II Università di Roma "Tor Vergata" Cattedra di Ottica Fisiopatologica (Direttore: Prof. P. Rizzo)

V. PARISI R. GIANNINI M. DALMASSO

A. BECCARI P. RIZZO

1 POTENZIALI EVOCATI VISIVI ED I POTENZIALI OSCILLATORI
DELL'ELETTRORETINOGRAMMA FOTOPICO NELLE DEGENERAZIONI MACULARI
VISUAL EVOKED POTENTIALS AND OSCILLATORY POTENTIALS OF PHOTOPIC
ELECTRORETINOGRAM IN SUBJECTS WITH MACULAR DEGENERATION

Estratto da: «Annali di Ottalmologia e Clinica Oculistica» Vol. CXVII — Nº 9 — settembre 1991

8

Il Università di Roma "Tor Vergata" Cattedra di Ottica Fisiopatologica (Direttore: Prof. P. Rizzo)

V. PARISI R. GIANNINI

M. DALMASSO

A. BECCARI P. RIZZO

I POTENZIALI EVOCATI VISIVI ED I POTENZIALI OSCILLATORI DELL'ELETTRORETINOGRAMMA FOTOPICO NELLE DEGENERAZIONI MACULARI

VISUAL EVOKED POTENTIALS AND OSCILLATORY POTENTIALS OF PHOTOPIC ELECTRORETINOGRAM IN SUBJECTS WITH MACULAR DEGENERATION

INTRODUZIONE

Fra le metodiche semeiologiche obiettive per la valutazione della funzionalità del sistema visivo, rivestono particolare importanza le registrazioni dell'attività bioelettrica retinica (Elettroretinogramma - ERG) e la registrazione di potenziali bioelettrici della corteccia visiva (Potenziali Evocati Visivi - PEV).

Tali potenziali bioelettrici (retinici o corticali), possono essere evocati sia da stimoli luminosi (flash), che da stimoli strutturati (pattern).

L'elettroretinogramma da flash (FERG) è generato principalmente dagli stati più esterni della retina (Armington, 1974), mentre quello da pattern (PERG) è generato dagli strati più interni (Maffei e Fiorentini, 1981; Maffei, 1982; Hollander et al., 1984; Maffei et al., 1985).

Il FERG può risultare alterato in patologie del sistema epitelio pigmentato-fotorecettori, in malattie vascolari, quali trombosi o occlusioni, nel diabete o nell'ipertensione (*Doty e Kimura*, 1978); il PERG può fornire un contributo diagnostico in patologie come il glaucoma o le maculopatie (*Celesia e Kaufmann*, 1985; *Maffei e Fiorentini*, 1990).

Le applicazioni diagnostiche dei PEV riguardano principalmente le patologie della macula (Sokol, 1972; Bass et al., 1985; Sherman, 1986/b), patologie del nervo ottico come il glaucoma (Sokol et al., 1981; Atkin et al., 1979, 1980, 1983; Bucci et al., 1988; Galloway e Barber, 1981; Howe e Mitchell, 1986;

Wanger e Persson, 1983, 1985), delle vie ottiche come le malattie demielinizzanti (Asselmann et al., 1975; Dawson et al., 1982; Hollyday et al., 1972; Gambi et al., 1980; Lehmann e Mir. 1976). o il morbo di Parkinson (Bodis-Wollner et al., 1978).

Celesia et al. (1985), con la registrazione simultanea di PEV e PERG ricavarono il tempo retinocorticale, cioè la differenza in msec tra la latenza dell'onda b del PERG ed il tempo di latenza della P100 del PEV: nei pazienti con maculopatie tale tempo retino-corticale risultava essere non alterato, in quanto erano proporzionalmente aumentate le latenze dell'onda b e della P100.

Bass et al. (1985) evidenziarono nel 45% dei soggetti con degenerazioni maculari da loro esaminati, un aumento significativo dei tempi di latenza dei PEV, mentre solo nel 20% si osservava una riduzione

di ampiezza.

