

INTRODUZIONE

DEGENERAZIONE MACULARE LEGATA ALL'ETÀ

La *degenerazione maculare legata all'età - DMLE (Age - related Macular Degeneration, AMD)* è la prima causa di cecità legale nei paesi industrializzati dopo i 60 anni di età¹⁻³.

L'incidenza aumenta con l'età raggiungendo il 30% dopo i 75 anni. Queste stime sono destinate ad aumentare con l'allungamento dell'età media e delle aspettative di vita.

In accordo con le ultime stime delle Nazioni Unite, il numero di persone affette da tale patologia si triplicherà nel tempo, passando da 10 milioni nel 2000 a 22 milioni nel 2050⁴.

Come conseguenza del progressivo innalzamento dell'età media della popolazione, la percentuale dei pazienti aumenterà notevolmente con un importante impatto sulla qualità della vita. In Europa si prevede che 28 milioni di persone saranno colpite dalla malattia entro il 2025⁵.

La DMLE è una malattia degenerativa della macula caratterizzata in stadio precoce, secondo la Classificazione Internazionale¹, dalla presenza di almeno una delle seguenti alterazioni:

- Drüsen: soft drüsen di diametro > 63 µm
- Aumentata o diminuita pigmentazione dell'epitelio pigmentato retinico (EPR)
- Deficit moderato della visione centrale

Gli stadi più tardivi sono caratterizzati, invece, da:

- Degenerazione maculare atrofica
- Atrofia geografica dell'epitelio pigmentato retinico
- Maculopatia neovascolare (membrane neovascolari sottoretiniche)
- Deficit più severo della visione centrale

La *DMLE* è stata classificata in due forme:

- una forma *non neovascolare (secca o atrofica)* caratterizzata da un andamento cronico e lentamente progressivo;
- una forma *neovascolare (umida o essudativa)* più rapida ed aggressiva ed altamente invalidante¹.

La forma *atrofica* si presenta clinicamente con alterazioni a carico del complesso epitelio pigmentato retinico (EPR) – membrana di Bruch – coriocapillare, le quali conducono ad una varietà di quadri clinici caratterizzati da drüsen ed anomalie pigmentarie, iperpigmentazione focale, degenerazione dell'EPR ed atrofia geografica; quest'ultima rappresenta la più severa manifestazione della DMLE atrofica.

La forma *neovascolare* è caratterizzata dalla formazione di neovasi sottoretinici: clinicamente si presenta con una lesione sottoretinica grigiastra, spesso circondata da un

alone pigmentato, ai margini possono essere presenti essudati duri ed emorragie sottoretiniche. (Fig.1)

La forma neovascolare è meno comune di quella non neovascolare, con tassi di prevalenza del 6% (pari a circa 7,3 milioni di persone) per la prima, e del 1% (1,2 milioni di persone) per la seconda, tra la popolazione statunitense (Bressler, AAO 2006).

Una conoscenza della relazione anatomica fra la coriocalpillare, la membrana di Bruch, l'epitelio pigmentato retinico e la retina neurosensoriale, è necessaria per comprendere le caratteristiche cliniche e istopatologiche della degenerazione maculare legata all'età.

La retina neurosensoriale giace anteriormente all'EPR e dipende da esso per la nutrizione, il supporto, il riciclaggio e l'eliminazione delle scorie.

La membrana di Bruch è una struttura a cinque strati, interposta tra la coroide e l'EPR. Lo strato più interno è la membrana basale dell'EPR, quello più esterno è la membrana basale dell'endotelio coriocalpillare. Lo strato intermedio è costituito da ammassi discontinui di elastina, disposti a sandwich, tra due strati lassi di collagene, composti da tipiche fibrille in un assetto casuale.

Posteriormente alla membrana di Bruch, si trova la coroide.

La coriocalpillare rappresenta lo strato più interno di questa struttura vascolare.

La lesione fondamentale della DMLE è rappresentata da *drüsen* (termine derivato dalla parola tedesca, che significa *noduli*), accumuli di prodotti non digeriti delle cellule dell'epitelio pigmentato, al di sotto della membrana di Bruch.

Oftalmoscopicamente si distinguono:

- *Drüsen piccole o hard drüsen*: di diametro inferiore a $63 \mu\text{m}^1$, appaiono come depositi focali di materiale ialino, ben definiti, rotondi, di colore giallo chiaro.

È bene precisare che la sola presenza di hard drüsen, non è sufficiente per diagnosticare una forma iniziale di DMLE, in quanto questi depositi sono ubiquitari; inoltre, è stato dimostrato, che le hard drüsen non sono associate ad un aumento del rischio di sviluppare una neovascolarizzazione coroideale, come al contrario lo sono le soft⁶.

- *Drüsen grandi o soft drüsen*: sono di diametro superiore a $63 \mu\text{m}^1$, hanno bordi mal definiti, variano notevolmente nelle dimensioni e nella morfologia, hanno la tendenza a raggrupparsi e a fondersi tra loro, caratterizzandosi appunto per la loro confluenza.

Le *soft drüsen*, inoltre, pur essendo caratterizzate dallo stesso materiale PAS positivo, si differenziano dalle *hard*, per le alterazioni ultrastrutturali e istopatologiche che determinano a livello del complesso EPR – membrana di Bruch, come ispessimenti e distacchi focali di quest'ultima⁷.

La presenza unicamente di *soft drüsen* è sufficiente per fare diagnosi di DMLE, determinando un maggior rischio di sviluppo di alterazioni dell'EPR, di atrofia geografica e di neovascolarizzazione coroideale^{8,9}.

L'incidenza e la prevalenza nella popolazione di *soft drüsen* sono correlate con l'età⁸.

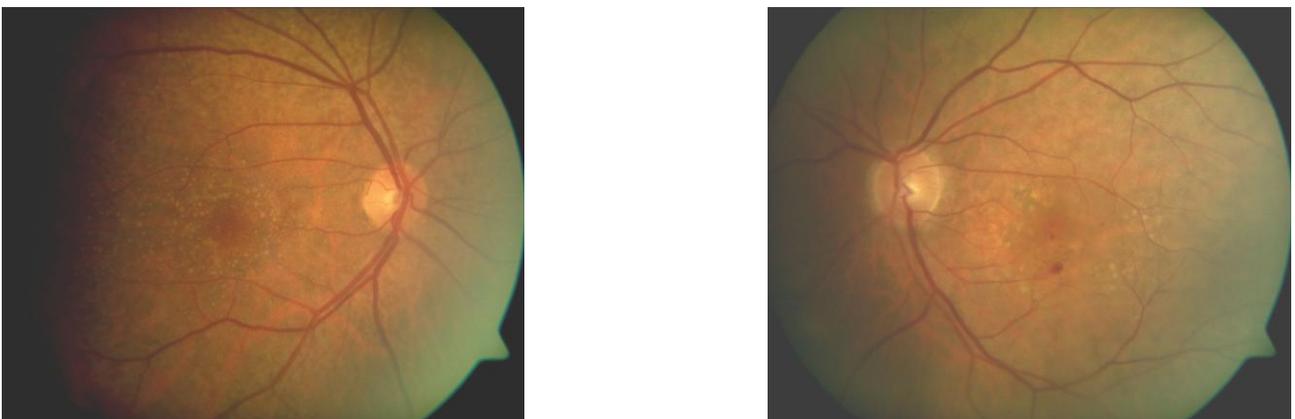


Fig.1: Aspetto oftalmoscopico di DMLE in forma atrofica a sinistra e in forma neovascolare a destra

L'atrofia non geografica o degenerazione dell'epitelio pigmentato retinico è caratterizzata da chiazze di pigmento e da ipopigmentazione punteggiata con assottigliamento della sovrastante retina neurosensoriale. Queste alterazioni potrebbero precedere l'atrofia geografica, costituendone una fase precoce.

L'iperpigmentazione focale dell'epitelio pigmentato retinico è definita come un accumulo di pigmento, clinicamente evidente a livello della superficie esterna della retina o dello spazio subretinico, per migrazione intraretinica e sottoretinica, al di sopra di un ispessimento diffuso della membrana interna della Bruch.

L'iperpigmentazione retinica aumenta con l'età, ed aumenta in occhi ove siano già presenti drusen soft. Inoltre, un aumento del pigmento retinico determina un maggior rischio di progressione verso la fase neovascolare della patologia.

L'atrofia geografica dell'epitelio pigmentato retinico, chiamata anche atrofia areolare, rappresenta una forma avanzata di DMLE non neovascolare. È caratterizzata da una o più aree distinte di EPR assente o assottigliato.

La retina neurosensoriale e la coriocapillare risultano anch'esse assottigliate, favorendo la visualizzazione dei vasi coroideali di grosso calibro sottostanti.

Le lesioni atrofiche devono avere una dimensione superiore a 175 µm per essere classificate come tali.

Patogenesi

Un gruppo di proteine, noto come fattori del complemento, costituisce parte del sistema immunitario innato, il quale rappresenta la prima linea di difesa contro gli agenti patogeni. Questi fattori interagiscono in una sequenza di stimolazione ed inibizione con la cascata del complemento. Le proteine del complemento sono coinvolte in alcuni processi patogenetici e sono state inoltre trovate accumulate nelle drusen di pazienti affetti da

DMLE¹⁰. Varianti in sequenze di DNA in siti particolari, o polimorfismi in geni che codificano per i fattori del complemento, sono stati associati con lo sviluppo di DMLE, suggerendo che l'infiammazione gioca un ruolo chiave in questa malattia.

Un polimorfismo nel fattore H del complemento (CFH), localizzato sul cromosoma 1q32, determina un significativo rischio di sviluppo di DMLE¹¹⁻¹³.

Il fattore H del complemento è un inibitore della cascata del complemento, ha un'attività antinfiammatoria. Il polimorfismo di un singolo nucleotide nel gene CFH produce un cambio di amminoacido da tirosina ad istidina in posizione 402 (Y402H). Le sequele funzionali di tale mutazione sono state descritte da Weismann et al.¹⁴, il quale ha dimostrato come il CFH sia direttamente coinvolto nel controllo dell'infiammazione associata alla DMLE.

La cascata infiammatoria che fa seguito al danno ossidativo, inizia a livello delle membrane cellulari con la produzione di un prodotto di decomposizione della perossidazione lipidica, la malondialdeide (MDA) modificata¹⁵.

Il peptide CFH rappresenta la principale binding-protein della MDA modificata, ed il sito SCR7, ove è presente la mutazione Y402H, è il locus dove avviene il legame. Weismann ha dimostrato che la proteina mutata ha un'affinità notevolmente minore di legarsi alla MDA modificata, non riuscendo in tal modo a bloccare la cascata infiammatoria.

Katta et al.¹⁶ hanno dimostrato che l'incremento del rischio di sviluppare DMLE varia se la mutazione è presente in singola copia (OR 2.4-4.6) o in entrambe le varianti alleliche (OR 3.3-7.4).

