

TERAPIA DOPAMINERGICA DELLA R. PIGMENTOSA: RISULTATI OTTENUTI IN TRE ANNI DI OSSERVAZIONE CLINICA

**CAVALLACCI, G., GENOVESI-EBERT, F.
Pisa, Italia**

INTRODUZIONE

Sono trascorsi circa venti anni da quando le ricerche di Hornykyewicz, dimostrando una notevole deplezione dopaminica nell'encefalo dei soggetti affetti da morbo di Parkinson, hanno costituito il primo presupposto per una terapia razionale, con L-Dopa, della "paralisi agitante" (Hornykyewicz, 1966).

Tre anni or sono Cavallacci e Coll., (1980) hanno avanzato per primi l'ipotesi che nella patogenesi della Retinosi Pigmentosa vi sia un deficit qualitativo e/o quantitativo del sistema dopaminergico della retina.

Questa possibile analogia è stata suggerita dall'occasionale reperto, durante uno screening in pazienti parkinsoniani, di un significativo aumento dell'onda *b* con accorciamento dell'implicit time.

Tale rilievo era limitato però ai pazienti che erano in overdose di terapia, con concomitante comparsa di sintomi collaterali neuropsichiatrici (infatti il parkinsoniano non in terapia, o in terapia con posologia ottimale, presenta un comportamento elettroretinografico sostanzialmente aspecifico) (Cavallacci e Coll. 1979).

Successivi esperimenti in volontari sani con assunzione in acuto di una dose di L-Dopa (250 mgr + 125 mgr. Carbidopa), confermarono l'aumento di voltaggio dell'onda *b* e la riduzione dell'implicit time (Cavallacci e Coll., 1980); un analogo reperto è stato documentato in tossicodipendenti, in cui l'assunzione esogena di oppiacei, riducendo i livelli di endorfine, faciliterebbe la trasmissione dopaminergica a livello della retina (Cavallacci e Coll., 1980).

D'altra parte una riduzione di voltaggio dell'onda b e un aumento di implicit time sono stati osservati in volontari sani dopo somministrazione di Aloperidolo che è un neurolettico antagonista della DA a livello dei recettori dopaminergici post sinaptici (Filip e Balik 1978; Cavallacci e Coll., 1980).

Nel frattempo in letteratura si stava delineando la possibilità di un nuovo ruolo svolto da strutture prima considerate come semplicemente gliali nella neurotrasmissione retinica.

Ci riferiamo soprattutto ai numerosi studi compiuti nell'ultimo decennio sulle cellule simil amacrine a contenuto dopaminico (Labies e Jacobowitz, 1966; Ehinger e Falck, 1969; Starr, 1975; Mackman e Coll., 1975; Spano e Coll., 1977; Ehinger, 1978).

Inoltre altri studi istologici e istochimici hanno sempre più focalizzato il ruolo di campi associativi composti da elementi cellulari, pure di tipo gliale, situati tra i due strati interplexiformi retinici, che presentano contemporaneamente trasmissione sinaptica convenzionale con neuromediatore (Kolb, 1977; Hedden e Dowling, 1979; Kolb e Coll., 1980, 1981) e trasmissione di tipo elettrico (Piccolino e Coll., 1982)!

La funzione fisiologica della dopamina nella retina è ancora essenzialmente sconosciuta; è stato però dimostrato che cellule amacrine a contenuto dopaminico possono immagazzinare dopamina (DA) (Spano e Coll., 1977) e liberarla dopo stimolazione luminosa (Kramer, 1971) in relazione anche alla mediazione di un'adenilciclastasi DA dipendente, costante comune a molte specie di mammiferi uomo compreso (Brown e Makman, 1972; Makman e al., 1975; Trabucchi e al., 1976; Iuvone, 1978).

La DA nella retina, come nel SNC, si comporta come neuromediatore il cui specifico messaggio di tipo inibitorio è trasferito all'interno della cellula con recettore dopaminosensibile per mezzo di un secondo messaggero come l'AMPciclico (Spano e al., 1977).

1. A proposito del riconoscimento del ruolo associativo espletato dalle cellule amacrine, ci sembra doveroso segnalare quanto descritto da Cattaneo nel lavoro "Le strutture della retina nei Vertebrati (Ann. Ottal., 1922, 50, 349-390)": "Spesso si possono osservare rami terminali che decorrono orizzontalmente e si possono seguire per lungo tratto. E'probabile che essi appartengano a quegli elementi che Cajal ha chiamato **cellule amacrine d'associazione** e che sarebbero fornite di lunghi cilindri orizzontali che si staccano dall'estremità inferiore dell'espansione discendente. Considerando che tali prolungamenti hanno caratteri (calibro uniforme, mancanza di collaterali, ecc.), quali si trovano nei tipici prolungamenti nervosi, non mi sembra troppo indicata la denominazione di cellule amacrine a questi elementi e ritengo più opportuno chiamarle unicamente **cellule d'associazione.**"

TERAPIA DOPAMINERGICA DELLA R. PIGMENTOSA

E' stata documentata la migrazione della DA, somministrata sia per os che per ev., in animale, osservando con tecnica istochimica e con la microscopia a fluorescenza lo "storage" in cellule amacrine situate prevalentemente nello strato nucleare profondo (Cavallacci e Coll., 1981).

