



**Amedeo Lucente**

Oculista Libero Professionista



# Dati strutturali e danno alle cellule gangliari retiniche

**Abstract:** Le alterazioni strutturali e funzionali spesso si sovrappongono nel campo medico. Le patologie oftalmologiche non sono indenni da tali sovrapposizioni, le cellule gangliari retiniche in special modo. Nella neuroretina una diagnosi causale del danno delle cellule gangliari retiniche è spesso difficile, multiforme eziologicamente. Le strumentazioni moderne e sofisticate non facilitano sempre la fine diagnosi, specialmente negli stadi medio-avanzati del danno gangliare. Lo scopo di questo breve report è di sollecitare l'attenzione verso la diagnosi differenziale nella pratica clinica oftalmologica sulle cause dei deficit delle cellule gangliari retiniche. Spesso si trascurano e sottovalutano le cause sistemiche, inerenti le patologie del sistema nervoso centrale. Si indirizza prevalentemente l'interesse verso la patologia glaucomatosa, che indubbiamente costituisce terreno di più frequente riscontro per i deficit delle cellule gangliari retiniche, trascurando le altre noxe del sistema nervoso centrale che di frequente le coinvolgono come privilegiato bersaglio.

**Abbreviazioni e Keywords:** RGCs Retinal Ganglion Cells, GCT Ganglion Cell Thickness, GON Glaucomatous Optic Neuropathy, ONH Optic Nerve Head, RNFL Retinal Nerve Fiber Layer, TNF Tumor Necrosis Factor, TRD Transneuronal Retrograde Degeneration.

## Introduzione

Il dato strutturale e quello funzionale in medicina sono stati spesso indagati e messi a confronto tra loro per meglio comprendere la diagnosi, il follow-up e la prognosi delle varie patologie. Le alterazioni istologiche e anatomiche dovrebbero corrispondere ad altrettanti e proporzionali deficit funzionali. Non è sempre facile e agevole trovare strette relazioni tra danno strutturale e conseguente deficit funzionale. Il dualismo struttura/funzione nel glaucoma ha caratterizzato fortemente numerosi studi e influenzato le nostre conoscenze [1→3].

Il biologo D'Arcy W. Thompson (1860–1948), autore di "On Growth and Form", è considerato tra i precursori di quella disciplina oggi definita bio-matematica.

Nella prima stesura del suo libro di 793 pagine del 1917, diventate 1116 nella seconda del 1942, illustra in maniera puntuale un campionario di analogie tra strutture e morfologie create in natura [4].

Tra l'altro afferma: "L'armonia del mondo si manifesta nella forma e nel numero, e il cuore e l'anima e tutta la poesia della filosofia naturale si incarnano nel concetto della bellezza matematica. Tale è la perfezione della bellezza matematica che ciò che più è aggraziato e regolare, insieme è più utile e perfetto".

Il paragone tra struttura e funzione dal mondo naturale e le patologie mediche è stato spontaneo, del tutto immediato. La medicina si è sempre ispirata alla natura nelle sue più varie forme ed aspetti. L'imaging tomografico è stato

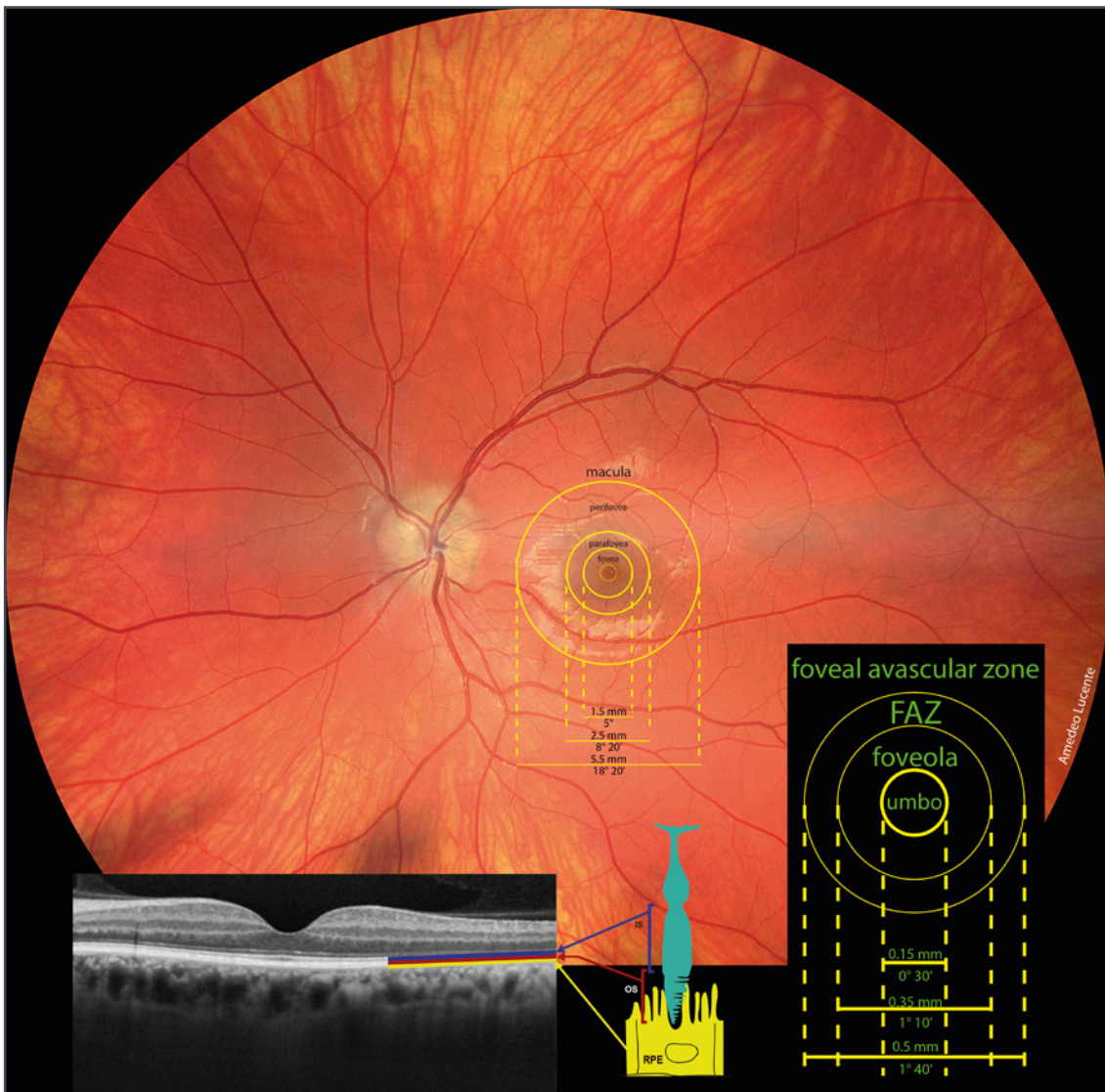


Figura 1 - Imaging retinico effettuata con Claus 500 Zeiss one shot. Sovrapposizione grafica della FAZ, foveal avascular zone, rapporti EPR- coni, e scansione tomografica B-Scan 6 mm.

il punto di svolta, ha rivalutato la diagnosi strutturale facendola assurgere a dato diagnostico e prognostico non solo nelle patologie retiniche ma anche nel glaucoma.