Esistono inoltre altri polimorfismi (SNPs – several single nucleotide polymorphisms) localizzati sul dominio funzionale del fattore H del complemento, i quali concorrono anch'essi allo sviluppo di DMLE¹⁶.

La malondialdeide modificata è stata trovata come protagonista in altre condizioni patologiche: arteriosclerosi ed altre patologie cronico-degenerative.

Un altro gene risulta implicato nella suscettibilità per la DMLE: ARMS2¹⁷⁻²⁰. Il gene ARMS2/HTRA1 codifica per una proteina mitocondriale (serina proteasi)¹⁶, che pare giochi un ruolo chiave nell'omeostasi mitocondriale per la modulazione dello stress ossidativo e l'apoptosi. Il polimorfismo delezione – inserzione (del443ins54) in ARMS2 è strettamente associato alla DMLE.

La patogenesi ischemica

L'ischemia è causata da un lato, dal disequilibrio tra la perfusione tissutale e la domanda di sangue ossigenato, dall'altro, da una ridotta disponibilità di nutrienti e da una inadeguata rimozione di metaboliti. Feigl et al.²¹ proposero che la riduzione del flusso ematico a livello oculare rappresentava la principale causa dei deficit funzionali retinici in corso di DMLE in stadio precoce. Il ridotto apporto ematico causava di conseguenza uno squilibrio nella produzione dei fattori di crescita vascolari, come ad esempio il fattore di crescita vascolare endoteliale (VEGF). La produzione di quest'ultimo, infatti, risulterà ridotta da parte dell'epitelio pigmentato retinico.

I fattori di crescita endoteliali hanno un importante ruolo nel processo di angiogenesi, linfogenesi ed hanno inoltre funzioni neurotrofiche e proinfiammatorie. La riduzione di concentrazione di VEGF induce atrofia coroideale²²⁻²⁵ che potrebbe causare un'ulteriore diminuzione della perfusione ematica a livello retinico. La ridotta perfusione potrebbe inoltre causare un'alterazione delle funzionalità dell'EPR di degradare le membrane dei dischi dei fotorecettori, con conseguente deposizione di materiale extracellulare anomalo e detriti, ed una riduzione delle capacità antiossidanti. Tutto questo contribuirebbe ad una notevole ed abnorme risposta infiammatoria da parte dell'organismo.

Anche la vitamina D, per le sue proprietà antiangiogeniche, gioca un ruolo nella patogenesi della DMLE. Al contrario di quanto dimostrato in passato, pare che l'esposizione alle radiazioni ultraviolette, contribuendo al metabolismo della vitamina D, costituirebbero un fattore protettivo per le forme neovascolari di DMLE, indipendentemente da altri fattori quali il fumo di sigaretta e la predisposizione genetica.²⁶

Fattori protettivi e fattori di rischio

Dati epidemiologici^{27,28} indicano che molti fattori possono aumentare o ridurre il rischio di degenerazione - disfunzione a carico dei fotorecettori in corso di DMLE.

Molti fattori di rischio sembrano essere di tipo ossidativo²⁹, mentre quelli protettivi sono conosciuti come agenti antiossidanti³⁰⁻³⁶.

Sono stati identificati come fattori di rischio della DMLE:

- età
- sesso (le donne sono maggiormente predisposte)
- iride blu
- predisposizione genetica (i figli di genitori affetti da DMLE hanno in media il 46% di rischio in più di sviluppare la malattia)
- ipertensione e disturbi cardiovascolari
- fumo di sigaretta (i fumatori hanno il 21% di rischio in più rispetto ai non fumatori di sviluppare la DMLE)
- carenza di antiossidanti nella dieta
- esposizione prolungata ai raggi ultravioletti

Al contrario vari studi^{34,36} indicano che la supplementazione dietetica di carotenoidi, come luteina e zeaxantina (costituenti del pigmento maculare), e di antiossidanti riduce il rischio della DMLE.

Gli antiossidanti a livello retinico hanno un ruolo chiave nel bloccare le specie reattive dell'ossigeno derivate dall'esposizione alla luce.^{37,38}

È già stato dimostrato³⁹⁻⁴¹ che incrementando i livelli di antiossidanti è possibile aumentare il livello di protezione dal danno funzionale a carico dei fotorecettori retinici.

Recenti studi clinici³⁹⁻⁴¹ con l'ausilio di metodiche psicofisiche ed elettrofunzionali (elettroretinogramma focale e multifocale) hanno dimostrato che la supplementazione di antiossidanti nella dieta (Vitamina A, E, C, β carotene), associati a zinco, rame, coenzima Q10, ginkgo biloba, pigmenti maculari (luteina e zeaxantina), acidi grassi ω 3, può influenzare la funzione maculare mediata dai coni nelle fasi precoci della malattia.

Più importante, perché in più larga scala e con un follow-up a 5 anni, lo Studio AREDS (Age Related Eye Disease Study) ha dimostrato che gli antiossidanti multivitaminici assunti per os, prevengono lo sviluppo delle fasi più avanzate della DMLE in pazienti ad alto rischio (già affetti da DMLE nell'occhio controlaterale).⁸

Recenti evidenze sperimentali⁴²⁻⁴⁴ indicano che lo zafferano, una spezia contenente i carotenoidi antiossidanti, crocina e crocetina, può avere un ruolo neuroprotettivo contro il danno ossidativo. Questo è stato dimostrato sia dal punto di vista morfologico, che funzionale, in un modello animale a cui era stato indotta degenerazione fotorecettoriale luce mediata.⁴²

Sintomatologia

I sintomi clinici all'esordio sono estremamente vari a seconda della forma di DMLE (atrofica o neovascolare). Variano da visione sfuocata o metamorfopsia, a scotoma centrale

o paracentrale, fino ad una improvvisa e aspecifica riduzione della visione centrale nei casi di forme neovascolari. Altri comuni disturbi sono la diminuzione della velocità di lettura, specialmente con luce debole, la diminuzione della sensibilità al contrasto, la difficoltà nell'adattamento al buio".⁴⁵⁻⁴⁷

In caso di degenerazione maculare atrofica, l'esordio può essere caratterizzato anche da assenza di sintomatologia, pertanto la diagnosi in questi casi rappresenta un reperto occasionale in corso di un comune esame oftalmoscopico di routine.

Diagnosi clinica

La diagnosi di DMLE comprende in prima istanza:

- L'esame anamnestico
- L'esame dell'acuità visiva
- Il test di Amsler
- L'esame oftalmoscopico

L'esame anamnestico risulta fondamentale per comprendere la tempistica dell'insorgenza dei sintomi. In tutti i pazienti con una storia di degenerazione maculare atrofica o di neovascolarizzazione all'occhio controlaterale, in caso di presentazione dei suddetti sintomi, è doveroso indagare l'insorgenza di una eventuale neovascolarizzazione sottoretinica.

Sebbene l'esame dell'acuità visiva per lontano rappresenti il primo step obiettivo per lo studio della funzione maculare, molti studi⁴⁸⁻⁵⁰ hanno dimostrato che non è la migliore misura predittiva di progressione della DMLE.

L'acuità visiva è mediata al centro della fovea da circuiti intraretinici che originano da singoli coni, e che convogliano verso la corteccia, attraverso circuiti non convergenti attraverso le cellule ganglionari *midget*.⁵¹

Altre misure della funzione visiva, come la sensibilità al contrasto e la sensibilità alla luce blu, dipendono da funzioni integrate di coni non foveali⁵¹⁻⁵³ che trasmettono ad altri tipi di cellule ganglionari, *parasol e bistratificate* rispettivamente; questi metodi di misura risultano più sensibili ai cambiamenti maculari e risultano migliori nella predizione della progressione del danno.⁵⁴⁻⁶²

Le migliori tavole ottotipiche per la valutazione dell'acuità visiva sono le tavole ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) che risultano dalla elaborazione e validazione delle tavole di Bailey-Lovie, che utilizzano le lettere di Sloane. Queste tavole ottotipiche hanno un identico numero e complessità di lettere per ogni riga e seguono una progressione logaritmica, consentendo una quantificazione di tipo lineare (utilizzando il logMAR, logaritmo del minimo angolo di risoluzione).

La quantificazione dell'acuità visiva per vicino costituisce un buon complemento alla determinazione di quella per lontano.

In corso di DMLE si utilizza a completamento dell'esame clinico, la griglia di Amsler, utile per identificare precocemente metamorfopsie, conseguenti ad alterazioni del profilo maculare.

All'esame oftalmoscopico si possono riscontrare le alterazioni precedentemente descritte, associate o meno alla presenza di fluido sottoretinico, sollevamento dell'EPR, emorragie sottoretiniche ed edema retinico cistico.

Diagnosi strumentale

OCT:

La tomografia a coerenza ottica (Optical Coherence Tomography, OCT) permette di studiare le alterazioni ultrastrutturali retiniche delle fasi precoci della degenerazione maculare legata all'età. Le immagini ad alta risoluzione ottenute con l'OCT spectral

permettono di visualizzare e misurare in vivo lo spessore della retina e dei singoli strati retinici. L'OCT documenta, inoltre, la presenza di sollevamenti del neuroepitelio, dell'epitelio pigmentato retinico e la presenza di edema intraretinico⁶³.

Le neovascolarizzazioni coroideali (NVC) appaiono come una placca iperriflettente con conseguente ispessimento e disgregazione del complesso epitelio pigmentato-coriocapillare, edema intraretinico e sollevamento del neuroepitelio.

I segni del progredire della patologia sono rappresentati dall'aumento dello spessore della retina maculare^{64,65} e dalla scomparsa della fisiologica depressione foveale a causa della presenza di edema intraretinico e sottoretinico.

L'accumulo di fluido intraretinico si presenta all'OCT sottoforma di aree di iporeflettività, che in regione foveale possono apparire come delle formazioni pseudocistiche otticamente vuote (edema maculare cistoide).

Il distacco del neuroepitelio è caratterizzato dalla presenza di una falda otticamente vuota localizzata tra EPR e neuroepitelio, mentre il distacco dell'epitelio pigmentato (PED) sieroso appare come una bolla cupoliforme iporiflettente che si staglia al di sotto dell'EPR. All'OCT è inoltre ben evidenziabile la membrana di Bruch ed eventuali rotture della stessa.

L'OCT è uno strumento diagnostico utile per completare la diagnosi di DMLE, sia nella forma iniziale che avanzata, ma non sufficiente ad ottenere una definizione completa della malattia; pertanto va inteso come un esame indispensabile e complementare all'angiografia nella diagnosi e nel follow-up.

Risulta utile nella definizione della tempistica del trattamento e del ritrattamento della forma neovascolare.

È bene però fare attenzione ai dati ottenuti con strumentazioni differenti, non comparabili tra loro.