Le cellule amacrine a contenuto dopaminico rispondono allo stimolo luminoso, cioè liberano DA, anche con fotorecettori distrutti; questa evidenza suggerisce che tali cellule, colpite dalla luce "prima" degli stessi fotorecettori, possano avere un loro specifico e "indipendente" ruolo, magari rudimentale, nel riconoscimento dello stimolo luminoso in quanto tale.

Inoltre le amacrine dopaminiche hanno delle connessioni sinaptiche solo con altre cellule amacrine, tanto da essere da qualche Autore chiamate "cellule interamacrine" (Holmgren, 1982).

Infatti alcuni Autori (Morgan e Kamp, 1980) hanno dimostrato che le retine di ratti (ceppo Sprague-Dawley) esposti a luce continua per 4 mesi con intensità di 350-700 lux, presentano massiva degenerazione dei fotorecettori, mentre risultano integre le cellule a contenuto dopaminico presenti nello strato nucleare interno; inoltre tali cellule continuano a rispondere alla luce in modo praticamente invariato, cioè senza risentire della mancanza dei fotorecettori, consentendo così a questi ratti di mantenere la percezione luminosa.

Gli A. A., per spiegare questo risultato, avanzano l'ipotesi che le cellule amacrine dopaminiche continuerebbero a "servire" altre cellule, sconosciute o no, aventi caratteristiche vicarianti di fotorecettori (Morgan e Kamp, 1980).

In base a tali ipotesi, nel 1979 abbiamo deciso di verificare che effetti clinici poteva avere una somministrazione di L-Dopa in pazienti con degenerazione tapeto-retinica: in particolare abbiamo iniziato con pazienti affetti da Retinosi Pigmentosa.

MATERIALE E METODO

Abbiamo tenuto sotto osservazione 487 pazienti di entrambe i sessi, a vario stadio di evoluzione clinica della malattia, con rappresentazione dei quattro gruppi di trasmissione ereditaria oggi generalmente accettati (Pearlman, 1979).

Il periodo di controllo varia da un minimo di un anno a un massimo di tre anni.

I parametri di valutazione usati per stilare la classificazione degli stati di gravità della R. P. sono da considerarsi arbitrari e indicativi. (TAB. I).

Tab. 1

**PARAMETRI VALUTATIVI DELLO STADIO CLINICO
R. P. DEI PAZIENTI OSSERVATI.**

Stadio	Visus	C.V.	Adattometria	ERG.
I°	>5/10	>40°	Riduzione <70%	Subnormale
II°	2-5/10	>30°	<80%	Subnormale
III°	≈ 1/10	>5°	<90%	Assente
IV°	<1/10	<5°	Indeterminabile o ridotta >90%	Assente

(Infatti spesso si trovano pazienti che hanno funzione visiva e C. V. che rientrerebbero nel primo stadio e un ERG ridotto come nel secondo stadio, se non qualche volta assente).

Pur tuttavia questo tipo di classificazione —nata per esigenze di praticità clinica e statistica— rispecchia il più fedelmente possibile la casistica da noi osservata.

E' necessario precisare che i pazienti analizzati in questo studio sono solo una parte di quelli da noi seguiti: sono stati infatti esclusi dal clinical trial i bambini fino a 15a. Inoltre non sono stati codificati:

—I pazienti che presentavano normale implicit time dell'onda b perché essi rappresentano un ben definito gruppo a prognosi nettamente favorevole (indipendentemente dalla terapia) e caratteristiche sfumate della malattia (Berson et Coll., 1969; Marmor, 1979);

—i pazienti che non davano garanzie di attendibilità nelle risposte e di costanza e regolarità nell'assunzione della terapia;

i pazienti al V stadio (cioè con visus inferiore a 2/50, e C.V. non determinabile).

TERAPIA DOPAMINERGICA DELLA R. PIGMENTOSA

Tab. 2

DISTRIBUZIONE DEI PAZIENTI PER ETÀ (>15 ANNI)

Età in anni	15-20	21-30	31-40	41-50	51-60	>60
N. casi	41	59	120	150	87	30

In Tab. 2 è visualizzata la distribuzione dei pazienti per età.