La testa del nervo ottico ONH, Optic Nerve Head, e lo strato delle fibre nervose peripapillari RNFL, Retinal Nerve Fiber Layer, sono i target principali strutturali di molti studi sulla malattia iperbarica. David F. Garway-Heath è tra i maggiori studiosi della relazione struttura/funzione nel glaucoma. A lui si deve la definizione puntuale e goniometrica dei campi settoriali del RNFL nei confronti di singoli cluster del campo visivo [5].

Dati strutturali tomografici e i rilievi istologici di danno post-mortem nei riguardi delle RGCs e dei loro assoni sono reperibili nell'Alzheimer, nel Parkinson, nella malattia o Corea di Huntington, nella MSA, Multiple System Atrophy, atrofia multipla sistemica, nella SCA, Spinocerebellar ataxia, atassia spino-cerebellare, nella paralisi cerebrale spastica e in alcune altre patologie neurologiche sistemiche [7→17].

Si è riscontrato che il bersaglio retinico principale nell'Alzheimer e nella MSA sono le cellule gangliari di tipo magnocellulare, M-cells, con assottigliamento del RNFL nei quadranti superiori

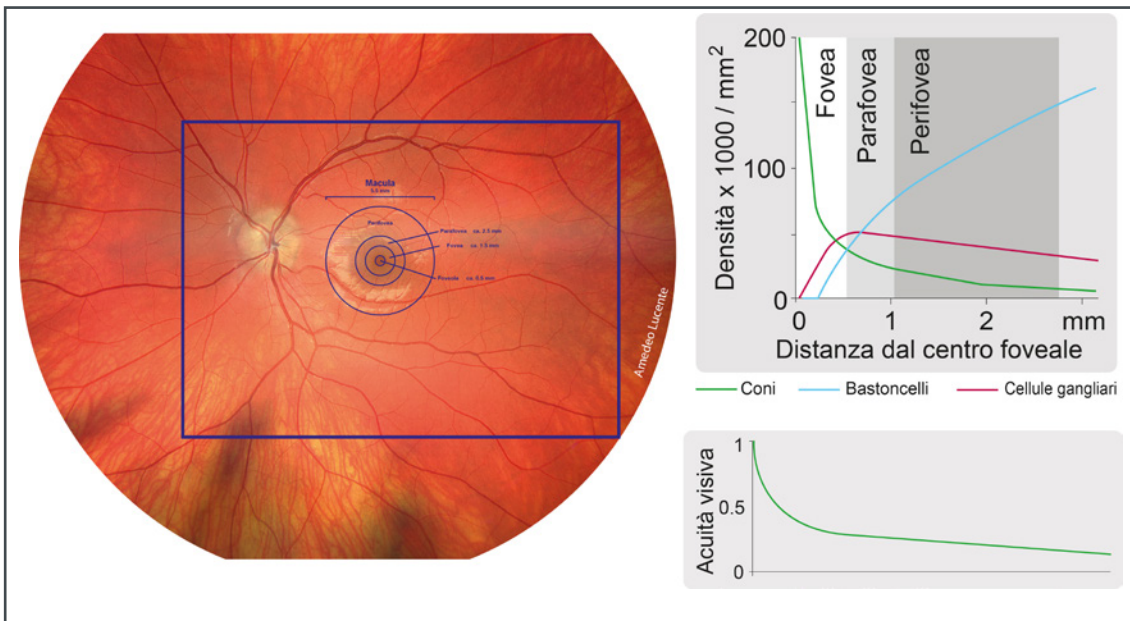


Figura 2 - Stessa immagine della Figura1. Grafico delle curve della densità (1000/mm<sup>2</sup>) dei cono, bastoncelli e delle cellule gangliari in rapporto alla distanza dal centro foveale e all'acuità visiva.