Autofluorescenza

L'autofluorescenza è l'esame attualmente disponibile per la valutazione non invasiva, in vivo, dell'attività metabolica dell'epitelio pigmentato retinico.

In letteratura sono presenti numerosi studi per la forma atrofica⁶⁶, ma scarsi dati per la forma neovascolare⁶⁷.

Esame fluorangiografico

L'esame fluorangiografico, insieme all'OCT, rappresenta uno step importante ed imprescindibile per la diagnosi di degenerazione maculare di tipo atrofico. Nella pratica clinica è consigliabile effettuarlo almeno una volta l'anno.

In caso di sospetto di neovascolarizzazione sottoretinica, va praticata la fluorangiografia associata o meno alla angiografia al verde di indocianina; queste metodiche consentono di individuare la neovascolarizzazione sottoretinica, stabilirne la sede, le dimensioni e valutarne il tipo.

Sulla base dell'esame fluorangiografico esistono due modelli di NVC riportati dall'MPS (Macular Photocoagulation Study Group)⁶⁸: la *forma classica* e la *forma occulta*.

NVC classica: all'esame fluorangiografico appare come un'area di netta iperfluorescenza chiara, ben demarcata; si evidenzia nella fase precoce dell'angiogramma con leakage progressivo del colorante nello spazio retinico sottosensoriale e pooling nel sovrastante spazio retinico nelle fasi tardive dell'angiogramma. (Fig.2)

NVC occulta: non è visibile alla fluorangiografia, ma lo è utilizzando il verde di indocianina. Appare come un'area iperfluorescente non così chiara e dai margini definiti come la forma classica; si associa spesso ad un distacco dell'epitelio pigmentato fibrovascolare, cioè un sollevamento irregolare dell'EPR che mostra un'iperfluorescenza punteggiata o non omogenea entro 1-2 minuti dopo l'iniezione di fluoresceina, staining

persistente o leakage. Talvolta è possibile visualizzare i vasi di pertinenza della lesione nelle fasi precoci dell'angiogramma. (Fig.3)



Fig. 2: Aspetto fluorangiografico di DMLE complicata da neovascolarizzazione tipo classica

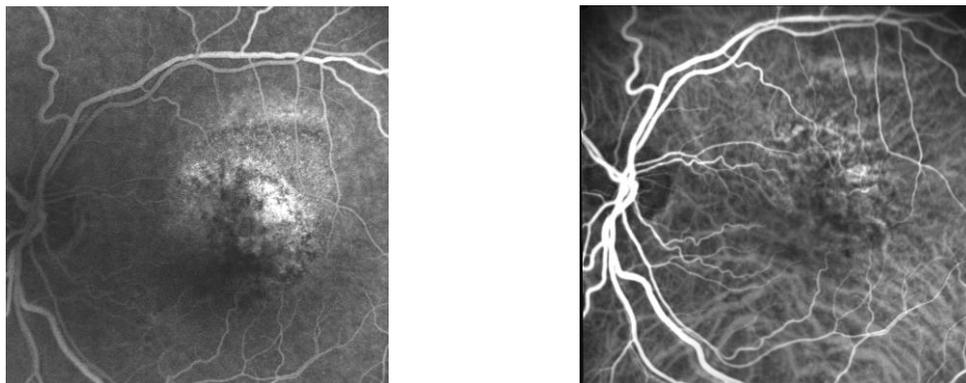


Fig. 3: Aspetto fluorangiografico e all'ICG di DMLE complicata da neovascolarizzazione tipo occulta

Ai quadri angiografici di neovascolarizzazione coroideale si possono associare altre entità patologiche collegate ai cambiamenti dell'ultrastruttura del complesso epitelio pigmentato – coriocapillare. Un blocco della fluorescenza può essere causato, ad esempio, da uno stravasamento ematico contiguo alla NVC, da iperpigmentazione o da tessuto fibrotico in formazione. Un'iperfluorescenza uniforme, al contrario, indica un distacco sieroso dell'epitelio pigmentato retinico con accumulo di fluido loculato in uno spazio ben

compartimentato. Talvolta si possono riscontrare rotture spontanee dell'EPR che determinano un calo brusco dell'acuità visiva.

Quando alla neovascolarizzazione si associa tessuto fibroso per il 25%, secondo l'MPS, ci troviamo di fronte ad una *cicatrice disciforme* (circolare), in presenza o meno di pigmento.

Con l'avvento dell'angiografia al verde di indocianina (ICG) la diagnostica per la degenerazione maculare ha subito notevoli cambiamenti. I vantaggi risiedono tutti nel tipo di colorante usato per tale metodica e nella strumentazione: il verde di indocianina legandosi alle proteine plasmatiche per il 99%, non diffonde dalla coriocapillare, e consente una visualizzazione più dettagliata dei vasi coroideali; anche se tale colorante ha tuttavia uno svantaggio, una bassa fluorescenza, che corrisponde solo al 4% della fluoresceina sodica.

La suddivisione e la classificazione delle forme di NVC è importante poiché hanno prognosi e follow-up diversi (come ad esempio la RAP, proliferazione angiomatosa retinica). (Fig.4)

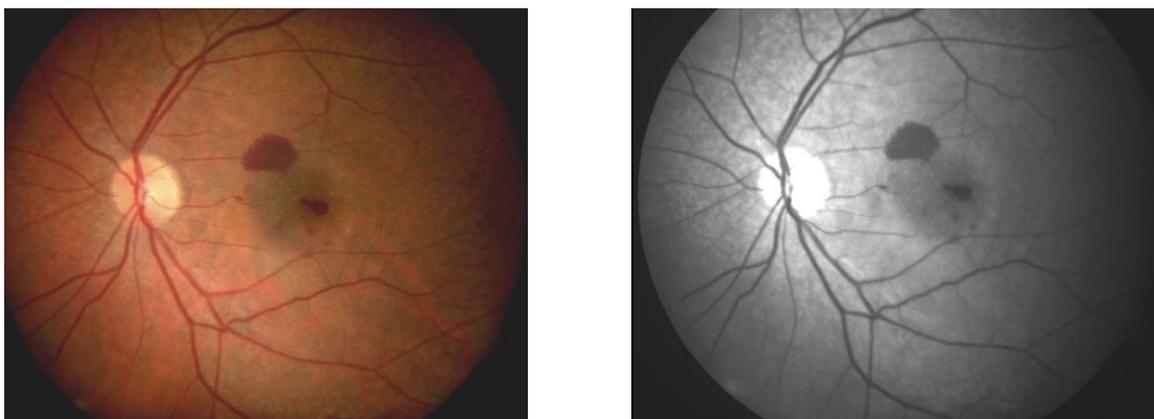


Fig.4: Aspetto oftalmoscopico a sinistra e fotografia aneritra a destra di RAP stadio II

Indagini psicofisiche ed elettrofisiologiche

Sebbene sia ampiamente accettato che la malattia interessa primariamente la coriocapillare, la membrana di Bruch e l'epitelio pigmentato retinico, le alterazioni maculari esitano nella morte dei fotorecettori.

I cambiamenti a carico dell'epitelio pigmentato retinico e dei fotorecettori sono pertanto gli eventi più precoci della degenerazione maculare legata all'età⁶⁹⁻⁷⁰. Queste alterazioni possono significativamente condizionare la visione.

Esiste infatti evidenza che lievi riduzioni dell'acuità visiva, coinvolgendo una varietà di funzioni mediate da sottopopolazioni di fotorecettori o da neuroni postrecettoriali, possono essere rilevate con metodiche psicofisiche ed elettrofisiologiche⁷¹⁻⁷³.

L'evidenza che la disfunzione dei coni sia una misura attendibile e predittiva della severità della patologia è stato ampiamente riportato⁷⁴.

I test per la visione dei colori^{49,57}, le tecniche per misurare la sensibilità dei coni^{54,59}, il test per la sensibilità al contrasto^{75,76}, le risposte elettroretinografiche multifocali^{77,78} suggeriscono con un'elevata attendibilità le manifestazioni patologiche della popolazione fotorecettoriale dei coni in corso di degenerazione maculare in stadio precoce.

Nonostante ciò, l'analisi topografica di occhi di donatori con DMLE indica che i bastoncelli in regione parafoveale mostrano segni di degenerazione più precoci nella DMLE non essudativa in stadio precoce, mentre il mosaico foveale dei coni appare essere meglio preservato.⁷⁹⁻⁸¹

Shelley et al.⁶² hanno dimostrato che, in occhi di donatori con DMLE, perifericamente alle lesioni retiniche, la popolazione di fotorecettori che sopravvivono tende ad essere quella dei coni rispetto ai bastoncelli. Questo confermerebbe che la morte dei bastoncelli precede quella dei coni.

In pazienti con DMLE in stadio precoce, i difetti funzionali dei bastoncelli correlati con evidenze istologiche^{81,82} determinano un incremento costante del tempo di adattamento al buio⁸³ ed una riduzione della sensibilità in visione scotopica.⁸⁴

Decorso

Il rischio di conseguenti perdite di visus in pazienti che inizialmente si presentano con drusen e anomalie dell'EPR, dipende dalle precise condizioni del fondo e dallo stato dell'occhio controlaterale. In occhi di pazienti al di sopra dei 65 anni che hanno drusen bilaterali, ma inizialmente non un significativo calo del visus, il rischio di una nuova lesione atrofica o lesioni neovascolari che comportano una diminuzione del visus, è del 9% a un anno, del 16% a 2 anni, del 24% a 3 anni⁸⁵.

Drusen confluenti, iperpigmentazione focale dell'EPR e aree extrafoveali di atrofia corioretinica sono tre caratteristiche cliniche che aumentano il rischio di riscontrare nel tempo una considerevole diminuzione della capacità visiva.

Soggetti ai quali è stata già diagnosticata una degenerazione maculare legata all'età di tipo neovascolare in un occhio, hanno un rischio, per lo sviluppo nell'occhio controlaterale, stimato attorno al 7-10% per anno. Se l'occhio controlaterale non ha drusen larghe o iperpigmentazioni focali dell'EPR, il rischio a 5 anni di sviluppare una neovascolarizzazione è solo del 10%. Quando sia le drusen larghe che l'iperpigmentazione dell'EPR sono presenti, tuttavia, il rischio a cinque anni sale al 60%⁸⁶. Un paziente iperteso, con una lesione neovascolare in un occhio, drusen larghe ed iperpigmentazione dell'EPR nell'occhio adelfo, ha una probabilità di sviluppare una neovascolarizzazione in 5 anni dell'87%⁶⁸.

SCOPO DEL LAVORO

Molti studi sono stati pubblicati sugli aspetti anatomico-funzionali della degenerazione maculare legata all'età, ma pochi si sono focalizzati sulle possibili correlazioni tra le variabili cliniche e le caratteristiche morfologiche ed elettrofunzionali.