Tab. 3

DISTRIBUZIONE COMPARATIVA DEI PAZIENTI PER SESSO E PRESUNTA TIPOLOGIA GENETICA DELLA R. P.

Tipologia Sesso	Sporadica	Recessiva	Dominante	X-linked	Tot. Ereditaria	Totale
Maschi	182	75	34	12	121	303
Femmine	103	48	29	4	81	184
Prevalenza $\frac{M}{F}$	77%	56%	17%	300%	49%	65%
Totale M+F	285	123	63	16	202	487

La classificazione secondo il tipo di trasmissione genetico-ereditaria riportata in Tab. 3, si basa su quanto abbiamo potuto ricostruire dagli alberi genealogici dei pazienti stessi; come spesso avviene in questi casi la certezza assoluta non vi può essere in quanto la documentazione clinico-storica è spesso carente.

La posologia da noi adottata è riportata in Tabella 4:

Tab. 4

TERAPIA E POSOLOGIA (PRO DIE PER OS)

L-DOPA*	: 125 mg	(dopo i
CARBDOPA*	: 12 mg	pasti)
* SINEMET® M. S. D.		

Ci siamo basati sugli studi farmacocinetici della L-Dopa eseguiti in pazienti parkinsoniani, ma le nostre dosi sono considerevolmente inferiori per due ordini di motivi:

- a. La dose indicata in tabella era, empiricamente, la minima efficace in un trattamento cronicamente protratto;
- b. nostra intenzione era anche di evitare ai pazienti gli effetti collaterali descritti nella terapia del morbo di Parkinson.

Ovviamente, avvertendo l'esigenza di basarci su cognizioni più precise e specifiche, abbiamo demandato all'Istituto Farmacologico Mario Negri (Milano) il compito di studiare la farmacocinetica della L-Dopa nella retina per consentirci di determinare la posologia ottimale.

Infatti il rischio della nostra terapia è forse di essere piuttosto debole, anche se noi crediamo che la decarbossilazione della L-Dopa nella retina sia inferiore a quella che si verifica nel SNC (non dimentichiamo che in neurologia è comunemente usato un dosaggio fino a oltre 6 volte il nostro).

Abbiamo escluso la casistica infantile sapendo che la L-Dopa influisce a livello ipofisario interagendo, in particolare, con l'ormone somatotropo, ed ovviamente non abbiamo trattato le donne in gravidanza, anche se solo sospetta, per eliminare qualsiasi danno teratologico.

Nella Tabella 5 i pazienti sono divisi perceptualmente in funzione dello stadio della malattia e della durata della terapia.

Tab. 5

DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI PAZIENTI TRATTATI IN FUNZIONE DELLO STADIO DELLA MALATTIA E DELLA DURATA DELLA TERAPIA

Stadio Durata terapia	I°	II°	III°	IV°
1 anno	6,7	7,7	13,5	72,1
2 anni	5,7	9,6	18,5	66,2
3 anni	2,2	10,2	42,9	44,7

TERAPIA DOPAMINERGICA DELLA R. PIGMENTOSA

Nella Tabella 6 sono riportati i giudizi complessi riferiti dai pazienti in rapporto anche alla durata della terapia.

Tab. 6

**DISTRIBUZIONE PERCENTUALE DEI PAZIENTI SOTTO TERAPIA
IN FUNZIONE DI:
1) VALUTAZIONE SOGGETTIVA DEGLI EFFETTI TERAPEUTICI
2) DURATA DELLA TERAPIA**

Giudizio Durata terapia	Peggiorato	Invariato	Migliorato
1 anno	0,0	17,2	82,8
2 anni	8,3	55,6	36,1
3 anni	10,2	76,1	13,7

Abbiamo valutato i risultati soggettivi sottoponendo il paziente a quesiti prefissati concernenti parametri operativi propri della vita quotidiana in generale, e propri dell'ambiente specifico di lavoro in particolare; ad esempio: diminuzione del disagio in luce mesopica; diminuzione dell'affaticamento visivo alla lettura o al lavoro per vicino; capacità di orientamento nell'ambiente sia abituale che estraneo. (Non riportiamo i risultati dei tests psicofisici che stiamo attualmente eseguendo perché ancora incompleti).

Per la valutazione dell'acuità visiva ci siamo serviti di ottotipi sec. Snellen per evitare l'effetto facilitante dell'acuità visiva morfoscopica.

Abbiamo inoltre testato le variazioni del visus in condizioni di lettura mesopica per motivi di studio recettoriale.

Nella valutazione del campo visivo abbiamo utilizzato la consueta metodica secondo Goldmann, ripetendo l'esame almeno tre volte (per assicurarsi che il paziente avesse correttamente appreso a rispondere).