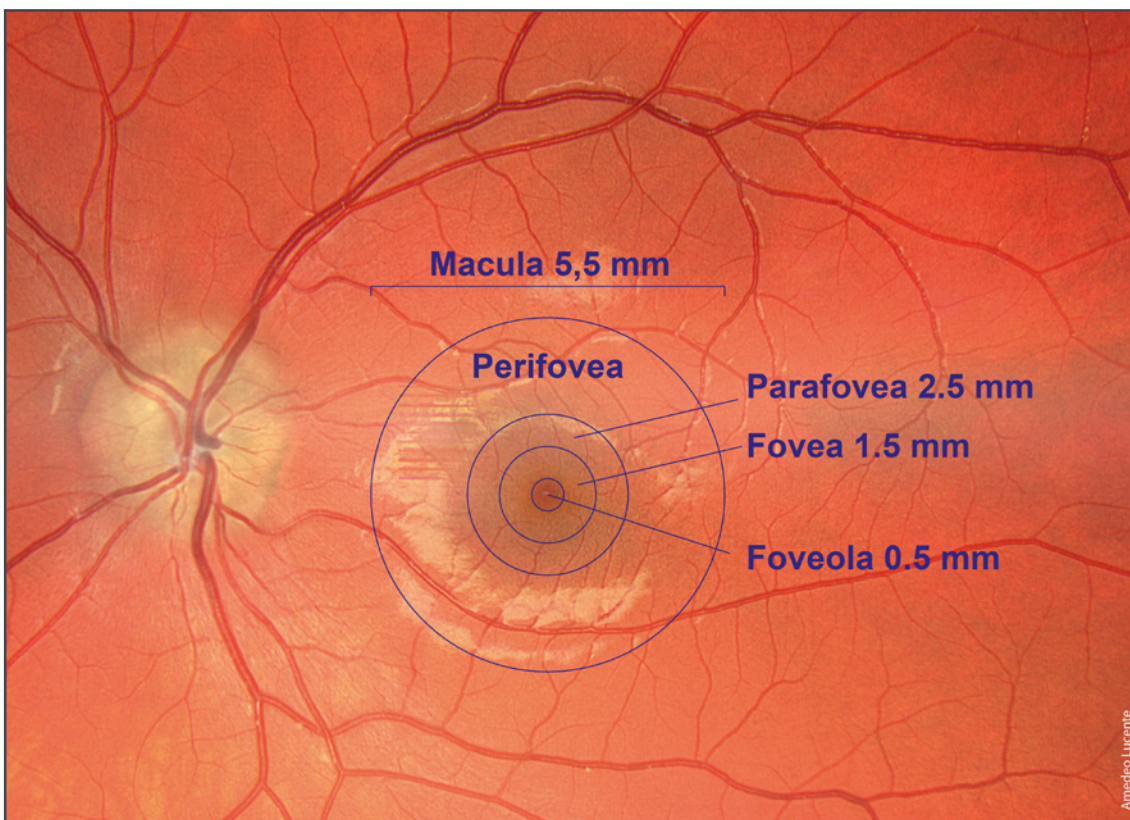


Figura 3 - Stessa immagine della Figura 1. In evidenza l'area maculare e dimensioni in millimetri di perifovea, parafovea, fovea e foveola.

intorno alla papilla ottica [14,15,18].  
Le cellule gangliari retiniche M (magnae, grandi, alpha o parasol cells) sono circa il 5% di tutte le

RGCs; quelle P (parvae, piccole, beta o midget cells) circa il 90%; il restante 5% è costituito da cellule gangliari non M-non P, con funzioni

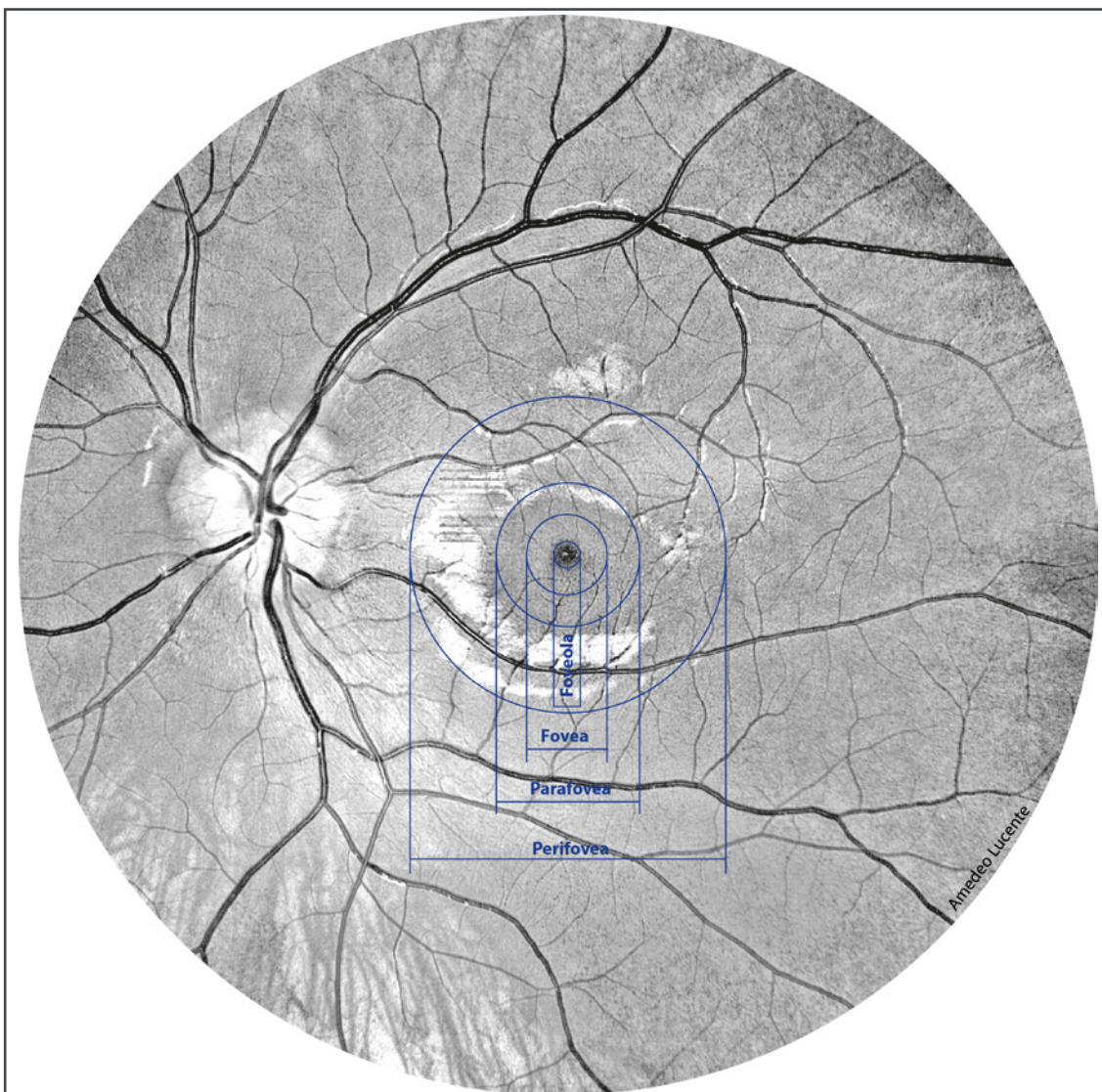


Figura 4 - Stessa immagine della Figura 1. Immagine aneritra. In evidenza l'area maculare con perifovea, parafovea, fovea e foveola.

ancora incerte, probabilmente correlate al ritmo circadiano sonno/veglia (Fig. 5) [19→21]. Nel Parkinson invece il bersaglio retinico principale sono le cellule gangliari retiniche parvocellulari P-cells; anche in tale patologia neurologica si reperta una diminuzione dello spessore RNFL con privilegio per i settori temporali [23]. Molti di questi riscontri strutturali sono condivisi e coincidono con la malattia glaucomatosa. Siamo in grado di distinguere le singole e specifiche cause dal comune effetto strutturale? Hanno queste noxe segni identificativi? A queste domande sarà compito della ricerca rispondere.

Con la tomografia ottica per ora non siamo in grado di distinguere le singole cellule gangliari, magne e parve. Con le ottiche adattive o adattative, già in fase avanzata di studio e applicazione sui tomografi retinici, molto potrà migliorare: si passerà da una diagnosi principalmente tissutale, strutturale, ad un'indagine essenzialmente cellulare, funzionale.