Lo scopo di questo studio è: 1) valutare la funzionalità retinica maculare, in pazienti affetti da degenerazione maculare legata all'età in stadio precoce, correlando i dati funzionali alle variazioni dell'acuità visiva nel tempo, al fine di stimare predittivamente l'eventuale deterioramento del visus; 2) valutare lo spessore retinico centrale e l'integrità anatomica della struttura IS/OS (segmento interno-esterno dei fotorecettori); 3) correlare le alterazioni anatomiche, relative al segmento interno-esterno dei fotorecettori, con quelle funzionali in pazienti con degenerazione maculare legata all'età in forma atrofica.

MATERIALI E METODI

È stato incluso nello studio un gruppo di 26 pazienti (età media 66.9 ± 9.8 ; range 46-82 anni, 12 uomini e 14 donne) con diagnosi bilaterale di degenerazione maculare legata all'età in forma atrofica¹ con caratteristiche cliniche paragonabili, raccolti in modo prospettico in un intervallo di 24 mesi presso il Dipartimento di Oftalmologia dell'Università degli Studi di Napoli Federico II.

Ogni paziente è stato sottoposto ad esame clinico completo: anamnesi familiare, biomicroscopia del segmento anteriore, valutazione della acuità visiva (in decimi, logMAR e lettere ETDRS), esame oftalmoscopico diretto ed indiretto, valutazione della pressione oculare.

La diagnosi clinica di DMLE è stata formulata sulla base dell'esame oftalmoscopico, identificando le lesioni patognomoniche in regione maculare in uno o entrambi gli occhi: soft drusen, distinte o indistinte, aree di iperpigmentazione associate alla presenza di drusen, o aree di ipopigmentazione dell'EPR, in assenza di neovasi coroideali visibili. In tutti gli occhi esaminati è stata confermata e documentata, con fotografie stereoscopiche del fondo, l'evidenza di una o più "large drusen" (>63 micron) in regione foveale e/o la presenza di ipo-iperpigmentazione focale dell'EPR in regione maculare, caratteristiche compatibili con la forma intermedia di DMLE.⁸⁷

Per ogni paziente è stato selezionato un occhio, oggetto di studio, generalmente quello con acuità visiva migliore.

Tutti i soggetti al tempo 0 (diagnosi) sono stati sottoposti ad un'angiografia per confermare la diagnosi di degenerazione maculare legata all'età in fase atrofica in stadio intermedio ed escludere atrofia geografica o distacchi dell'epitelio pigmentato.

Tutti i soggetti in esame dovevano rispecchiare i seguenti criteri di inclusione: acuità visiva (Snellen) ≥ 0.7 , fissazione centrale (valutata all'oftalmoscopia diretta), visione dei colori normale (Farnsworth Panel D-15), mezzi diottrici trasparenti ed assenza di coesistenti patologie oftalmiche o sistemiche (ipertensione oculare o glaucoma, diabete). Otto pazienti presentavano ipertensione arteriosa, in buon compenso emodinamico, ed assenza di retinopatia associata. Nessun soggetto aveva mai seguito terapie mediche che potevano aver causato retinotossicità (come ad esempio cloroquina), o era stato sottoposto a terapie laser retiniche.

Sono stati esaminati 26 controlli di età e sesso comparabili al gruppo in esame.

I soggetti di entrambi i gruppi, informati dello scopo dello studio, hanno rilasciato un consenso informato.

Ogni paziente ha compilato un questionario sulla qualità della vita correlata alla funzione visiva (Visual Function Questionnaire, VFQ-NEI25) al baseline e al follow-up.⁸⁸

I dati clinici e demografici dei pazienti sono riassunti nella Tabella 1.

Tutti i pazienti sono stati sottoposti, al baseline e al follow-up (dopo 6 mesi), ad esame clinico completo: valutazione dell'acuità visiva con la migliore correzione ottica, usando le tabelle Snellen e le tavole ETDRS, espresse anche in logaritmo del minimo angolo di risoluzione (logMAR); esame oftalmoscopico diretto ed indiretto, fotografia stereoscopica, esame fluorangiografico, esame OCT, microperimetria ed elettroretinogramma multifocale.

L'esame OCT è stato effettuato, in midriasi, utilizzando Spectralis OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). Per ogni soggetto è stato valutato lo spessore retinico foveale. È stata condotta, inoltre, un'analisi qualitativa del complesso IS/OS (segmento interno-esterno dei fotorecettori) per differenziare in due gruppi gli occhi

da esaminare: Gruppo A caratterizzato da una linea IS/OS non ben distinguibile; Gruppo B caratterizzato da una linea IS/OS distinguibile. (v. Tabella 2)

L'OCT è una tecnica rapida, non invasiva, basata sul concetto di interferometria a bassa coerenza, fornisce immagini in sezione trasversale della retina. Con lo sviluppo di un algoritmo matematico, attraverso il profilo di riflettività, permette di valutare quantitativamente lo spessore retinico totale e dei singoli strati che costituiscono l'ultrastruttura retinica.⁸⁹

Nell'OCT Spectral Domain, un diodo superluminescente emette una luce con una lunghezza d'onda di 840 nm ed un'ampiezza di 150 nm. Uno spettrometro misura lo spettro di interferenza tra la luce riflessa dal tessuto e quella emessa da una sorgente luminosa stazionaria. La trasformata di Fourier di questo spettro di interferenza permette di misurare la grandezza e il tempo di ritardo di trasmissione del segnale luminoso proveniente dal tessuto. Questo permette misurazioni simultanee di onde luminose riflesse da strutture situate a livelli di profondità differenti, senza cambiare posizione della sorgente di riferimento, e con un'alta velocità di acquisizione delle immagini.

Nell' SD/OCT il margine retinico interno, utilizzato per ottenere lo spessore retinico, è rappresentato dalla membrana limitante interna, mentre quello esterno, dall'epitelio pigmentato. Nell'acquisizione delle mappe retiniche topografiche l'SD-OCT effettua una scansione di 256 OCT B-Scan seriali parallele, con una risoluzione assiale di 5 μm , che coprono un'area di $9 \times 9 \text{ mm}^2$ su un piano trasversale passante per la macula, misurando lo spessore di ogni punto dell'area valutata. In questo modo, si ottiene lo spessore retinico centrale medio insieme allo spessore retinico misurato in ogni punto della mappa.

Il protocollo di analisi della mappa retinica dello spessore ricostruisce, attraverso una scala di pseudo-colori, un'immagine topografica con le medie numeriche della misurazione dello spessore in ognuno dei nove settori della mappa, come stabilito dall'ETDRS. In questo studio è stato preso in considerazione lo spessore retinico medio nell'anello centrale di 3mm di diametro della mappa ETDRS.

La sensibilità retinica è stata valutata per ogni soggetto, al baseline ed al follow-up, con la microperimetria (NIDEK, MP1 Microperimeter).

La microperimetria (MP) è un'indagine diagnostica psicofisica non invasiva che integra, in un unico strumento, i dati soggettivi della perimetria computerizzata e i dati oggettivi delle immagini retiniche, ottenendo misurazioni precise della funzionalità retinica e maculare.

Le principali funzioni della MP1 sono la retinografia digitale a colori, l'esame della fissazione e la perimetria maculare. La retinografia è l'acquisizione fotografica di un'immagine del fondo a colori. L'esame della fissazione determina la fissazione del paziente e lo studio della sua stabilità nel corso del tempo. La perimetria si esegue mediante la proiezione di una mira di fissazione stabile e una sequenza di stimoli luminosi di intensità variabile che testano la sensibilità retinica (espressa in dB).

L'elettroretinografia multifocale (mfERG) è stata condotta con Retiscan (Roland, Germany) secondo le Linee Guida dell'ISCEV (International Society of Clinical Electrophysiology).⁹⁰ Lo stimolo multifocale consiste di 61 esagoni mostrati su di un monitor (CRT, tubo catodico) bianco-nero ad alta risoluzione (30×30cm) con una frequenza di 75 Hz. L'insieme di esagoni sottende 20 gradi di campo visivo. Ogni esagono è alternato indipendentemente tra il nero (1 cd/m²) e il bianco (200 cd/m²) secondo una sequenza binaria. Contrasto 99%. La luminanza dello schermo e la croce di fissazione centrale (usata

come punto di fissazione centrale) è 100 cd/m^2 . La sequenza m è costituita da 213 elementi e da un tempo totale di registrazione approssimativamente di 8 minuti. Il tempo di registrazione è diviso in 12 cicli da circa 40 secondi ognuno. Quando necessario, si posizionano lenti correttive (generalmente con difetti di vista ≥ 3 diottrie). Ad ogni registrazione è necessario che il paziente riferisca di vedere in modo chiaro la croce di fissazione centrale.

La posizione dell'occhio che mantiene la fissazione può essere verificata attraverso una telecamera annessa al computer.

Il computer estrapola una risposta elettroretinografica per ogni regione retinica esaminata (103 aree) di cui si valuta l'ampiezza, espressa in μV , tra il primo picco negativo N1 e il primo picco positivo P1, e la latenza, espresso in ms, tra N1 e P1. La stessa risposta elettroretinografica può essere registrata per ogni area concentrica (6 rings) in cui risulta divisa la retina; in tal caso, l'ampiezza della risposta (P1) sarà normalizzata per l'area di retina stimolata (densità dell'ampiezza della risposta P1) ed espressa in nanoVolt/degree² (RAD).

L'elettroretinogramma è stato registrato in visione monocolare, occludendo l'occhio controlaterale; in midriasi, ottenuta con tropicamide 1%, con un diametro pupillare di 7-8 mm. La cornea anestetizzata topicamente con ossibuprocaina cloridrato 0.4%.

Come elettrodo corneale a contatto è stato adoperato il tipo "ERG Jet". Gli elettrodi cutanei, in materiale d'oro, sono stati posizionati uno al centro della fronte, la terra; mentre l'elettrodo di riferimento, temporalmente all'elettrodo esplorante corneale.

L'impedenza tra gli elettrodi è stata verificata ad ogni esame, risultando inferiore a 3 KOhms. Il segnale è stato amplificato (gain 100000) e filtrato (1-100 Hz). Gli artefatti automaticamente scartati.

È stata esaminata la risposta relativa alla Kernel di primo ordine, K1, confrontando la densità dell'ampiezza P1 dell'mfERG relativa al ring 1 (regione foveale).

ANALISI STATISTICHE

Le distribuzioni di variabili continue sono espresse come media \pm deviazione standard se non altrimenti specificato. Le distribuzioni di variabili continue sono state confrontate usando il test U di Mann-Whitney. Le frequenze di variabili discrete sono state confrontate usando il test χ^2 . L'analisi di correlazione è stata effettuata usando il coefficiente r di Pearson, ad eccezione che per i parametri di visus per i quali è stato utilizzato il test rho di Spearman. Una $p < 0.05$ è stata considerata statisticamente significativa.

