producono tali fattori, possa migliorare le condizioni delle cellule ganglionari.

Nucleo genicolato laterale

Numerose evidenze hanno dimostrato che il glaucoma è una patologia del SNC, poichè il danno glaucomatoso si estende dalle cellule ganglionari retiniche fino a coinvolgere i centri visivi a livello cerebrale e il nucleo genicolato laterale (NGL). Uno studio canadese su primati ha dimostrato che in un modello sperimentale di glaucoma unilaterale si osservano modificazioni degenerative a livello magnocellulare, parvocellulare, e coniocellulare del NGL e che tali modificazioni sono correlate alla IOP e alla gravità del danno al nervo ottico. Il danno neurodegenerativo è addirittura presente negli strati del NGL che raggiungono l'occhio controlaterale (8). In realtà si è da tempo dimostrato che in soggetti con ipertensione oculare si osserva un peggioramento della conduzione nervosa (PEV e PERG) e un aumento del tempo retinocorticale, associati a un assottigliamento dello strato ganglionare retinico e a un peggioramento della funzione visiva (9). Il glaucoma, dunque, influenza negativamente tutte strutture della via ottica, dall'occhio fino alla corteccia visiva. L'impiego della risonanza magnetica, insieme alla morfometria automatizzata, potrebbe essere utile per facilitare la rilevazione e la valutazione del danno glaucomatoso a livello cerebrale (10).

Astroцитi e altre componenti cellulari

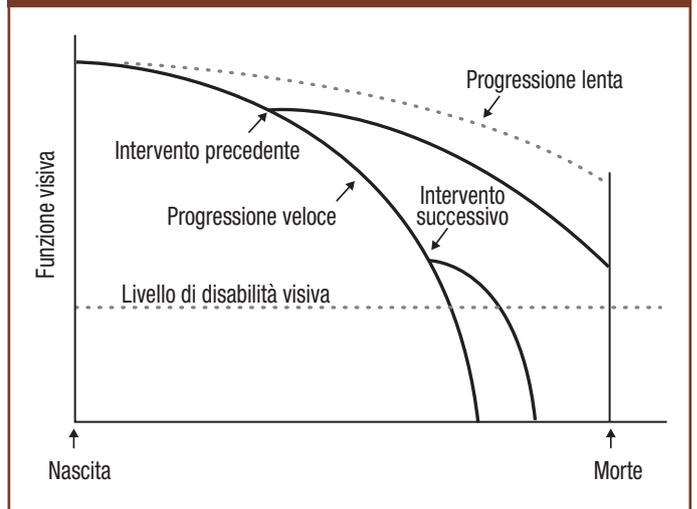
Oltre alle cellule ganglionari retiniche esistono altre popolazioni cellulari come astroцитi, microglia e cellule di Muller, che contribuiscono o meno al benessere della cellula ganglionare accentuando o attenuando il danno. Gli astroцитi sono cellule di supporto che circondano la ganglionare; sono responsabili della normalizzazione dei livelli di glutammato e determinano, in caso di danno as-

sonale, una rigenerazione grazie alla produzione di fattori di crescita. Sembrerebbe che tutto questo meccanismo sia controllato dal sistema immunitario e dall'equilibrio tra popolazioni di linfociti T helper, che facilitano la rigenerazione, e popolazioni di linfociti T suppressor, che reprimono questo meccanismo determinando la degenerazione del nervo. Nei soggetti con glaucoma risulta aumentata la percentuale di cellule immunitarie T suppressor e questo si correla alla velocità di progressione del danno neurosensoriale in 5 anni.

Evidenze recenti ipotizzano un potenziale ruolo del sistema immunitario nello sviluppo della neuropatia ottica glaucomatosa. Il ruolo del sistema immunitario nel glaucoma è duplice: in alcuni pazienti si è dimostrata l'esistenza di un meccanismo autoimmune che può essere responsabile della stimolazione dei danni al nervo ottico, provocando lesioni caratteristiche del glaucoma. Lesioni autoimmuni del nervo ottico possono essere provocate direttamente da autoanticorpi o, indirettamente, tramite una risposta che mima la risposta autoimmune a un antigene sensibilizzante che, a sua volta, provoca lesioni delle cellule ganglionari retiniche. Si ritiene che le lesioni glaucomatose, mediate dalla risposta autoimmune, si verifichino più spesso, ma non esclusivamente, nei pazienti con IOP entro valori fisiologici (11). Il sistema immunitario potrebbe danneggiare il nervo ottico mediante un insulto diretto, oppure mediante il mancato mantenimento dell'omeostasi.

In conclusione è possibile affermare che, oltre alla IOP, numerosi meccanismi sono coinvolti nel danno glaucomatoso neurosensoriale. Attraverso la conoscenza e la misurazione di tali meccanismi il clinico è in grado

Figura 3. Efficacia dell'approccio terapeutico in funzione della velocità di progressione nel tempo della malattia glaucomatosa (da: Caprioli J. 2008; mod).



di realizzare un'opportuna fenotipizzazione del paziente e garantire dunque una specifica individualizzazione della terapia. Il glaucoma, infatti, è una patologia multifattoriale in cui i singoli momenti patogenetici possono incidere, in maniera diversa, nella storia naturale di ciascun paziente, che può progredire più o meno rapidamente. L'identificazione del meccanismo patogenetico dominante permette di scegliere l'approccio terapeutico più idoneo. Inoltre in funzione del preciso momento patogenetico della malattia glaucomatosa e dell'entità di progressione della malattia uno specifico approccio terapeutico potrà rivelarsi più o meno utile, fornendo a seconda dei casi risultati utilissimi, scarsi o nulli (Fig. 3) (12).

Quantificazione del danno morfo-funzionale: diagnosi strumentale

Michele Iester

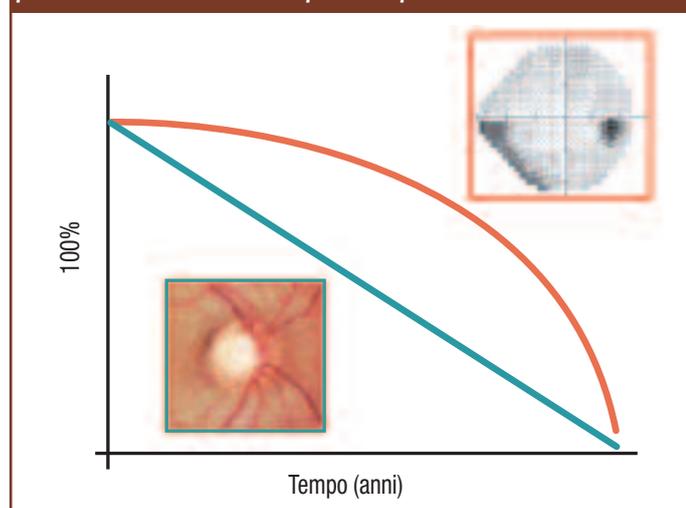
Clinica Oculistica - Università degli Studi di Genova

Dal punto di vista fisiopatologico il danno morfologico e funzionale, in corso di glaucoma, decorrono paralleli; pertanto, nella diagnosi e nel management della malattia è importante valutare i cambiamenti morfologici della papilla ottica oltre che le valutazioni funzionali.

Nonostante i cambiamenti strutturali precedano generalmente le variazioni funzionali, rilevate mediante un esame del campo visivo, la diagnosi e la progressione della malattia glaucomatosa si basano sull'identificazione di anomalie e modifiche sia funzionali che morfologiche a carico della testa del nervo ottico e dello strato delle fibre nervose retiniche (RNFL) (13).

Le metodiche attualmente utilizzate permettono di misurare, più precocemente, il danno strutturale e, successivamente, il danno funzionale (Fig. 1).

Figura 1. Progressione del danno: le variazioni strutturali sono precocemente rilevabili rispetto a quelle funzionali.



Diagnosi strumentale

La tonometria è un esame indispensabile per l'inquadramento e il follow-up del glaucoma e il tonometro ad applanazione di Goldmann rappresenta il gold standard per tale misurazione.

L'esame del fondo oculare con oftalmoscopio consente, invece, di analizzare la morfologia della papilla ottica. Dal punto di vista clinico è importante valutare, nel tempo, i cambiamenti morfologici della papilla ottica mediante valutazione clinica (lampada a fessura+ lente positiva) o mediante sistemi computerizzati. Esistono differenti sistemi computerizzati, che si basano su tecniche completamente differenti ma che ci forniscono dati interessanti per la valutazione clinica del paziente, con una capacità diagnostica che varia da 80-90% a seconda dello studio e della tecnica utilizzata; inoltre, poiché a ciascun deterioramento morfologico della papilla ottica corrisponde un deficit funzionale del campo visivo, è necessario sottoporre il paziente a un esame del campo visivo che consenta di misurare la sensibilità luminosa retinica differenziale.

Valutazione del danno funzionale: campo visivo

L'esame del campo visivo documenta i danni funzionali provocati dalla malattia e viene eseguito con strumentazioni computerizzate sofisticate, che proiettano delle mire luminose su di una cupola posta di fronte al paziente esaminato. I risultati dell'esame possono essere presentati con una mappa in scala di grigi o a colori, con i valori numerici di sensibilità di ogni punto testato, oppure attraverso indici perimetrici che riassumono, sinteticamente,

le caratteristiche dell'esame e che permettono di eseguire dei confronti globali in rapporto all'evoluzione nel tempo di eventuali danni provocati dalla malattia.

L'esame del campo visivo è estremamente importante per il monitoraggio della progressione della malattia e deve essere eseguito periodicamente. Per valutare efficacemente la progressione della malattia è opportuno disporre di più esami del campo visivo; questo però non sempre è possibile, e se è disponibile un unico esame del campo visivo è opportuno valutarne le differenze rispetto a un database di normalità all'interno del perimetro. In ogni caso è indispensabile fare una corretta diagnosi clinica, verificando se il cambiamento è significativo e valutando se sia possibile correlarlo alla patologia glaucomatosa; spesso è difficile stabilire se una modificazione debba essere presa in considerazione o vada trascurata come priva di significato clinico.

La principale difficoltà, nella valutazione del campo visivo, è dovuta a una consistente fluttuazione tra i vari esami, soprattutto nelle fasi iniziali di malattia. Tali fluttuazioni rendono infatti estremamente complicata la valutazione della progressione rispetto ai valori di partenza (14). Un altro problema da non sottovalutare è l'effetto apprendimento, sicuramente presente nei primi 2-3 campi visivi eseguiti dal paziente, o ancora l'attendibilità del campo visivo stesso, che dipende dall'attenzione del paziente nell'eseguire l'esame.

È possibile utilizzare diverse metodiche per valutare la progressione del danno perimetrico. La maggior parte degli oculisti si basa sull'analisi clinica del campo visivo mediante valutazione della mappa di deviazione, della mappa della sensibilità dei singoli punti, e dei singoli indici perimetrici. Il metodo clinico ha indubbiamente il vantaggio di considerare il contesto clinico ed è flessibile. I programmi di overview permettono di stampare, su un unico foglio, più campi visivi disposti in ordine cronologico, garantendo una valutazione immediata; tuttavia questa metodica non è supportata da programmi statistici ed è un metodo soggettivo (basato sull'esperienza dell'oculista), che richiede notevoli conoscenze di perimetria per evitare errori.

Esame del campo visivo: metodi statistici

I programmi statistici consentono, invece, di elaborare matematicamente i dati soggetti a fluttuazioni fisiologiche, aumentando la probabilità di rilevare il reale segnale biologico presente. È opportuno considerare che i metodi statistici impiegati non sempre sono in grado di fornire risultati affidabili e, pertanto, la significatività statistica non sempre equivale alla significatività clinica (15,16).

Un metodo di valutazione del danno funzionale è l'utilizzo del *glaucoma staging system*: si tratta di un nomogramma che utilizza gli indici mean deviation (MD) e *pattern standard deviation* (PSD) o mean defeat (MD) o loss variance (LV) e che consente di identificare, in maniera attendibile e rapida, la gravità del danno e il tipo di difetto presente (localizzato, generalizzato o misto) (17).

Il *glaucoma change probability* è un sistema che prende in considerazione i primi due campi visivi e li usa come baseline, quindi confronta tutti i campi visivi del follow-up al baseline. Inoltre il programma è in grado di calcolare una linea di regressione utilizzando i valori della mean deviation. In questo modo viene rappresentato graficamente l'andamento del "campo visivo".

Un'evoluzione del *glaucoma change probability* è il *Guided Progression Analysis* (GPA), software in dotazione nei perimetri Humphrey di ultima generazione, grazie al quale i punti peggiorati, in maniera statisticamente significativa rispetto al basale, vengono rappresentati con un triangolo bianco, i punti peggiorati, significativamente in due esami successivi di follow-up vengono rappresentati con un triangolo metà nero e metà bianco e i punti peggiorati significativamente in tre o più esami consecutivi di follow-up vengono rappresentati con un triangolo nero (18).

Per ridurre l'influenza di un'eventuale cataratta, sulla capacità di rilevare la progressione del difetto glaucomatoso, il GPA basa la sua analisi sui dati della *pattern deviation map* (PDM). Il GPA fornisce, inoltre, un giudizio sulla progressione (GPA alert), classificando come "possibile progressione" i campi visivi che presentano un significativo peggioramento in almeno 3 punti in 2 esami consecutivi e come

“probabile progressione” quelli in cui il peggioramento è riscontrabile in 3 esami consecutivi.

Nel nuovo programma GPA 2 è stato introdotto il Visual Field Index (VFI), un nuovo indice che rappresenta la percentuale di campo visivo ancora integro. Il VFI è un indice basato sui dati della PDM ed è pesato in base all'eccentricità del difetto rispetto al punto di fissazione, pertanto è maggiormente influenzato dai difetti centrali rispetto a quelli periferici.

Disponendo di almeno 5 campi visivi è possibile ottenere un'analisi del trend del VFI nel periodo di tempo considerato, con una stima della perdita del campo visivo annuale che viene espressa in percentuale/anno. Il GPA 2 è inoltre in grado di fornire, qualora il numero degli esami eseguiti sia sufficiente, a parità di condizioni cliniche, una stima della velocità di progressione del difetto perimetrico nel tempo e sembra essere meno influenzato dalla presenza o meno di cataratta rispetto alla velocità di progressione calcolata tradizionalmente sull'MD (19).

Valutazione del danno strutturale: tecniche di imaging

In media la capacità diagnostica degli specialisti è simile e, nel caso dell'osservazione della papilla, si tratta di valutazioni diagnostiche estremamente soggettive; invece, nel caso di impiego di tecniche computerizzate la capacità diagnostica è sempre la stessa, in qualsiasi paese o in qualsiasi centro venga fatta l'analisi del nervo ottico (20).

Recentemente sono state sviluppate una varietà di nuove tecniche di imaging computerizzato (HRT, GDx, OCT) basate su varie tecnologie, con lo scopo di ana-

lizzare e classificare la morfologia di papilla ottica e RNFL e valutarne i cambiamenti nel tempo. Tali tecnologie forniscono misurazioni oggettive altamente riproducibili e dimostrano un grande accordo con le valutazioni cliniche. L'utilizzo delle tecniche di imaging è di uso routinario nella pratica clinica e permette al clinico di valutare oggettivamente lo stato delle RNFL peripapillari che, a differenza della papilla ottica, non possono essere visualizzate e misurate facilmente; tuttavia è opportuno sottolineare che ciascuna tecnica di imaging possiede i propri limiti e che, se i risultati non sono correttamente interpretati, l'imaging potrebbe anche fornire un elevato numero di falsi positivi e falsi negativi compromettendone l'utilità clinica. La qualità delle immagini può essere influenzata infatti dall'opacità dei mezzi diottrici, dal movimento oculare, dal diametro della pupilla, dalla miopia e dalle variabili dipendenti dallo strumento, e deve essere sempre considerata prima di analizzare i risultati.

È da considerare che, attualmente, l'affidabilità diagnostica delle tecniche di imaging non è sufficientemente elevata e che la valutazione della papilla ottica mediante stereofoto o analisi clinica da parte di personale esperto, rimane fondamentale per la valutazione del danno strutturale provocato dal glaucoma. La diagnosi di glaucoma non può dunque essere basata esclusivamente sull'impiego delle moderne tecnologie di imaging, e le informazioni ottenute da tali strumenti dovrebbero essere complementari alle altre valutazioni cliniche per poter fornire un contributo significativo alla diagnosi e al follow-up del glaucoma.

Quantificazione del danno funzionale: ruolo dell'elettrofisiologia

Vincenzo Parisi

I.R.C.C.S. Fondazione G.B. Bietti – Roma

Valutazione funzionale del sistema visivo

Le metodiche psicofisiche (acuità visiva, campimetria e perimetria, senso cromatico, sensibilità al contrasto), basate su risposte soggettive fornite dal paziente, non permettono di identificare selettivamente le strutture della via ottica funzionalmente compromesse dalla malattia.

Nonostante l'esame del campo visivo rappresenti il gold standard per la valutazione funzionale del danno glaucomatoso, va evidenziato che tale danno insorge in una fase avanzata della malattia, quando vi è già un danno morfologico e sono state distrutte circa il 30-40% delle cellule ganglionari retiniche; è dunque opportuno servirsi di ulteriori strumenti per comprendere cosa accade alle vie ottiche. L'elettrofisiologia, da sempre utilizzata

come strumento di ricerca, può assumere in questo senso un ruolo diagnostico estremamente importante per il clinico e gli esami elettrofunkionali possono rappresentare uno strumento fondamentale per la valutazione fisiopatologica della malattia glaucomatosa.

Le metodiche elettrofunkionali forniscono informazioni selettive sulla funzionalità delle varie strutture delle vie ottiche (differenti strati retinici, nervo ottico, vie ottiche post-chiasmatiche) e rappresentano una metodica semeiologica obiettiva, non influenzata dalla risposta soggettiva del paziente.

L'esplorazione elettrofunkionale della retina può essere realizzata mediante l'elettroretinogramma (ERG) da pattern (modello strutturato costituito da barre o scacchi che si alternano in modo cadenzato nel tempo) o

Figura 1. ERG da flash in soggetti normali, pazienti ipertesi oculari e pazienti glaucomatosi.

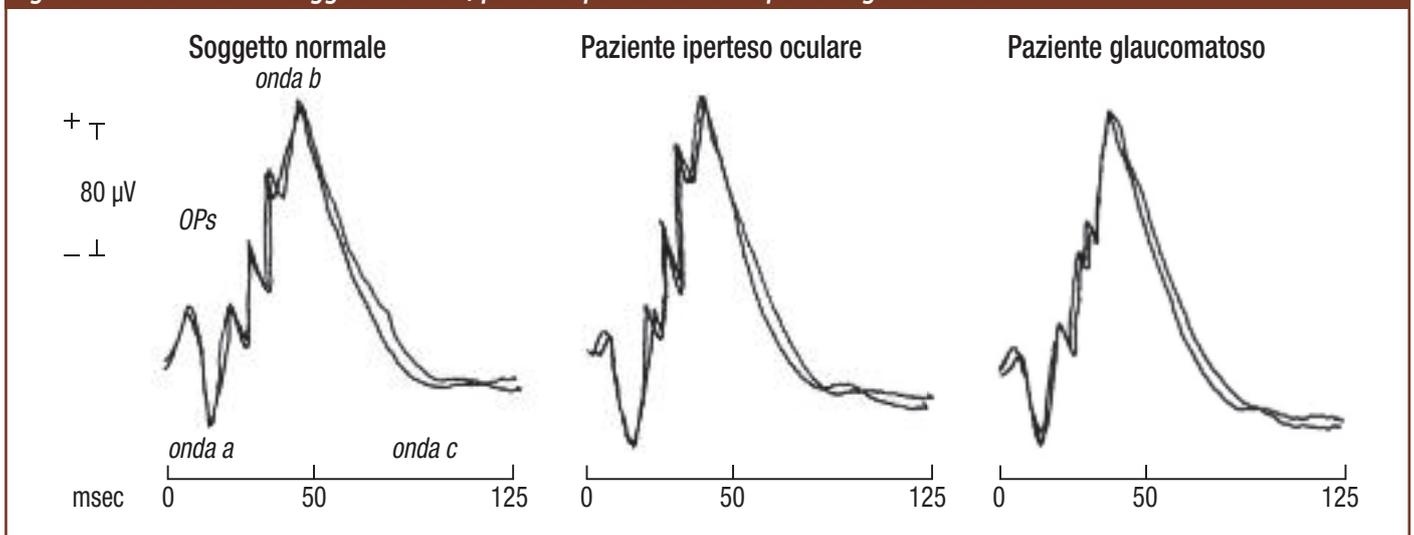
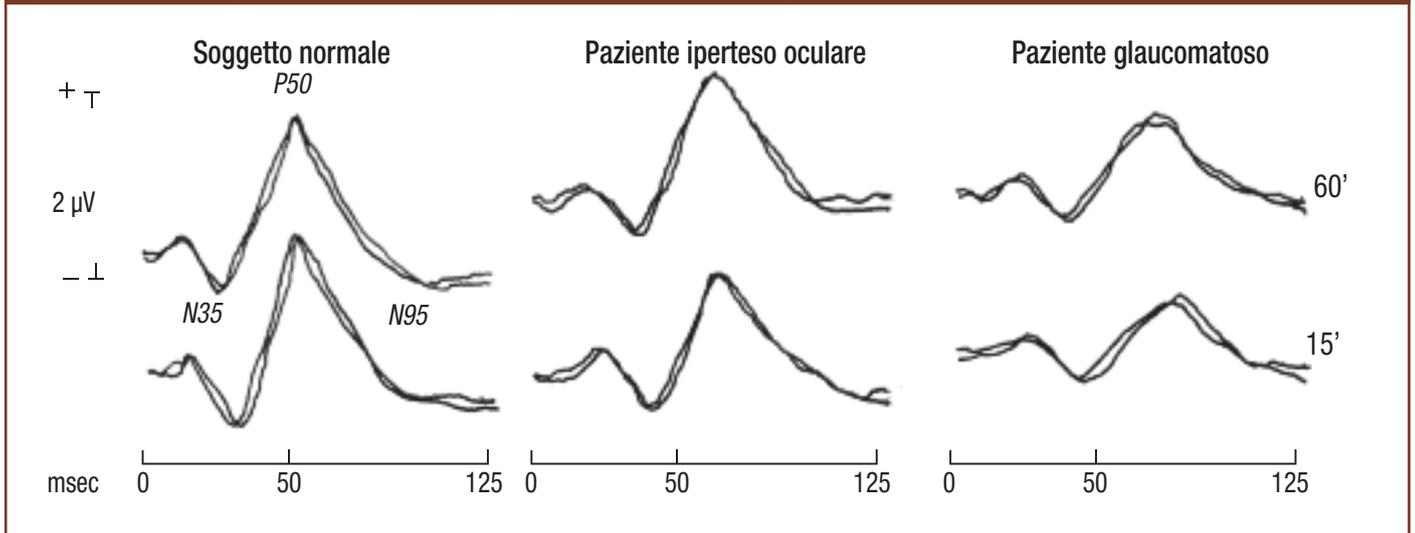


Figura 2. PERG in soggetti normali, pazienti ipertesi oculari e pazienti glaucomatosi (da: Fiorentini A. 1981; mod.).



l'ERG da flash (lampe di luce stroboscopica) che rappresenta la risposta bioelettrica dell'intera retina a uno stimolo visivo.