Il turnover energetico delle RGCs e dei loro assoni che formano il nervo ottico non è ancora del tutto noto. Spesso non si trova una spiegazione razionale nel correlare dati strutturali tomografici relativi ai pirenofori, ai dentriti e agli assoni

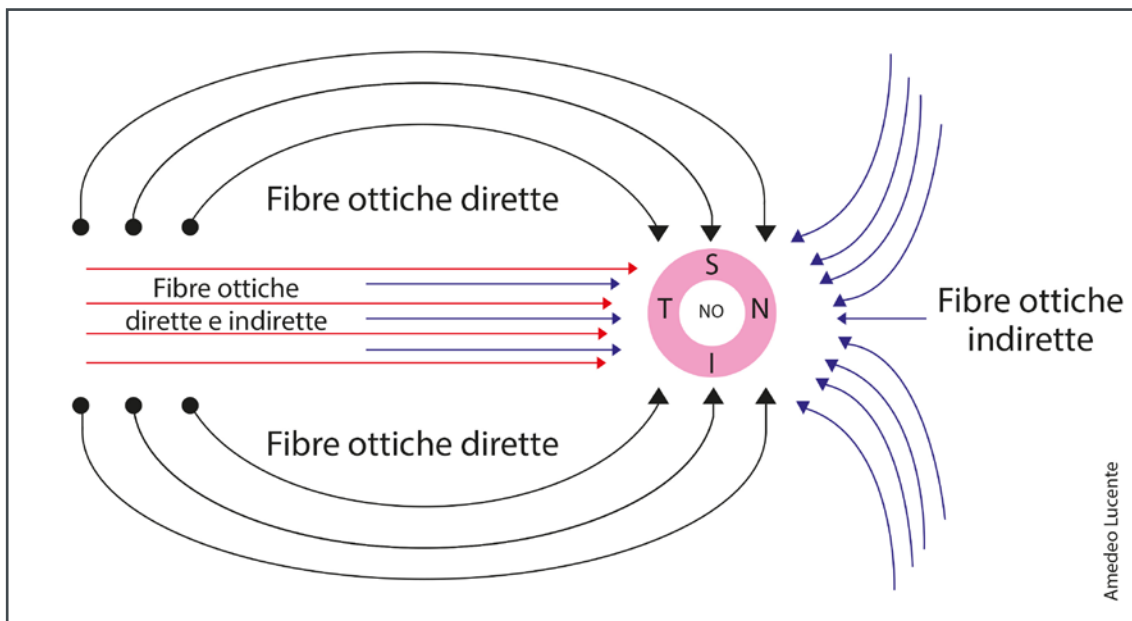


Figura 5 - Rappresentazione grafica degli assoni gangliari retinici verso il nervo ottico.

delle RGCs, evidenziabili almeno per ora come un dato di spessore su aree retiniche differenti, e le diverse patologie neuro-retiniche [22].

Questa considerazione vale anche per il glaucoma.

Si può supporre, con buona probabilità, che la cellula ganglionare possa subire stadi di sofferenza differenziati, un'apoptosi "selettiva" dei suoi differenti compartimenti cellulari. Anche se i pirenofori e i dendriti intraretinici delle RGCs possono risultare tomograficamente destrutturati o non rilevabili in area maculare, con spessori inconfutabilmente sottili e/o non misurabili come avviene spesso in molte maculopatie, gli assoni potrebbero resistere, sopravvivere, conservare la loro struttura e forse anche una certa residua funzionalità, non misurabile con le tecniche attuali.

Questa ipotesi, tutta da verificare, deriva da osservazioni strumentali tomografiche su un numero ancora troppo limitato di pazienti [19→21].

Resta del tutto aperto il campo a nuovi e più approfonditi studi e approfondite ricerche.

Più attente valutazioni critiche saranno necessarie per determinare e comprendere queste

incongruenze. Allo stato delle cose non si può pretendere alcuna certezza scientifica. Quanto si verifica in alcune maculopatie, dove ad essere interessati sono primitivamente i pirenofori delle RGCs, mentre gli assoni peripapillari restano in molti casi poco o nulla interessati nel loro spessore, al contrario potrebbe non succedere nel caso di lesioni iniziali e prevalenti del disco ottico, territorio essenzialmente popolato dagli assoni, con possibilità di reperire variabile e incostante danno retrogrado sui pirenofori delle RGCs.

### Cellule gangliari retiniche e danno iperbarico

Nel glaucoma si osserva la degenerazione assonale delle RGCs e la morte apoptotica dei loro corpi cellulari. Una pressione intraoculare (IOP) essenzialmente più elevata rispetto a valori tra 11mmHg e 21mmHg, considerati generalmente normali dalla letteratura, può determinare l'inizio e la progressione della malattia glaucomatosa [24].

Nel glaucoma difetti inizialmente localizzati, senza il controllo della IOP, possono divenire sempre più generalizzati; la degenerazione

assonale costituisce uno degli elementi cardini del danno strutturale nel glaucoma. Non sempre al danno che si manifesta come assottigliamento del RNFL corrisponde unitamente in macula una diminuzione dello spessore degli strati interni retinici secondaria ad apoptosi/morte dei corpi delle RGCs. [25].

I meccanismi della degenerazione dei pironofori e degli assoni delle RGCs dovuti a IOP elevata non sono ancora perfettamente noti. I pironofori e gli assoni potrebbero essere suscettibili selettivamente, con modalità differente e con tempistica differenziata, all'insulto di uno stesso valore di IOP. In altri termini essere sensibili a valori pressori diversi, come livello numerico e come durata. In letteratura per indicare le cellule gangliari retiniche e i loro assoni si utilizzano differenti acronimi non sempre correlabili e tra loro assimilabili anatomicamente [26,27].

- *Ganglion Cell Layer (GCL):*  
Questo strato contiene i pironofori delle cellule ganglionari. Consiste nello spessore di una singola cellula tranne che in macula (con 8-10 cellule) e vicino alla papilla ottica.
- *Inner Plexiform Layer (IPL):*  
Questo strato contiene le sinapsi, le connessioni tra le cellule gangliari e gli altri neuroni retinici attraverso i processi dendritici
- *Nerve Fiber Layer (NFL) o Retinal Nerve Fiber Layer (RNFL):*  
Questo strato contiene solo gli assoni delle cellule gangliari che trasportano le informazioni visive al cervello.
- *Ganglion Cell Complex (GCC):*  
Questo strato è composto dall'associazione dello spessore degli strati GCL, IPL, e NFL, molto utilizzato in tomografia ottica.
- *Ganglion Cell Thickness (GCT):*  
Questo strato combina lo spessore di GCL e IPL con esclusione di NFL, cioè degli assoni retinici.