I dati sono stati analizzati utilizzando il pacchetto software SPSS version 20.0 per Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

RISULTATI

Sono stati arruolati nello studio ventisei occhi di 26 pazienti caucasici (12 uomini e 14 donne). L'età media è risultata essere 66.9 ± 9.8 , range 46-82 anni. Per tutti i casi sono stati registrati, al baseline e al follow-up, i parametri acuità visiva (espressi in decimi, logMAR, Lettere ETDRS), mfERG, MP, SD-OCT, riportati nella Tabella 1.

L'AV valutata in decimi (baseline 0.78 ± 0.1 , follow-up 0.75 ± 0.2 ; $p=0.059$) è risultata sostanzialmente stabile nel tempo, al contrario la variazione dell'AV, espressa in logMAR (baseline -0.19 ± 0.1 , follow-up -0.17 ± 0.1 ; $p=0.031$) ed in lettere ETDRS lette, è risultata statisticamente significativa (baseline 64.96 ± 3.9 , follow-up 63.54 ± 4.4 ; $p=0.003$).

La media della densità dell'ampiezza della risposta (P1), espressa in nanoVolt/degree² (RAD), relativa al ring 1 dell'mfERG, è risultata al baseline 86.89 ± 39.9 , ed al follow-up 80.47 ± 37.1 ($p=0.112$).

La media della sensibilità retinica centrale espressa in dB: al baseline -8.03 ± 4.1 , al follow-up -7.76 ± 4.2 ($p=0.512$).

Lo spessore retinico foveale medio risultò 223.38 ± 27.7 (μm) al baseline, 221.23 ± 26.8 (μm) al follow-up ($p=0.569$).

Sulla base di un'analisi qualitativa del complesso IS/OS (segmento interno-esterno dei fotorecettori) sono stati differenziati i pazienti in due gruppi: Gruppo A (13 occhi) con complesso IS/OS non distinguibile; Gruppo B (13 occhi) con complesso IS/OS distinguibile. Le caratteristiche cliniche sono riportate nella Tabella 2.

La differenza dell'AV (in decimi) tra i due gruppi: Gruppo A (0.78 ± 0.17), Gruppo B (0.78 ± 0.17), non è significativa ($p=0.12$); come non lo è l'AV (logMAR): Gruppo A, -0.19 ± 0.1 , Gruppo B, -0.19 ± 0.1 ($p=0.13$). È più vicina alla significatività ($p=0.06$) la

differenza tra i due gruppi, se si considerano i valori di acuità visiva espressi in lettere ETDRS lette.

La media dello spessore retinico foveale risultò per il Gruppo A, $202.08 \pm 19.56 \mu\text{m}$; per il Gruppo B, $244.69 \pm 15.42 \mu\text{m}$. La differenza tra i due gruppi è statisticamente significativa ($p=0.0001$). (Figura 5)

La media della sensibilità retinica era -10.4 ± 3.9 per il Gruppo A, -5.66 ± 2.6 per il Gruppo B. La differenza tra i due gruppi è statisticamente significativa ($p=0.002$). (Figura 6)

La media della densità dell'ampiezza della P1, relativa al ring 1, confrontando i due gruppi, non risultava statisticamente significativa ($p=0.39$): Gruppo A, 78.88 ± 38.68 ; Gruppo B, 94.9 ± 41.02 . (Figura 7)

Dall'analisi di correlazione, i valori relativi alla densità dell'ampiezza della P1 ring 1 dell'mfERG, al baseline, risultavano correlati significativamente alla variazione dell'acuità visiva al follow-up rispetto al baseline: AV (decimi), $r=0.42$, $p=0.032$; AV (lettere ETDRS), $r=0.54$, $p=0.004$; AV(logMAR), $r=-0.461$, $p=0.018$. (Figura 8)

La variazione dell'acuità visiva nel tempo è stata inoltre verificata con il test U di Mann-Whitney, dividendo gli occhi dei soggetti esaminati, in due gruppi, in base alla mediana della densità dell'ampiezza P1 ring 1 dell'mfERG al baseline. Il confronto tra i due gruppi è risultato statisticamente significativo ($p=0.026$). (Figura 9)

La figura 10, inoltre, evidenzia come il decadimento dell'acuità visiva espressa in lettere ETDRS (baseline vs follow-up) sia più evidente nei soggetti la cui densità dell'ampiezza P1 ring1 dell'elettroretinogramma multifocale baseline risultava inferiore a 100 nV/deg^2 .

Al contrario i valori della sensibilità media retinica (MP) e dello spessore retinico foveale (OCT) al baseline non risultavano correlati significativamente alla variazione del visus.

Le variazioni della densità dell'ampiezza dell'mfERG (baseline vs follow-up) sono risultate significativamente correlate in modo inverso all'età dei soggetti ($r=-0.4$, $p=0.04$). (Figura 11)

Non si sono riscontrate le stesse correlazioni né per la MP ($r=0.12$, $p=0.54$) né per l'OCT ($r=-0.04$, $p=0.83$).

I valori della densità dell'ampiezza P1 ring 1 dell'mfERG correlano significativamente con la MP ($r=0.45$, $p=0.021$), ma non con l'OCT. (Figura 12)

Lo spessore retinico foveale (OCT) correla significativamente con la MP ($r=0.43$, $p=0.028$). (Figura 13)

TABELLA 1

CARATTERISTICHE CLINICHE, MORFOLOGICHE E FUNZIONALI AL TEMPO 0 E AL FOLLOW-UP (MEDIA \pm DS)

	N 12M;14F	Basale		6 Mesi		Delta	P 6 mesi Vs. basale
		Media \pm DS	Range	Media \pm DS	Range		
ETÁ	26	66.96 \pm 9.8	46-82	66.96 \pm 9.8	46-82		
AV	26	0.78 \pm 0.1	0.6-1.0	0.75 \pm 0.2	0.5-1.0	0.03 \pm 0.08	0.059
AV Lettere ETDRS	26	64.96 \pm 3.9	60-70	63.54 \pm 4.4	55-70	1.42 \pm 2.2	0.003
AV logMAR	26	-0.19 \pm 0.1	-0.3 - -0.1	-0.17 \pm 0.1	-0.3-0.0	-0.02 \pm 0.05	0.031
mfERG	26	86.89 \pm 39.9	22.1-177	80.47 \pm 37.1	22.5-184	6.42 \pm 19.9	0.112
MP	26	-8.03 \pm 4.1	-17.4 - -0.3	-7.76 \pm 4.2	-18.8 - -2.1	-0.26 \pm 2	0.512
OCT	26	223.38 \pm 27.7	170-267	221.23 \pm 26.8	175-266	2.15 \pm 19.04	0.569

TABELLA 2**CONFRONTO DI PAZIENTI CON SEGMENTO IS/OS NON DISTINGUIBILE (GRUPPO A),
DISTINGUIBILE (GRUPPO B)**

	Gruppo A (IS/OS 0) N=13	Gruppo B (IS/OS 1) N=13	P
ETÁ	66.46±12.4	67.46±6.9	0.62
AV	0.78±0.17	0.78±0.17	0.12
AV Lettere ETDRS	64.85±3.9	65.08±4	0.06
AV logMAR	-0.19±0.1	-0.19±0.1	0.13
mfERG	78.88±38.68	94.9±41.02	0.39
MP	-10.4±3.9	-5.66±2.6	0.002
OCT	202.08±19.56	244.69±15.42	0.0001
Delta AV Lettere ETDRS (6 mesi vs basale)	-2.31±2.5	-0.54±1.5	0.06
Delta AV logMAR (6 mesi vs basale)	0.03±0.06	0.007±0.02	0.135
Delta mfERG (6 mesi vs basale)	-3.18±17.5	-9.6±22.2	0.68
Delta MP (6 mesi vs basale)	0.32±2.4	0.2±1.6	0.75
Delta OCT (6 mesi vs basale)	4.15±18.9	-8.46±17.6	0.09

FIGURA 5

CONFRONTO DELLO SPESSORE RETINICO FOVEALE RILEVATO ALL'SD-OCT TRA IL GRUPPO A (IS/OS 0) ED IL GRUPPO B (IS/OS 1)

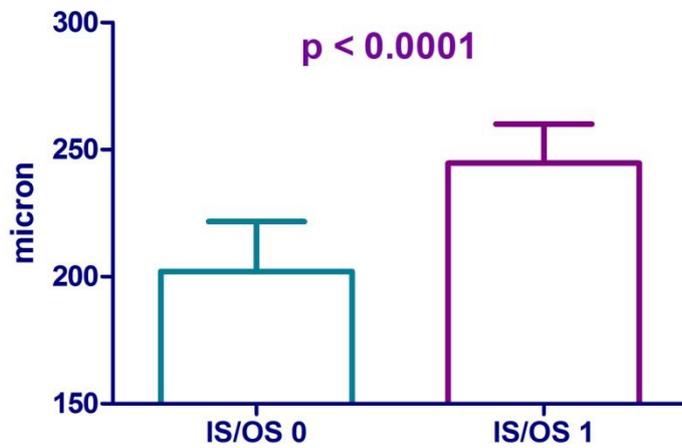


FIGURA 6

CONFRONTO DELLA SENSIBILITÀ RETINICA RILEVATA ALLA MICROPERIMETRIA TRA IL GRUPPO A (IS/OS 0) ED IL GRUPPO B (IS/OS 1)

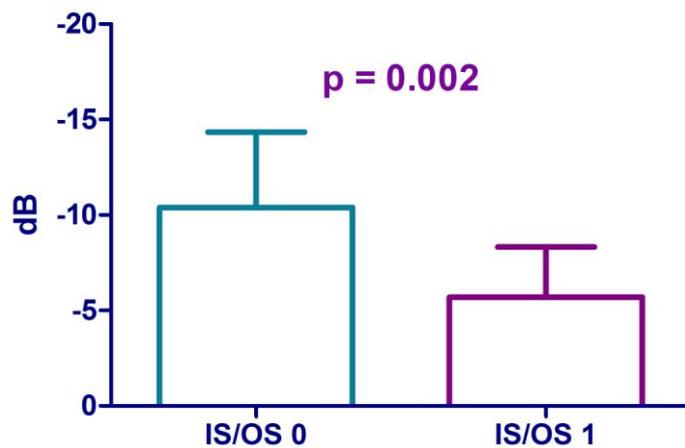


FIGURA 7

CONFRONTO DELLA DENSITÀ DELL'AMPIEZZA P1 DEL RING 1 RILEVATA ALL'ELETTRORETINOGRAMMA MULTIFOCALE TRA IL GRUPPO A (IS/OS 0) ED IL GRUPPO B (IS/OS 1)