L'esame adattometrico è stato eseguito sia col classico apparecchio Goldmann-Weekers, sia, preferibilmente, con l'analizzatore di Friedmann

(specie per i pazienti in condizioni più gravi); anche in questo caso è stata usata la metodica psicofisica del test-ritest: sono stati considerati validi risultati concordanti per tre esami consecutivi, e ci siamo riferiti al valore medio.

L'ERG stato studiato soprattutto dal punto di vista del voltaggio dell'onda b del suo implicit time, sia in adattamento fotopico che scotopico, usando sempre l'average (eseguendo un minimo di 20-30 sommazioni) per seguire l'evoluzione di tracciati altrimenti non registrabili.

La stimolazione usata è del tipo flash (intensità 1,5 joule, durata 20-30 msec.).

Tab. 7

EFFETTI COLLATERALI REGISTRATI DURANTE LA TERAPIA

Durata terapia	Glaucoma	Effetti psicotici	Effetti cardiovascolari	Effetti gastrici
3 anni	0	5,1%	1,0%	4,1%
2 anni	0	1,6%	0,4%	2,7%
1 anno	0	0,2%	0	1,6%

Nella Tabella 7 sono riportati gli effetti collaterali che alcuni pazienti hanno denunciato durante il trattamento, e che sono regrediti dopo periodi di sospensione variabili a seconda del soggetto.

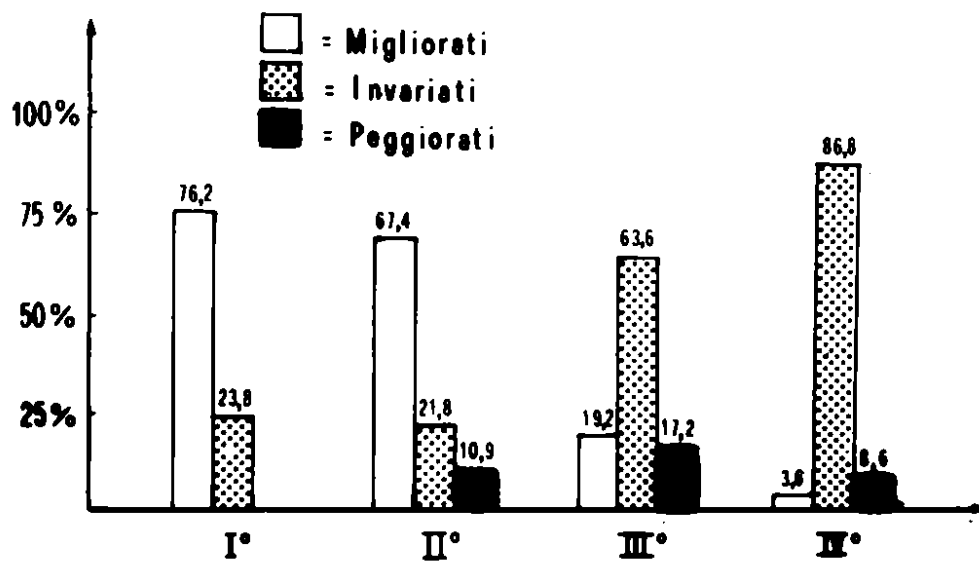
I pazienti prima di essere sottoposti alla terapia vengono monitorati dal punto di vista generale nel modo seguente: VES, azotemia, glicemia, creatininemia, sodiemia, potassiemia, calcemia, uricemia, transaminasi G.O. e G.P., y G.T., emocromo, piastrinemia, protidogramma, lipidogramma. Inoltre i pazienti sono sottoposti a visita medica con particolare riferimento all' ECG.

Tutti questi controlli sono ripetuti minimo 2 volte all'anno. I pazienti che nella loro storia clinica mostrano sintomi di tipo neuropsichiatrico e già in cura con psicofarmaci, sono sorvegliati con periodiche visite psichiatriche.