Lo spessore delle RGCs, GCT Ganglion Cell Thickness, comprende, come riferito, lo strato delle cellule gangliari e lo strato plessiforme interno. Il rilievo dello spessore di questo strato risulta molto indicativo per il riscontro del danno glaucomatoso retinico [26,27].

Oltre il 50% delle RGCs sono localizzate nello strato interno dell'area maculare [28,29].

Un eventuale assottigliamento di questo strato retinico interno costituisce un target nella malattia glaucomatosa, da valutare e considerare nei confronti del RNFL e della Rim Area.

Trovare tuttavia una corrispondenza tra diminuzione degli spessori del RNFL e del GCT non è un dato così scontato, e non sempre univoco [21]. Più complesso risulta inoltre discriminare e valutazione gli assottimenti del RNFL e GCT glaucomatosi rispetto ad altre patologie neurologiche sistemiche e a danni localizzati primariamente lungo le vie ottiche encefaliche [30,31]. Com'è noto gli assoni delle RGCs inerenti la retina nasale percorrono il nervo ottico, s'incrociano nel chiasma ottico abbandonano la loro omolateralità, e si congiungono con gli assoni del lato temporale dell'occhio controlaterale. Proseguono insieme, assoni nasali di un bulbo e temporali del bulbo adelfo, nel tratto ottico (controlaterale rispetto agli assoni nasali e omolaterale rispetto agli assoni temporali) e fanno tappa, irradiandosi, nel corpo genicolato laterale (controlaterale rispetto agli assoni nasali e omolaterale rispetto agli assoni temporali). Infine terminano nelle radiazioni ottiche e nella corteccia calcarina (controlaterale rispetto agli assoni nasali e omolaterale rispetto agli assoni temporali) [Fig. 6].

Gli assoni posizionati sul lato temporale retinico ugualmente percorrono il nervo ottico, proseguono nel tratto ottico ipsilaterale, senza incrociarsi nel chiasma ottico, e si congiungono con gli assoni retinici del lato nasale dell'occhio

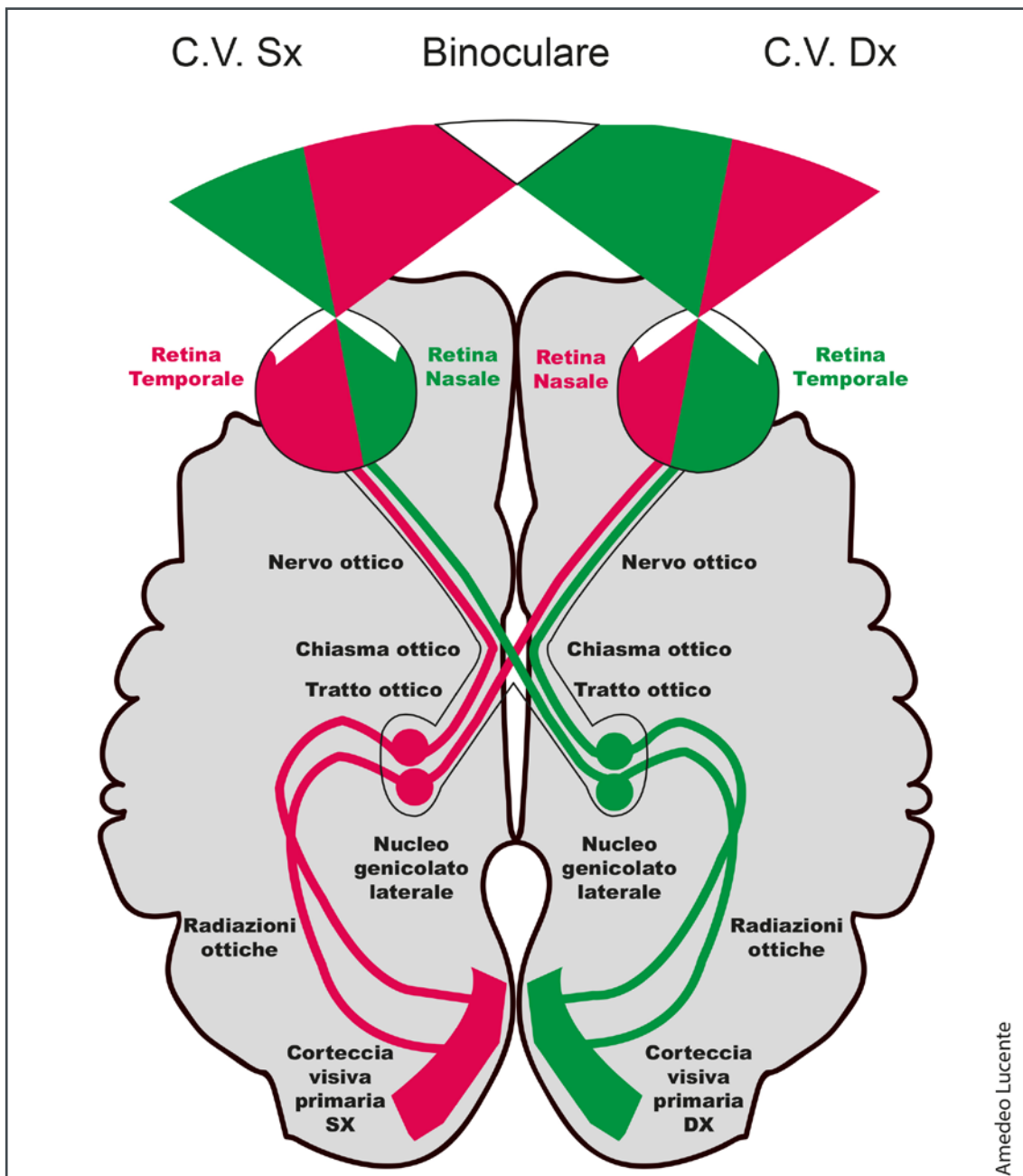


Figura 6 - Rappresentazione grafica delle vie ottiche.

controlaterale.

In sostanza si incrociano passando dal lato opposto solo gli assoni nasali, mentre quelli temporali restano sempre ipsilaterali.

Le lesioni chiasmatiche e post-chiasmatiche tendono pertanto a manifestarsi come difetti del campo visivo rispettando il meridiano verticale. Tale peculiare caratteristica, più evidente e manifesta negli stadi iniziali ed intermedi degli eventi patologici, è discriminante per differenziare i

deficit campimentrici secondari da danno centrale, come nel caso di compressione del chiasma, dai deficit campimentrici iperbarici, tipicamente glaucomatosi.

Al contrario dalle lesioni centrali, i deficit campimentrici nel glaucoma si manifestano invece rispettando il meridiano orizzontale. Anche tale peculiarità svanisce tuttavia con il progredire della patologia [30].