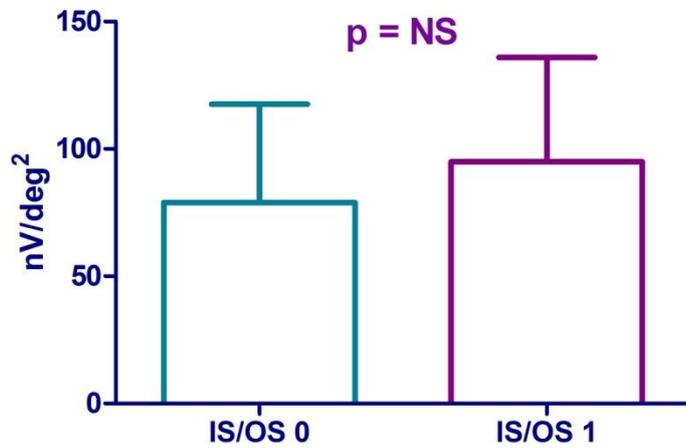


FIGURA 8

VARIAZIONE DELL'ACUITÀ VISIVA ESPRESSA IN LETTERE ETDRS IN FUNZIONE DELLA DENSITÀ DELL'AMPIEZZA DELL'ELETTRORETINOGRAMMA MULTIFOCALE (AMPIEZZA P1 RING 1) AL BASELINE

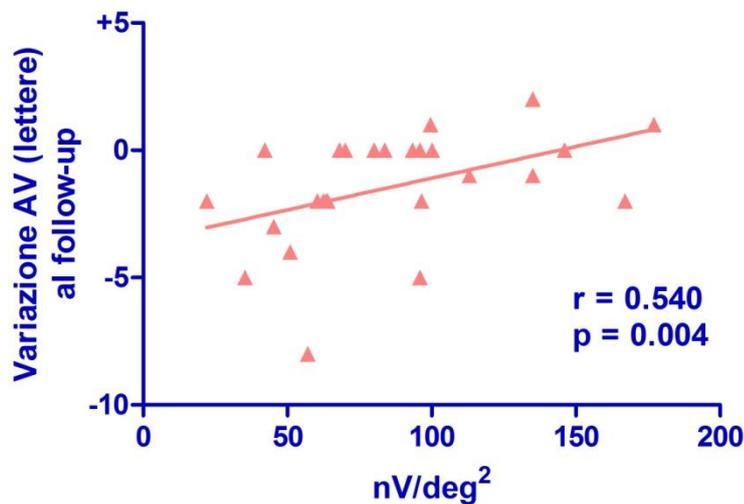


FIGURA 9

CONFRONTO DELLA VARIAZIONE DELL'ACUITÀ VISIVA ESPRESSA IN LETTERE ETDRS TRA I SOGGETTI, DIVISI IN BASE ALLA MEDIANA DELLA DENSITÀ DELL'AMPIEZZA P1 RING 1 DELL'ELETTRORETINOGRAMMA MULTIFOCALE (P=0.026)

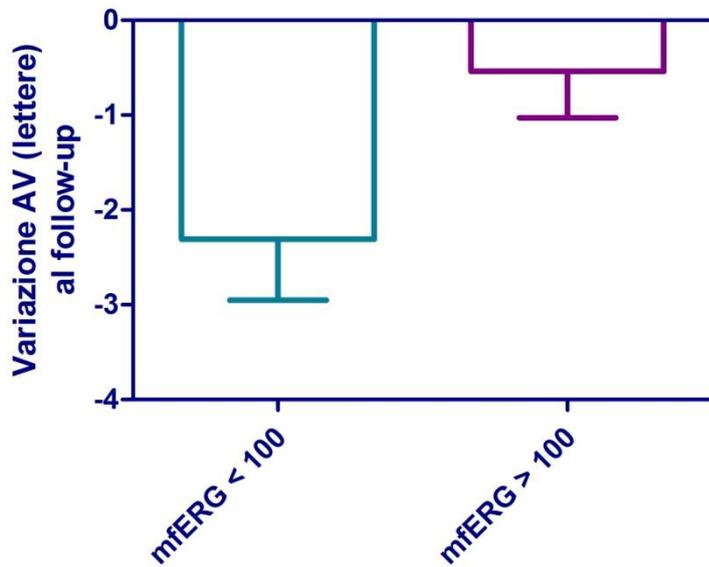


FIGURA 10

CONFRONTO DELLA VARIAZIONE DELL'ACUITÀ VISIVA ESPRESSA IN LETTERE ETDRS (BASALE VS FOLLOW-UP) TRA I SOGGETTI, DIVISI IN BASE ALLA MEDIANA DELLA DENSITÀ DELL'AMPIEZZA P1 RING 1 DELL'ELETTRORETINOGRAMMA MULTIFOCALE

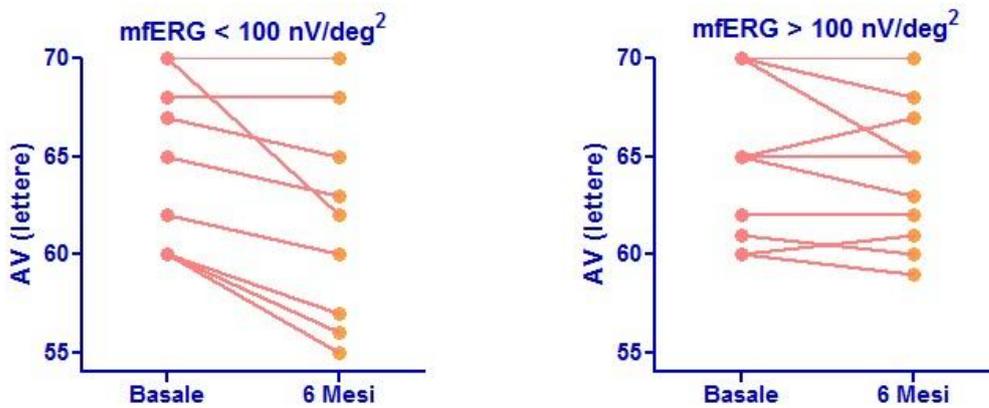


FIGURA 11

VARIAZIONE DELLA DENSITÀ DELL'AMPIEZZA DELL'ELETTRORETINOGRAMMA MULTIFOCALE (AMPIEZZA P1 RING 1) IN FUNZIONE DELL'ETÀ DEI SOGGETTI (P=0.04)

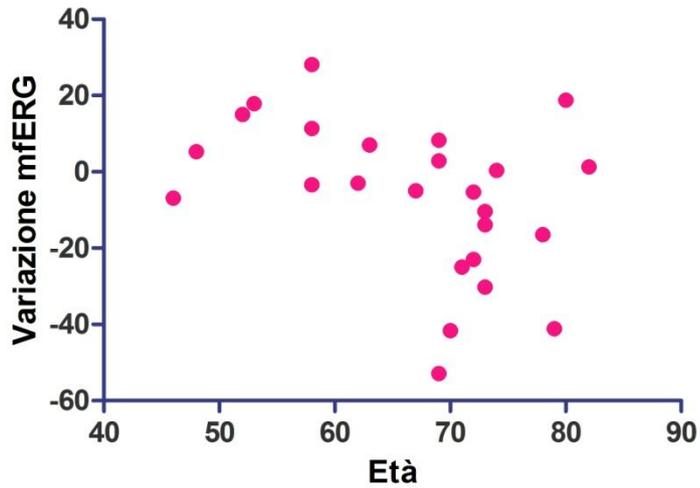


FIGURA 12

CORRELAZIONE TRA LA SENSIBILITÀ RETINICA (dB) E LA DENSITÀ DELL'AMPIEZZA DELL'ELETTRORETINOGRAMMA MULTIFOCALE (AMPIEZZA P1 RING 1)

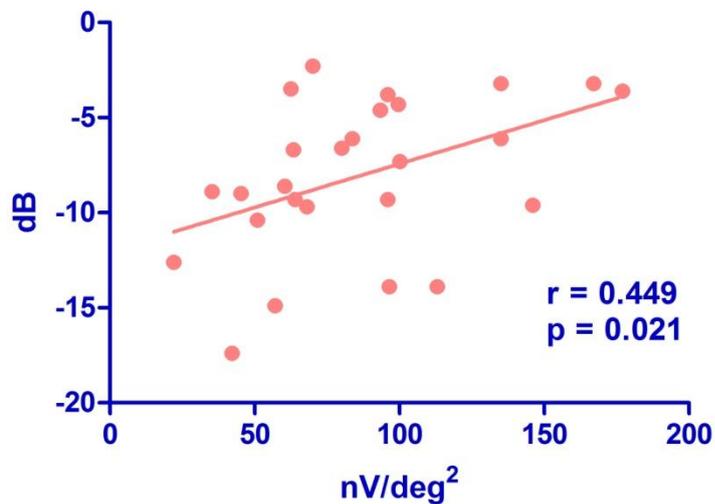
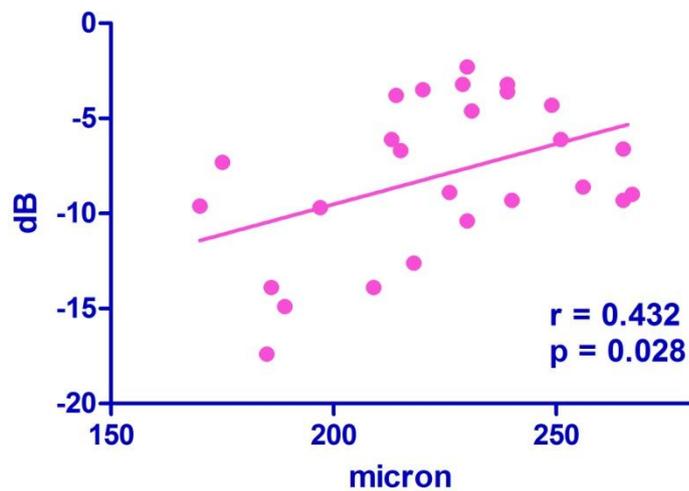


FIGURA 13
CORRELAZIONE TRA LA SENSIBILITÀ RETINICA (dB) E LO SPESSORE RETINICO FOVEALE



DISCUSSIONE

La forma atrofica della degenerazione maculare legata all'età è una malattia cronica della retina, caratterizzata da un decadimento lento e progressivo della funzionalità retinica maculare.

Attualmente, eccetto terapie suppletive a base di oligoelementi assunti per os, non esistono farmaci in grado di bloccarne l'evoluzione naturale.⁹¹

Sono questi i casi in cui l'ausilio più determinante per la stima della progressione del danno è rappresentato dalla diagnostica strumentale.

Tuttavia, la diagnostica oftalmologica della degenerazione maculare legata all'età risente molto della dicotomia morfologia-funzione.⁹²

Molti studi recenti^{89,93,94} dimostrano l'utilità delle informazioni, acquisite con l'OCT spectral domain, per la diagnosi ed il follow-up della degenerazione maculare legata all'età in forma atrofica, nel monitoraggio della progressione del danno anatomico a carico dei differenti strati che costituiscono la complessa architettura retinica.