Uno studio ha evidenziato che dopo taglio del nervo ottico di gatto è stata osservata una progressiva diminuzione, fino alla scomparsa, del PERG (elettromiogramma da pattern). Tale modificazione elettroretinografica si associava alla degenerazione delle fibre e delle cellule ganglionari. Al contrario, l'ERG da flash rimaneva invariato (21). In pratica, l'ERG da flash in pazienti glaucomatosi e in pazienti con ipertensione oculare è perfettamente normale: le onde a e b hanno tempi, latenze e ampiezza normali; i potenziali oscillatori sono alterati solo negli stadi più avanzati del glaucoma. Infatti non è presente un'alterazione funzionale degli strati retinici esterni e intermedi (Fig. 1).

Al contrario, il PERG nei pazienti con ipertensione oculare o nei glaucomatosi consente di rilevare un'alterazione funzionale precoce degli strati retinici interni (cellule ganglionari retiniche) anche in assenza di segni perimetrici o morfologici (Fig. 2): infatti è possibile rilevare una disfunzione precoce delle cellule ganglionari retiniche già prima che si verifichi il danno funzionale del campo visivo. Tale disfunzione funzionale si correla

alle alterazioni perimetriche e con la morfologia delle fibre nervose retiniche.

È stata da tempo dimostrata l'esistenza, nei soggetti glaucomatosi, di un'interessante correlazione tra PERG e diminuzione di spessore dello strato ganglionare retinico osservato all'OCT (9,22); è dunque evidente che la disfunzione delle cellule ganglionari retiniche svolge certamente un ruolo precoce nella genesi del danno del campo visivo.

L'ERG multifocale è un test elettrofisiologico obiettivo che fornisce informazioni sulla funzionalità di aree retiniche localizzate; stimola selettivamente determinate aree retiniche (128 aree), mentre la rimanente retina è adattata a un livello di luminanza costante. Per ciascuna area si ottengono la risposta bioelettrica e una mappa della funzionalità retinica. La massima ampiezza si ottiene al centro, nella regione maculare. Nel soggetto glaucomatoso si ottiene una depressione dell'area centrale, la riduzione in ampiezza N1-P1 nei 0-2,5° e 2,5-5° centrali, significativamente correlata all'entità della perdita del campo visivo. I generatori retinici della componente N1-P1 sono i coni e i bipolari off della regione maculare che si alterano in fase avanzata di glaucoma.

Esplorazione elettrofunzionale delle vie ottiche: i potenziali evocati visivi

Le variazioni dei potenziali bioelettrici della corteccia occipitale, evocati da stimoli visivi, sono manifestazione di raffinati e complessi eventi neurosensoriali legati a fenomeni di trasduzione e trasmissione dell'impulso dai fotorecettori retinici fino alla corteccia cerebrale occipitale. Non si osserva alcuna correlazione tra la variazione dello spessore delle fibre nervose retiniche e la risposta della corteccia visiva (PEV-potenziali evocati visivi) in soggetti glaucomatosi (9,22).

I PEV nei pazienti con ipertensione oculare o glaucomatosi sono precocemente alterati negli ipertesi, sono correlabili con le alterazioni perimetriche, sono correlati con la morfologia delle fibre nervose retiniche solo negli ipertesi (Fig. 3).

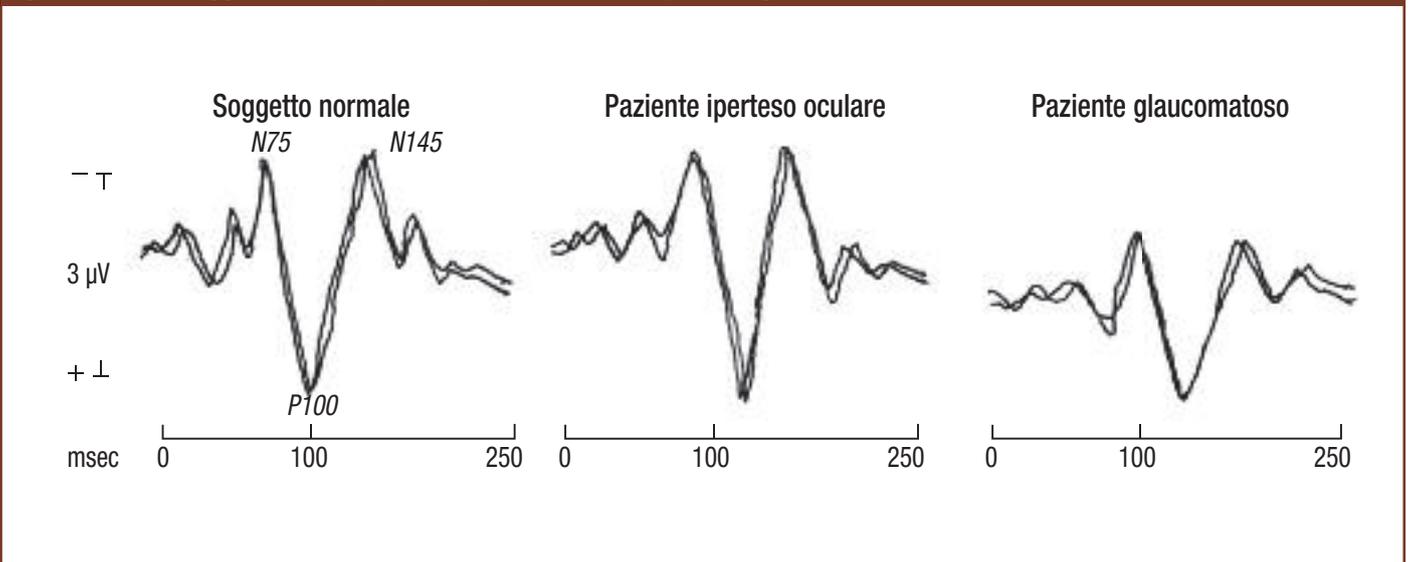
Il PEV multifocale è un test elettrofisiologico obiettivo, che fornisce informazioni sulla funzionalità di specifiche aree della corteccia visiva su cui proiettano zone retiniche localizzate; stimola selettivamente determinate aree retiniche, mentre la rimanente retina è adattata a un livello di luminanza costante; non fornisce invece niente di più rispetto alla perimetria standard.

Esplorazione elettrofunzionale delle vie ottiche post-retiniche: il tempo retino-corticale

La conduzione dell'impulso nervoso, tra le cellule ganglionari retiniche e la corteccia visiva, può essere valutata elettrofisiologicamente tramite la registrazione simultanea di PEV e PERG, in cui la differenza tra il tempo di latenza della P100 del PEV (espressione della risposta occipitale) e il tempo di latenza P50 del PERG (espressione della massima attività delle cellule ganglionari) viene indicato come tempo retino-corticale, e cioè il tempo di transito espresso in millisecondi tra l'attivazione delle strutture retiniche e l'arrivo del segnale nella corteccia visiva (23).

Uno studio che ha valutato la conduzione visiva in ipertesi oculari e glaucomatosi ha dimostrato che il tempo retino-corticale è più lungo nei pazienti glaucomatosi rispetto ai controlli; invece negli ipertesi oculari tale tempo rimane invariato e dunque si tratta di un ritardo solo retinico. Questi risultati suggeriscono che il coinvolgimento degli strati retinici più interni, nei soggetti glaucomatosi, sia accompagnato da un rallentamento della conduzione neurale nelle vie ottiche. L'ulteriore ritardo del segnale tra la retina e la corteccia visiva è responsabile, in questi sog-

Figura 3. PEV in soggetti normali, pazienti ipertesi oculari e pazienti glaucomatosi (da: Parisi V. 2001; mod.).



getti, della mancata correlazione tra il fattore morfologico retinico (spessore fibre nervose) e la risposta corticale bioelettrica (24).

In conclusione è possibile affermare che l'elettrofisiologia può essere utile nella diagnosi e nel follow-up del glaucoma. Gli esami elettrofisiologici infatti possono rivelare la presenza di un'alterazione funzionale e determinarne la sede di disfunzione (cellule ganglionari retiniche, via ottica post-retinica, fotorecettori maculari). Tali esami possono essere utilizzati come test di diagnosi precoce, ma è opportuno ricordare che non sono attendibili in presenza di maculopatie, diabete, patologie neurologiche, opacità dei mezzi e miopia superiore a 6

diottrie. Si tratta di metodiche ripetibili e riproducibili che consentono di monitorare l'evoluzione della malattia. L'elettrofisiologia ha permesso di fare numerose considerazioni neurofunzionali e di dimostrare che il glaucoma non è semplicemente una malattia oculare, ma un processo degenerativo del sistema nervoso visivo; ha dimostrato che la malattia glaucomatosa induce una disfunzione delle cellule e delle fibre ganglionari, ipotizzando una disfunzione degli elementi maculari preganglionari che si propaga alle restanti componenti delle vie ottiche, e in particolare al nucleo genicolato laterale, determinando variazioni morfo-funzionali della corteccia cerebrale visiva.

Correlazioni morfo-funzionali nella malattia glaucomatosa

Francisco Javier Goni

Servicio Integrado de Oftalmología del Valles Oriental (SIOVO), Vallis Oftalmología Research (VOR), Hospital de Gronollers, Hospital de Mollet, Hospital General de Catalunya

Il glaucoma è una patologia del nervo ottico, a decorso progressivo, caratterizzata da marker strutturali e funzionali per la quale, sfortunatamente, non sono attualmente disponibili test diagnostici gold standard in grado di determinare, con certezza, il grado di malattia di un paziente senza dover ricorrere all'esecuzione di più test diagnostici.

I due principali marker morfologici, o strutturali, del glaucoma sono le condizioni della testa del nervo ottico e dello strato delle fibre nervose retiniche (RNFL); dal punto di vista funzionale, invece, esistono diversi marker, tra i quali certamente il più importante è la perdita del campo visivo, misurata mediante la metodica SAP (Standard Automated Perimetry).

Relazione neuro-funzionale

Una delle principali problematiche, nella diagnostica della patologia glaucomatosa, è stabilire se il danno morfologico scaturisca dal difetto visivo o viceversa. La fisiopatologia ha permesso di affermare che, nel glaucoma, il danno strutturale precede la perdita funzionale (25) e che esistono delle correlazioni neuro-funzionali tra cellule ganglionari retiniche e funzione visiva.

È noto che le cellule ganglionari rappresentano la convergenza progressiva degli elementi cellulari retinici, dal momento che 100 coni trasmettono informazioni a 14 cellule bipolari che, a loro volta, le trasmettono a una cellula ganglionare.

Alcuni studi hanno dimostrato che, se le perdite neuronali eccedono il 25-35%; si verificano delle anomalie del campo visivo statisticamente significative (26). In realtà la correlazione tra cellule ganglionari retiniche e funzione visiva è sta-

ta approfonditamente analizzata da uno studio che ha confermato l'esistenza di una relazione esponenziale tra conta delle cellule ganglionari e sensibilità visiva. Tale relazione diviene lineare qualora si trasformino entrambe le variabili in forma logaritmica (27); si tratta però di una falsa percezione, comunemente riscontrabile nella pratica clinica.

Evidenze scientifiche

Se si considera la distribuzione delle fibre nervose nella retina, si trovano diversi punti focali rappresentati da rafe retinico, fascio papillo-maculare, tratto naso-temporale, fibre laterali della testa del nervo ottico. Lo stesso rafe divide virtualmente la retina in due emisferi non totalmente simmetrici, poiché le fibre superiori e inferiori non sono esattamente uguali a causa di differenze generali (diversa sensibilità dei due emisferi e differente distribuzione delle fibre nervose), ma anche di variazioni anatomiche individuali molto frequenti.

Esistono numerosissime evidenze scientifiche, in Letteratura, circa la relazione tra parametri morfologici e funzionali nel glaucoma. Nell'analisi dei dati incrociati, relativi all'esame clinico della testa del nervo ottico e al campo visivo, Von Graefe, Weber e Mackenzie sono stati i primi a descrivere una relazione tra il campo visivo e i cambiamenti nell'aspetto del nervo ottico (28,29). Successivamente Drance ha correttamente predetto, con l'85% di sensibilità e l'80% di specificità, la perdita del campo visivo sulla base dell'aspetto del nervo ottico (30). Holmin et al. (31) hanno dimostrato che, mediante la classificazione di un quadrante del nervo ottico, in fotografie del disco, è possibile predire, con buona concordanza di risultati (75% di sensibilità e 85% di specificità), se si sarebbe

verificata una perdita del campo visivo. Lewis (32) ha dimostrato, inoltre, che è possibile prevedere, con precisione, circa il 50% delle volte la gravità della perdita del campo visivo. Guthauser (33), Funk (34), Jonas (35), Hyung (36) e Nyman (37) hanno invece permesso di evidenziare chiare correlazioni tra lo spessore della rima neuro-retinica (NRRT) da retinografia e il difetto del campo visivo. Weber et al. (38) hanno dimostrato una buona correlazione spaziale tra danno NRRT focale e la corrispondente perdita di campo visivo: infatti, nella pratica clinica è possibile predire, con moderato o elevato potere predittivo, la perdita funzionale mediante dati morfologici.

Per ciò che riguarda, infine, la fotografia dello strato di RNFL, Wirstchafter (39) nel 1982 è stato il primo a effettuare un'analisi di correlazioni spaziali con test proiettati su fondo di occhi di primati, raggruppandoli in 15 cluster. Garway-Heath et al nel 2000, invece, si sono occupati di angoli di visibili porzioni di RNFL, misurati all'esame del disco ottico in un primo step, correlando questi angoli con i difetti corrispondenti del campo visivo.

Mapping

Per valutare la relazione tra risultati morfologici e funzionali si può ricorrere all'impiego di tecniche di imaging. Tali tecniche hanno subito, nel tempo, una considerevole evoluzione, passando dallo scanning laser ophthalmoscope (SLO) e heidelberg retina tomograph (HRT) alla tomografia a coerenza ottica (OCT) time domain (TD) e spectral domain (SD).

Alcuni dati longitudinali evidenziano come i cambiamenti strutturali della testa del nervo ottico e dello RNFL si verificano solitamente prima o contemporaneamente alla perdita del campo visivo (40-47). Nei pazienti affetti da glaucoma la presenza di danni progressivi, infatti, a livello della testa del nervo ottico, è altamente predittiva di una futura perdita funzionale. Misurazioni dello spessore maculare retinico (SD-OCT) hanno permesso di dimostrare che tale spessore diminuisce linearmente con un corrispondente difetto del campo visivo. Cambiamenti strutturali retinici hanno preceduto la perdita del campo visivo nell'emisfero apparentemente normale.

Nel caso della fotografia dello strato delle fibre nervose retiniche, l'area corrispondente alle fibre nervose retiniche peripapillari viene divisa in sei settori e il campo visivo corrispondente viene suddiviso in diverse regioni, come riportato in figura 1.

La TD OCT, o Kanamori map (48), è una tecnica di imaging molto utile che consente la misurazione *in vivo* dello spessore delle fibre nervose retiniche, analizzando il rapporto tra il RNFL e la sensibilità del campo visivo. Questo test analizza la sensibilità del campo visivo a 52 punti in perimetria standard automatizzata. Ogni cerchio mostra la relazione per 1 punto di prova nel campo visivo. I

Figura 1. Mappa topografica generata da Garway-Heath et al. (A); regioni del campo visivo in perimetria standard automatizzata (B).

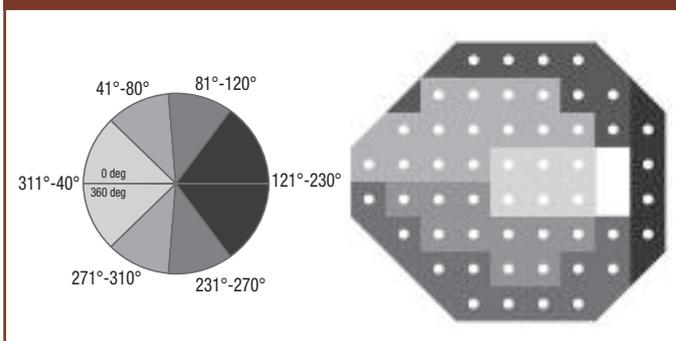
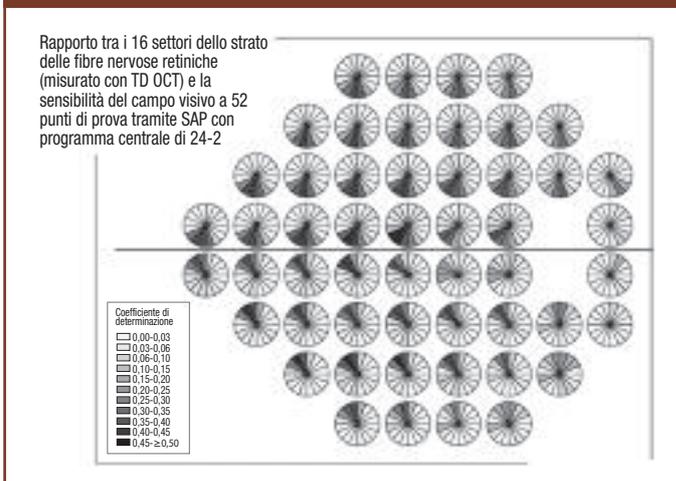


Figura 2. TD OCT: profilo di settorializzazione dello spessore di RNFL (da: Konomori A. 2008; mod.).



settori dello strato delle fibre nervose retiniche sono ombreggiati secondo la forza della correlazione di determinazione, con un'ombreggiatura più scura che indica una correlazione più grande (Fig. 2).

La SD OCT è una tecnica simile, ma più recente e con una maggiore risoluzione. Essa viene utilizzata per la determinazione dello spessore delle cellule ganglionari e dello strato plessiforme interno.

Uno dei problemi fondamentali da considerare è che i

danni strutturali e funzionali possono non aver luogo simultaneamente e che, quindi, la relazione può non essere discriminabile a un primo esame; è per tale ragione che le correlazioni esistenti tra struttura e funzione vengono comprese meglio attraverso valutazioni a lungo termine.

Approccio nella pratica clinica

La diagnosi di glaucoma è tanto più probabile quanto

Figura 3. Consistenza clinica elevata: esiste una corrispondenza tra danno strutturale (difetti del disco ottico e RFNL) e perdita funzionale (difetto del campo visivo).

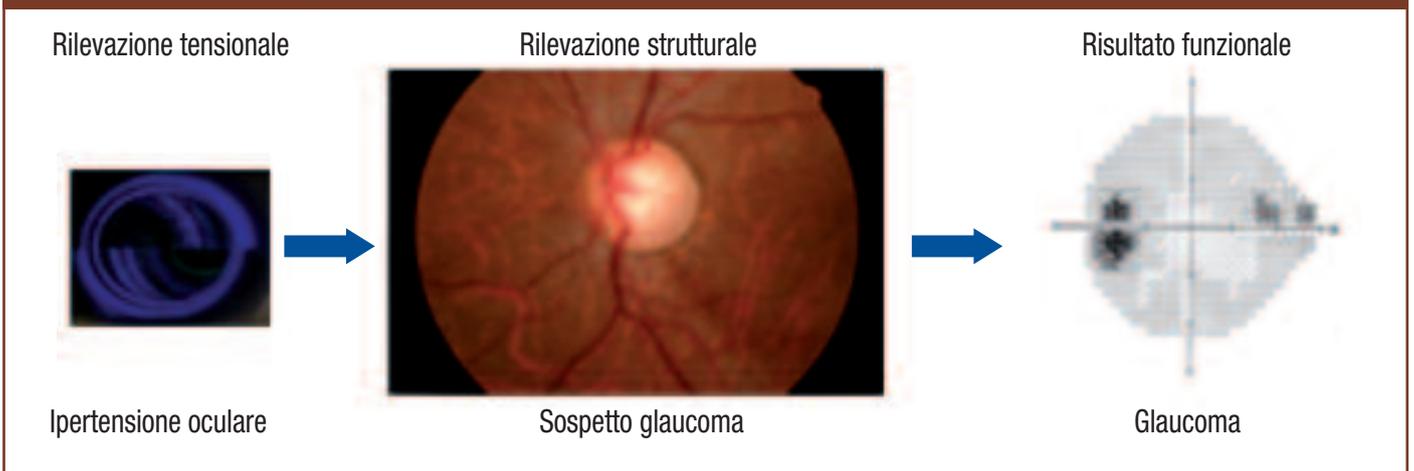


Figura 4. Consistenza clinica discreta: è possibile riscontrare esclusivamente un difetto strutturale, ma non viene rilevato alcun danno funzionale mediante l'esame del campo visivo.

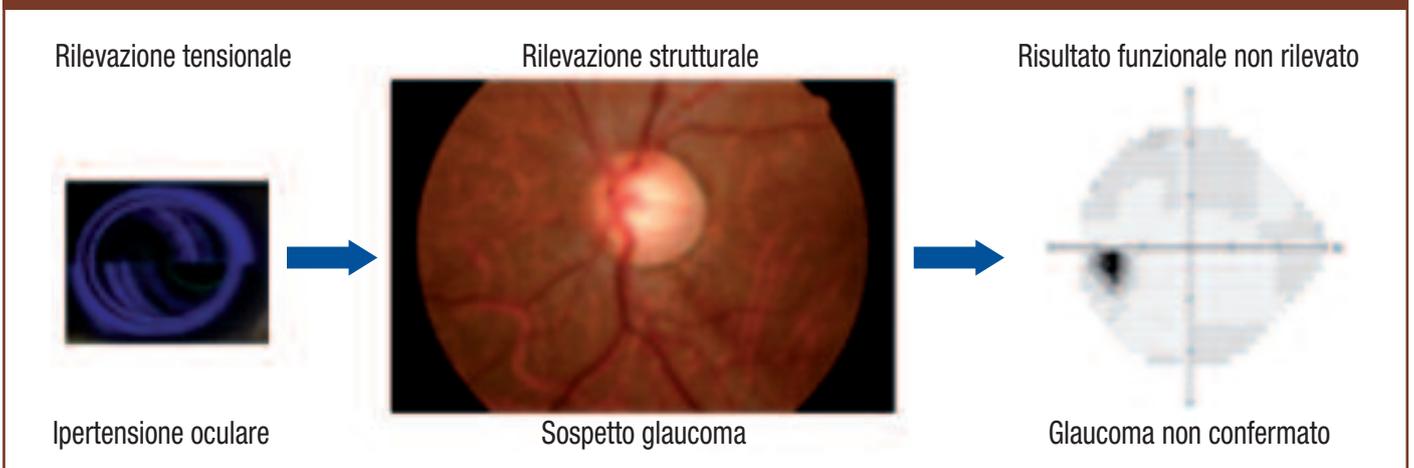
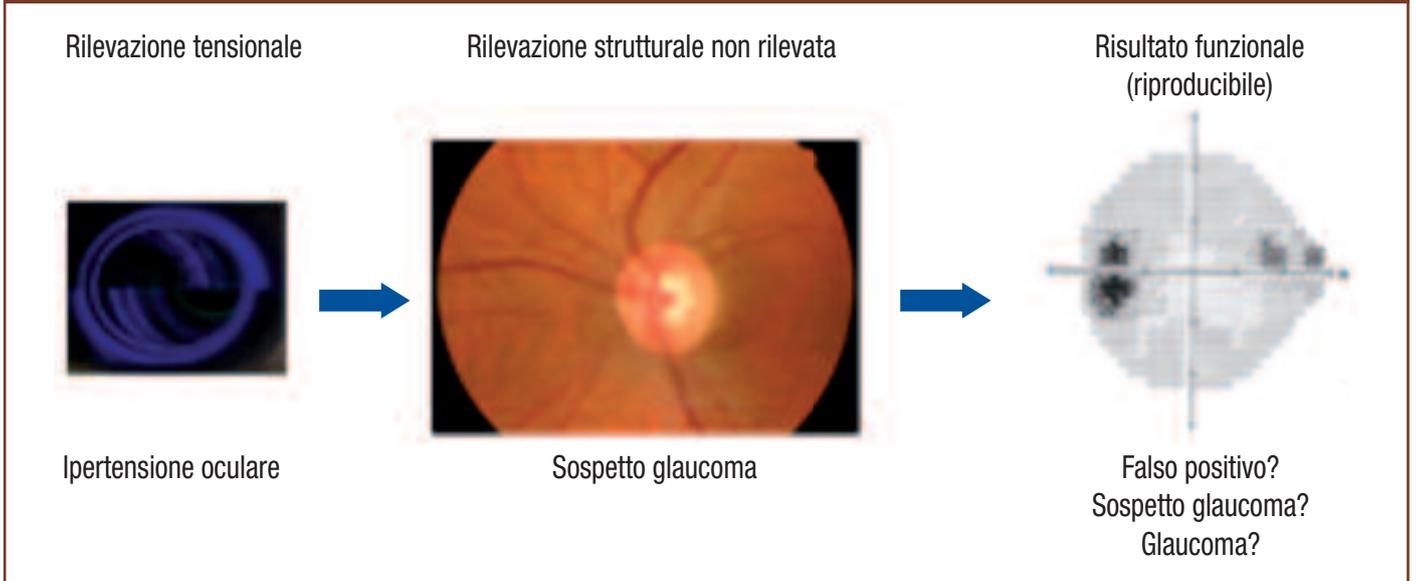


Figura 5. Consistenza clinica scarsa: è possibile riscontrare esclusivamente un difetto funzionale mediante l'esame del campo visivo, ma non viene rilevato alcun danno morfologico.



maggior sarà la relazione tra morfologia della testa del nervo ottico e dello strato di fibre nervose retiniche e difetto del campo visivo. Nelle figure 3-5 sono riportati i casi tipici riscontrabili nella pratica clinica.