Un esempio del rispetto del meridiano orizzontale

nel campo visivo in corso di glaucoma è la classificazione di Elfriede Aulhorn e Henrich Harms del 1977, che prevede cinque stadi crescenti per gravità, estensione e morfologia dei difetti, e che si basa sulla perimetria manuale cinetica. Paolo Brusini ha rimodernato e ampiamente migliorato la classificazione dei difetti in corso di glaucoma, proponendo sostanziali modifiche ed efficaci stadiazioni, universalmente accettate e utilizzate nella pratica clinica. [31,32] (Fig. 7). Non raramente alcune patologie neurooftalmologiche possono simulare il danno da glaucoma, tra tutte le neuropatie ottiche ischemiche e compressive.

Diego Torres Dias et al., in un loro studio su 101 occhi di 68 pazienti con disordini neurooftalmologici, in 16 di loro, il 15.8%, presentavano condizioni erroneamente ritenute glaucomatose da un oftalmologo esperto [34].

### Cellule gangliari retiniche e la degenerazione retrograda

Il danno alle RGCs non è riscontrabile, come già riferito, solo in corso di glaucoma.

Abbiamo già citato il loro coinvolgimento nelle patologie associate come il NES, sindrome neurodegenerativa dell'anziano [21].

Un altro capitolo non meno interessante che coinvolge le RGCs è rappresentato da alcune patologie primarie del sistema nervoso centrale. Attraverso la degenerazione retrograda assonale specifiche lesioni, primitivamente localizzate in determinate aree encefaliche, possono provocare un irrimediabile danno retrogrado delle RGCs.

La degenerazione retrograda transneurale, TRD Transneuronal Retrograde Degeneration, è capace infatti di portare ad apoptosi e morte le cellule gangliari in area maculare.

Tale danno si manifesta con le medesime alterazioni strutturali indistinguibili tomograficamente

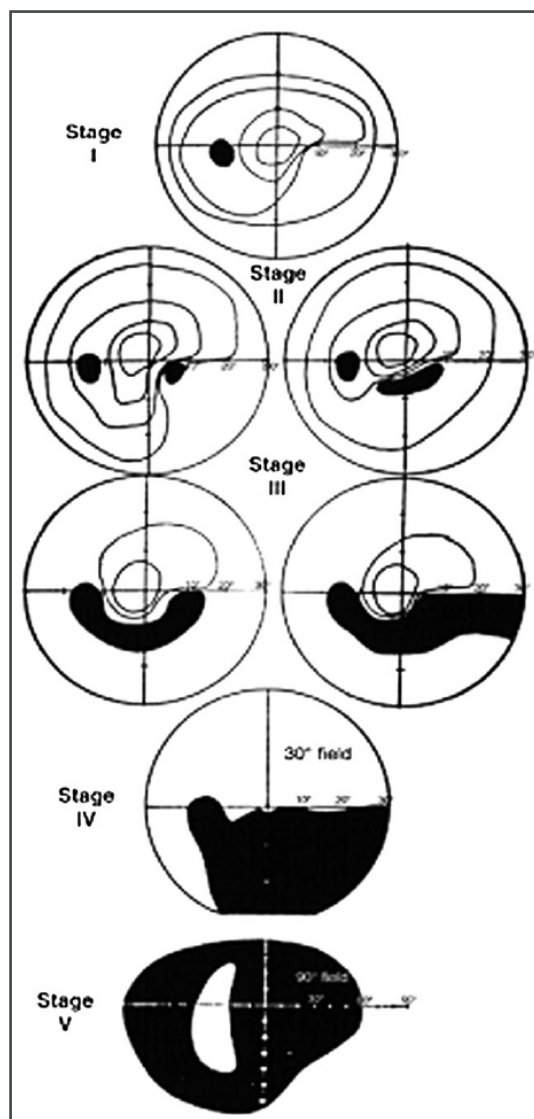


Figura 7 - Rappresentazione grafica dei deficit campimetrici secondo la classificazione di Elfriede Aulhorn e Henrich Harms del 1977.

da quelle in corso di glaucoma: diminuzione dello spessore delle gangliari in area maculare, assottigliamento dello spessore RNFL e della rima neuroretinica del disco ottico [33,35].

Tali alterazioni, com'è noto, sono riscontrabili in corso di glaucoma alla prima diagnosi e nel follow-up della malattia.

Naturalmente il meccanismo patogenetico che porta al medesimo risultato strutturale è completamente differente: degenerativo per via retrograda nelle lesioni centrali; compressivo e degenerativo in via anterograda nel glaucoma.

Un elemento distintivo nella patologia iperbarica è la presenza dell'escavazione del disco ottico, non rilevabile in corso di TRD.

Altra caratteristica discriminante presente inco-stantemente nel glaucoma è l'emorragia iuxa-pa-pillare, segno specifico rinvenibile in corso di rialzi incontrollati della IOP. Il pallore della rima neurale, più o meno settoriale, è invece tipico e maggiormente comune in corso di TRD.

Nel riscontro oftalmoscopico tuttavia questi segni più o meno patognomonici non sono facilmente reperibili, spesso riscontrabili in alcuni momenti del follow up, e hanno una relazione con la morfologia originaria del disco ottico [33→36].

D'altra parte è noto che l'emorragia iuxtapapillare è rinvenibile solo in alcuni momenti della malattia glaucomatosa, mentre il pallore papillare non costituisce segno distintivo di TRD. Entrambi questi segni devono indurre l'osservatore ad avere sospetti clinici verso il glaucoma o verso le malattie neurologiche centrali rispettivamente, ma nulla di più.

Più dati di letteratura hanno dimostrato l'interessamento secondario delle cellule gangliari retiniche in seguito a lesioni del sistema nervoso centrale. Lesioni chiasmatiche e post-chiasmatiche che riguardano il percorso degli assoni retinici possono mostrare caratteristici patterns di danno delle RGCs in area maculare, con deficit del campo visivo e rispetto al meridiano verticale [33→36].

*Kilhwon Shon e Kyung Rim Sung* citano una serie di casi clinici molto eclatanti per errata diagnosi di glaucoma.

Un uomo di 30 anni, trattato inutilmente per glaucoma, presentava mappa GCT con pattern verticale omonimo sinistro di sofferenza di RGCs; la risonanza magnetica cerebrale rivelava una lesione emorragica a carico della radiazione ottica destra.

Un altro caso riguardava un uomo di 72 anni con un adenoma ipofisario che presentava un pattern verticale binasale di perdita di RGCs corrispondente a emianopsia bitemporale, anch'esso ritenuto glaucomatoso.