TERAPIA DOPAMINERGICA DELLA R. PIGMENTOSA

Tab. 7.1

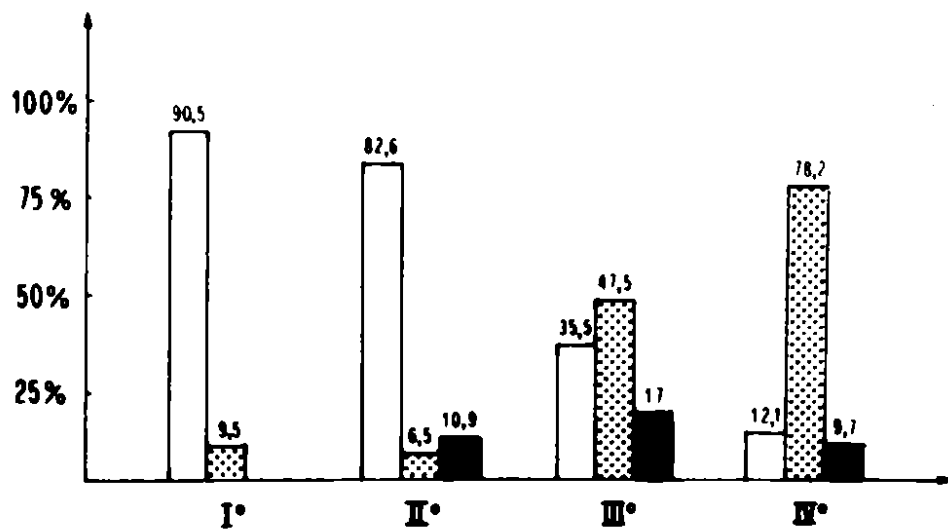
EVOLUZIONE VISUS FOTOPICO NEI PAZIENTI TRATTATI IN RIFERIMENTO ALLO STADIO DELLA MALATTIA



Nella Tabella 7.2 sono riportati quelli relativi all'acuità visiva mesopica.

Tab. 7.2

EVOLUZIONE ACUITA VISIVA MESOPICA



RISULTATI

Nelle Tabelle seguenti gli istogrammi vuoti rappresentano in percentuale i pazienti migliorati, quelli punteggiati gli invariati, in neretto i peggiorati.

Acuità visiva

Nella Tabella 7.1 sono riportati in grafico i risultati ottenuti dopo terapia per quanto riguarda l'acuità visiva fotopica.

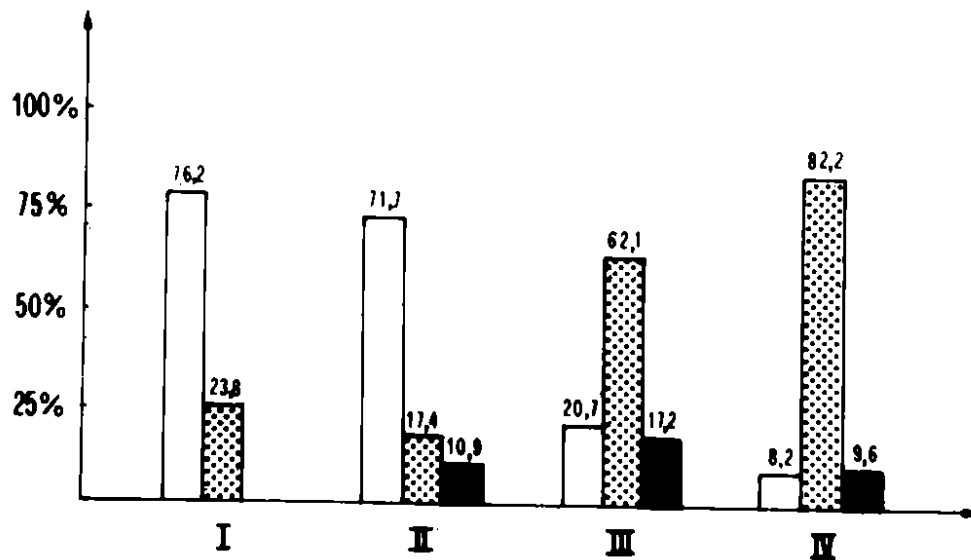
Campo visivo

In Tab. 3 sono descritte le modificazioni del C. V.; dobbiamo puntualizzare che per miglioramento noi intendiamo non un aumento del C. V. in toto, bensì, nella maggior parte dei casi un allargamento, una ripresa di funzionalità delle isole residue (soprattutto temporali), e/o una diminuzione della densità dello scotoma relativo paracentrale.

Abbiamo considerato significativo per il C. V. centrale un allargamento delle isoptere di "almeno" 5°.