È dunque possibile proporre una predizione delle correlazioni morfo-funzionali prendendo in considerazione parametri quali la dimensione del disco ottico, l'evidenza del danno strutturale e la tipologia di danno.

I fattori di rischio: evidenze cliniche sul ruolo della pressione intraoculare

Luca M. Rossetti

Direttore della Clinica Oculistica dell'Università degli Studi di Milano - Ospedale San Paolo

L'incremento della pressione intraoculare (IOP) rappresenta, ancora oggi, uno dei fattori di rischio meglio conosciuti per l'insorgenza della malattia glaucomatosa, sebbene sia ormai noto, all'intera comunità scientifica, che l'IOP non sia l'unico fattore di rischio coinvolto. Le evidenze cliniche disponibili hanno da tempo svelato i meccanismi alla base dell'idrodinamica oculare e della correlazione tra incremento della IOP e aumentato rischio di glaucoma (Fig. 1).

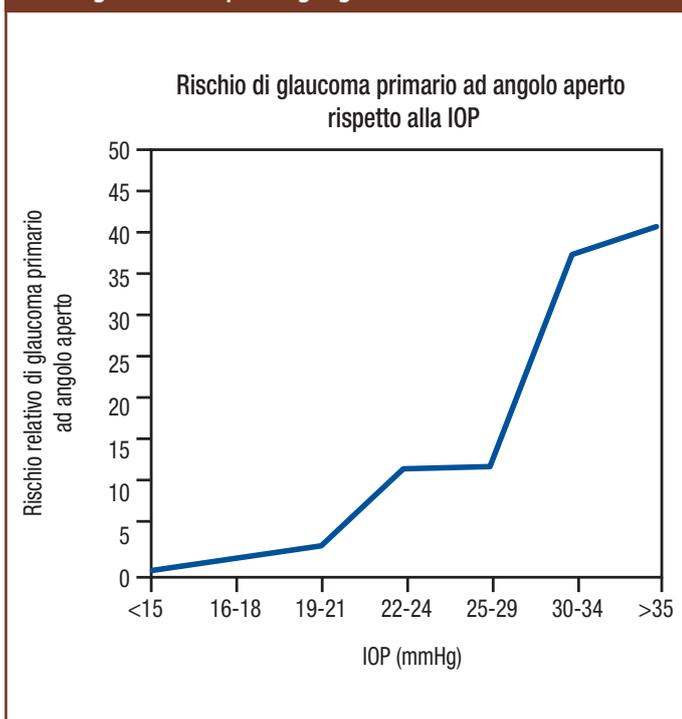
IOP e accuratezza

Quando si parla di pressione oculare bisogna considerare che, ad eccezione di alcuni rari casi sperimentali, gli strumenti utilizzati per la misurazione della pressione oculare non riescono a fornire un valore reale; uno dei primi aspetti, da prendere in considerazione, è quindi l'accuratezza della misurazione, come confermato dallo studio OHTS (Ocular Hypertension Treatment Study) (49), l'effetto dello spessore centrale corneale e delle proprietà biomeccaniche della cornea può influenzare l'accuratezza della misurazione della pressione nella diagnosi, nello screening e nella gestione dei pazienti con glaucoma e ipertensione oculare; tuttavia, nonostante siano state proposte una serie di formule nell'intento di correggere l'accuratezza della misurazione, nessuna di esse è risultata soddisfacente.

Fluttuazioni della IOP

Un altro aspetto importante da valutare, sia nella genesi che nella progressione del glaucoma, riguarda le fluttuazioni della IOP, il cui ruolo è estremamente dibattuto. Uno studio che risale a più di 10 anni fa (50) ha dimostrato che una fluttuazione consistente della IOP si osserva nei pazienti che tendono a progredire maggiormente; altri trial clinici, condotti con l'obiettivo di valutare tale correlazione, hanno inoltre fornito risultati abbastanza contrastanti. Lo studio AGIS (51) ha confermato che la fluttuazione della IOP a lungo termine è un fattore importante per la malattia ed è associata all'aumentata progressione in pazienti con IOP media/bassa, ma non in pazienti con elevati valori di IOP. Anche l'Early Manifest Glaucoma Trial (EMGT) (52) ha dimostrato l'esistenza di una stretta

Figura 1. Relazione tra incremento di IOP e aumentato rischio di insorgenza della patologia glaucomatosa.



correlazione tra fluttuazioni pressorie e valore medio della IOP. È evidente che esiste un'altissima variabilità tra progressione dei pazienti con glaucoma e l'associazione di tale progressione con i valori di IOP.

Valore diagnostico della IOP

A questo proposito un importante studio americano (53), che ha analizzato la frequenza di cecità, in pazienti glaucomatosi trattati farmacologicamente, ha dimostrato che circa il 20% dei pazienti, nonostante il trattamento, andava incontro a cecità (56 pazienti su 290 risultavano non vedenti): è interessante notare come un terzo dei pazienti, divenuti non vedenti, partiva da campi visivi e da valori di IOP fisiologici o persino più bassi rispetto a quelli dei soggetti che non sviluppavano cecità; questi risultati hanno confermato, quindi, che vi è una differente sensibilità dei vari soggetti alle variazioni di IOP e che vi è una certa variabilità individuale per i valori di IOP.

L'EMGT, un importante studio clinico che ha arruolato, in base a uno screening di popolazione, 44.000 soggetti affetti da glaucoma con una IOP media alla diagnosi di circa 20 mmHg, ha dimostrato come il valore diagnostico della IOP sia veramente basso e con una sensibilità del 50%; tuttavia questo studio ha efficacemente dimostrato che la riduzione della IOP è altamente protettiva nei confronti della progressione del glaucoma (54).

Effetti delle modifiche della IOP

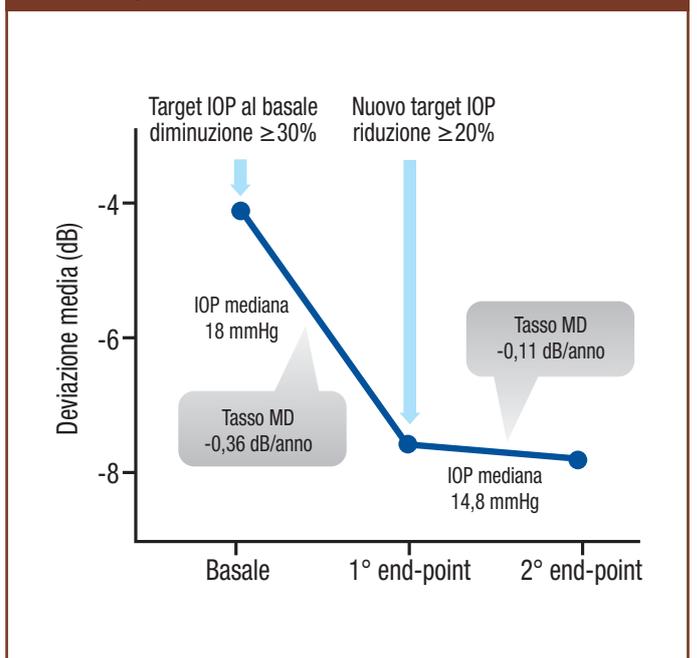
Una metanalisi che ha valutato studi controllati randomizzati sul trattamento dell'ipertensione oculare e del glaucoma, ha dimostrato che la riduzione della IOP è altamente protettiva nei confronti della progressione della malattia sia nei pazienti affetti da ipertensione oculare, come si evince da OHTS e AGIS, che in pazienti con glaucoma; in entrambi i casi si evidenzia una correlazione importante secondo cui a un aumento di 1 mmHg di IOP corrisponde un aumento medio del rischio di progressione dei pazienti. Diversi studi clinici hanno confermato questo concetto: lo studio AGIS ha dimostrato, infatti, che la progressione della malattia è nulla nei pazienti con valori di IOP di circa 12 mmHg (51).

Lo studio CIGTS, condotto con l'intento di valutare, nei pazienti con glaucoma, il migliore trattamento iniziale, tra terapia medica e chirurgica, ha confermato l'importanza di un valore di pressione target che può essere efficacemente raggiunto con entrambi i trattamenti (54). La chirurgia può impedire o ritardare la progressione del glaucoma in pazienti con glaucoma iniziale. L'inversione dell'escavazione del disco ottico si verifica più frequentemente nel gruppo di trattamento chirurgico rispetto al gruppo di trattamento medico; tale inversione è legata a una minore IOP, ma si associa a un miglioramento della funzione visiva.

Recenti evidenze cliniche hanno focalizzato l'attenzione sull'importanza del concetto di velocità di progressione in una malattia dinamica come il glaucoma.

Numerosi studi hanno evidenziato l'effetto benefico della riduzione della IOP sulla velocità di progressione della malattia. Il Canadian Glaucoma Study (CGS), che ha arruolato pazienti con glaucoma ad angolo aperto, preve-

Figura 2. Correlazione tra variazioni di IOP e variazioni della velocità di progressione della malattia (da: Chauhan B.C. 2010; mod.).



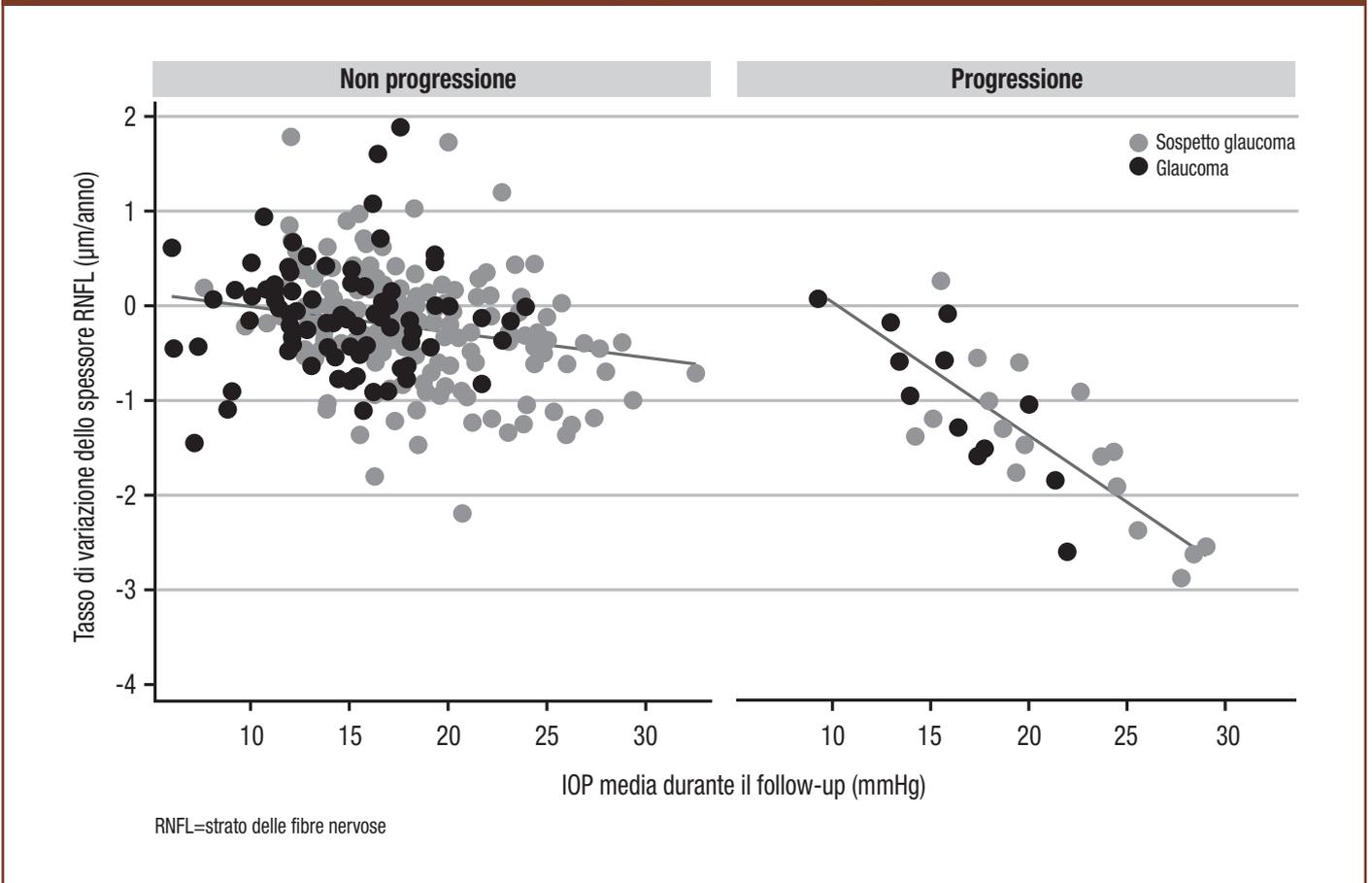
deva una pressione target con una riduzione del 30% rispetto al baseline e, come endpoint, la riduzione della progressione della malattia glaucomatosa. Il trattamento veniva iniziato con monoterapia, poi terapia combinata, trabeculoplastica e, infine, chirurgia.

I risultati hanno evidenziato che il 71% dei pazienti non ha raggiunto l'endpoint, il 20% ha raggiunto un solo endpoint e il 7,5%, invece, due endpoint, sottolineando che la riduzione della pressione oculare comportava una diversa velocità di progressione della malattia (Fig. 2); infatti i pazienti entravano nello studio con una IOP di 18 mmHg, a cui corrispondeva una velocità di progressione di -0,36 dB/anno. La diminuzione della IOP, a valori di 14,8 mmHg, corrispondeva invece a una velocità di pro-

gressione di -0,11 dB/anno, con una riduzione pari a 1/3 rispetto alla velocità di progressione iniziale (55).

Il Diagnostic Innovations in Glaucoma Study (DIGS), che ha valutato, durante un follow-up di 8 anni, la velocità di progressione della malattia glaucomatosa in occhi con emorragie del disco ottico e l'effetto della riduzione della IOP sulla velocità di progressione, ha permesso di dimostrare che la velocità di progressione variava in base alla presenza o meno di emorragia del disco ottico (+0,88dB/y e -0,38 dB/y rispettivamente); inoltre tale studio ha permesso di dimostrare che la riduzione di 1 mmHg di IOP si associava a una riduzione della velocità di progressione di 0,31 dB/y; questo a conferma del fatto che, nei pazienti con emorragia del

Figura 3. Correlazione tra incremento della IOP e perdita progressiva di RNFL nel glaucoma (da: Medeiros F.A. 2010; mod.).



disco ottico, è necessario ridurre la IOP nonostante essa sia a valori non elevati (56).

I risultati di diversi studi (55,56), che hanno valutato la relazione esistente tra riduzione della IOP e velocità di progressione, hanno confermato che la riduzione di ogni mmHg della IOP corrisponde alla riduzione di 0,1 dB/anno della velocità di progressione. Una simile correlazione si riscontra non solo per un parametro funzionale quale il campo visivo, ma anche per un parametro morfologico, come lo spessore delle fibre nervose: infatti, all'incremento di ogni mmHg di IOP corrisponde una perdita di spessore delle fibre

nervose retiniche di 0,13 μ /anno (Fig. 3).

Alla luce di questi risultati è dunque possibile concludere che la IOP rappresenta il principale fattore di rischio modificabile per il glaucoma, poichè a una riduzione di circa 1 mmHg corrisponde una riduzione del rischio di glaucoma o di progressione di circa il 10%. La riduzione di 1 mmHg di IOP determina una riduzione della velocità di progressione di circa 0,1 dB/anno. Infine nei pazienti con glaucoma in progressione un incremento di 1 mmHg di IOP corrisponde a un aumento di circa 0,13 μ m/anno di spessore delle fibre nervose retiniche.

I fattori di rischio: evidenze cliniche oltre la pressione intraoculare

Marco Centofanti

U.O.S.D. Glaucoma - Università degli Studi di Roma Tor Vergata
I.R.C.C.S. Fondazione G.B. Bietti Roma

Numerose evidenze cliniche hanno dimostrato che, nonostante un intervento mirato sulla IOP, non si riesce a interrompere la progressione della malattia glaucomatosa, che continua a determinare un deficit della funzionalità visiva in un numero considerevole di pazienti. Questi risultati lasciano quindi ipotizzare il coinvolgimento di ulteriori meccanismi, oltre alla IOP, nella progressione e nella patogenesi del danno glaucomatoso.

Evidenze cliniche

Lo studio OHTS ha confermato una differenza significativa tra pazienti trattati, che non sviluppano malattia glaucomatosa, e pazienti non trattati che continuano a progredire; inoltre una certa percentuale di soggetti (4,4%) nonostante il trattamento progredisce ugualmente, forse a causa di un'insufficiente riduzione della pressione intraoculare (IOP) o, probabilmente, perché appartiene a una popolazione che presenta ulteriori fattori di rischio (49). Nel caso del trattamento tempestivo di tutti i pazienti, dopo 13 anni si annulla la differenza statistica tra soggetti trattati e non. Valutando i diversi sottotipi di pazienti in funzione dei fattori di rischio sono evidenti delle differenze di beneficio del trattamento antipertensivo: nei pazienti ad alto rischio, per la coesistenza di più fattori di rischio, la progressione aumenta nonostante il trattamento; nei pazienti che non presentano ulteriori fattori di rischio, oltre la IOP, il vantaggio derivante dal trattamento è nullo, a dimostrazione del fatto che l'azione sulla pressione non basta a bloccare la progressione.

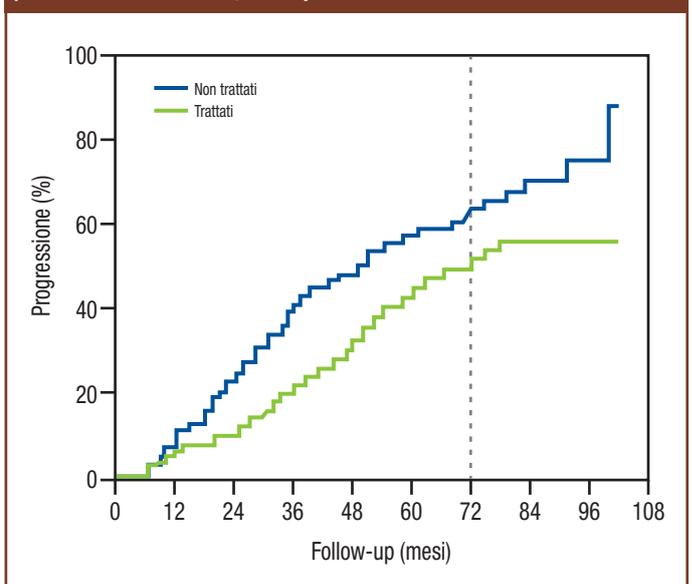
Lo studio CIGTS ha dimostrato che nei pazienti di nuova diagnosi randomizzati al trattamento medico o chirurgico, per ridurre la IOP, la progressione della malattia risulta

stabilizzata in entrambi i gruppi; invece, nonostante il trattamento ipotensivo oculare, la percentuale di progressione aumenta nei due gruppi prolungando il follow-up da 5 a 9 anni (54).

Sebbene l'EMGT abbia confermato un considerevole beneficio del trattamento ipotensivo oculare, i suoi risultati hanno addirittura dimostrato che, nonostante il trattamento, si osserva una progressione della malattia nel 45% dei pazienti (Fig. 1) (52).

Nei glaucomi a pressione normale la progressione della malattia è più lenta; in questo caso, nonostante una riduzione del 30% della IOP, il 18% dei pazienti trattati progredisce nel tempo.

Figura 1. Frequenza di progressione del glaucoma nell'EMGT (da: Leske M.C. 1999; mod.).



I grandi trial hanno dunque confermato che la riduzione della IOP è un trattamento efficace, ma poiché alcuni pazienti sono più sensibili di altri all'effetto della pressione (dose-dipendente) il trattamento può risultare insufficiente. I trial hanno anche evidenziato come un'elevata percentuale di soggetti non trattati non sviluppi la malattia, o come una buona percentuale di soggetti sviluppi glaucoma o presenti un danno in progressione nonostante il trattamento ipotensivo oculare, a conferma del fatto che, nonostante la IOP sia un fattore di rischio importante, non è l'unico.

Fattori di rischio oltre la IOP

Altri fattori di rischio contribuiscono alla patogenesi della malattia glaucomatosa come di seguito indicato.

- L'età è sicuramente un fattore importante e a partire dai 50 anni, ogni decade predispone a un più alto rischio di glaucoma.
- I pazienti con familiarità per glaucoma sviluppano la patologia in età più precoce e con un decorso più grave rispetto ai soggetti senza familiarità; potrebbe dunque essere utile eseguire screening diagnostici in tali pazienti.
- I soggetti miopi hanno un aumentato rischio di sviluppare glaucoma; a parità di IOP, il rischio sarà direttamente proporzionale al grado di miopia.
- Il ruolo dei fattori genetici è ancora controverso e non è stato completamente chiarito; nel complesso tali fattori sembrerebbero aumentare di circa 3 volte il rischio di sviluppare glaucoma.
- La pseudoexfoliation è uno dei fattori di rischio più importanti nella progressione del glaucoma, i pazienti con

pseudoexfoliation presentano, in media, una IOP più elevata rispetto agli altri; a prescindere dai valori di IOP, l'EMGT (52) ha dimostrato che la velocità di progressione è più del doppio in tali pazienti.