Ancora riportano di un uomo di 77 anni trattato per sospetto glaucoma, con un pattern GCT di perdita quadratico inferiore destro, indicativo di una quadrantopsia omonima superiore destra nel campo visivo (FV). La RM cerebrale faceva rivelare un infarto del territorio dell'arteria cerebrale posteriore sinistra.

Infine descrivono una donna di 38 anni con un campo visivo inaffidabile, ritenuta glaucomatosa, la cui mappa GCT evidenziava un pattern verticale omonimo sinistro di perdita di RGCs correlata ad un precedente trauma cranico [30].

### **RGC: pirenofori, assoni e danno glaucomatoso**

Numerosi studi hanno indicato che il danno in corso di neuropatia ottica glaucomatosa si verifici inizialmente nell'area della lamina cribrosa. Molti sono i fattori ritrovati come cause innescanti il danno delle RGCs: l'interruzione del fattore neurotrofico, l'attivazione gliale, il rilascio del fattore di necrosi tumorale TNF Tumor Necrosis Factor, lo stress ossidativo, la disregolazione del sistema immunitario e la disfunzione mitocondriale [36,37].

Questi cambiamenti biochimici, e forse altri non ancora evidenziati, a causa di IOP elevata contribuiscono alla deformazione della lamina cribrosa. Si attivano e si innescano diverse vie molecolari che inducono la degenerazione delle RGCs nella componente assonale e in quella citoplasmatica, provocando apoptosi e morte delle cellule stesse.

Le RGCs ricevono input visivi dai fotorecettori, coni e bastoncelli, attraverso due strati di cellule simil-neuronali, le bipolari e le amacrine

collegate da cellule orizzontali. Trasmettono informazioni al cervello, output, attraverso i loro lunghi assoni. Sono cellule particolarmente ricche di organelli citoplasmatici, mitocondri in special modo [38].

Gli organelli delle RGCs, mitocondri, reticolo endoplasmatico e apparato di Golgi, distribuiti nel citoplasma dei pirenofori, possono migrare verso e lungo gli assoni; l'omeostasi cellulare viene sempre mantenuta.

Una sofferenza del corpo cellulare può influenzare i movimenti e le funzioni degli organuli citoplasmatici [38].

L'apoptosi è una segnalazione dell'imminente morte cellulare. Caratteristiche distintive di tale stato sono la frammentazione nucleare, del DNA, la condensazione della cromatina e il raggrinzamento cellulare [38,39].

Sebbene la maggior causa della morte delle RGCs si verifichi dopo degenerazione assonale, il sistema immunitario, l'attivazione gliale e lo stress ossidativo possono contribuire alla morte di queste cellule nella retina, indipendentemente dalla degenerazione assonale.

Il meccanismo della morte delle RGCs in corso di neuropatia ottica glaucomatosa, GON Glaucomatous Optic Neuropathy, per tanti versi non è del tutto ancora chiarita.

Neppure chiarito è il ruolo delle singole cellule retiniche di connessione tra fotorecettori e gangliari, cellule del tutto simil-neurali.

Gli assoni delle RGCs nell'uomo, lunghi circa 50 mm, formano sinapsi con le cellule del nucleo genicolato laterale del talamo, secondo step del percorso visivo fino alla corteccia calcarina, che costituisce l'ultimo step. Gli assoni sono disposti in fasci separati rivestiti da cellule gliali, gli oligodendrociti, dopo aver superato la lamina cribrosa. In retina sono privi di rivestimento.

La neuropatia ottica glaucomatosa, seconda causa di cecità al mondo, com'è noto, è una

malattia neurodegenerativa caratterizzata da danni strutturali al nervo ottico e dalla lenta e progressiva morte delle RGCs [25→28].

Non pochi studi hanno indicato che la neuropatia ottica glaucomatosa inizialmente si verifichi nel contesto della lamina cribrosa, com'è stato riferito, senza tuttavia offrire chiare motivazioni oltre ad indicare l'importanza dell'interruzione del fattore neurotrofico, l'attivazione gliale e il rilascio del fattore di necrosi tumorale (TNF), lo stress ossidativo, la disregolazione del sistema immunitario e la disfunzione mitocondriale come possibili cause per la deformazione della lamina e, successivamente, per l'attivazione di diversi percorsi molecolari che inducono alla degenerazione assonale e alla morte del corpo delle RGCs [30,36,37, 41,42].

### **Conclusioni e considerazioni**

Il danno alle RGCs costituisce un target strutturale e funzionale per molte malattie neuroretiniche. La causa etiologica è maggiormente dovuta all'insulto da IOP non target, come avviene nel glaucoma iperbarico e normotensivo.

Tuttavia le noxe patogene che possono danneggiare queste elettive cellule nervose retiniche possono essere anche extrabulbari.

Il danno strutturale e funzionale spesso si sovrappone non permettendo facilmente una diagnosi causale. Anche le strumentazioni più moderne e sofisticate non facilitano sempre la fine diagnosi, specialmente negli stadi medio-avanzati del danno ganglionare. Lo scopo di questo breve report è quello di sollecitare la diagnosi differenziale nella pratica clinica oftalmologica, qualche volta indotta a trascurare le cause sistemiche e del sistema nervoso centrale, indirizzata e sollecitata prevalentemente verso la patologia glaucomatosa, che indubbiamente costituisce il terreno di più frequente riscontro nei deficit delle cellule ganglionari retiniche.