Tab. 7.3

EVOLUZIONE CAMPO VISIVO



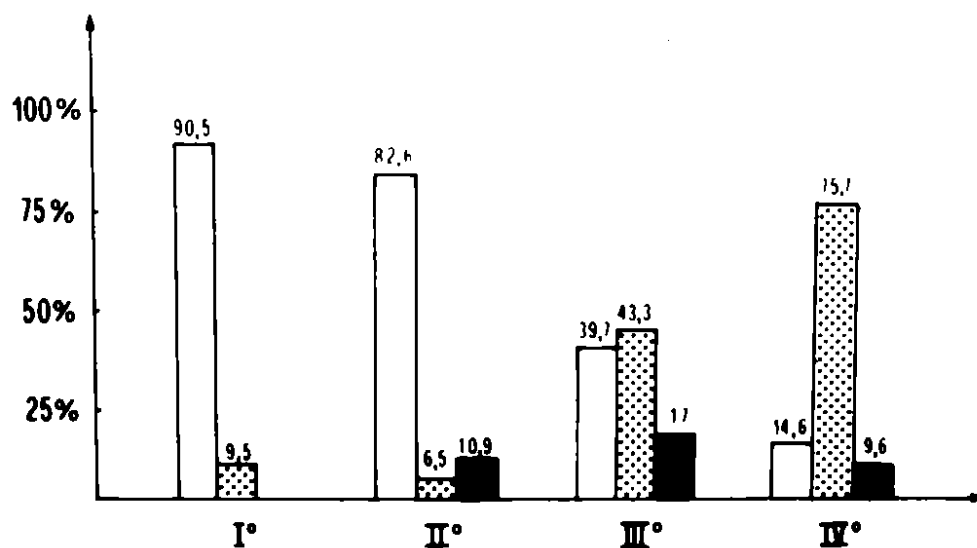
Adattometria

Nella Tabella 7.4 è illustrato l'andamento della curva di adattamento al buio. Facendo riferimento soprattutto all'adattometro di Friedmann, è stato considerato "miglioramento" un aumento di sensibilità di almeno 2 U log.

TERAPIA DOPAMINERGICA DELLA R. PIGMENTOSA

Tab. 7.4

EVOLUZIONE ADATTOMETRIA



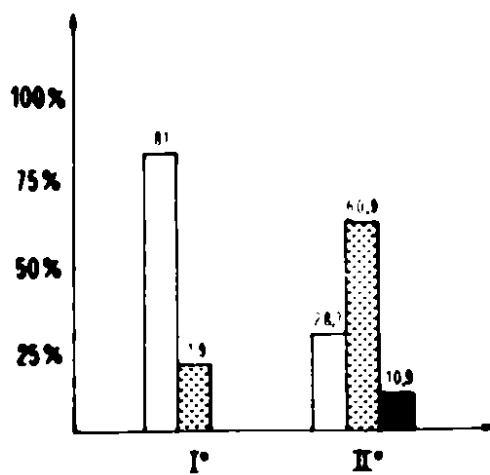
ERG

Passiamo ora ad esaminare la Tabella 7.5 che visualizza le variazioni dell'ERG.

Abbiamo considerato come "migliorato" un ERG aumentato di $\approx 25\%$.

Tab. 7.5

EVOLUZIONE Erg



Non abbiamo riportato i dati ottenuti con i Pattern Reversal PEV in quanto —pur confermando i nostri risultati— non ci sembravano dirimenti in questo studio.

Com'è noto infatti essi esplorano prevalentemente la regione maculare e paramaculare, che nei primi stadi in genere non è compromessa per definizione (al contrario del C. V.).

Negli stadi più tardivi è problematico registrare una variazione significativa a causa della bassa acuità visiva in ciclogrado presentata da questi pazienti.

La stimolazione con luce bianca (flash e flicker) ha fornito comunque incoraggianti dati preliminari.

DISCUSSIONE

Da quanto riportato nelle precedenti Tabelle, riassuntive dei risultati ottenuti, ci sentiamo autorizzati a concludere che la terapia da noi adottata sia inefficace in circa il 10% dei casi mentre in almeno il 60% dei pazienti essa impedirebbe il progredire della malattia.

Un 30% dei casi migliora addirittura.

Analizzando in termini statistici il complesso dei dati ottenuti, possiamo suddividere i casi osservati e trattati in due gruppi: al primo appartengono i pazienti la cui malattia è allo stadio I e II, al secondo i pazienti la cui malattia è allo stadio III e IV. Come risulta sommando le percentuali relative ai pazienti dei due gruppi, un paziente del primo gruppo tende a rimanere nel proprio gruppo e così per un paziente del secondo gruppo.

Solo per i pazienti in cura da tre anni e per i quali la malattia non trattata tende a passare negli stadi più avanzati, si nota una lieve progressione dal primo al secondo gruppo.

Più dettagliatamente questa constatazione vale solo per pazienti del primo gruppo (cioè del I e II stadio di R. P.). Per quanto riguarda invece i pazienti del secondo gruppo (cioè appartenenti al III o al IV stadio) si nota una decisa tendenza al miglioramento passando dal IV III stadio della malattia.

Per concludere ci sembra opportuno focalizzare alcuni punti ancora controversi e di patogenesi della malattia e di successiva evoluzione della terapia attuale.