- Le evidenze sui fattori vascolari (ridotta pressione di perfusione diastolica oculare, ipotensione arteriosa) sono limitate e di forza minore. Non esistono attualmente strumenti in grado di fornire delle risposte attendibili riguardo alle condizioni della circolazione oculare ed è stato dimostrato che trattamenti specifici per il glaucoma, che agiscano su fattori vascolari di retina e nervo ottico, non rappresentano attualmente un'opzione terapeutica utile (12).

- Sembrerebbe esserci un possibile ruolo degli estrogeni; nonostante non vi sia un effetto diretto sulla pressione oculare, le donne, fino a una certa età, sembrano infatti avere un fattore protettivo nei confronti del glaucoma.

In conclusione esistono forti evidenze cliniche riguardo all'esistenza di ulteriori fattori di rischio, oltre la IOP, implicati nella patogenesi della malattia glaucomatosa. È evidente che la conoscenza di tali fattori può essere di grande aiuto nella gestione clinica dei pazienti glaucomatosi innanzitutto per comprendere il momento più opportuno per intraprendere una determinata terapia, ma anche e soprattutto per decidere l'entità del trattamento. L'obiettivo del clinico è quindi di tenere ben presente i vari fattori di rischio per proporre un'opportuna individualizzazione della terapia, che consentirà di proporre trattamenti più aggressivi nei pazienti con concomitanza di più fattori di rischio, e meno aggressivi nei soggetti con un minor numero di tali fattori.

La European Glaucoma Society: iniziative passate e future nella diffusione di conoscenze specifiche per gli oftalmologi generici in Europa

Anton Bernhard Hommer

Oberarzt der Augenabteilung (Hera Hospital) Glaukomambulanz – Wien

La Società Europea del Glaucoma (European Glaucoma Society, EGS) è stata fondata nel 1979 e il suo motto è innovazione, formazione e comunicazione.

Innovazione

La EGS è stata la prima società scientifica sul glaucoma in Europa e rappresenta certamente un'innovazione, poiché ha permesso la realizzazione delle prime Linee Guida per il glaucoma (edizione 1998), ha curato l'organizzazione dei primi corsi su questa patologia, ha realizzato il più grande laboratorio di chirurgia su di essa e instaurato una proficua collaborazione con il mondo dell'industria.

Le Linee Guida EGS sono state tradotte in 8 lingue (francese, inglese, italiano, russo, spagnolo, tedesco, turco, ungherese), con l'obiettivo di diffondere la prospettiva EGS su diagnosi e gestione della malattia glaucomatosa; vengono aggiornate ogni 5 anni e la prossima edizione è prevista dunque per il 2013. Le Linee Guida EGS rappresentano certamente un importante supporto per la pratica clinica di tutti gli specialisti oculisti e intendono essere di supporto nel confronto con l'assistenza sanitaria. È necessario sottolineare come l'intento di queste Linee Guida sia di fornire esclusivamente delle raccomandazioni, senza proporre rigidi protocolli di trattamento: infatti, secondo la prospettiva EGS, la patologia glaucomatosa necessita di una terapia individualizzata in base alle specifiche caratteristiche ed esigenze del singolo paziente.

Formazione

All'interno della EGS sono state istituite specifiche sottocommissioni dedicate alla formazione con l'obiettivo di promuovere: la distribuzione in tutta Europa delle

Linee Guida EGS 2008 in collaborazione con le società scientifiche nazionali; l'organizzazione di corsi di formazione EGS della durata di due giorni (in genere organizzati presso l'Università di Ginevra); la disponibilità di contributi viaggio EGS; l'istituzione di borse di studio EGS; suggerimenti EGS mensili; kit di diapositive EGS; sito internet EGS, autovalutazione on-line, DVD; corsi EUPO; corsi SOE; crediti ECM; creazione di un network nazionale industriale.

Contributo viaggio EGS

La Società Europea del Glaucoma ha stanziato fondi per la sovvenzione di viaggi da assegnare a giovani e promettenti oculisti provenienti da aree europee economicamente meno prospere, interessati in particolare alla malattia glaucomatosa. Il contributo di viaggio consiste in un contributo unico di 2000€, da assegnare a specialisti oculisti provenienti dall'Est Europa che intendono recarsi presso un reparto del glaucoma al di fuori del loro paese per almeno un mese.

Borsa di studio EGS

La borsa di studio EGS prevede uno strutturato programma di formazione sulla specialità del glaucoma, che segue Linee Guida omogenee includendo la gestione clinica e promuovendo le attività di ricerca. La durata della borsa è un anno, ma in alcuni casi può essere estesa a due. I candidati devono aver completato brillantemente la loro formazione in oftalmologia, essere esperti della moderna chirurgia della cataratta e parlare fluentemente la lingua parlata nel prescelto centro del glaucoma.

Comunicazione

Il programma di comunicazione EGS prevede l'organizzazione di seminari e congressi ogni 2 anni; la realizzazione di corsi residenziali; la redazione di Linee Guida (aggiornate ogni 5 anni); il costante aggiornamento del sito internet e la gestione della newsletter mensile.

Glaucoma e EIP "Invecchiamento attivo e in buona salute"

Il glaucoma si adatta perfettamente all'obiettivo dell'Unione Europea di "Promuovere la salute in un'Europa che invecchia". Il glaucoma è infatti tra le patologie croniche che necessitano di un intervento e nonostante la sua rilevanza sia stata offuscata dall'ascesa di altre patologie come il diabete, l'obesità e le malattie rare del SNC nei bambini, il glaucoma primario congenito resta ancora oggi tra le malattie con campioni biologici e dati nell'archivio per le malattie rare (EuroBioBank). I progetti EGS, come ad esempio il GlaucoGENE, potrebbero contribuire al raggiungimento degli obiettivi dell'EIP "Invecchiamento attivo e in buona salute" relativamente a una vita sana e indipendente, ma la malattia stessa dovrebbe essere portata direttamente all'attenzione dell'Unione Europea mediante le procedure di seguito indicate.

1. Registrazione delle attività dell'EGS (congressi, specifici gruppi di interesse, corsi, Linee Guida) con CORDIS (portale di informazione UE).
2. Individuazione delle attuali attività EGS allineate agli obiettivi dell'UE:
 - a. Linee Guida, corsi, organizzazione dei pazienti;
 - b. traduzioni sezioni web EGS per dimostrare esplicitamente l'allineamento della società all'UE.
3. Individuazione dei più interessanti argomenti UE sui quali realizzare specifiche sessioni durante i congressi annuali EGS.
 - a. impatto di cultura, modifiche demografiche e migrazione nella gestione del glaucoma in tutta l'UE (GlaucoCard);
 - b. biomarcatori di medicina (GlaucoGENE);
 - c. affrontare le disuguaglianze nella diagnosi e nel trattamento del glaucoma in tutta Europa;
 - d. organizzazioni dei pazienti glaucomatosi;
 - e. ottimizzare e standardizzare la legislazione esistente in materia di patente di guida europea.

Società Europea del Glaucoma (EGS) – Specifici Gruppi di Interesse (SIGs)

I gruppi di interesse sono costituiti da esperti e scienziati provenienti da tutta Europa, principalmente attivi nel glaucoma e con specifico interesse per distinti ambiti scientifici del glaucoma. L'obiettivo dei gruppi di interesse è di promuovere la evidence based medicine e di diffondere i risultati della ricerca traslazionale. I gruppi di interesse EGS prevedono, infatti, l'istituzione di forum su specifici argomenti riguardo al glaucoma, al fine di facilitare lo scambio di idee, stimolare il dibattito e favorire le collaborazioni.

Attualmente i gruppi di interesse EGS includono i seguenti: GlaucoGENE Group, GlaucoCard Group, Neuroprotection Group, Health Economics Group, Ocular Blood Flow Group, Angle Closure Glaucoma Group, Imaging Group, European Exfoliation Group Group.

Infine l'EGS vanta un lungo e duraturo rapporto lavorativo con il mondo dell'industria. Diverse aziende farmaceutiche sono diventate "partner" dell'EGS, in particolare quelle che producono agenti ipotensivi per uso topico come Alcon, Allergan, Merck, Pfizer e Santen. Questa partnership garantisce all'EGS un sostegno finanziario e la partecipazione di queste 5 aziende nelle principali attività di insegnamento dell'EGS. Ovviamente per garantire che le attività scientifiche dell'EGS rimangano trasparenti e aperte, e soprattutto indipendenti, la società ha adottato un codice di condotta che definisce le condizioni di collaborazione con il mondo dell'industria.

In conclusione l'EGS rappresenta un'innovativa società scientifica europea che, grazie alle proprie iniziative, intende: favorire i contatti personali e promuovere lo scambio di conoscenze tra specialisti del glaucoma in Europa; incentivare, confrontare e registrare la ricerca sul glaucoma in Europa; promuovere la diffusione di conoscenze specifiche per tutti gli oftalmologi in Europa; garantire un costante contatto con analoghi gruppi esperti sul glaucoma provenienti da altri continenti.

La terapia ipotensiva oculare: ruolo della terapia medica

Gianluca Manni

Clinica Oculistica Università Tor Vergata - Roma

L'efficacia della terapia ipotensiva oculare consiste nell'evitare che un iperteso oculare diventi un paziente glaucomatoso, o nel rallentare la progressione della malattia in un paziente già affetto da malattia. Dunque l'obiettivo è di preservare la funzione visiva cercando di non interferire eccessivamente sulla qualità di vita dei pazienti. Nel percorso terapeutico è estremamente importante il momento in cui si decide di iniziare il trattamento, la scelta del farmaco da utilizzare ed, eventualmente, il momento in cui si decide di cambiare un precedente trattamento farmacologico. Inoltre è opportuno considerare non solo i fattori direttamente legati al costo economico della terapia e ai potenziali effetti collaterali, ma anche i fattori che incidono sulla qualità di vita dei pazienti, come ad esempio i fattori psicologici.

Terapia medica

Secondo le Linee Guida Europee i farmaci di prima scelta per il controllo della IOP agiscono a livello della produzione o del deflusso dell'umore acqueo come di seguito indicato.

- Farmaci che aumentano il deflusso dell'umor acqueo:
 - farmaci che agiscono a livello del deflusso trabecolare: miotici;
 - farmaci che agiscono a livello del deflusso uveo-sclerale: analoghi delle prostaglandine.
- Farmaci che inibiscono la produzione dell'umor acqueo: beta-bloccanti, inibitori dell'anidrasi carbonica, alfa-agonisti.

L'algoritmo terapeutico prevede di iniziare il trattamento con una monoterapia, per consentire la valutazione dell'efficacia del singolo principio attivo; è chiaro infatti che

iniziare un percorso terapeutico, direttamente con una terapia di associazione, non consente di discriminare tra due o più farmaci quello realmente efficace. Successivamente è possibile aggiungere un secondo farmaco nel caso in cui la pressione si sia abbassata, ma non in maniera sufficiente da raggiungere la target pressure di sicurezza definita per uno specifico paziente. Ovviamente, qualora il primo farmaco risulti inefficace, sarà necessario sostituirlo; invece nel caso la terapia farmacologica risulti inefficiente, si può ridurre la pressione mediante interventi chirurgici che ripristinino la pervietà degli spazi trabecolari o creino vie dirette di deflusso tra l'interno dell'occhio e lo spazio extraoculare subcongiuntivale. Anche l'insorgenza di effetti collaterali, provocati da un'eccessiva terapia topica, soprattutto con i nuovi farmaci, può rappresentare un'indicazione alla chirurgia per l'intolleranza del paziente, anche in caso di IOP compensata. In genere se il paziente è molto anziano e ben compensato, è preferibile evitare la chirurgia. Tuttavia in linea di massima sarebbe preferibile evitare un atteggiamento eccessivamente attendista: continuare con il trattamento farmacologico, per periodi di tempo eccessivi, e arrivare troppo tardi all'intervento chirurgico potrebbe infatti compromettere l'outcome visivo.

Le Linee Guida inglesi, a differenza di quelle europee, sono estremamente interventiste e suggeriscono di operare immediatamente in caso di forme avanzate di glaucoma, senza indugiare con il trattamento farmacologico. Nelle forme di glaucoma intermedie suggeriscono, invece, di iniziare il trattamento farmacologico con le prostaglandine, considerati i farmaci ipotensivi più efficaci.

Le Linee Guida rappresentano, senza dubbio, un utile

strumento di supporto per il clinico, anche se è necessario interpretarle e valutarle opportunamente in funzione dell'individualità della malattia e dello specifico paziente: l'efficacia di un trattamento si basa infatti su un approccio individuale, che necessita innanzitutto di capire se il paziente risponde oppure no a un certo trattamento; è inoltre necessario valutare l'eventuale presenza di patologie concomitanti come le patologie dell'apparato cardiocircolatorio e respiratorio, che prevedono di utilizzare con prudenza, o addirittura vietano l'utilizzo di beta-bloccanti e alfa-agonisti ed è importante valutare la velocità di progressione del glaucoma e lo stadio della malattia; è dunque necessaria un'accurata valutazione di tutti i fattori di rischio della malattia per decidere quando intraprendere la terapia, con quale tipo di farmaco, oppure quando modificarla. La soluzione ideale sarebbe trattare tutti i pazienti con monoterapia, ma purtroppo le evidenze cliniche dimostrano che è estremamente difficile mantenere sotto controllo la malattia glaucomatosa per tutta la vita con tale strategia. Lo studio OHTS (Ocular Hypertension Treatment Study) ha confermato come dopo 2 anni di trattamento più del 75% dei pazienti ha necessità di ricorrere alla terapia con 2 o più farmaci; tuttavia va evidenziato che in questo studio la target pressure richiesta è molto bassa: si tratta di un abbassamento dal 35% al 45%. Nello studio OHTS metà dei pazienti ha necessità di aggiungere un secondo farmaco, dopo 5 anni, pur avendo un target pressorio più basso (51).

Nel caso di una terapia di associazione è necessario combinare i vari farmaci in maniera razionale, cercando di sfruttare al massimo la sinergia di molecole che agiscono con diversi meccanismi di azione. In tempi recenti la disponibilità in commercio delle associazioni fisse ha sicuramente contribuito al miglioramento della compliance del paziente, eliminando l'effetto wash-out dovuto alla somministrazione concomitante di due farmaci diversi e aumentando il profilo di efficacia e sicurezza del trattamento.

Una revisione degli studi disponibili, sulle terapie di associazione, ha confermato che certamente le combinazio-

ni fisse sono efficaci quanto le somministrazione concomitanti (hanno dimostrato la propria efficacia mediante studi di non inferiorità o eventualmente di superiorità): la riduzione di IOP è identica. Inoltre, tra le varie combinazioni fisse, quelle che prevedono l'uso delle prostaglandine sono più efficaci rispetto a quelle con inibitori dell'anidraasi carbonica o con alfa-agonisti.

Impatto della terapia medica sulla superficie oculare e sulla qualità di vita dei pazienti

È indispensabile ricordare che l'efficacia del trattamento farmacologico non riguarda soltanto la sua efficacia ipotensiva, ma anche compliance e aderenza alla terapia del paziente: infatti, soprattutto in caso di patologie croniche come il glaucoma, che richiedono al paziente un trattamento a vita, è particolarmente importante il concetto di qualità di vita.

Recenti studi hanno dimostrato che, nel trattamento iniziale del glaucoma, la persistenza del paziente è bassissima; altri studi hanno dimostrato invece che ciò che influenza maggiormente l'aderenza del paziente alla terapia non è la sensazione di corpo estraneo o di prurito, ma l'iperemia, confermando dunque che la terapia topica oculare, alterando la superficie oculare, altera di fatto la qualità di vita dei pazienti.

La persistenza e l'aderenza alla terapia sono concetti spesso trascurati nella pratica clinica, ma possono essere determinanti per influenzare le decisioni terapeutiche. Una revisione di tutti gli studi, riguardanti la compliance o meno del trattamento nei pazienti glaucomatosi, ha confermato che esiste una proporzione molto elevata di pazienti che non seguono il regime prescrittivo proposto dal medico; tale percentuale può variare in alcuni casi addirittura dal 5% all'80%; in altri casi esiste un problema di comunicazione tra medico e paziente: non sempre lo specialista riesce a spiegare opportunamente la malattia al paziente ed è evidente che maggiore è la comunicazione tra medico e paziente e maggiore sarà la probabilità di avere una buona aderenza alla terapia; sono pertanto necessari alcuni interventi per aumentare la capacità dello specialista di spiegare al paziente la ma-

lattia e lo stadio della propria malattia, ed è inoltre importante prescrivere un regime terapeutico abbastanza semplice; spesso i pazienti non si rendono infatti conto dell'importanza di una terapia regolare e non capiscono che la progressione del glaucoma, anche in assenza di sintomi nel breve termine, può portare potenzialmente alla cecità.

In conclusione possiamo affermare che la terapia medica riguarda sostanzialmente l'efficacia del farmaco (capacità di riduzione della pressione oculare), la limitazione degli effetti tossici sulla superficie oculare, il concetto di compliance e persistenza del paziente che, in ultima analisi, dipendono dalla capacità del medico stesso di interagire con il paziente.

La terapia ipotensiva oculare: ruolo della chirurgia

Leonardo Mastropasqua

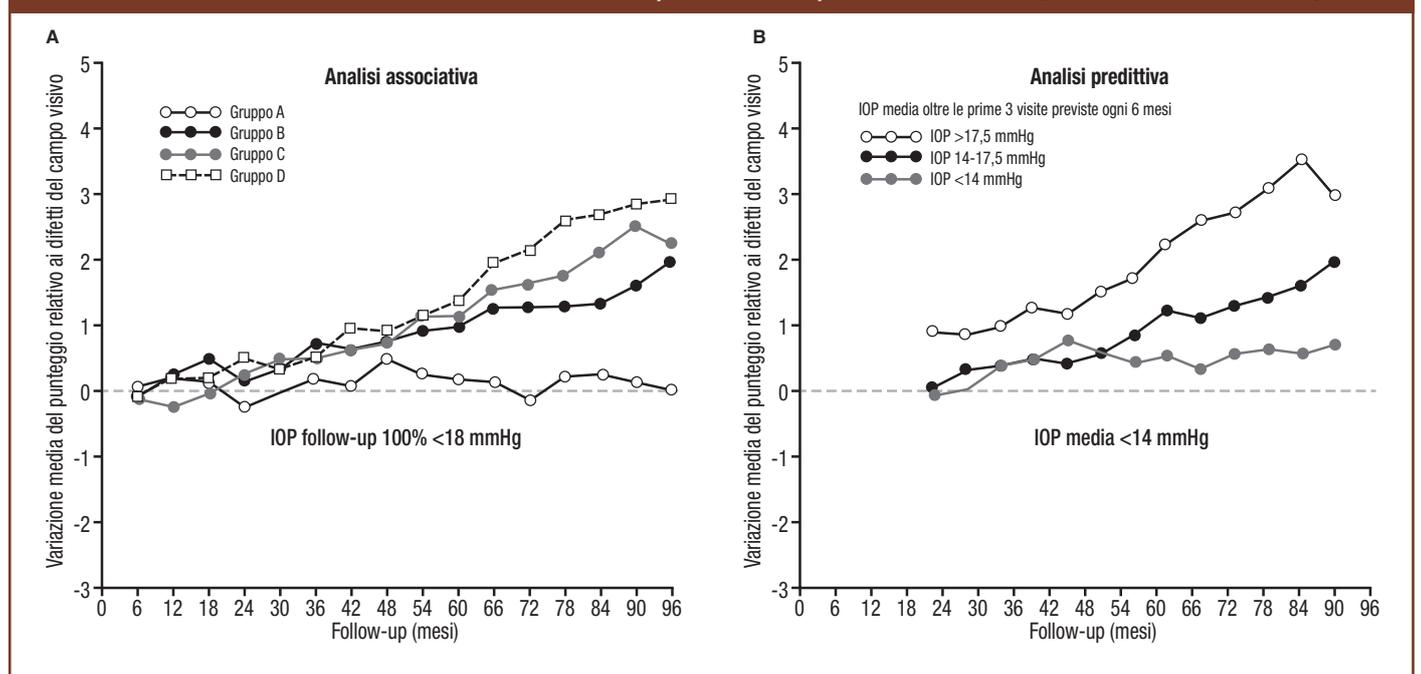
Clinica Oftalmologica, Centro di Eccellenza in Oftalmologia, Università "G. d'Annunzio" - Chieti-Pescara

La terapia chirurgica ha un ruolo importante quando la terapia medica fallisce sia in pazienti con glaucoma avanzato che in pazienti con diagnosi iniziale. Nello studio AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study) sono stati confrontati due gruppi di pazienti con glaucoma avanzato. Il primo gruppo riceveva prima il trattamento chirurgico e, se non efficace, la trabeculoplastica laser successivamente; il secondo gruppo seguiva l'ordine opposto di terapie (57). Valutando la percentuale di fallimento e

l'abbassamento della pressione intraoculare (IOP-introocular pressure), il minor fallimento e la maggior riduzione della IOP sono stati riscontrati nei casi in cui si ricorreva primariamente alla chirurgia. Valutando la progressione, infatti, la chirurgia risultava il trattamento più vantaggioso (Fig. 1).

Il trattamento chirurgico non è, però, privo di inconvenienti: da un altro studio, infatti, emerge che la chirurgia filtrante aumenta il rischio di cataratta del 78% (58); inol-

Figura 1. Variazione del campo visivo. A: Analisi associativa - Variazione media del difetto del campo visivo in base alla percentuale di visite a cui un occhio si presentava con IOP inferiore a 18 mmHg (Gruppo A: 100%; B: da 75% a <100%; C: da 50% a <75%; D: da 0% a <50%). B: Analisi predittiva - Variazione media dal basale dei valori del difetto del campo visivo in base alla IOP e classificata secondo il valore medio delle prime 3 visite previste nei 6 mesi (da Ederer F. 2004; mod.).



tre l'estrazione della cataratta, dopo chirurgia filtrante, comporta un aumento del rischio di fallimento della bozza (59). A tal proposito risultano importanti le tempistiche per la chirurgia della cataratta (60), dal momento che minore è il tempo trascorso tra trabeculectomia e chirurgia della cataratta, maggiore è il rischio di fallimento della chirurgia filtrante; l'altro momento importante, in cui è essenziale decidere se prediligere la terapia chirurgica o medica, è rappresentato dal glaucoma con diagnosi iniziale. A tal proposito, lo studio CIGTS ha evidenziato che non ci sono differenze significative nella progressione del campo visivo tra pazienti in terapia medica e pazienti sottoposti a terapia chirurgica dopo 5 anni (61). Tra tali pazienti, inoltre, quelli sottoposti a chirurgia hanno riportato 3 mmHg in meno di IOP (corrispondenti al 13% di riduzione). Un report (62) ha documentato inoltre come si verifichi anche una minore probabilità di progressione nel peggioramento campimetrico in pazienti sottoposti a chirurgia dopo 9 anni (Fig. 2).

In realtà la riduzione della IOP in mmHg può essere tradotta in una percentuale di riduzione del rischio di peggioramento: lo dimostra lo studio EMGT, che riporta che la riduzione di 1 mmHg di IOP corrisponde a una ridu-

zione del 10-13% di rischio di progressione (63).