## REFERENCES

1. Caprioli J. Correlation of visual function with optic nerve and nerve fiber layer structure in glaucoma. *Surv Ophthalmol*. 1989; 33(suppl):319–330.
2. 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; 127:1250–1256.
3. Sung KR, Kim S, Lee Y, Yun SC, Na JH. Retinal nerve fiber layer normative classification by optical coherence tomography for prediction of future visual field loss. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52:2634–2639.
4. D'Arcy Wentworth Thompson. *On Growth and Form*. Cambridge: at the University Press. 1917.
5. Arway-Heath DF, Wollstein G, R A Hitchings RA. Aging changes of the optic nerve head in relation to open angle glaucoma. *Br J Ophthalmol* 1997 81: 840-845.
6. aniele Caligiore, Flora Giocondo, Massimo Silveti. The Neurodegenerative Elderly Syndrome (NES) hypothesis: Alzheimer and Parkinson are two faces of the same disease. *IBRO Neuroscience Report*. 13 (2022) 330-343.
7. Hinton DR, Sadun AA, Blanks JC, Miller CA. Optic-nerve degeneration in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* (1986) 315:485–7.
8. La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Koronyo Y, Hannibal J, Gallassi R, Cantalupo G, et al. Melanopsin retinal ganglion cell loss in Alzheimer disease. *Ann Neurol* (2016) 79:90–109.
9. den Haan J, Verbraak FD, Visser PJ, Bouwman FH. Retinal thickness in Alzheimer's disease: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement (Amst)* (2017) 6:162–70.
10. Coppola G, Di Renzo A, Ziccardi L, Martelli F, Fadda A, Manni G, et al. Optical coherence tomography in Alzheimer's disease: a meta-analysis. *PLoS One* (2015) 10: e0134750.
12. Yu JG, Feng YF, Xiang Y, Huang JH, Savini G, Parisi V, et al. Retinal nerve fiber layer thickness changes in Parkinson disease: a meta-analysis. *PLoS One* (2014) 9: e85718. doi: 10.1371/journal.pone.0085718.
13. Andrade C, Beato J, Monteiro A, Costa A, Penas S, Guimarães J, et al. Spectral-domain optical coherence tomography as a potential biomarker in Huntington's disease. *Mov Disord* (2016) 31:377–83.
14. Mendoza-Santesteban CE, Palma JA, Martinez J, Norcliffe-Kaufmann L, Hedges TR III, Kaufmann H. Progressive retinal structure abnormalities in multiple system atrophy. *Mov Disord* (2015) 30:1944–53.
15. Mendoza-Santesteban CE, Gabilondo I, Palma JA, Norcliffe-Kaufmann L, Kaufmann H. The retina in multiple system atrophy: systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* (2017) 8:206.
16. La Morgia C, Carbonelli M. Chapter. Friedreich's ataxia and more: optical coherence tomography findings in rare neurological syndromes. March 2016. In book: *OCT in Central Nervous System Diseases* (pp.143-166).
17. Klebe S, Depienne C, Gerber S, Challe G, Anheim M, Charles P, et al. Spastic paraplegia gene 7 in patients with spasticity and/or optic neuropathy. *Brain* (2012) 135(Pt 10):2980–93.
18. La Morgia C, Ross-Cisneros FN, Sadun AA, Carelli V. Retinal ganglion cells and circadian rhythms in Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and beyond. *Front Neurol* (2017) 8:162.
19. A. Lucente. RNFL: note sulla valutazione tomografica. [www.oftalmologiadomani.it](http://www Oftalmologiadomani.it) maggio-agosto 2022.
20. A. Lucente. Angio-OCT in progress. *Oftalmologia domani*. N. 3 - Anno 2016.
21. A. Lucente. Le cellule gangliari retiniche: note di istologia e valutazione tomografica. [www.oftalmologiadomani.it](http://www.oftalmologiadomani.it) settembre-dicembre 2022.
22. Carelli V, Ross-Cisneros FN, Sadun AA. Mitochondrial dysfunction as a cause of optic neuropathies. *Prog Retin Eye Res* (2004) 23:53–89.
23. Bodis-Wollner I, Kozlowski PB, Glazman S, Miri S.  $\alpha$ -synuclein in the inner retina in Parkinson disease. *Ann Neurol* (2014) 75:964–6.
24. Machiele R, Motlagh M, Zeppieri M, Patel BC. Intraocular Pressure. 2024 Feb 27. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 30335270.
25. A. Lucente. Cellule gangliari retiniche e incongruenza dei dati tomografici. [www.oftalmologiadomani.it](http://www.oftalmologiadomani.it) gennaio-aprile 2023.
26. Mwanza JC, Oakley JD, Budenz DL, et al. Macular ganglion cell-inner plexiform layer: automated detection and thickness reproducibility with spectral domain-optical coherence tomography in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:8323-9.
27. Na JH, Sung KR, Baek S, et al. Detection of glaucoma progression by assessment of segmented macular thickness data obtained using spectral domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:3817-26.
28. Um TW, Sung KR, Wollstein G, et al. Asymmetry in hemifield macular thickness as an early indicator of glaucomatous change. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:1139- 44.
29. Sung KR, Wollstein G, Kim NR, et al. Macular assessment using optical coherence tomography for glaucoma diagnosis. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1452-5.

30. Shon K, Rim Sung K. Assessment of Macular Ganglion Cell Loss Patterns in Neurologic Lesions That Mimic Glaucoma. *Korean J Ophthalmol* 2014;28(4):314-322.
31. Aulhorn E, Karmeyer H: Frequency distribution in early glaucomatous visual field defects. *Doc Ophthalmol Proc Series* 14:75-83, 1977.
32. Brusini P, Johnson C.A. Staging Functional Damage in Glaucoma: Review of Different Classification Methods. *Survey of Ophthalmology* Vol 52, Number 2, March-April 2007.
33. Jindahra P, Petrie A, Plant GT. Retrograde trans-synaptic retinal ganglion cell loss identified by optical coherence tomography. *Brain* 2009;132(Pt 3):628-34.
34. Diego Torres Dias, Michele Ushida, Roberto Battistella, Syril Dorairaj and Tiago Santos Prata. Neurophthalmological conditions mimicking glaucomatous optic neuropathy: analysis of the most common causes of misdiagnosis. *BMC Ophthalmology* (2017) 17:2.
35. Park HY, Park YG, Cho AH, Park CK. Transneuronal retrograde degeneration of the retinal ganglion cells in patients with cerebral infarction. *Ophthalmology* 2013;120: 1292-9.
36. Quigley H.A. and Addicks E.M. Chronic experimental glaucoma in primates. II. Effect of extended intraocular pressure elevation on optic nerve head and axonal transport. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 1980; 19, 137-152.
37. Tezel G. Oxidative stress in glaucomatous neurodegeneration: mechanisms and consequences. 2006; *Prog. Retin. Eye Res.* 25, 490-513.
38. DePina A.S. and Langford G.M. Vesicle transport: the role of actin filaments and myosin motors. *Microsc. Res. Tech.* 1999; 15, 93-106.
39. Penfold P.L. and Provis J.M. Cell death in the development of the human retina: phagocytosis of pyknotic and apoptotic bodies by retinal cells. *Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol.* 1986; 224, 549-553.
40. Smith C.A., Williams G.T., Kingston R., Jenkinson E.J. and Owen J.J. Apoptosis. *Nature.* 1989; 338, 10.
41. Morrison J., Farrell S., Johnson E., Deppmeier L., Moore C.G. and Grossmann E. (1995). Structure and composition of the rodent lamina cribrosa. *Exp.EyeRes.* 60, 127-135.
42. Aulhorn E, Karmeyer H: Frequency distribution in early glaucomatous visual field defects. *Doc Ophthalmol Proc Series* 14:75-83, 1977.