Nello stesso tempo altri studi⁹⁵⁻⁹⁷ hanno dimostrato una forte correlazione esistente tra le caratteristiche oftalmoscopiche ed autofluorescenti della degenerazione maculare in forma atrofica e le informazioni relative all'ultrastruttura retinica (SD-OCT) ed alla sensibilità retinica (MP) residua delle aree interessate dalla patologia.

Negli ultimi anni, invece, gli aspetti elettrofunzionali della DMLE sono stati approfonditi e studiati^{98,99} con la diffusione della metodica multifocale dell'elettroretinografia, dimostrando¹⁰⁰⁻¹⁰², nei casi intermedi-avanzati di degenerazione maculare legata all'età, una correlazione tra le risposte elettrofisiologiche maculari ed i danni anatomici.

Alla luce della Letteratura citata, il lavoro di ricerca si è orientato alla valutazione globale del paziente affetto da degenerazione maculare legata all'età in forma atrofica, in stadio precoce-intermedio, valutando e confrontando variabili soggettive, come l'acuità visiva, con informazioni acquisite con metodiche diagnostiche diverse (SD-OCT, MP, mfERG).

Sebbene, non si siano riscontrate significative modifiche dei parametri relativi all'OCT, alla MP e all'mfERG, dall'analisi di confronto tra i dati baseline e quelli al follow-up, probabilmente per la relativa brevità del tempo di analisi (6 mesi); le variazioni dell'acuità visiva espresse in lettere ETDRS, invece, sono risultate correlate sensibilmente ai valori dell'elettroretinogramma multifocale al baseline. Inoltre, i soggetti caratterizzati da ampiezze dell'elettroretinogramma multifocale inferiori a 100 nV/deg^2 , hanno dimostrato di avere nel tempo una più sensibile riduzione dell'acuità visiva espressa in lettere ETDRS lette.

Questo dato potrebbe esprimere che i valori elettroretinografici basali siano, in un certo modo, predittivi di un eventuale deterioramento del visus nel tempo.

Inoltre, la più spiccata significatività statistica, relativa ai valori di acuità visiva espressi in lettere ETDRS, costituirebbe il presupposto per affermare che le tabelle ETDRS diano una valutazione più precisa dell'esame soggettivo dell'acuità visiva.

Questo risultato è in accordo con studi precedenti, condotti da Kaiser et al.¹⁰³, il quale ha dimostrato come le tavole ETDRS siano più affidabili rispetto a quelle Snellen, per la stima dell'acuità visiva nel paziente affetto da degenerazione maculare legata all'età.

Inoltre, a conferma della precedente teoria, Pappuru et al.¹⁰⁴, confrontando l'acuità visiva espressa in logMAR con i dati anatomici acquisiti con la metodica SD-OCT, ha dimostrato una modesta correlazione tra le due variabili, evidenziando però che le

alterazioni anatomiche non spiegherebbero la variabilità dei valori dell'acuità visiva espressa in logMAR.

Dai calcoli effettuati, inoltre, l'ampiezza dell'elettroretinogramma multifocale risulta correlata significativamente all'età del soggetto in esame; pertanto dall'analisi delle caratteristiche anagrafiche (età) e dal valore dell'ampiezza dell'mfERG si potrebbe costruire un algoritmo per la stima della progressione del danno funzionale maculare in corso di DMLE.

Continuando, anche in accordo con gli studi precedenti^{92,100-102}, le informazioni funzionali acquisite con indagini elettrofisiologiche (mfERG) sono risultate sensibilmente correlate a quelle acquisite con metodiche psicofisiche (MP), ma non a quelle morfologiche (OCT); queste ultime risultano, invece, confrontabili con la psicofisica della visione (MP).

Dall'analisi strutturale della retina dei soggetti esaminati, si evince che le informazioni relative alla sensibilità retinica (MP) sono correlate al deterioramento del complesso IS/OS dei fotorecettori, come dimostrato in uno studio di Landa et al.⁹⁶.

Non risulta esserci, invece, correlazione tra le suddette alterazioni anatomiche a carico dei fotorecettori ed i dati elettrofunzionali.

Questo risultato potrebbe essere spiegato con il seguente ragionamento: esisterebbero dei casi in cui, nonostante il complesso IS/OS dei fotorecettori risulti integro, la funzionalità di queste strutture nervose potrebbe risultare alterata, questo risultato avvalorerebbe ancor più la tesi che la morfologia strutturale retinica non implica necessariamente una corretta integrità anche dell'aspetto trasmissivo del segnale visivo; in altre parole, i fotorecettori, pur potendo apparire anatomicamente integri, potrebbero non funzionare correttamente.¹⁰⁰

Questo studio, sebbene sia stato condotto con un follow-up relativamente breve, considerando una patologia cronica, lentamente progressiva, ed un numero di campioni esiguo, pone presupposti importanti per poter formulare, in un prossimo studio, con un campione più ampio, un algoritmo predittivo di progressione del danno funzionale retinico in corso di DMLE, considerando età del soggetto, i valori basali di acuità visiva ETDRS ed ampiezza del tracciato elettroretinografico.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol.* 1995; 39:367-74
- 2) Evans RJ. Risk factors for age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20:227-53
- 3) The Eye Disease Prevalence Research Group: Prevalence of age related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122:564-72
- 4) Rein DB, Wittenborn JS, Zhang X, et al. Vision Health Cast-Effectiveness Study Group: Forecasting age-related macular degeneration through the year 2050: the potential impact of new treatments. *Arch Ophthalmol.* 2009; 127:533-40
- 5) Augood C, Fletcher A, Bentham G, et al. Methods for a population-based study of the prevalence of and risk factors for age-related maculopathy and macular degeneration in elderly European populations: the EUREYE study. *Ophthalmic Epidemiol.* 2004;11:117-29
- 6) AREDS2 Research Group, Chew EY, Clemons T, et al. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2): study design and baseline characteristics (AREDS2 report number 1). *Ophthalmology.* 2012;119:2282-9
- 7) Bressler NM, Munoz B, Maguire MG, et al. Five year incidence and disappearance of drusen and retinal pigment epithelial abnormalities. Waterman study. *Arch Ophthalmol.* 1995; 113:301-8
- 8) Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E and beta carotene for age-related cataract and vision loss: AREDS report no. 9. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1439-52
- 9) Van Leeuwen R, Klaver CC, Vingerling JR, et al. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:519-26

- 10) Crabb JW, Miyagi M, Gu X, et al. Drusen proteome analysis: an approach to the etiology of age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:14682-7
- 11) Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308:385-9
- 12) Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308:419-21
- 13) Edwards AO, Ritter R 3rd, Abel KJ et al. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308:421-4
- 14) Weismann D, Hartvigsen K, Lauer N, et al. Complement factor H binds malondialdehyde epitopes and protects from oxidative stress. *Nature*. 2011;478:76-81
- 15) Cruz-Guilloty F, Perez VL. Defence against oxidative damage. *Nature* 2011;478:42-4
- 16) Katta S, Kaur I, Chakrabarti S. The molecular genetic basis of age-related macular degeneration: an overview. *J Genet*. 2009;88:425-49
- 17) Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum. Mol. Genet*. 2005;14, 3227-36
- 18) Kanda A, Chen W, Othman M et al. A variant of mitochondrial protein LOC387715/ARMS2, not HTRA1, is strongly associated with age-related macular degeneration. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*. 2007;104,16227-32
- 19) Kanda A, Stambolian D, Chen W et al. Age-related macular degeneration-associated variants at chromosome 10q26 do not significantly alter ARMS2 and HTRA1 transcript levels in the human retina. *Mol. Vis*. 2010; 16, 1317-23
- 20) Capoluongo E, Concolino P, Piccardi M et al. Retinal function and CFH-ARMS2 polymorphisms analysis: a pilot study in Italian AMD patients. *Neurobiol Aging* 2012;33:1852.e5-12
- 21) Feigl B, Brown B, Lovie-Kitchin J et al. Functional loss in early age-related maculopathy: the ischaemia postreceptor hypothesis. *Eye* 2007;21,689-96

- 22) Ramattan R, Van der Schaft T, Mooy C et al. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994;35:2857-64
- 23) Sakamoto T, Sakamoto H, Murphy T et al. Vessel formation by chroidal endothelial cells in vitro is modulated by retinal pigment epithelium cells. *Arch Ophthalmol* 1995;113:512-20
- 24) Duh EJ, Yang HS, Suzuma I et al. Pigment epithelium-derived factor suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43:821-9.
- 25) Witmer A, Vrensen G, Van Noorden C et al. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Ret Eye Res* 2003;22:1-29
- 26) Morrison MA, Silveira AC, Huynh N et al. Systems biology-based analysis implicates a novel role for vitamin D metabolism in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Hum Genomics*. 2011;5:538-68
- 27) Goldberg J, Flowerdew G, Smith E, et al. Factors associated with age-related macular degeneration: an analysis of data from the First National Health and Nutrition Survey. *Am J Epidemiol* 1988; 128:700-10
- 28) Seddon JM, Reynolds R, Maller J, et al. Prediction model for prevalence and incidence of advanced age-related macular degeneration based on genetic, demographic, and environmental variables. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:2044-53
- 29) Shen JK, Dong A, Hackett SF, et al. Oxidative damage in age-related macular degeneration. *Histol Histopathol* 2007;22:1301-08
- 30) Snodderly DM. Evidence for protection against age-related macular degeneration by carotenoids and antioxidant vitamins. *Am J Clin Nutr* 1995; 62(suppl):1448S-61S
- 31) Hammond BR, Fuld K, Snodderly MD. Iris color and macular pigment optical density. *Exp Eye Res* 1996;62:715-20
- 32) Landrum JT, Bone RA, Joa H, et al. A one year study of the macular pigment: the effect of 140 days of a lutein supplementation. *Exp Eye Res* 1997; 65:57-62
- 33) Cai J, Nelson KC, Wu M et al. Oxidative damage and protection of RPE. *Prog Ret Eye Res* 2000;19:205-21