Gli effetti indesiderati, di maggior importanza, della chirurgia alla diagnosi rimangono, tuttavia, legati al rischio di cataratta 3-4 volte maggiore della terapia medica, al peggioramento dell'acuità visiva nel tempo e all'impatto sulla qualità della vita (64); i pazienti che beneficiano maggiormente della chirurgia iniziale sono quindi soggetti di età avanzata affetti da glaucoma a uno stadio avanzato, diabetici, pazienti con valori fluttuanti della IOP.

Effetti della riduzione chirurgica della IOP

La terapia chirurgica produce effetti riscontrabili su diversi parametri; secondo uno studio riguardante le conseguenze della chirurgia, sulla funzionalità delle cellule ganglionari retiniche, si osserva come sia possibile un miglioramento dell'ampiezza dei PERGLA (Pattern Elettroretinogram Optimized for Glaucoma Screening), che sta a indicare un miglioramento della funzionalità di tali cellule (65).

In un lavoro di Gandolfi, inoltre, è stato dimostrato come la riduzione chirurgica della IOP aumenti la sensibilità spaziale al contrasto a tutti i time point considerati (66); in un altro studio si denota, invece, una riduzione della variabilità campimetrica, che si traduce nella possibilità di avere una diagnosi immediata (67).

Per quanto riguarda gli effetti sulla testa del nervo ottico, Spaeth et al. hanno dimostrato che la trabeculectomia, con un abbassamento della IOP del 40%, possibile solo attraverso la chirurgia, migliora la morfologia della testa del nervo ottico (Fig. 3) (68). In particolare su questo aspetto, da un report del CIGTS del 2009, si nota che, comparando gli effetti della terapia medica e chirurgica sulla testa del nervo ottico, si ottengono cambiamenti nella morfologia del disco ottico a favore della chirurgia e una progressione glaucomatosa che spinge, invece, a favore della terapia medica.

Cambiamenti del management chirurgico nel tempo

Col passare degli anni si è verificato un peggioramento del controllo pressorio dopo chirurgia filtrante: da un confronto tra due studi, infatti, si evince come, nel 1985, solo

Figura 2. Probabilità di perdita del campo visivo nel tempo (da: Musch D.C. 2009; mod.).

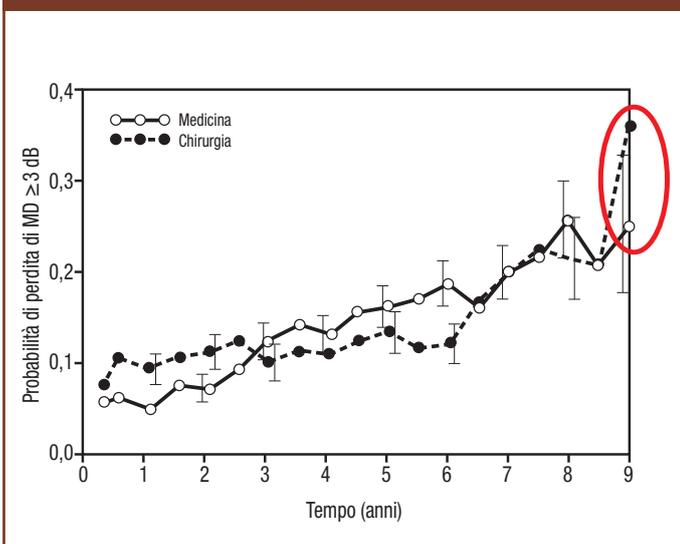
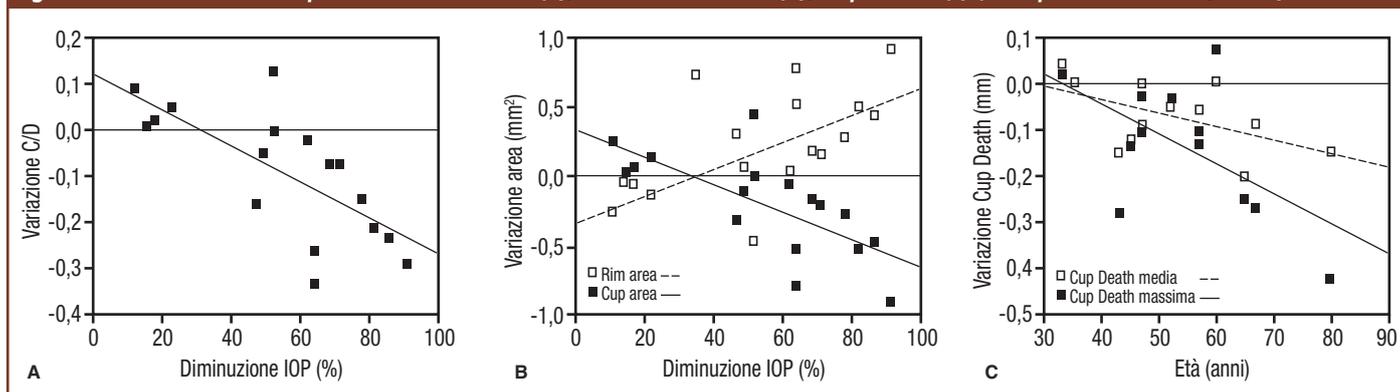


Figura 3. Cambiamenti dei parametri: C/D ratio (a), Rim Area/Volume (b), Cup Death (c) (da: Spaeth G.L. 1999; mod.)



l'11% dei pazienti necessitava di management e nel 2007, invece, il 78% (69,70). La chiave di lettura, per comprendere questo cambiamento nel tempo, sta nel fatto che la terapia medica compromette la congiuntiva, una struttura critica in grado di determinare il successo chirurgico.

Una valutazione in proteomica dell'infiammazione cronica della congiuntiva, pubblicata dal nostro gruppo di ricerca nel 2012 (71), ha rilevato che la terapia topica a lungo termine induce una patologia infiammatoria della superficie oculare, riscontrata attraverso un'analisi del film lacrimale. Negli ultimi anni sono stati sviluppati nuovi approcci chirurgici nel tentativo di superare il problema della congiuntiva, rappresentati dagli interventi chirurgici senza bozza o "bleb-less" (72); rientrano, in questa nuova tipologia di intervento, la chirurgia sovracoroidale, *ab interno*, di canale e transclerale.

La chirurgia sovracoroidale (73), tramite impianto di gold micro shunt dalla camera anteriore verso lo spazio sovracoroidale, permette, attraverso dei canali, il drenaggio dell'umor acqueo senza la formazione di bozza. Dopo un anno dall'intervento, è stato constatato (74) che i canali si riempiono di fibroцити e non filtrano più.

Un altro approccio, la trabeculectomia *ab interno* mediante Trabectome, attraverso la distruzione del trabecolato e della parete interna del canale di Schlemm, riesce a creare una comunicazione tra la camera anteriore e il canale di Schlemm stesso.

La chirurgia di canale, invece, è rappresentata dall'inserimento degli "Stent trabecular micro-bypass", nel canale di Schlemm dall'interno, e dalla canaloplastica che, attraverso l'immissione di un microcatetere, induce una dilatazione del canale di Schlemm e distende il trabecolato per permettere il ripristino fisiologico deflusso di umore acqueo.

L'ultima possibilità è rappresentata dalla chirurgia transclerale, che sfrutta il deflusso attraverso il tessuto sclerale mediante una percolazione trans-parietale di umore acqueo sino a raggiungere la congiuntiva. A tal livello il flusso di umore acqueo è evidenziabile mediante tecniche di analisi di superficie come la microscopia confocale in vivo, che riesce a cogliere tale passaggio mediante il rilievo di microcisti (75). Questo rappresenta un importante meccanismo adattativo comune a tutte le tipologie di glaucoma; questo meccanismo viene attivato, in realtà, anche con la chirurgia tradizionale e con la canaloplastica, in cui grazie all'assottigliamento della sclera esiste un passaggio transmurale di liquido più consistente, riconoscibile con l'aumento del numero di cisti.

L'evoluzione finale di questo ultimo approccio è il Femto-laser che, per ora, è stato condotto *in vivo* solo su sclere di conigli (76). Il principale vantaggio di questo approccio è rappresentato dalla creazione di canali nella sclera senza toccare la congiuntiva, avendo, in questo modo, un deflusso trans-sclerale senza bozza. È auspicabile, dunque, che questo tipo di intervento venga presto condotto sull'uomo.

Tavola rotonda.

Glaucoma: una malattia del cervello

Alzheimer: un glaucoma del cervello

Partecipanti:

Gianluca Manni, Paolo Maria Rossini*, Vincenzo Parisi, Marco Centofanti*****

*Clinica Oculistica Università Tor Vergata - Roma; *Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; **I.R.C.C.S. Fondazione G.B. Bietti, Roma; ***U.O.S.D. Glaucoma - Università degli Studi di Roma Tor Vergata, I.R.C.C.S. Fondazione G.B. Bietti Roma*

L'obiettivo della Tavola Rotonda è stato di creare una multidisciplinarietà tra specialisti oculisti e neurologi per valutare se esistono, effettivamente, delle analogie a livello biologico tra patologie di interesse oculistico (come il glaucoma) e patologie di interesse neurologico come la malattia di Alzheimer.

Modificazioni morfo-funzionali retiniche in pazienti con malattia di Alzheimer

Gli oculisti eseguono una valutazione funzionale del sistema visivo dei pazienti glaucomatosi mediante metodiche psicofisiche (acuità visiva, campimetria e perimetria, senso cromatico, sensibilità al contrasto etc.) basate su un meccanismo di percezione, apprendimento e memoria; pertanto nel caso di un'alterazione o di una disfunzione di una di queste tre componenti, diventa difficile testare la funzione visiva; le metodiche psicofisiche, inoltre, sono basate su risposte soggettive fornite dal paziente e non permettono di identificare, in maniera selettiva, quali strutture della via ottica siano funzionalmente compromesse. È ben noto che la valutazione funzionale della retina viene eseguita mediante metodiche elettrofisiologiche, che permettono di registrare la risposta bioelettrica dell'intera retina a uno stimolo visivo: in particolare si utilizzano l'ERG (elettromiogramma) da flash (lampe di luce stroboscopica) per la valutazione funzionale dei fotorecettori e l'ERG da pattern PERG (modello strutturato costituito da barre o scacchi che si alternano nel tempo) per la valutazione delle cellule ganglionari retiniche.

La valutazione *in vivo* delle fibre nervose retiniche viene invece eseguita mediante l'impiego dell'OCT (tomografia a coerenza ottica), una tecnica ad alta risoluzione in grado di

fornire immagini stratificate della retina, dalle quali è possibile ottenere informazioni quantitative sullo strato delle fibre nervose (NFL). Il primo studio, realizzato per valutare le modificazioni morfo-funzionali retiniche, in pazienti con malattia di Alzheimer, è stato molto difficile da realizzare a causa di diverse problematiche di seguito indicate.

1. In primis il disegno dello studio prevedeva dei criteri di inclusione molto selettivi:
 - a. in base ai criteri generali di inclusione, i pazienti non dovevano presentare demenza, storia di alcolismo, malattie psichiatriche, patologie dismetaboliche, ipertensione arteriosa, nessun'altra patologia neurologica;
 - b. in base ai criteri di inclusione per malattie oculari, i pazienti dovevano avere una buona acuità visiva, non dovevano presentare precedente storia di cataratta, glaucoma, distacco di retina, degenerazione maculare legata all'età o altre degenerazioni maculari, neuropatia ottica, patologie vascolari retiniche.
2. Era difficile arruolare pazienti in grado di mantenere un alto il livello di attenzione durante le valutazioni OCT e PERG.
3. A conferma di questi limiti va considerato che su 87 pazienti selezionati, solo 17 sono stati analizzati.

Tutti i pazienti con malattia di Alzheimer sono stati sottoposti a PERG, OCT, test cognitivi e risonanza magnetica nucleare (RMI). I risultati hanno permesso di affermare che, nei pazienti con malattia di Alzheimer, si osserva in tutti i quadranti (superiore, inferiore, nasale, temporale) una riduzione dello spessore delle fibre nervose misurata *in vivo* con l'OCT, caratterizzata da una consistente variabilità interindividuale all'interno della popolazione analizzata; inoltre tale anomalia morfologica ri-

sulta correlata a una disfunzione retinica, come rivelato dalla consistente riduzione dell'ERG da pattern. Nonostante la buona correlazione tra il dato elettrofisiologico e lo spessore delle fibre nervose retiniche, non sono state osservate correlazioni significative ($p < 0,01$) tra spessore dello strato delle fibre nervose (NFL-Nerve Fiber layer) ed età dei pazienti e parametri psicometrici (77).

Già da tempo le evidenze di letteratura hanno dimostrato che la malattia di Alzheimer determina, a livello retinico, anomalie quantificabili; tali anomalie sono giustificate da uno specifico modello di perdita dello strato delle fibre nervose retiniche (RNFL), costrizione venosa e riduzione del flusso ematico retinico in tali vene (78).

Correlazione tra malattia di Alzheimer e glaucoma

Il confronto tra patologie di interesse oculistico, come il glaucoma e alcune patologie di interesse neurologico (come la malattia di Alzheimer) è sicuramente estremamente interessante: sebbene a oggi non siano stati completamente chiariti i vari aspetti che collegano le due patologie, è noto che entrambe hanno un gravissimo impatto sociale, colpiscono fasce di età simili e con altissima numerosità; sono basate su meccanismi di tipo neurodegenerativo lentamente progressivo e sono legate dal punto di vista epidemiologico: diverse evidenze dimostrerebbero, infatti, che i pazienti affetti da malattia di Alzheimer presentano una più alta incidenza e prevalenza di glaucoma, così come i pazienti affetti da glaucoma sono caratterizzati da una più alta incidenza e prevalenza di Alzheimer.

Dati da modelli animali dimostrano, in maniera abbastanza evidente, un ruolo dell'accumulo dei frammenti di beta-amiloide nella produzione della degenerazione delle cellule ganglionari a livello retinico, con un meccanismo che, per molti aspetti, richiama quello della malattia di Alzheimer. I dati di laboratorio clinico sono utili invece per dimostrare che lo stesso pattern di decremento, o incremento, dei metaboliti che si ritrova nel liquor di pazienti in fase prodromica o conclamata di malattia di Alzheimer si ritrova anche, sia a livello retinico che vitreo, in molti dei soggetti affetti dalle varie forme di glaucoma.

L'ApoE (apolipoproteina E) è sicuramente un fattore di rischio per lo sviluppo della malattia di Alzheimer, ma non è certamente un marcatore specifico e sensibile di malattia; non è stato ancora chiarito il suo ruolo nella patologia glaucomatosa.

Per tentare di correlare glaucoma e Alzheimer è necessario intraprendere un percorso parallelo prospettico. I test neuropsicologici rappresentano ancora oggi il cardine nella diagnosi della malattia di Alzheimer e in generale delle demenze; tuttavia, secondo le attuali Linee Guida, per fare una diagnosi precoce è necessario che tali test siano anche sostenuti dalla presenza di alcuni rilievi strumentali. In particolare:

1. è importante la misurazione, mediante un software dedicato, del volume di alcune strutture a rischio, in particolare l'ippocampo e le strutture para-ippocampali, che per prime vengono colpite in fase preclinica dalla patologia neurodegenerativa (è stato uno dei primi approcci a garantire delle indicazioni precliniche);
2. è necessario valutare la presenza o assenza di specifici metaboliti nel liquor;
3. è indispensabile studiare il flusso metabolico per valutare quanto lavorano i neuroni cerebrali.

Questi tre rilievi strumentali aumentano significativamente il livello di sensibilità e specificità dei test neuropsicologici e permettono di identificare soggetti con altissima probabilità di sviluppare la malattia in una fase che non è ancora clinicamente evidente; è dunque chiaro che se si intende trattare il glaucoma come una patologia del SNC, sarà necessario valutare la componente "brain disease" della patologia con questo stesso tipo di approccio:

1. misurare in maniera sistematica il volume di alcune aree (ad esempio il nucleo genicolato laterale-NGL);
2. ricercare sistematicamente metaboliti di sostanze ad azione neurodegenerativa;
3. studiare il flusso metabolico di tutte le strutture visive e paravisive progressivamente coinvolte dalla patologia.

Equilibri metabolici e neurotrasmettitoriali

Nella malattia di Alzheimer, e nelle altre patologie neurodegenerative, esiste un profondo sconvolgimento degli

equilibri metabolici e neurotrasmettitoriali. Vengono chiamati in causa l'acetilcolina e a seconda delle varie tipologie di malattia, anche la dopamina, la serotonina e altri neurotrasmettitori che regolano le attività corticali, come ad esempio gli amminoacidi eccitatori (glutammato). È necessario concentrarsi sui meccanismi che consentono, ai neurotrasmettitori, di esercitare la propria funzione di trasmissione dell'informazione, dunque meccanismi legati al trofismo, al metabolismo e alla funzionalità delle cellule neuronali e, in particolare, delle membrane neuronali.

La neurotrasmissione riguarda non solo il neurotrasmettitore ma anche la sintesi, l'accumulo nei terminali presinaptici, il rilascio, l'immissione nella fessura sinaptica e la capacità, da parte della membrana neuronale, di realizzare un complesso equilibrio tra le esigenze di trasmissione e quelle di metabolismo e catabolismo delle sostanze che vengono utilizzate. Una cellula fisiologicamente funzionante è anche in grado di regolare il flusso neurotrasmettitoriale.

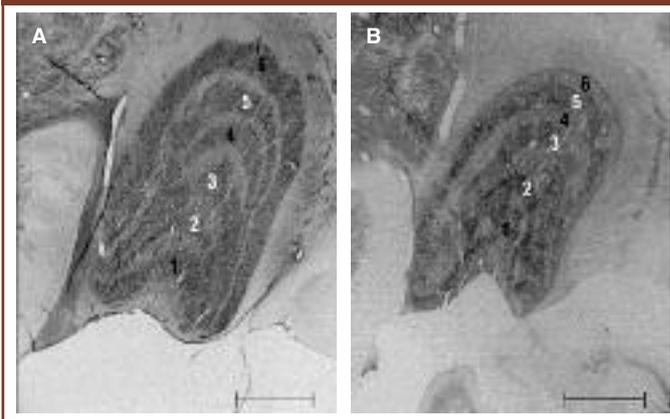
La funzionalità delle cellule retiniche è sensibile non solo alle modificazioni neurotrasmettitoriali ma, in particolare, alle modificazioni che queste cellule subiscono in corso di malattie neurodegenerative come conseguenza del danno neurodegenerativo non soltanto cerebrale, ma anche retinico; per tale ragione queste malattie dovrebbero essere osservate da più prospettive e certamente in senso multidisciplinare.

Il glaucoma come patologia neurosensoriale

La perdita della visione nel glaucoma dipende dalla morte delle cellule ganglionari retiniche e dalla degenerazione e atrofia degli assoni che si estende fino alla corteccia (79-82); anche nella maggior parte delle malattie neurodegenerative si osserva la perdita di una specifica popolazione neuronale: in particolare nell'Alzheimer si verifica la perdita di neuroni ippocampali; nel Parkinson, invece, la perdita di neuroni dopaminergici; nella sclerosi laterale amiotrofica (SLA), la perdita dei motoneuroni.

Il glaucoma è generalmente considerato una malattia oculare, tuttavia la maggior parte degli assoni delle cellule ganglionari retiniche sono extra-oculari, con una

Figura 1. A) Controllo. B) Glaucoma: perdita di cellule nervose a livello del nucleo genicolato laterale.

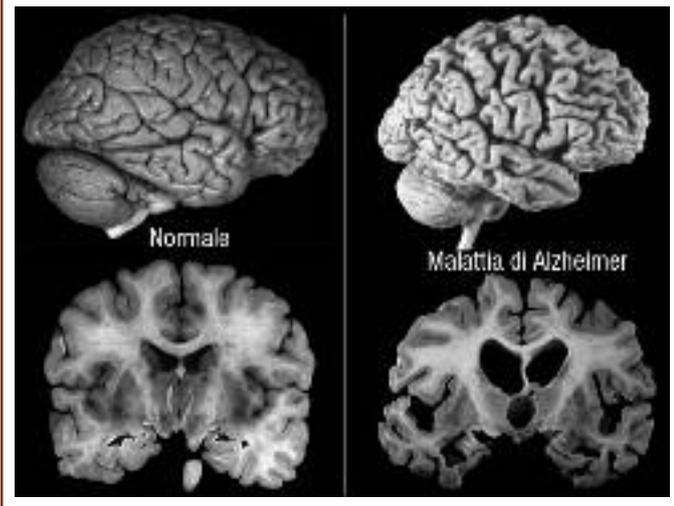


componente prechiasmatica, chiasmatica e postchiasmatica; inoltre il 90% delle cellule ganglionari retiniche si proiettano nel NGL, primo centro della visione localizzato profondamente nel cervello (Fig. 1) (81,82). La degenerazione delle vie ottiche nel glaucoma è un processo che inizia in fase molto precoce: si è osservato come nei primati l'aumento della IOP provochi alterazioni del NGL senza modificazioni degli assoni del nervo ottico. L'insulto transinaptico al neurone del NGL può essere provocato dall'alterazione della cellula ganglionare retinica senza morte della stessa. In un caso di glaucoma avanzato l'esame post-mortem del sistema visivo ha correlato il danno del nervo ottico e del campo visivo ad alterazioni del NGL e della corteccia; è stata anche descritta una diminuzione della densità del NGL in pazienti affetti da glaucoma.

La diffusione transinaptica della malattia, al target dei neuroni visivi del SNC, sia nell'animale da esperimento che nell'uomo, è simile a quella delle patologie neurodegenerative (83).

Il glaucoma presenta diverse similitudini patogenetiche e quadri clinici sovrapponibili con la malattia di Alzheimer: disordini lenti e cronici; incidenza fortemente legata all'età; alterazione dei livelli di b-amiloide; aumento dei livelli di tau AT8; attivazione delle caspasi Ab nelle cellule ganglionari retiniche e nella malattia di Alzheimer; pertanto il glaucoma potrebbe essere definito come un'Al-

Figura 2. Atrofia cerebrale nella malattia di Alzheimer in fase avanzata.



zheimer dell'occhio (Fig. 2).

Un'interessante pubblicazione ha invece suggerito che l'Alzheimer potrebbe essere definito come un glaucoma del cervello; infatti, il legame del glaucoma ai meccanismi dell'Alzheimer potrebbe riflettere somiglianze anatomiche e funzionali tra la pressione intraoculare e quella intracranica (84).

Un altro studio ha dimostrato che i soggetti con malattia di Alzheimer, con aumento della pressione cerebrospinale, erano significativamente più giovani e con

un livello inferiore di demenza rispetto a quelli con livelli pressori normali. Gli autori ipotizzano l'aumento della pressione come un fattore pre-causale dello sviluppo dell'Alzheimer, poi l'allargamento dei ventricoli con la progressiva atrofia cerebrale, la diminuzione della produzione di fluido cerebrospinale; altri meccanismi complessi di compenso normalizzano la pressione. Gli Autori consigliano di valutare la pressione cerebrospinale nelle fasi iniziali dell'Alzheimer e nei pazienti più giovani, per valutare il posizionamento di uno shunt per diminuire la pressione, migliorare la clearance e il turn over dei prodotti metabolici. Nelle fasi più avanzate, quando la pressione sembra essere compensata, si consiglia l'impiego di sostanze ad azione neuroprotettiva.