TERAPIA DOPAMINERGICA DELLA R. PIGMENTOSA

Ad esempio non è detto che l'unica patogenesi della R. P. consista solo in un deficit di "funzionamento" dello "strumento" dopaminergico; potrebbe essere dovuta ad una mancata o incompleta risposta dei fotorecettori alla DA (deficit di recettori di membrana) o ad una interruzione della trasmissione del "messaggio" DA dipendente a livello di sinapsi intermedie (cellule orizzontali?) ancora sconosciute.

Analogamente potrebbe esserci una carente complementarietà di neurotrasmettitori sinergici alla DA, quali il GABA, che recentemente è stato localizzato in cellule di tipo orizzontale che hanno strette connessioni sinaptiche con le cellule amacrine dopaminiche e la cui risposta alla luce (in parallelo alla DA) è stata confermata recentemente (Piccolino e Coll., 1982). Comunque, riteniamo che il problema più suggestivo, oltre che di fondamentale importanza, sia quello di capire perché il tracciato ERG sia così precocemente alterato nei pazienti affetti da R. P.: infatti gravi riduzioni di ampiezza specie dell'onda b precedono anche di molti anni l'insorgenza degli altri sintomi della malattia.

Il dare una plausibile risposta a tale quesito risolverebbe in modo forse definitivo l'altro, annoso interrogativo del dove e come si origina l'ERG nelle sue componenti onda a e onda b. Siamo convinti che futuri studi sulla neurofisiologia sinaptica della retina siano la base fondamentale per affrontare tale problematica in modo corretto.

Pertanto, il capitolo Retinosi Pigmentosa è ancora "aperto" ma già ci conforta il fatto che, dopo decenni di ipotesi evanescenti e ripetitive, concetti nuovi, scientificamente validi e già di concreta verifica clinica, siano scaturiti dalla nostra paziente ricerca scientifica: quest'ultima è stata condotta nostro malgrado con pochi mezzi materiali tuttavia compensati dalla ferma convinzione nelle "nostre idee" (Wirth, 1982).

RIASSUNTO

Gli autori dopo una dettagliata spiegazione del perché tre anni or sono hanno introdotto nella terapia della R. P. La L-Dopa in associazione alla Carbi-Dopa, riportando i parametri di metodologia a cui si sono attenuti durante il periodo di valutazione critica del 487 pazienti trattati.

I risultati ottenuti sono discussi in termini di analisi statistica: essi confermano la sostanziale validità dell'ipotesi sia patogenetica che terapeutica in oltre il 60% dei pazienti. Da ultimo, vengono brevemente accennati alcuni dei problemi di

ricerca scientifica ancora rimasti insoluti sulla R.P. e che saranno oggetto di ulteriore studio sperimentale e clinico.

SUMMARY

The authors give in detail the background of the treatment introduced some 3 years ago for the Retinitis Pigmentosa, which consists of L-Dopa and Carbi-Dopa.

They report the parameters considered in the follow-up of 487 patients. The results obtained are discussed on statistical: the hypothesis put forward is substantially reliable in more than 60% of patients under treatment.

Some unsolved problems of scientific interest related to the R. P. are briefly discussed.

BIBLIOGRAFIA

BERSON, E. L., GOVRAS, P., & HOFF, M.: *Temporal aspects of the electroretinogram*. Arch. Ophthalmol. 81, 207, 1969.

BROWN, J. H. & MAKMAN, M. H.: *Stimulation by dopamine of adenylate-cyclase in retinal homogenates and of adenosine-3-5-cyclic monophosphate formation in intact retina*. Proc. Natl. Sci. 69, 539, 1972.

CAVALLACCI, G., PEROSSINI, M. & MARCONCINI, C.: *The interest of electroretinography in Parkinsonism*. Docum. Ophthal. Proc. Series, vol. 23, 121, 1979.

CAVALLACCI, G., FORNARO, P., ANDREANI, M. F., OLIVA, A., MARCONCINI, C. & PERROSSINI, M.: *Attività dopaminergica retinica ed onda b dell'elettroretinogramma (ERG)*. Ann. Ottal. 106, 883, 1980.

CAVALLACCI, G., PEROSSINI, M. & FORNARO, P.: *Modificazioni elettroretinografiche indotte nell'uomo dall'Aloperidolo*. Ann. Ottal. 106, 181, 1980.

CAVALLACCI, G., MARCONCINI, C., PEROSSINI, M., OLIVA, A. & FORNARO, P.: *Nuovi orientamenti terapeutici della Retinite Pigmentosa alla luce di recenti acquisizioni di fisiologia retinica*. Atti LX Congresso S.O.I., 211, 1980.

CAVALLACCI, G., MARCONCINI, C., PEROSSINI, M. & FORNARO, P.: *Analisi elettroretinografica in soggetti tossico e farmacodipendenti*. Atti XIV Convegno Soc. Oftal., Merid., 59, 1980.