- 34) Chucair AJ, Rotstein NP, Sangiovanni JP, et al. Lutein and zeaxanthin protect photoreceptors from apoptosis induced by oxidative stress: relation with docosahexaenoic acid. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2007;48:5168-77
- 35) Chong EW, Wong TY, Kreis AJ, et al. Dietary antioxidants and primary prevention of age related macular degeneration: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2007;335(7623):755
- 36) Klein ML, Francis PJ, Rosner B, et al. CFH and LOC387715/ARMS2 Genotypes and Treatment with Antioxidants and Zinc for Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.*2008;115:1019-25
- 37) Kirschfeld K. Carotenoid pigments: their possible role in protecting against photooxidation in eyes and photoreceptor cells. *Proc Royal Soc* 1982;216:71-85
- 38) Schalch W. Carotenoids in the retina-A review of their possible role in preventing or limiting damage caused by light and oxigen. 1992:280-98
- 39) Falsini B, Piccardi M, Iarossi G, et al. Influence of short-term antioxidant supplementation on macular function in age-related maculopathy: a pilot study including electrophysiologic assessment. *Ophthalmology* 2003;110:51-60
- 40) Richer S, Stiles W, Statkute I, et al. Double-masked, placebo-controlled, randomized trial of lutein and antioxidant supplementation in the intervention of atrophic age-related macular degeneration: the Veterans LAST study (Lutein Antioxidant Supplementation Trial). *Optometry.* 2004;75:216-30
- 41) Parisi V, Tedeschi M, Gallinaro G, et al. CARMIS Study Group. Carotenoids and antioxidants in age –related maculopathy italian study: multifocal electroretinogram modifications after 1 year. *Ophthalmology.* 2008; 115:324-33
- 42) Maccarone R, Di Marco S, Bisti S. Saffron supplement maintains morphology and function after exposure to damaging light in mammalian retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49:1254-61
- 43) Falsini B, Piccardi M, Minnella A, et al. Influence of saffron supplementation on retinal flicker sensitivity in early age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51:6118-24
- 44) Piccardi M, Marangoni D, Minnella AM, et al. A longitudinal follow-up study of saffron supplementation in early age-related macular degeneration: sustained

- benefits to central retinal function. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:429124
- 45) Owsley C, Jackson GR, White M, et al. Delays in rod-mediated dark adaptation in early age-related maculopathy. *Ophthalmology.* 2001;108:1196-202
- 46) Scilley K, Jackson GR, Cideciyan AV, et al. Early age-related maculopathy and self-reported visual difficulty in daily life. *Ophthalmology.* 2002; 109:1235-42
- 47) Jackson GR, McGwin GJr, Phillips JM, et al. Impact of aging and age-related maculopathy on activation of the a-wave of the rod-mediated electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2004;45:3271-8
- 48) Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye.* 1988;2:552-77
- 49) Cheng AS, Vingrys AJ. Visual losses in early age-related maculopathy. *Optom Vis Sci.* 1993;70:89-96
- 50) Mayer MJ, Ward B, Klein R, et al. Flicker sensitivity and fundus appearance in pre-exudative age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35:1138-49
- 51) Dacey DM. Physiology, morphology and spatial densities of identified ganglion cell types in primate retina. *Ciba Found Symp.* 1994;184:12-28
- 52) Martin PR, Grunert U. Spatial density and immunoreactivity of bipolar cells in the macaque monkey retina. *J Comp Neurol.* 1992;323:269-87
- 53) Dacey DM. Primate retina: cell types, circuits and color opponency. *Prog Retin Eye Res.* 1999;18:737-63
- 54) Eisner A, Fleming SA, Klein ML, et al. Sensitivities in older eyes with good acuity: eyes whose fellow eye has exudative AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1987;28:1832-7
- 55) Applegate RA, Admas AJ, Cavender JC, et al. Early color vision changes in age-related maculopathy. *Appl Opt.* 1987;26:1458-62
- 56) Brown B, Lovie-Kitchin J. Temporal function in age-related maculopathy. *Clin. Exp. Optom.* 1987;70:145-8
- 57) Smith VC, Pokorny J, Diddle KR. Color matching and the Stiles-Crawford effect in observers with early age-related macular changes. *J Opt Soc Am A.* 1988; 5:2113-21
- 58) Kleiner RC, Enger C, Alexander MF, et al. Contrast sensitivity in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1988;106:55-7

- 59) Sunness JS, Massof RW, Johnson MA, et al. Diminished foveal sensitivity may predict the development of advanced age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1989;96:375-81
- 60) Abadi RV, Pantazidou M. Low contrast letter acuity in age-related maculopathy. *Ophthalmic Physiol Opt*. 1996;16:455-9
- 61) Remky A, Lichtenberg K, Elsner AE, et al. Short wavelength automated perimetry in age-related maculopathy. *Br J Ophthalmol*. 2001;85:1432-6
- 62) Shelley EJ, Madigan MC, Natoli R, et al. Cone degeneration in aging and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2009;127:483-92
- 63) Drexler W, Fujimoto JG. State-of-the-art retinal optical coherence tomography. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27:45-88
- 64) Sadigh S, Cideciyan AV, Sumaroka A, et al. Abnormal Thickening as well as Thinning of the Photoreceptor Layer in Intermediate Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54:1603-12
- 65) Christenbury JG, Folgar FA, O'Connell. Age-Related Eye Disease Study 2 Ancillary Spectral Domain Optical Coherence Tomography Study Group. Progression of Intermediate Age-related Macular Degeneration with Proliferation and Inner Retinal Migration of Hyperreflective Foci. *Ophthalmology*. 2013
- 66) Holz FG, Bellman C, Staudt S, et al. Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42:1051-6
- 67) Vaclavik V, Vujosevic S, Dandekar SS, et al. Autofluorescence imaging in age-related macular degeneration complicated by choroidal neovascularization: a prospective study. *Ophthalmology*. 2008;115:342-6
- 68) Maguire MG, Bressler SB, Bressler NM, et al for the Macular Photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997; 115:741-7
- 69) Gartner S, Henkind P. Aging and degeneration of the human macular: 1. Outer nuclear layer and photoreceptors. *Br J Ophthalmol*. 1981;65:23-8
- 70) Johnson PT, Lewis GP, Talaga KC, et al. Drusen-Associated Degeneration in the Retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:4481-8

- 71) Mayer MJ, Spiegler SJ, Ward B, et al. Foveal flicker sensitivity discriminates ARM-risk from healthy eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33:3143-9
- 72) Mayer MJ, Spiegler SJ, Ward B, et al. Preliminary evaluation of flicker sensitivity as a predictive test for exudative age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1992;33:3150-5
- 73) Phipps JA, Guymer RH, Vingrys AJ. Loss of cone function in age-related maculopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:2277-83
- 74) Hogg RE, Chakravarthy U. Visual function and dysfunction in early and late age-related maculopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2006;25:249-76
- 75) Holz FG, Gross-Jendroska M, Eckstein A, et al. Colour contrast sensitivity in patients with age related Bruch's membrane changes. *Ger J Ophthalmol.* 1995;4:336-41
- 76) Arden GB, Wolf JE. Colour vision testing as an aid to diagnosis and management of age related maculopathy. *Br J Ophthalmol.* 2004;88:1180-5
- 77) Gerth C, Hauser D, Delahunt PB, et al. Assessment of multifocal electroretinogram abnormalities and their relation to morphologic characteristics in patients with large drusen. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:1404-14
- 78) Gerth C, Delahunt PB, Alam S, et al. Cone-mediated multifocal electroretinogram in age-related macular degeneration: progression over a long term follow-up. *Arch Ophthalmol* 2006;124:345-52
- 79) Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. The Alabama age-related macular degeneration grading system for donor eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:1085-96
- 80) Ethen CM, Feng X, Olsen TW, et al. Declines in arrestin and rhodopsin in the macula with progression of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46:769-75
- 81) Dunaief JL, Dentchev T, Ying GS, et al. The role of apoptosis in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1435-42
- 82) Jackson GR, Curcio CA, Sloan KR, et al. Photoreceptor degeneration in aging and age-related maculopathy. In: Penfold PL, Provis JM. *Macular Degeneration.* New York, NY: Springer Publishing Co Inc; 2005:45-62

- 83) Owsley C, Jackson GR, White M, et al. Delays in rod-mediated dark adaptation in early age-related maculopathy. *Ophthalmology* 2001;108:1196-1202
- 84) Jackson GR, Owsley C, Curcio CA. Photoreceptor degeneration and dysfunction in aging and age-related maculopathy. *Ageing Res Rev.*2002;1:381-96
- 85) Holz FG, Wolfensberger TJ, Piguet B, et al. Bilateral macular drusen in age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 1994; 101:1522-8
- 86) Bressler SB, Maguire MG, Bressler NM, et al. Relationship of drusen and abnormalities of the retinal pigment epithelium to the prognosis of neovascular macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1990; 108:1442-7
- 87) Age-Related Eye Disease Study Research Group. The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:668-81
- 88) Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD; National Eye Institute Visual Function Questionnaire Field Test Investigators. Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol.* 2001;119:1050-8.
- 89) Yehoshua Z, Rosenfeld PJ. Strategies for following dry age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res.* 2012;48Suppl 1:6-10
- 90) Hood DC, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV Standard for clinical multifocal electroretinography (2011 edition). *Doc Ophthalmol* 2012;124:1–13
- 91) Ma L, Dou HL, Huang YM, et al. Improvement of retinal function in early age-related macular degeneration after lutein and zeaxanthin supplementation: a randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Am J Ophthalmol.* 2012;154:625-34
- 92) Palmowski-Wolfe A. Can the OCT replace functional tests such as the mfERG? *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53:6129
- 93) Lujan BJ, Rosenfeld PJ, Gregori G, et al. Spectral domain optical coherence tomographic imaging of geographic atrophy. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2009;40:96-101

- 94) Yehoshua Z, Rosenfeld PJ, Gregori G, et al. Spectral domain optical coherence tomography imaging of dry age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2010;41 Suppl:S6-S14
- 95) Landa G, Rosen RB, Pilavas J, et al. Drusen characteristics revealed by spectral-domain optical coherence tomography and their corresponding fundus autofluorescence appearance in dry age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res*. 2012;47:81-6
- 96) Landa G, Su E, Garcia PM, et al. Inner segment-outer segment junctional layer integrity and corresponding retinal sensitivity in dry and wet forms of age-related macular degeneration. *Retina*. 2011;31:364-70
- 97) Hartmann KI, Bartsch DU, Cheng L, et al. Scanning laser ophthalmoscope imaging stabilized microperimetry in dry age-related macular degeneration. *Retina*. 2011;31:1323-31
- 98) Parisi V, Perillo L, Tedeschi M, et al. Macular function in eyes with early age-related macular degeneration with or without contralateral late age-related macular degeneration. *Retina*. 2007;27:879-90
- 99) Gerth C. The role of the ERG in the diagnosis and treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Doc Ophthalmol*. 2009;118:63-8
- 100) Dale EA, Hood DC, Greenstein VC, et al. A comparison of multifocal ERG and frequency domain OCT changes in patients with abnormalities of the retina. *Doc Ophthalmol*. 2010;120:175-86
- 101) Gin TJ, Luu CD, Guymer RH. Central retinal function as measured by the multifocal electroretinogram and flicker perimetry in early age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:9267-74
- 102) Alten F, Heiduschka P, Clemens CR, et al. Multifocal electroretinography in eyes with reticular pseudodrusen. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:6263-70
- 103) Kaiser PK. Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis). *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2009;107:311-24

- 104) Pappuru RR, Ouyang Y, Nittala MG, et al. Relationship between outer retinal thickness substructures and visual acuity in eyes with dry age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2011;52:6743-8