Nei pazienti con un controllo inadeguato della IOP, e una progressiva perdita di cellule ganglionari retiniche, ci si deve aspettare anche una progressiva degenerazione del SNC; tuttavia una marcata degenerazione del sistema visivo può essere responsabile di forme di glaucoma, che mostrano una progressione in presenza di buon controllo tonometrico. Il trattamento per diminuire la IOP, prima che si abbia una perdita significativa di cellule ganglionari retiniche, rimane centrale per prevenire la diffusione del danno dalla retina al sistema visivo; tuttavia sono necessarie strategie terapeutiche aggiuntive per proteggere il nervo ottico e il SNC.

Citicolina: basi farmacologiche

Giuseppe Bruno

Clinica della Memoria - Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Università di Roma "Sapienza"

Meccanismo d'azione della citicolina

La citicolina o citidindifosfo-colina (CDP-colina) è una molecola estremamente semplice, costituita dall'unione di una molecola di colina e citidina mediante due gruppi fosfato. La CDP-colina è un importante intermedio biosintetico nella sintesi della fosfatidilcolina (PDC), fosfolipide che rappresenta uno dei principali costituenti delle membrane cellulari: dalla CPD-colina per azione della colina-fosfo transferasi, in presenza di 1,2 diacilglicerolo (DAG), si sintetizza la PDC.

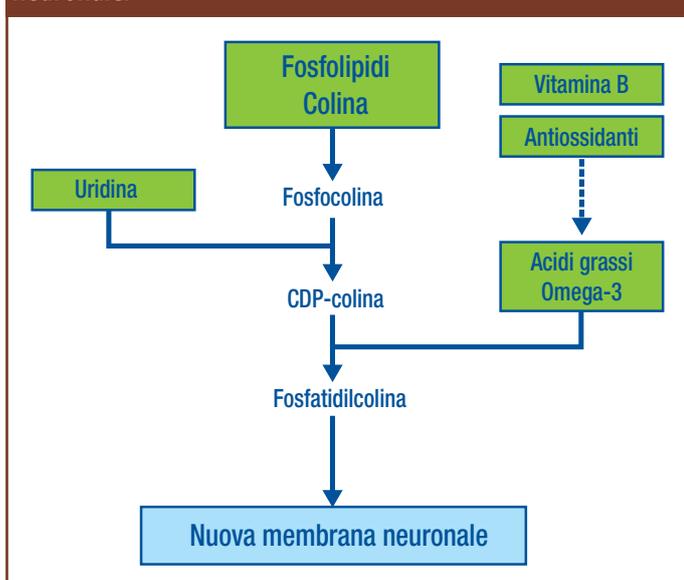
In seguito a somministrazione orale di CDP-colina, a livello intestinale, la molecola si idrolizza in uridina e colina, che seguono destini comuni e attraversano separata-

mente la barriera ematoencefalica per essere risintetizzati in citidina a livello del SNC, dove entrano in una serie di vie metaboliche che interessano sia gli aspetti neurotrasmettitoriali che metabolici e trofici della cellula.

L'assunzione orale di citicolina garantisce un'eccellente biodisponibilità della sostanza, pertanto tale via è da preferire alle vie i.m ed e.v.

La citicolina entra in maniera determinante in una complessa articolazione metabolica, la via di Kennedy, che rappresenta ancora oggi uno dei capisaldi biochimici per valutare il ruolo dei precursori alimentari sulla sintesi della membrana neuronale. È chiaro che la CDP-colina, interferendo con la sintesi della PDC, assume un ruolo determinante nella costituzione delle nuove membrane neuronali (Fig. 1). Studi preclinici suggeriscono che tale effetto possa essere indotto dalla contemporanea somministrazione di precursori limitanti la velocità della sintesi dei fosfolipidi di membrana come il nucleotide uridina, gli acidi grassi polinsaturi omega-3 e la colina.

Figura 1. Via di Kennedy per la biosintesi della membrana neuronale.



Fosfolipidi di membrana

I fosfolipidi sono costituenti essenziali delle cellule, in particolare delle membrane cellulari, e hanno una elevata velocità di turnover, che richiede una continua sintesi di questi composti per garantire un'adeguata funzione delle membrane cellulari.

Nell'uomo i principali fosfolipidi sono rappresentati da PDC, fosfatidiletanolamina, fosfatidilinositolo e sfingomielina.

I fosfolipidi sono principalmente componenti strutturali della membrana che permettono alla stessa di assolvere le sue funzioni: in particolare sono deputati al mantenimen-

to dell'omeostasi e alla compartimentalizzazione delle cellule; inoltre i fosfolipidi hanno uno specifico ruolo regolatorio e funzionale sia per le attività enzimatiche associate a sistemi di membrana che di accoppiamento tra recettori e segnali intracellulari. Ulteriori funzioni specifiche delle membrane neuronali includono la conduzione dell'impulso nervoso e la neurotrasmissione.

A livello delle membrane neuronali la CDP-colina ha tre funzioni fisiopatologiche: è responsabile della sintesi della PDC, è un donatore di colina, indispensabile per la sintesi dell'acetilcolina, neurotrasmettitore di particolare rilevanza fisiologica e fisiopatologica; può essere un donatore di metili. Queste tre funzioni si traducono in effetti che riguardano non solo la membrana, ma anche il funzionamento delle sinapsi mediante la crescita dei neuriti, il metabolismo delle proteine sinaptiche e la formazione delle spine dendritiche e, naturalmente, il funzionamento neurotrasmettitoriale.

Dal punto di vista clinico-neurologico il deterioramento delle membrane cellulari e del metabolismo dei fosfolipidi sono implicati in: meccanismi di neuroplasticità in patologie neurodegenerative come la malattia di Alzheimer, il morbo di Parkinson e in altre condizioni caratterizzate da una compromissione della neurotrasmissione; ischemia cerebrale cronica o acuta, demenza vascolare; traumi cranici.

CDP-colina e disturbi cognitivi

La CDP-colina (citidin 5'-difosfocolina) è un precursore essenziale per la sintesi di fosfatidilcolina, uno dei componenti della membrana cellulare che viene degradato ad acidi grassi liberi e radicali liberi durante l'ischemia cerebrale. Gli studi sperimentali suggeriscono che la CDP-colina potrebbe proteggere le membrane cellulari accelerando la sintesi dei fosfolipidi di membrana e che potrebbe inoltre attenuare la progressione del danno ischemico cellulare sopprimendo il rilascio di acidi grassi liberi.

La CDP-colina è prodotta dall'organismo, ma può anche essere somministrata come farmaco. La CDP-colina è da tempo utilizzata principalmente nel trattamento di patologie di origine cerebrovascolare e nel corso degli anni si

è assistito a un'evoluzione del suo dosaggio, del metodo di somministrazione e dei criteri di selezione dei pazienti ai quali somministrare il trattamento.

Vi è però una certa eterogeneità riguardo alle modalità di svolgimento degli studi clinici, incluse lunghezza di osservazione, severità della malattia e metodologie di valutazione dei risultati. Nonostante tale eterogeneità, la CDP-colina è un farmaco largamente prescritto nei paesi europei in caso di deterioramento cognitivo, soprattutto quando il quadro clinico suggerisce una malattia cerebrovascolare. Grazie ai suoi effetti sulla attività adrenergica e dopaminergica del SNC, la CDP-colina è stata anche impiegata come coadiuvante nel trattamento del morbo di Parkinson.

Una review di 14 studi, che ha valutato l'efficacia della CDP-colina nel trattamento dei deficit cognitivi, emotivi e comportamentali associati a malattie cerebrali croniche negli anziani, ha confermato che la CDP-colina ha un effetto benefico sulla memoria e sul comportamento nel breve e medio periodo. L'evidenza di tale beneficio sembra essere molto forte, ma è ancora limitata dalla durata degli studi. Ulteriori ricerche sulla CDP-colina dovrebbero concentrarsi su studi a lungo termine in soggetti diagnosticati con i criteri standardizzati attualmente accettati (85). Sono disponibili anche dati estremamente interessanti su animali che confermano l'effetto comportamentale della molecola (86); sono disponibili inoltre prove istologiche e istochimiche sulla possibilità di stimolare con un insieme di componenti (vitamine del gruppo B, colina, e acidi grassi omega-3) la crescita neuritica (87). Anche l'uridina, che come è noto entra nel metabolismo della citicolina, ha la possibilità di incrementare lo stimolo fisiologico per il mantenimento delle funzioni delle membrane cellulari (88). La malattia di Alzheimer è da diversi anni considerata come una malattia da disturbo funzionale delle sinapsi, pertanto l'azione su questi meccanismi potrebbe essere un utile strumento per sostenere il funzionamento del sistema nervoso. Dati recenti sembrano in qualche modo suggerire che diete ricche di CDP-colina possano effettivamente interferire con la deposizione della b-amiloide, proteina considerata come uno degli elementi di maggior importanza nella fisiopatologia

della malattia di Alzheimer. Sono inoltre disponibili diversi dati metanalitici che sostengono l'importanza del funzionamento, in termini terapeutici, della CDP-colina nei disturbi cognitivi. Alcuni studi hanno valutato l'effetto della CDP-colina sulle patologie vascolari cognitive e sulla malattia di Alzheimer nel medio e lungo termine. Alcuni studi, che hanno valutato l'effetto della CDP-colina in terapia combinata con il donepezil, un farmaco anticolinesterasico che aumenta le concentrazioni di acetilcolina a livello cerebrale, hanno confermato che la CDP-colina garantisce una risposta terapeutica favorevole per periodi di tempo limitati. In generale i risultati di questi studi hanno dimostrato che la CDP-colina sembra avere un impatto benefico su alcuni domini cognitivi (89).

CDP-Colina e malattie cerebrovascolari (danno ischemico)

In seguito a ischemia delle cellule neuronali si attiva una cascata di disturbi che prevede l'iperattivazione della fosfolipasi A2 che determina instabilità strutturale della membrana, con degradazione massiva di CPD-colina, e conseguente accumulo di acido arachidonico (AA) e DAG all'interno della cellula, con compromissione della loro funzionalità di messaggeri intracellulari. Questi meccanismi determinano un consistente danno a livello sia delle membrane plasmatiche che mitocondriali provocando, di conseguenza, un incremento delle concentrazioni intracellulari di calcio e, successivamente, apoptosi cellulare. La CDP-colina, grazie al suo meccanismo d'azione, può intervenire su questa cascata di eventi e proteggere le cellule ganglionari retiniche dall'apoptosi mediante: un'attenuazione delle attività fosfolipasiche; come diretta conseguenza di questo, con un'azione preservante le strutture lipidiche, cardiolipidiche, PDC, fosfatidiletanolamina, con un'attenuazione delle perossidasi lipidiche e con una serie di altri eventi relativi alla glutatione-sintetasi e al ristabilimento del normale funzionamento della pompa sodio-potassio.

Dal punto di vista clinico alcuni importanti risultati, pubblicati nel 2011, hanno sottolineato che la CDP-colina esplica un effetto neuroprotettivo e potenzia la ri-

parazione neuronale. Tale molecola può quindi costituire una sicura e promettente alternativa per migliorare il recupero dall'ictus.

Il declino cognitivo dopo l'ictus è più comune della recidiva di ictus. L'ictus raddoppia il rischio di demenza ed è una delle principali fonti di deterioramento cognitivo vascolare e di demenza vascolare. Gli studi neuropatologici, nella maggior parte dei casi di demenza negli anziani, rivelano numerose lesioni cerebrali vascolari ischemiche mescolate con un minor contributo di lesioni neurodegenerative della malattia di Alzheimer. Tuttavia pochi studi farmacologici hanno valutato il deficit vascolare cognitivo e la demenza vascolare dopo l'ictus. La CDP-colina ha dimostrato effetti neuroprotettivi in fase acuta e ha dimostrato di migliorare la cognizione nei pazienti con malattia cerebrovascolare e in alcuni pazienti con malattia di Alzheimer. La CDP-colina ha dimostrato effetti neuroprotettivi nell'ictus acuto e ha mostrato di migliorare il deficit cognitivo in pazienti con patologia cerebrovascolare cronica e in alcuni pazienti con malattia di Alzheimer. I risultati di un recente trial, in pazienti con un primo episodio ischemico, hanno dimostrato che la CDP-colina, rispetto al controllo, previene in maniera statisticamente significativa il declino cognitivo dopo l'ictus, con un significativo miglioramento dell'orientamento temporale, dell'attenzione, e delle funzioni esecutive. Sperimentalmente la CDP-colina presenta effetti neuroprotettivi e migliora i processi di riparazione neuronale. La CDP-colina sembra essere una sicura e promettente alternativa per migliorare il recupero dall'ictus e potrebbe essere indicata in pazienti con deterioramento vascolare cognitivo, demenza vascolare e malattia di Alzheimer, con significativa compromissione cerebrovascolare (90).

Studi sperimentali che hanno valutato l'effetto della CDP-colina sul rilascio di AA in ratti con danno ischemico hanno confermato che la somministrazione di tale molecola è in grado di preservare la cellula dal danno ischemico. Anche una review ha confermato che l'impiego della CDP-colina può rappresentare un ausilio utilissimo per ridurre la frequenza di morte e disabilità nel follow-up a lungo termine in pazienti che abbiano avuto un

danno di tipo cerebrovascolare ischemico (91). Una review che ha raccolto i più importanti dati sperimentali e clinici disponibili sull'impiego della CDP-colina nelle sue principali indicazioni come ictus acuto e sue complicanze (deterioramento cognitivo), e trauma cranico e sue complicanze, ha permesso inoltre di dimostrare che la quasi totalità degli studi conferma che l'impiego della citicolina è sicuro ed efficace (92).

CDP-Colina e trauma cranico

La citicolina è stata ampiamente utilizzata per la valutazione dei tempi di recupero dopo trauma cranico. I traumi cranici, sebbene poco menzionati, costituiscono in assoluto uno degli aspetti di maggiore impatto sulla spesa sanitaria pubblica nei paesi industrializzati, sarebbe dunque utilissimo avere tempi di recupero più rapidi e minori sequele.

Le evidenze disponibili confermano che l'impiego della CDP-colina, in caso di trauma cranico, può essere utile per un più veloce recupero dello stato di coscienza e anche per il recupero dei deficit neurologici. La percentuale di pazienti che presenta una normalizzazione dello stato di coscienza nell'arco dei primi 120 giorni dopo il trauma è molto più presente nel gruppo dei pazienti trattati con CDP-colina rispetto al gruppo controllo; inoltre nel gruppo trattato la quota di edema tissutale decresce rapidamente rispetto all'edema in assenza di trattamento (93).

CDP-Colina e morbo di Parkinson

Ipotizzando che la CDP-colina potesse migliorare anche la funzionalità del sistema dopaminergico, tra il 1980 e il 1990 è stato realizzato uno studio che prevedeva l'impiego di questa molecola in pazienti affetti da morbo di Parkinson già trattati con levo-dopa. I risultati hanno dimostrato che il trattamento con CDP-colina migliora la prestazione dei pazienti, riduce gli indici di malattia come bradicinesia, tremore e rigidità, e riduce anche l'occorrenza di complicazioni legate al trattamento. Tutto questo grazie all'effetto che la CDP-colina esplica sulle membrane plasmatiche (94). A questi effetti corrisponde la possibilità di produrre in condizioni sperimentali, più elevati livelli di dopamina, noradrenalina e tirosina. Un altro studio, condotto tra il 1980 e il 1990, ha permesso di valutare, mediante registrazione degli elettroretinogrammi, l'eventuale correlazione delle modificazioni delle attività retiniche con il funzionamento della dopamina. I pazienti parkinsoniani, stimolati tramite infusione di levo-dopa, mostravano differenze sostanziali rispetto ai pazienti non trattati, a conferma del fatto che le cellule retiniche risentono favorevolmente degli stimoli dopaminergici (95). Un ulteriore studio ha confermato che la dopamina è coinvolta sia a livello retinico che post-retinico nella trasmissione del segnale visivo e che per tale ragione il trattamento con CDP-colina può indurre un miglioramento della retina e della funzione visiva in pazienti con glaucoma (96).

Ruolo della citicolina nel glaucoma: risultati studio multicentrico

Luca M. Rossetti

Direttore della Clinica Oculistica dell'Università degli Studi di Milano - Ospedale San Paolo

Premesse

L'obiettivo della terapia del glaucoma è rallentare la progressione della malattia a una velocità tale da minimizzare, nel lungo termine, l'impatto del danno funzionale sulla qualità della vita del singolo paziente.

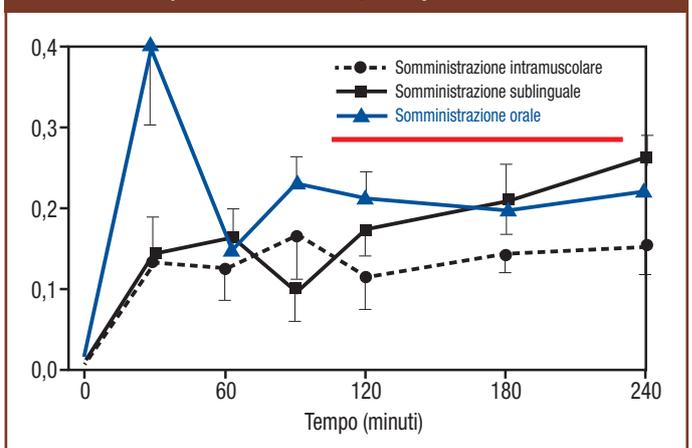
L'ipotonizzazione oculare è il maggior fattore noto in grado di rallentare la velocità di progressione; in realtà, come dimostrato da diversi studi (96-98) esiste una percentuale di pazienti che peggiora nonostante il trattamento; è essenziale, dunque, riuscire a trovare nuove strategie terapeutiche volte a rallentare, o arrestare, la progressione della neuropatia ottica glaucomatosa, indipendentemente dalla IOP (pressione intraoculare), attraverso la neuroprotezione delle fibre ottiche. Molti dati, contenuti nella review di Secades con oltre 500 voci bibliografiche sulla citicolina, riguardano l'uso della molecola in diverse malattie neurodegenerative, tra le quali si inquadra bene il glaucoma, una patologia in cui le cellule ganglionari retiniche progressivamente muoiono per apoptosi (92). La citicolina è un precursore naturale della fosfatidil-colina, principale costituente delle membrane cellulari e mitocondriali e fonte di importanti messaggeri intracellulari (AA/DAG) che, attraverso l'aumentata formazione di fosfatidil-colina nel tessuto nervoso e l'inibizione di accumulo di acidi grassi, presenta un effetto neuroprotettivo antiapoptotico. Lo studio di Parisi ha fornito, invece, il primo esempio di neuroprotezione della citicolina, dimostrando che essa migliora le risposte elettrofisiologiche in pazienti con glaucoma (95).

Un altro studio, condotto da Redjak R et al., sottolinea il miglioramento delle vie ottiche somministrando citi-

colina orale in 21 occhi glaucomatosi dopo trattamenti di 2 settimane (99); altri studi, inoltre, hanno mostrato un miglioramento, o almeno la stabilizzazione del campo visivo (100), ottenuto aggiungendo citicolina alla terapia ipotensiva.

Lo studio di Morreale-Bubella ha utilizzato citicolina in soluzione orale (Neukron Ofta®) su pazienti con glaucoma cronico ad angolo aperto, riscontrando un effetto neuroprotettivo (101); rispetto ai lavori precedentemente citati, questo studio ha preso in considerazione anche un dato morfologico, ossia lo spessore retinico al GDX: dai risultati è stato riscontrato, infatti, un rallentamento della riduzione di spessore retinico nei pazienti trattati con citicolina ed è altresì importante sottolineare anche che la citicolina, utilizzata in soluzione orale, ha dimostrato di avere un assorbimento paragonabile a quello per i.m. (Fig. 1) (102).

Figura 1. Confronto tra biodisponibilità per diverse vie di somministrazione (da: Roda A. 1983; mod).



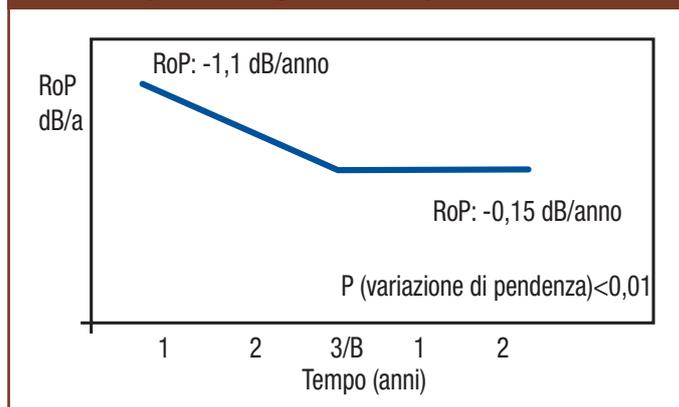
Studio clinico multicentrico

Sulla base di evidenze sperimentali e cliniche note, è stato condotto uno studio multicentrico con citicolina in soluzione orale su pazienti glaucomatosi con danno in progressione. Lo studio ha coinvolto la Clinica Oculistica dell'Ospedale San Paolo di Milano, la Fondazione Bietti e il Policlinico di Tor Vergata di Roma e la Clinica Oculistica dell'Università di Genova: è stato valutato l'effetto sulla velocità di progressione dell'assunzione di citicolina orale ad alta biodisponibilità (Neukron Ofta®) mediante perimetria automatica standard (SAP). Sono stati inclusi 41 pazienti affetti da glaucoma primario ad angolo aperto (POAG), con una progressione di almeno -1 dB/y nei 3 anni precedenti l'inclusione nello studio nonostante il controllo pressorio (IOP <18 mmHg). Oltre al normale trattamento ipotonizzante è stata aggiunta, alla terapia, una fiala di Neukron Ofta®/die, somministrata al mattino, per cicli di 4 mesi intervallati da 2 mesi di wash-out.

Risultati

I pazienti hanno riportato i seguenti valori di baseline: ODT 15,5 mmHg (2,6); OST 15,2 mmHg (2,9); MD OD -8,5 dB (7,1); MD OS -9,2 dB (6,7); RoP media -1,1 dB/anno (0,7); ODV 0,8 (0,2); OSV 0,75 (0,2); una volta inclusi sono stati seguiti per 2 anni e se ne è valutata la variazione della velocità di progressione rispetto al baseline (Fig. 2). La media della velocità di progressione del danno negli occhi peggiori è risultata essere di -0,15 dB/y, valore che si discosta profondamente da -1,1 dB/y del baseline. La differenza statistica, tra i valori ini-

Figura 2. Variazione RoP nel tempo (da: L. Ottobelli, L.M. Rossetti et al. *Ophthalmologica*. 2013. in press)



ziali e finali, è importante e altamente significativa. In conclusione possiamo affermare che il risultato più significativo è stato la riduzione della velocità di progressione, sia nell'occhio peggiore che in quello migliore; parallelamente si è ottenuta, senza rafforzare la terapia anti-pressiva, una riduzione della IOP, dovuta a un miglior trattamento e a una migliore compliance (dalla Letteratura, sappiamo che una riduzione di 1 mmHg di IOP corrisponde a 0,1 dB/y). I risultati dello studio sono in pubblicazione su rivista internazionale (*Ophthalmologica* 2013; in press) (103).