TERAPIA DOPAMINERGICA DELLA R. PIGMENTOSA

- CAVALLACCI, G., MARCONCINI, C. & WIRTH, A.: *Fluorescence microscope and electroretinographic observations about dopaminergic system in the rabbit's retina*. Boll. Ocul. 60, 895, 1981.
- DOWLING, J. E.: *A new retinal neurone: the interplexiform cell*. Trends in Neuro Sciences "Special Vision Issue", 189, 1979.
- EHINGER, B. & FALCK, B.: *Adrenergic retinal neurons of some New World monkeys*. Z. Zellforsch. 100, 364, 1969.
- EHINGER, B.: *Electron microscopy of the dopaminergic neurons of the rabbit retina*. Proc. XXIII Intern. Congress Ophthalm. Vol. I, 670, Kyoto, 1978.
- FILIP, V. & BALIK, J.: *Possible indication of dopaminergic blockade in man by electroretinography*. Int. Pharmacopsychiat. 13, 151, 1978.
- HEDDEN, W. L. & DOWLING, J. E.: *The interplexiform cell system. II. Effects of dopamine in goldfish retinal neurones*. Proc. Roy. Soc. B., 201, 27, 1978.
- HOLMGREN, I.: *Synaptic organization of the dopaminergic neurons in the retina of the cynomolgus monkey*. Invest. Ophthalmol., 22, 8, 1982.
- HORNYKIEVICZ, O.: *Dopamine (3-hydroxytyramine) and brain function*. Pharmacol. Rev., 18, 925, 1966.
- IUVONE, P. M., GALLI, C. L., GARRISON-GUND, C. K. & NEFF, N. H.: *Light stimulates tyrosine hydroxylase activity and dopamine synthesis in retinal amacrine neurons*. Science, 202, 901, 1978.
- KOLB, H.: *The organization of the outer plexiform layer in the retina of the cat: electron microscopic observations*. J. Neurocyt. 6, 131, 1977.
- KOLB, H., MARIANI, A., GALLEGU, A.: *A second type of horizontal cell in the monkey retina*. J. of comparative Neurol., 189, 31, 1980.
- KOLB, H. & NELSON, R.: *Amacrine cells of the cat retina*. Vis. res. 21, 1625, 1981.
- KRAMER, S. G.: *Dopamine: a retinal neurotransmitter. I: Retinal uptake, storage, and light-stimulated release of H-3-dopamine in vivo*. Inv. Ophthalm. 10, 438, 1971.
- LATIES, A. & JACOBOWITZ, O.: *A comparative study of the autonomic innervation of the eye in monkey, cat and rabbit*. Anat. Rec., 136, 383, 1966.
- MAKMAN, M. H., BROWN, J. H. & MISHRA, R. K.: *Cyclic AMP in retina and caudate nucleus: influence of dopamine and other agents*. Adv. Cyclic Nucleotide Res., 5, 661, 1975.
- MARMOR, M. F.: *The electroretinogram in retinitis Pigmentosa*. Arch. Ophthalmol. 97, 1300, 1979.

CAVALLACCI, G. - GENOVESI - EBERT, F.

MORGAN, W. W. & KAMP, C. W.: *Dopaminergic amacrine neurons of rat retina with photoreceptor degeneration continue to respond to light*. Life Sciences 26, 1619, 1980.

PEARLMAN, J. T.: *Mathematical models of retinitis pigmentosa: a study of the rate of progress in the different genetic forms*. Tr. Am. Ophth., 77, 643, 1979.

PICCOLINO, M., NEYTON, J., WITKOWSKY, P. & GERSCHENFELD, H. M.: *Y-Aminobutyric acid antagonists decrease junctional communication between L-horizontal cells of the retina*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 79, 3671, 1982.

SPANO, P. F., GOVONI, S., HOFMAN, M., KUMAKURA, K., TRABUCCHI, M.: *Physiological and pharmacological influences on dopaminergic receptors in the retina*. In: Advances in biochemical psychopharmacology. Vol. 16. Costa & Gessa Eds, Raven Press, N. Y., 1977.

STARR, M. S.: *The effects of various aminoacids, dopamine and some convulsivants on the electroretinogram of the rabbits*. Exp. Eye Res., 21, 79, 1975.

TRABUCCHI, M., GOVONI, S., TONON, G. C., SPANO, P. F.: *Localization of dopamine receptors in the rat cerebral cortex*. J. Pharm. Pharmacol. 28, 244, 1976.

WIRTH, A.: *Orientamenti per la terapia della Retinite Pigmentosa*. Clin. Ocul. 2, 1982 (in corso di stampa).