Sherman et al. (1986a) hanno osservato nel 98% dei soggetti con corioretinite sierosa centrale idiopatica da loro esaminati, un aumento dei tempi di latenza dei PEV, mentre solo il 30% presentava riduzioni di ampiezza.

Alla luce di tali presupposti lo scopo della nostra ricerca è di fornire un ulteriore contributo nello studio delle degenerazioni maculari, utilizzando metodiche elettrofisiologiche quali i PEV da pattern e l'ERG da flash.

SOGGETTI E METODI

Sono state effettuate registrazioni di P.E.V. e di E.R.G. da flash su due gruppi di persone.

Primo gruppo "controlli": 10 persone di età compresa tra i 48 e 65 anni (media 53.5±3.5). In tutti questi soggetti l'esame oftalmoscopico non rilevava alcuna patologia oculare, del disco ottico o dei mezzi diottrici in particolare (16 occhi).

Secondo gruppo "maculopatici": 12 persone di età compresa tra i 46 ed i 65 anni, tutti senza alcuna patologia del disco ottico od opacità dei mezzi diottrici, così suddivisi:

- 8 soggetti con diagnosi oftalmoscopica e fluorangiografica di degenerazione maculare senile (10 occhi);
- 2 soggetti con retinopatia sierosa centrale monolaterale (2 occhi);
- 2 soggetti con edema maculare di Irvine-Gass-Norton (2 occhi);
- 2 soggetti con malattia di Best (2 occhi).

I soggetti in esame venivano fatti sedere in una stanza semioscura ed isolata acusticamente; essi erano precedentemente informati sulla durata dell'esame e sulla sua utilità a fini diagnostici. Successivamente veniva registrato il P.E.V. adottando la seguente metodica:

- il soggetto in esame era posto a 114 cm. dallo stimolo visivo utilizzato, del tipo a scacchiera, in cui i singoli elementi bianchi e neri si alternavano in modo cadenzato (checkboard pattern reversal) su un monitor televisivo con punto di fissazione, che sottendeva un angolo complessivo di 12.5° di arco visivo, dimensione adatta per potervi trasmettere pattern di piccole dimensioni, che potrebbero essere fissati con difficoltà a causa dei piccoli movimenti oculari. Riguardo la frequenza spaziale, gli stimoli visivi erano di dimensioni molto piccole, in grado di stimolare elettivamente la zona maculare (scacchi di dimensioni di 15' di arco visivo) e la zona paramaculare (45' di arco visivo);
- la frequenza temporale, che rappresenta il numero di inversione degli scacchi bianchi e neri al secondo, da noi utilizzata era di 2 Hz (stimolazione transiente);
- il contrasto tra i singoli elementi bianchi e neri dello schermo era mantenuto fisso al 70%;
- elettrodi di argento clorurato erano a coppetta e venivano fissati con pasta elettroconduttrice,

previa detersione della cute con pasta abrasiva, sullo scalpo secondo la seguente disposizione: Esplorante in Oz., O1, O2.; Referente in Fp; Terra al braccio sinistro (Sistema Internazionale 10-20).

La resistenza interelettrodica veniva costantemente tenuta inferiore a 3 KOhm.

Il segnale bioelettrico era quindi amplificato (guadagno 20000), filtrato (banda passante 1-100 Hz) e sottoposto a processi di averaging (100 eventi privi di artefatti per ogni trial).

La registrazione dell'E.R.G. da flash veniva effettuata con la seguente metodica; lo stimolo visivo era costituito da un flash a luce stroboscopica (Ganzfield), di intensità di 0,1 joule; la frequenza temporale era di 2 Hz.

L'elettrodo esplorante era del tipo ad uncino, e, previa anestesia locale con Novesina allo 0,4%, veniva applicato al canto esterno della palpebra inferiore; l'elettrodo riferente era posto in Fpz e la terra al braccio sinistro. La resistenza interelettrodica veniva mantenuta inferiore ai 10 KOhm.