I punti di forza sono correlati al fatto che si tratta del primo studio multicentrico sulla citicolina nel glaucoma e che rappresenta la conferma di una serie di evidenze sull'effetto neuroprotettivo della citicolina. I limiti sono dovuti alla mancanza di un braccio di controllo randomizzato, non possibile per ragioni etiche.

I perché di un neuroprotettore in collirio

Marco Centofanti

*U.O.S.D. Glaucoma - Università degli Studi di Roma Tor Vergata
I.R.C.C.S. Fondazione G.B. Bietti Roma*

La pratica clinica della patologia glaucomatosa suggerisce di impiegare, accanto al trattamento dell'ipertensione oculare, sostanze neuroprotettrici e neuromodulatorici dell'impulso nervoso per proteggere le strutture nervose compromesse dalla patologia (testa del nervo ottico e cellule ganglionari retiniche).

Neuroprotezione per via topica

In generale i neuroprotettori sono molecole di grosse dimensioni e con caratteristiche di lipofilia che ne permettono la penetrazione nei tessuti nervosi; purtroppo entrambe queste caratteristiche ne impediscono la penetrazione nei tessuti oculari: è noto, infatti, che l'elevato peso molecolare e l'elevata lipofilia sono tra le principali caratteristiche chimico-fisiche che impediscono il passaggio delle molecole attraverso la barriera corneale.

Sono disponibili evidenze cliniche confortanti riguardo all'efficacia di utilizzo della citicolina nella terapia integrata del glaucoma; tale molecola neuroprotettrice è stata ampiamente impiegata per via endovenosa e intramuscolo e, recentemente, è stata efficacemente impiegata per via orale, con il vantaggio di favorire l'assunzione del principio attivo a cicli periodici, oltre a migliorare notevolmente la compliance del paziente, indispensabile per l'efficacia della terapia cronica. Diversi studi hanno confermato l'effetto benefico della citicolina in pazienti glaucomatosi sia sul campo visivo, tramite campimetria computerizzata (104), sia sull'intera via visiva, tramite l'uso di elettroretinogramma da pattern (PERG) e potenziali evocati visivi (PEV) (95,99,100).

Anche un altro potenziale neuroprotettore, il fattore di crescita neuronale (Nerve Growing Factor, NGF) è stato testato per via oftalmica con risultati incoraggianti nel tentativo di agire direttamente su cellule ganglionari retiniche e testa del nervo ottico. Un'interessante pubblicazione, comparsa su PNAS, qualche anno fa ha dimostrato l'efficacia della somministrazione di NGF in gocce oculari sul ripristino della funzione retinica e del nervo ottico in un modello murino di glaucoma. I risultati hanno per la prima volta dimostrato che il trattamento con NGF si associava a inibizione dell'apoptosi cellulare, determinando quindi una significativa riduzione della perdita di cellule ganglionari retiniche. Il trattamento topico con NGF, su 3 pazienti colpiti da glaucoma in fase avanzata, ha inoltre permesso di migliorare tutti i parametri della funzione visiva. Nonostante l'NGF sia una molecola neuroprotettore/neurorigeneratore con una promettente attività farmacologica nei confronti di patologie neurodegenerative quali il glaucoma, deve essere considerato che la somministrazione di tale molecola, per via topica oculare, presenta alcune limitazioni come l'elevato peso molecolare (26.000 Dalton), la bassa concentrazione di sostanza impiegata nello studio (200 µg/ml, 0,02%) oltre alla ridotta numerosità del campione analizzato; è dunque evidente che gli effetti neuroprotettivi del NGF per via topica rimangono ancora da indagare e confermare, anche se senza dubbio questo studio abbia aperto una nuova importante prospettiva terapeutica per il glaucoma e le altre malattie neurodegenerative (105). Un'altra interessante pubblicazione, apparsa qualche anno prima su Neuroreport, aveva osservato come anche il trattamento topi-

co con CDP-colina (citicolina) potesse avere un effetto protettivo su cellule ganglionari retiniche danneggiate in colture cellulari di retina murina (106).

Citicolina in collirio: OMK1

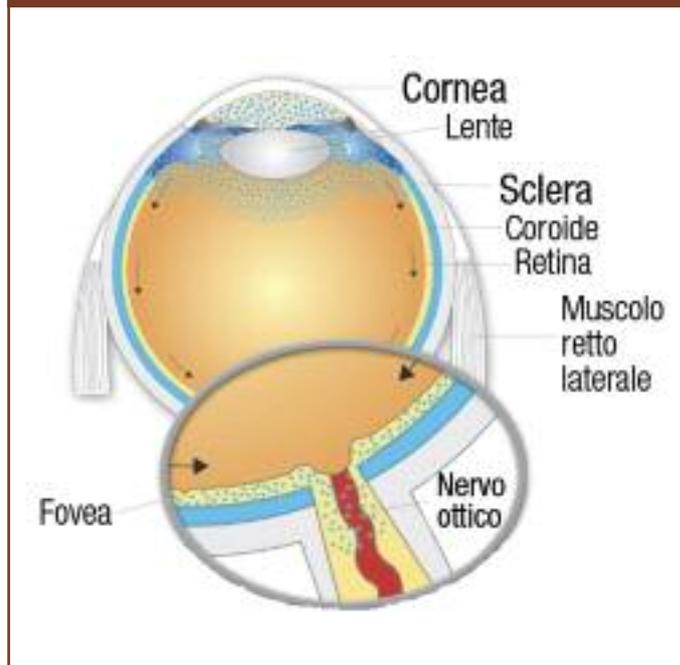
Partendo da queste evidenze è stato possibile ideare e formulare un nuovo prodotto a base di citicolina in soluzione per uso topico oftalmico. Tale prodotto (OMK1) è stato brevettato dalla Omikron Italia, azienda farmaceutica italiana che ne ha coordinato lo sviluppo industriale, gli studi di cinetica e le sperimentazioni precliniche e cliniche condotte presso strutture Universitarie italiane e che ne hanno permesso la registrazione come Medical Device e la commercializzazione a partire dal Maggio 2011.

Mediante lo studio di tutte le caratteristiche chimico-fisiche dei principi attivi (peso molecolare, solubilità lipidi/acqua, grado di ionizzazione) e dei meccanismi (tempo di residenza a livello dell'unità anatomico-funzionale superficie oculare/film lacrimale e tempo di contatto farmaco/occhio) che ne regolano la cinetica di passaggio transcorneale è stato possibile progettare una formulazione capace di veicolare un principio attivo come la citicolina (peso molecolare 488 Dalton) che da solo non sarebbe in grado di raggiungere la parte posteriore dell'occhio in concentrazioni efficaci.

L'acido ialuronico ad alto peso molecolare, per le sue proprietà viscoelastiche e mucoadesive, ritarda il drenaggio attraverso le vie lacrimali, garantendo così un'azione lubrificante a livello oculare e un aumento del tempo di residenza della citicolina a livello dell'interfaccia superficie oculare/film lacrimale che determina, di conseguenza, un aumento del tempo di contatto farmaco/occhio.

Il benzalconio cloruro a bassa concentrazione (0,01%) non solo garantisce una efficacia conservante, ma permette anche di aumentare il passaggio transcorneale della citicolina grazie a un temporaneo e reversibile rilassamento della barriera dell'epitelio corneale. A bassa concentrazione, infatti, il benzalconio cloruro stimola reversibilmente le gap junction corneali, favorendo in

Figura 1. Diffusione della citicolina a livello della porzione posteriore dell'occhio.



tal modo la penetrazione della citicolina in camera anteriore.

La citicolina in soluzione (concentrazione 2%), opportunamente veicolata con acido ialuronico ad alto peso molecolare (concentrazione 0,2%) e benzalconio cloruro, riesce a oltrepassare la cornea, attraversare la congiuntiva, sclera e trabecolato, e raggiungere la porzione posteriore dell'occhio (retina e testa del nervo ottico) o mediante diffusione dall'acqueo al vitreo attraverso la zonula o attraverso le vie uveo-sclerali (Fig. 1); è stato infatti ipotizzato che la citicolina possa raggiungere il suo target (retina e nervo ottico) mediante due vie di diffusione:

- 1) dalla camera anteriore, seguendo a ritroso il torrente dell'umore acqueo, il principio attivo arriva a lambire il vitreo dal quale viene assorbito facilmente, e arriva quindi alla retina e al nervo ottico;
- 2) dalla camera anteriore segue le vie uveo-sclerali e arriva nello spazio sovracoroideale per poi raggiungere direttamente retina e nervo ottico.

OMK1: evidenze sperimentali

Uno studio di cinetica condotto in vivo su un modello sperimentale ha consentito di osservare che la soluzione oftalmica OMK1 a base di citicolina 2%, opportunamente veicolata con acido ialuronico ad alto peso molecolare e benzalconio cloruro a bassissima concentrazione, garantisce il passaggio della citicolina nel segmento posteriore e il raggiungimento di retina e testa del nervo ottico (Fig. 2).

Dopo instillazione oculare della soluzione per uso topico, la presenza di citicolina in camera vitrea è stata rilevata utilizzando una tecnica analitica basata sull'impiego di cromatografia liquida ad alta prestazione (HPLC) accoppiata a spettrometria di massa/massa: l'HPLC consente di separare i vari composti presenti nei campioni di vitreo analizzati e la spettrometria di massa consente di rilevare la citicolina.

Ulteriori studi hanno permesso di valutare sicurezza e tollerabilità della soluzione oftalmica OMK1:

- è stata dimostrata l'attività antimicrobica del conservante e la sterilità della soluzione;
- il prodotto non è sensibilizzante, come confermato

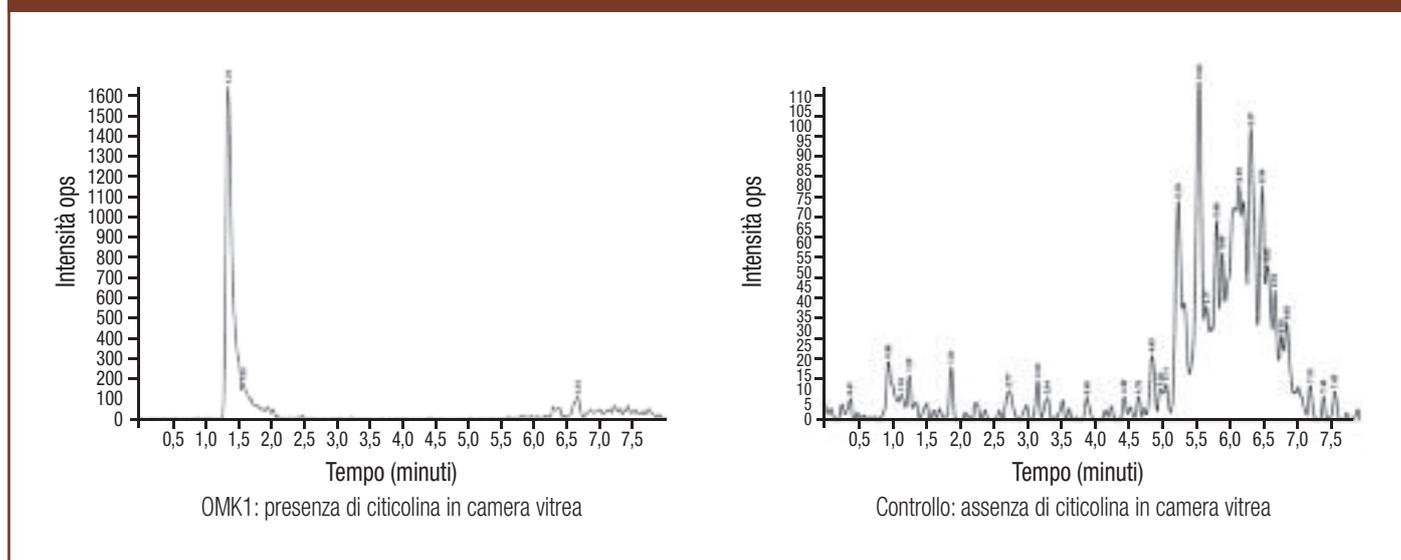
dalle prove di sensibilità ritardata su cavia che non hanno evidenziato reazioni cutanee in seguito al trattamento;

- il prodotto non è citotossico, come confermato dai risultati di citotossicità per contatto diretto su colture di cellule Balb/C 3T3 (fibroblasti embrionali murini) in fase esponenziale di crescita;
- il prodotto non è irritante a livello oculare, anche per utilizzo cronico, come dimostrato da uno studio di irritazione oculare condotto su conigli.

È infine evidente che una soluzione oftalmica a base di citicolina per uso topico nel trattamento del glaucoma e/o dell'ipertensione oculare comporta una serie di vantaggi terapeutici:

- certamente maggiore compliance del paziente per la semplicità di somministrazione rispetto alle forme farmaceutiche attualmente note per la citicolina;
- necessità di minori concentrazioni di principio attivo per raggiungere l'obiettivo terapeutico (si evitano il filtro epatico e renale, responsabili del metabolismo del principio attivo e della riduzione dell'attività farmacologica);

Figura 2. Profilo HPLC dei campioni di vitreo prelevati da occhi trattati con: figura di sinistra, soluzione oftalmica di citicolina opportunamente veicolata (OMK1): mostra la presenza di un picco corrispondente alla citicolina; figura di destra, soluzione oftalmica di citicolina non veicolata.



- possibilità di somministrare il principio attivo più volte nel corso della giornata garantendo così il raggiungimento e il mantenimento di elevate concentrazioni di principio attivo a livello retinico.

OMK1: evidenze cliniche

Gli studi sperimentali hanno permesso di dimostrare che la citicolina topica raggiunge i target terapeutici (vitreo, retina e nervo ottico). È chiaro però che tali risultati devono necessariamente essere validati e supportati da evidenze cliniche. Per tale ragione la soluzione oftalmica OMK1 è stata sperimentata su pazienti glaucomatosi fornendo ottimi risultati che ne hanno confermato tollerabilità ed efficacia. Il primo studio pilota è stato condotto in collaborazione tra l'Università Tor Vergata e la Fondazione G.B. Bietti di Roma con l'obiettivo di valutare:

- l'azione della citicolina somministrata per via topica in aggiunta alla terapia ipotonizzante oculare per il mantenimento e la stabilizzazione del deficit del campo visivo nei pazienti affetti da glaucoma;
- l'azione della citicolina per il mantenimento della funzionalità delle cellule ganglionari retiniche mediante registrazione di esami elettrofunzionali (PERG, PEV) ed esame del campo visivo;
- la tollerabilità e sicurezza del trattamento con citicolina topica.

Tabella I. Criteri di inclusione

Età: 20-60 anni
Diagnosi di glaucoma ad angolo aperto in progressione
Definizione di glaucoma:
<ul style="list-style-type: none"> • danno glaucomatoso campo visivo (Humphrey 24-2 SITA standard con MD tra -6 e -12 dB) • aspetto glaucomatoso del nervo ottico
Acuità visiva $\geq 5/10$
Pressione oculare < 21 mmHg con impiego di farmaci ipotensivi oculari compresi simpaticomimetici, beta-bloccanti, prostaglandine, beta-adrenergici, inibitori dell'anidasi carbonica

Tabella II. Criteri di esclusione

Chirurgia oculare nei 3 mesi precedenti lo studio
Cataratta o maculopatia
Argon laser trabeculoplastica nei 6 mesi precedenti
Ipersensibilità nota ai prodotti studio
Cause secondarie di ipertensione oculare
Variazioni di terapie sistemiche che potrebbero compromettere IOP (beta-bloccanti, alfa- e beta-adrenergici, calcio-inibitori, ACE-inibitori) nei 30 giorni precedenti l'arruolamento
Impiego di anti-ossidanti, statine, anticoagulanti e litio
Diabete, LES, artrite reumatoide, connettiviti

Si tratta di uno studio prospettico, randomizzato che ha arruolato pazienti affetti da glaucoma primario in progressione. Tutte le valutazioni sono state effettuate da operatori che non avevano conoscenza dell'appartenenza del soggetto testato al gruppo trattato con citicolina o al gruppo controllo. La randomizzazione è stata effettuata secondo un elenco generato elettronicamente da un operatore che è stato l'unico a conoscere la chiave. I criteri di inclusione ed esclusione sono riportati in tabella I e II. Ogni paziente è stato sottoposto a 3 visite (basale, a 60 giorni, e a 90 giorni) durante le quali è stato sottoposto a esami elettrofunzionali, esame del campo visivo, acuità visiva, esame del segmento anteriore e posteriore.

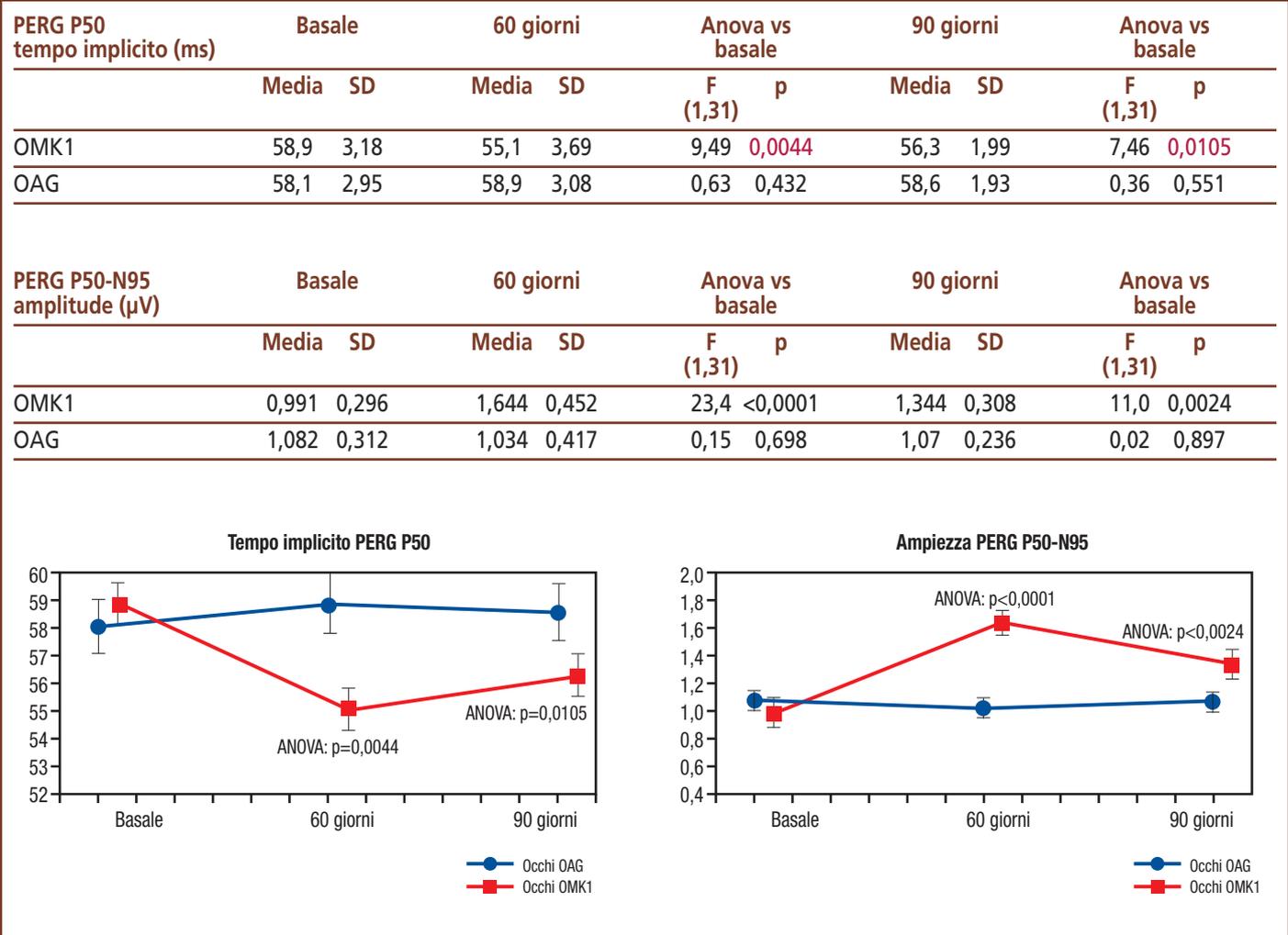
Il trattamento farmacologico prevedeva l'istillazione per due mesi di una dose giornaliera di 1 goccia 3 volte/die di citicolina soluzione oftalmica e poi la sospensione del trattamento per un mese.

Le variabili considerate per la valutazione prevedevano: esame del campo visivo (registrazione di Mean Deviation (MD) e Pattern Standard Deviation (PSD)), esame PERG (registrazione di latenza P50 e ampiezza P50-N95) ed esame PEV (registrazione di latenza N75 e P100, ampiezza N75- P100 e P100-N145, tempo retino-corticale).

I risultati disponibili sui primi 34 pazienti arruolati (16

I PERCHÉ DI UN NEUROPROTETTORE IN COLLIRIO

Figura 3. Risultati PERG.



trattati con OMK1 e 18 non trattati) con età media di 51 anni (17 maschi e 17 femmine) hanno permesso di dimostrare che il trattamento con citicolina per via topica induce, dopo 60 giorni di terapia, un miglioramento significativo della funzionalità delle cellule ganglionari (incremento dell'ampiezza e riduzione della latenza del PERG) (Fig. 3). Tale miglioramento è ancora presente, se pur in maniera ridotta ma ancora significativo rispetto alla valutazione basale, dopo 30 giorni di sospensione del trattamento.

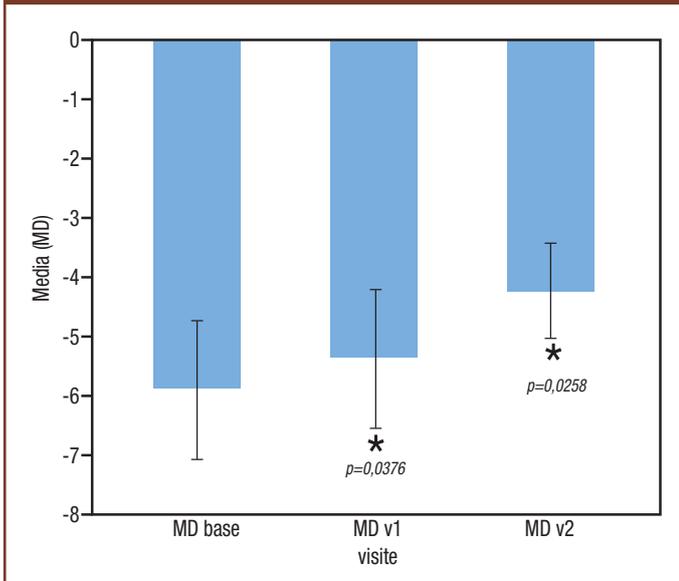
Si assiste a una riduzione della latenza della P100 del

PERG dopo 60 giorni; tale miglioramento tende a regredire dopo 30 giorni di sospensione. Non si evidenziano invece cambiamenti dell'ampiezza del PERG.

La MD dei pazienti trattati mostra una riduzione statisticamente significativa rispetto al basale e tale differenza si mantiene dopo la sospensione della terapia (Fig. 4). Il risultato della MD, se confermato, indica un'azione della citicolina, anche quando somministrata per via topica, nei pazienti con danno iniziale/moderato del campo visivo.

In nessun paziente sono stati rilevati segni e sintomi in-

Figura 4. Risultati MD.



dicativi di mancanza di sicurezza e tollerabilità locale, non si sono verificati eventi avversi seri.

In conclusione questi risultati preliminari hanno una buona valenza in quanto, per la prima volta, permettono di evidenziare, mediante valutazioni elettrofunzionali, un'azione della citicolina topica sulle cellule ganglionari retiniche nei pazienti affetti da glaucoma. In particolare la citicolina topica sembra aver dimostrato la sua maggiore efficacia nei pazienti con danno iniziale del campo visivo, probabilmente quando il danno glaucomatoso è ancora limitato al nervo ottico. Tuttavia è opportuno ricordare che si tratta di uno studio pilota: il numero di pazienti studiati non permette ancora di avere una potenza statistica sufficiente; la variabilità dei campi visivi è elevata e rende necessario l'aumento del campione per avere dati più rilevanti.

Bibliografia

1. Quigley HA. Angle-closure glaucoma-simpler answers to complex mechanisms: LXVI Edward Jackson Memorial Lecture. *Am J Ophthalmol* 2009;148(5):657-669.
2. Saccà SC, Izzotti A, Rossi P, Traverso C. Glaucomatous outflow pathway and oxidative stress. *Exp Eye Res* 2007;84(3):389-399.
3. Harris A, Werne A, Cantor LB. Vascular abnormalities in glaucoma: from population-based studies to the clinic? *Am J Ophthalmol* 2008;145(4):595-597.
4. Miglior S, Torri V, Zeyen T, Pfeiffer N, Vaz JC, Adamsons I; EGPS Group. Intercurrent factors associated with the development of open-angle glaucoma in the European glaucoma prevention study. *Am J Ophthalmol* 2007;144(2):266-275.
5. Xu L, Wang Y, Wang S, Wang Y, Jonas JB. High myopia and glaucoma susceptibility the Beijing Eye Study. *Ophthalmology* 2007;114(2):216-220.
6. Yücel YH, Gupta N, Zhang Q et al. Memantine protects neurons from shrinkage in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2006;124(2):217-225.
7. Tatton WG, Chalmers-Redman RM, Sud A, Podos SM, Mittag TW. Maintaining mitochondrial membrane impermeability. An opportunity for new therapy in glaucoma? *Surv Ophthalmol* 2001;45(Suppl 3):S277-S283.
8. Yücel 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(4):465-481.
9. Parisi V, Manni G, 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(8):1828-1833.
10. Hernowo AT, Boucard CC, Jansonius NM, Hooymans JM, Cornelissen FW. Automated morphometry of the visual pathway in primary open-angle glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(5):2758-2766.
11. Wax MB. Is there a role for the immune system in glaucomatous optic neuropathy? *Curr Opin Ophthalmol* 2000;11(2):145-150.
12. Caprioli J. The importance of rates in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 2008;145(2):191-192.
13. Weinreb RN, Greve ER (Eds). Glaucoma Diagnosis: Structure and Function. The Hague/The Netherland: Kugler Publ, 2004:135-154.
14. Fogagnolo P, Sangermani C, Oddone F, Frezzotti P, Iester M, Figus M, Ferreras A, Romano S, Gandolfi S, Centofanti M, Rossetti L, Orzalesi N. Long term perimetric fluctuation in patients with different stages of glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2011;95:189-193.
15. Iester M, Capris E, De Feo F, Polvicino M, Brusini P, Capris P, Corallo G, Figus M, Fogagnolo P, Frezzotti P, Manni G, Perdicchi A. Agreement to detect glaucomatous visual field progression by using three different methods: a multicentre study. *Br J Ophthalmol* 2011;95:1276-1283.
16. Iester M, Corallo G, Capris E, Capris P. Agreement in detecting glaucomatous visual field progression by using guided progression analysis and Humphrey overview printout. *Eur J Ophthalmol* 2011;21:573-579.
17. Koçak I, Zulauf M, Hendrickson P. Clinical validity of the Brusini Glaucoma Staging System. In: Wall M, Heijl A (Eds). Perimetry Update 1996/1997. Amsterdam/New York: Kugler Publ, 1997:341-348.
18. Glaucoma Progression Analysis (GPA) Manuale Humphrey Field Analyzer II and II-i Series, Rev. A 10/03 PN 56167-1 Addendum.
19. Bengtsson B, Heijl A. A visual field index for calculation of glaucoma rate of progression. *Am J Ophthalmol* 2008;145(2):343-353.
20. Reus NJ, Lemij HG, Garway-Heath DF, Airaksinen PJ, Anton A, Bron AM, Faschinger C, Holló G, Iester M, Jonas JB, Mistlberger A, Topouzis F, Zeyen TG. Clinical assessment of rial (EODAT). *Ophthalmology* 2010;117(4):717-723.
21. Fiorentini A, Maffei L, Pirchio M, Spinelli D, Porciatti V. The ERG in response to alternating gratings in patients with diseases of the peripheral visual pathway. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1981;21(3):490-493.
22. Parisi V, Manni G, Centofanti M, Gandolfi SA, Olzi D, Bucci MG. Correlation between optical coherence tomography, pattern electroretinogram, and visual evoked potentials in open-angle glaucoma patients. *Ophthalmology* 2001;108(5):905-912.

BIBLIOGRAFIA

23. Celesia GG, Kaufman D. Pattern ERGs and visual evoked potentials in maculopathies and optic nerve diseases. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985;26(5):726-735.
24. Parisi V. Neural conduction in the visual pathways in ocular hypertension and glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997; 235(3):136-142.
25. Sommer A, Katz J, Quigley HA, et al. Clinically detectable nerve fiber atrophy precedes the onset of glaucomatous field loss. *Arch Ophthalmol* 1991;109(1):77-83.
26. Harwerth RS, Quigley HA. Visual field defects and retinal ganglion cell losses in patients with glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2006;124(6):853-859.
27. Garway-Heath DF, Greenfield DS, Caprioli J. Correlation of visual field sensitivity and retinal nerve fibre layer thickness as measured by scanning laser polarimetry invest. *Ophthalmol Vis Sci* 2003;44:E-Abstract 980.
28. Traquair HM. An Introduction to Clinical Perimetry. London, Henry Kimpton, 1946.
29. Knapp A. Text-Book of Ophthalmology. *Arch Ophthalmol* 1941;25(3):524-525.
30. Drance SM. Editorial: il disco ottico e del campo visivo nel glaucoma. *Can J Ophthalmol* 1974;9(4):389-390.
31. Holmin C. Optic disc evaluation versus the visual field in chronic glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 1982;60(2):275-283.
32. Lewis RA, Hayresh SS, Phelps CD. Disco ottico e le correlazioni del campo visivo in primario ad angolo aperto e glaucoma a bassa tensione. *Am J Ophthalmol* 1983;96(2):148-152.
33. Guthauser U, Flammer J, Niesel P. The relationship between the visual field and the optic nerve head in glaucomas. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1987;225(2):129-132.
34. Funk J, Bornscheuer C, Grehn F. Correlation between the neuroretinal rim area of the optic papilla and the visual field in glaucoma. *Fortschr Ophthalmol* 1988;85(5):452-455.
35. Jonas JB, Gusek GC, Naumann GO. Optic disc morphometry in chronic primary open-angle glaucoma. II. Correlation of the intrapapillary morphometric data to visual field indices. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1997;235(10):627-333.
36. Hyung SM, Kim DM, Youn DH. Optic disc and early glaucomatous visual field loss. *Korean J Ophthalmol*. 1990;4(2):82-91.
37. Nyman K, Tomita G, Raitta C, Kawamura M. Correlation of asymmetry of visual field loss with optic disc topography in normal-tension glaucoma. *Arch Ophthalmol*. 1994 ;112(3):349-353.
38. Weber J, Dannheim F, Dannheim D. The topographical relationship between optic disc and visual field in glaucoma. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1990;68(5):568-574.
39. Wirtschafter JD, Becker WL, Howe JB, Younge BR. Glaucoma visual field analysis by computed profile of nerve fiber function in optic disc sectors. *Ophthalmology* 1982;89(3):255-267.
40. Zeyen TG, Caprioli J. Progression of disc and field damage in early glaucoma. *Arch Ophthalmol* 1993;111(1):62-65.
41. Miglior S, Brigatti L, Lonati C, Rossetti L, Pierrottet C, Orzalesi N. Correlation between the progression of optic disc and visual field changes in glaucoma. *Curr Eye Res* 1996;15(2):145-149.
42. Weinreb RN, Kaufman PL. The glaucoma research community and FDA look to the future: a report from the NEI/FDA CDER Glaucoma Clinical Trial Design and Endpoints Symposium. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50(4):1497-1505.
43. Mansouri K, Leite MT, Medeiros FA, Leung CK, Weinreb RN. Assessment of rates of structural change in glaucoma using imaging technologies. *Eye (Lond)*. 2011;25(3):269-277.
44. Medeiros FA, Alencar LM, Zangwill LM, Bowd C, Sample PA, Weinreb RN. Prediction of functional loss in glaucoma from progressive optic disc damage. *Arch Ophthalmol* 2009;127(10):1250-1256.
45. Leung CK, Choi N, Weinreb RN, et al. Retinal nerve fiber layer imaging with spectral-domain optical coherence tomography: pattern of RNFL defects in glaucoma. *Ophthalmology* 2010;117(12):2337-2344.
46. Inuzuka H, Kawase K, Sawada A, Aoyama Y, Yamamoto T. Macular Retinal Thickness in Glaucoma With Superior or Inferior Visual Hemifield Defects. *J Glaucoma* 2011;Aug 29. [Epub ahead of print].
47. Alencar LM, Zangwill LM, Weinreb RN et al. Agreement for detecting glaucoma progression with the GDx guided progression analysis, automated perimetry, and optic disc photography. *Ophthalmology* 2010;117(3):462-470.
48. Kanamori A, Naka M, Nagai-Kusuhara A, Yamada Y, Nakamura M, Negi A. Regional relationship between retinal nerve fiber layer thickness and corresponding visual field sensitivity in glaucomatous eyes. *Arch Ophthalmol* 2008;126(11):1500-1506.
49. Brandt JD, Beiser JA, Kass MA, Gordon MO. Central corneal thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS). *Ophthalmology* 2001;108(10):1779-1788.
50. Asrani S, Zeimer R, Wilensky J, Gieser D, Vitale S, Lindenmuth K. Large diurnal fluctuations in intraocular pressure are an independent risk factor in patients with glaucoma. *J Glaucoma* 2000;9(2):134-142.
51. Kim J, Dally LG, Ederer F, et al. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS). Distinguishing progression of glaucoma from visual field fluctuations. *Ophthalmology* 2004;111(11):2109-2116.
52. Leske MC, Heijl A, Hyman L, Bengtsson B. Early Manifest Glaucoma

BIBLIOGRAFIA

- Trial: design and baseline data. *Ophthalmology* 1999;106(11):2144-2153.
53. Oliver JE, Hattenhauer MG, Herman D et al. Blindness and glaucoma: a comparison of patients progressing to blindness from glaucoma with patients maintaining vision. *Am J Ophthalmol* 2002;133(6):764-772.
54. Feiner L, Piltz-Seymour JR; Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study. Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study: a summary of results to date. *Curr Opin Ophthalmol* 2003;14(2):106-111.
55. Chauhan BC, Mikelberg FS, Artes PH, Balazsi AG, LeBlanc RP, Lesk MR, Nicolela MT, Trope GE; Canadian Glaucoma Study Group. Canadian Glaucoma Study: 3. Impact of risk factors and intraocular pressure reduction on the rates of visual field change. *Arch Ophthalmol* 2010;128(10):1249-1255.
56. Medeiros FA, Alencar LM, Sample PA, Zangwill LM, Susanna R Jr, Weinreb RN. The relationship between intraocular pressure reduction and rates of progressive visual field loss in eyes with optic disc hemorrhage. *Ophthalmology* 2010;117(11):2061-2066.
57. Ederer F, Gaasterland DA, Dally LG, Kim J, VanVeldhuisen PC, Blackwell B, Prum B, Shafranov G, Allen RC, Beck A; AGIS Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study (AGIS): 13. Comparison of treatment outcomes within race: 10-year results. *Ophthalmology* 2004;111(4):651-664.
58. AGIS (Advanced Glaucoma Intervention Study) Investigators. The Advanced Glaucoma Intervention Study: 8. Risk of cataract formation after trabeculectomy. *Arch Ophthalmol* 2001;119(12):1771-1779
59. Rebolleda G, Munoz-Negrete FG. Phacoemulsification in eyes functioning filtering blebs: a prospective study. *Ophthalmology* 2002;109:2248-2255.
60. Husain R, Liang S, Foster PJ et al. Cataract surgery after trabeculectomy: the effect on trabeculectomy function. *Arch Ophthalmol* 2012;130(2):165-170.
61. Lichter PR, Musch DC, Gillespie BW et al. Interim clinical outcomes in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study comparing initial treatment randomized to medications or surgery. *Ophthalmology* 2001;108(11):1943-1953.
62. Musch DC, Gillespie BW, Lichter P et al. Visual field progression in the collaborative initial glaucoma treatment study: the impact of treatment and other baseline factors. *Ophthalmology* 2009;116(2):200-207.
63. Predictors of Long-term Progression in the Early Manifest Glaucoma Trial. *Ophthalmology* 2007;114:1965-1972.
64. Jampel H, Musch D, Lichter P. Perioperative complications of trabeculectomy in the Collaborative Initial Glaucoma Treatment Study (CIGTS). *Am J Ophthalmol* 2005;140(1):17-22.
65. Sehi M, Grewal DS, Goodkin ML, Greenfield DS. Reversal of retinal ganglion cell dysfunction after surgical reduction of intraocular pressure. *Ophthalmology* 2010;117(12):2329-2336.
66. Gandolfi S, Cimino L, Sangermani C et al. Improvement of spatial contrast sensitivity threshold after surgical reduction of intraocular pressure in unilateral high-tension glaucoma. *IOVS* 2005;46(1):197-201.
67. Fogagnolo P, McNaught A, Centofanti M, Rossetti L, Orzalesi N. The effects of intraocular pressure reduction on perimetric variability in glaucomatous eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(10):4557-4563.
68. Spaeth GL, Azuara-Blanco A, Araujo SV et al. Reversal of optic disc cupping after glaucoma surgery analyzed with a scanning laser tomography. *Ophthalmology* 1999;106(5):1013-1018.
69. Pederson JE, Smith SG. Surgical management of encapsulated filtering blebs. *Ophthalmology* 1985;92(7):955-958.
70. King AJ, Rotchford AP, Alwitry A, Moodie J. Frequency of bleb manipulations after trabeculectomy surgery. *Br J Ophthalmol* 2007;91(7):873-877.
71. Pieragostino D, Bucci S, D'Aguanno S et al. Differential protein expression in tears of patients with primary open angle and pseudoexfoliative glaucoma. *Mol BioSyst* 2012;8:1017-1028.
72. Francis BA, Singh K, Lin SC, et al. Novel glaucoma procedures: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology* 2011;118(7):1466-1480.
73. Mastropasqua L, Agnifili L, Ciancaglini M et al. In vivo analysis of conjunctiva in gold micro shunt implantation for glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2010;94(12):1592-1596.
74. Agnifili L, Costagliola C, Figus M et. Histological findings of failed gold micro shunts in primary open-angle glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012;250(1):143-149.
75. Ciancaglini M, Carpineto P, Agnifili L, Nubile M, Fasanella V, Mastropasqua L. Conjunctival modifications in ocular hypertension and primary open angle glaucoma: an in vivo confocal microscopy study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(7):3042-3048.
76. Jiang F, Yang X, Dai N et al. An in vitro study of femtosecond laser photodisruption in rabbit sclera. *Front Optoelectron China* 2008;1(1-2):162-167.
77. 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(10):1860-1867.
78. Berisha F, Fekete GT, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(5):2285-2289.
79. Yücel YH, Zhang Q, Gupta N, Kaufman PL, Weinreb RN. Loss of neurons in magnocellular and parvocellular layers of the lateral geniculate nucleus in glaucoma. *Arch Ophthalmol* 2000;118(3):378-384.

BIBLIOGRAFIA

80. Yücel YH, Zhang Q, Weinreb RN, Kaufman PL, Gupta N. Atrophy of relay neurons in magno- and parvocellular layers in the lateral geniculate nucleus in experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001;42(13):3216-3222.
81. 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;41(6):1370-1379.
82. Gupta N, Ang LC, Noël de Tilly L, Bidaisee L, Yücel YH. Human glaucoma and neural degeneration in intracranial optic nerve, lateral geniculate nucleus, and visual cortex. *Br J Ophthalmol* 2006;90(6):674-678.
83. Gupta N, Ly T, Zhang Q, Kaufman PL, Weinreb RN, Yücel YH. Chronic ocular hypertension induces dendrite pathology in the lateral geniculate nucleus of the brain. *Exp Eye Res* 2007;84(1):176-184.
84. Wostyn P, Audenaert K, De Deyn PP. Alzheimer's disease: cerebral glaucoma? *Med Hypotheses* 2010;74(6):973-977.
85. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(2):CD000269. Review.
86. Holguin S, Huang Y, Liu J, Wurtman R. Chronic administration of DHA and UMP improves the impaired memory of environmentally impoverished rats. *Behav Brain Res* 2008;191(1):11-16.
87. Darios F, Davletov B. Omega-3 and omega-6 fatty acids stimulate cell membrane expansion by acting on syntaxin 3. *Nature* 2006;440(7085):813-817.
88. Pooler AM, Guez DH, Benedictus R, Wurtman RJ. Uridine enhances neurite outgrowth in nerve growth factor-differentiated PC12 [corrected]. *Neuroscience* 2005;134(1):207-214.
89. García-Cobos R, Frank-García A, Gutiérrez-Fernández M, Díez-Tejedor E. Citicoline, use in cognitive decline: vascular and degenerative. *J Neurol Sci* 2010;299(1-2):188-192.
90. Alvarez-Sabín J, Román GC. Citicoline in vascular cognitive impairment and vascular dementia after stroke. *Stroke* 2011;42(1 Suppl):S40-S43.
91. Dávalos A, Secades J. Citicoline preclinical and clinical update 2009-2010. *Stroke* 2011;42(1 Suppl):S36-39.
92. Secades JJ. Citicoline: pharmacological and clinical review, 2010 update. *Rev Neurol* 2011;52(Suppl 2):S1-S62.
93. Agnoli A, Ruggieri S, Denaro A, Bruno G. New strategies in the management of Parkinson's disease: a biological approach using a phospholipid precursor (CDP-choline). *Neuropsychobiology* 1982;8(6):289-296.
94. Jaffe MJ, Bruno G, Campbell G, Lavine RA, Karson CN, Weinberger DR. Ganzfeld electroretinographic findings in parkinsonism: untreated patients and the effect of levodopa intravenous infusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50(7):847-852.
95. Parisi V, Manni G, Colacino G, Bucci MG. Cytidine-5'-diphosphocholine (citicoline) improves retinal and cortical responses in patients with glaucoma. *Ophthalmology* 1999;106(6):1126-1134.
96. Wilson MR, Kosoko O, Cowan CL Jr et al. Progression of visual field loss in untreated glaucoma patients and glaucoma suspects in St. Lucia, West Indies. *Am J Ophthalmol* 2002;134(3):399-405.
97. Comparison of glaucomatous progression between untreated patients with normal-tension glaucoma and patients with therapeutically reduced intraocular pressures. Collaborative Normal-Tension Glaucoma Study Group. *Am J Ophthalmol* 1998;126(4):487-497.
98. Heijl A, Leske MC, Bengtsson B, Hyman L, Bengtsson B, Hussein M. Reduction of intraocular pressure and glaucoma progression: results from the Early Manifest Glaucoma Trial. *Arch Ophthalmol* 2002;120(10):1268-1279.
99. Rejdak R, Toczolowski J, Kurkowski J. Oral citicoline treatment improves visual pathway function in glaucoma. *Med Sci Mont* 2003;9:124-128.
100. Parisi V. Electrophysiological assessment of glaucomatous visual dysfunction during treatment with cytidine-5-diphosphocholine (citicoline): a study of 8 years of follow-up. *Doc Ophthalmol* 2005;110:91-102.
101. Morreale Bubella. Neuroprotezione del paziente con glaucoma cronico ad angolo aperto: ruolo della citicolina in soluzione orale. *Ottica fisiopatologica* 2011;3:1-7.
102. Roda A et al. Routes of administration and serum levels of [methyl - 14C] - cytidine diphosphocoline. *Current Therapeutic Research* 1983;34(5):917-1065.
103. L. Ottobelli, L.M. Rossetti et al. *Ophthalmologica* 2013. in press.
104. Pecori-Giraldi J, Virno M, Covelli GP, Grecchi G, De Gregorio F. Therapeutic value of citicolina in the treatment of glaucoma. *Int Ophthalmol* 1989;13:109-115.
105. Lambiasi A, Aloe L, Centofanti M et al. Experimental and clinical evidence of neuroprotection by nerve growth factor eye drops: implications for glaucoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 Aug 3. [Epub ahead of print].
106. Oshitari T, Fujimoto N, Adachi-Usami E. Citicoline has a protective effect on damaged retinal ganglion cells in mouse culture retina. *Neuroreport* 2002;13(16):2109-2111.

Congress Reports

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

Anno XVIII - n. 1/2013 - gennaio-febbraio
Reg. del Trib. di Roma n. 544 dell'8/11/1996
Poste Italiane S.p.A - Spedizione in A.P. 70% - Roma
Periodicità bimestrale

©2013 MEDIPRINT S.r.l. a socio unico - Cod. 7/13
Direttore Editoriale: Antonio Guastella
Via Cossignano, 26-28 - 00138 Roma
tel. 06.8845351-2 - fax 06.8845354
mediprint@mediprint.it • www.mediprint.it

Tutti i diritti sono riservati.
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Condizioni di abbonamento Anno 2013: € 48,00
Gli abbonamenti non disdetti entro il 31 dicembre di ogni anno
si intendono tacitamente rinnovati per l'anno successivo.
I versamenti possono essere effettuati sul c/c postale intestato a:
Mediprint S.r.l. a socio unico - Via Cossignano, 26-28 - 00138 Roma - N. 85983005.

Stampa: CSC Grafica Srl
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (RM)

Finito di stampare nel mese di febbraio 2013

Neukron Ofta®

Citicolina in Soluzione Orale



Soluzione Orale

98% BIODISPONIBILITÀ^{1,2}

Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2006 Sep; 28 Suppl. B: 1-56.

Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update.

Secades JJ, Lorenzo JL.

Medical Department, Grupo Ferrer S.A., Barcelona, Spain.

... Assorbimento per via orale completo...

***... Stessa biodisponibilità
di una somministrazione endovena...***

In priorità nei Glaucomatosi con:

- **Campi visivi compromessi**
- **Elevata velocità di progressione**

*1 flaconcino/die a cicli di 4 mesi
2 mesi di wash-out*


omikron

**PAZIENTI CON CAMPI VISIVI COMPROMESSI
O CON ELEVATA VELOCITÀ
DI PROGRESSIONE DEL DANNO**

Neukron Ofta®

(Citicolina in soluzione orale ad elevata biodisponibilità)

**Neukron Ofta®
mese**

TUTTI GLI ALTRI GLAUCOMATOSI

Omk1

(Citicolina in collirio)