Il segnale bioelettrico veniva amplificato (guadagno 50000), filtrato (banda passante 10-200 Hz) e sottoposto a processo di averaging (40 eventi privi di artefatti per ogni trial).

Ogni tracciato veniva ripetuto almeno due volte e sovrapposto per controllarne la ripetibilità delle onde valutate.

¿Ciascuna stimolazione veniva effettuata monoocularmente previa occlusione dell'occhio controlaterale con una benda nera.

RISULTATI

Nello studio delle modificazioni funzionali legate alle patologie maculari, abbiamo preso in esame i risultati delle registrazioni di PEV ed ERG in soggetti con maculopatie e paragonati (T-test) a quelli rilevati nei soggetti di controllo.

Il PEV da pattern è caratterizzato da un complesso trifasico a polarità alternante negativa-positivanegativa, che, nel soggetto normale hanno tempi di latenza rispettivamente di 75, 100 e 145 msec.

L'ERG da flash è caratterizzato da un complesso bifasico a polarità alternante positiva-negativa (onde a e b) che, nel soggetto normale hanno tempi di latenza di 15 e 40 msec. Inoltre nella parte montante dell'onda b sono presenti delle piccole onde definite "potenziali oscillatori", che nel soggetto normale hanno ampiezza di circa 10 microvolt.

Nell'analisi dei tracciati PEV, per entrambe le frequenze spaziali di stimolazione (45' e 15' di arco visivo), sono stati valutati per entrambi i gruppi di soggetti i seguenti parametri: tempo di latenza P100, voltaggio picco-picco N75/P100 e P100/N145, dispersione temporale N75-N145.

Nell'analisi di tracciati ERG abbiamo preso in considerazione, per entrambi i gruppi, i seguenti parametri: tempo di latenza onda a, tempo di latenza onda b, ampiezza a/b, ampiezza potenziali oscillatori b1 e b2.

l risultati ottenuti sono riportati nelle tabelle 1 e 2.

Esempi di tracciati PEV ed ERG sono riportati in figura 1.

PEV: Tempo di latenza P100

Nei soggetti normali il tempo di latenza P100 era di 92.44±2.06 msec alla F.S. di 45' e di 96.02±2.24 alla F.S. di 15' di arco visivo.

Nei soggetti con maculopatie si evidenziavano tempi di latenza notevolmente superiori a quelli rilevati nel gruppo di controllo. Inoltre tale aumento era particolarmente evidente alla F.S. di 15' $(127.71\pm14.46 \text{ msec})$, rispetto a quella di 45' $(116.19\pm12.3 \text{ msec})$. Tali variazioni erano statisticamente significative (P<0.01) se riportate ai controlli.

Tabella n. 1 — Riepilogo dei valori medi e delle deviazioni standard (±) dei parametri dei PEV in soggetti normali di controllo (C) ed in soggetti con degenerazioni maculari (DM).

	Latenza P100	Disp. Temp.	N75/P100	P100/N145
	(msec)		(microvolt)	
C	92.44±2.06	54.16±4.65	6.96±1.48	7.83±2.16
DM	116.18 ± 12.3	51.83 ± 4.16	5.71 ± 1.61	6.21±1.45
	*	ns*	*	*
	Frequenza Spazi	ale di stimolazione di 1	5' di arco visivo	
	1 77 0100	D: Tr	3125 (10100	13100 (3111)
	Latenza P100	Disp. Temp.	N75/P100	P100/N145
	Latenza P100 (ms	1 1		P100/N14; ovolt)
C.		1 1		
C DM	(ms	ec)	(micr	ovolt)

Significatività statistica (T-TEST) rispetto ai controlli: P<0.01=*; P>0.05=ns*

Tabella n. 2 — Riepilogo dei valori medi e delle deviazioni standard (±) dei parametri del FERG in soggetti normali di controllo (C) e nei soggetti con degenerazioni maculari (DM).

	Latenza onda a	Latenza onda b	Ampiezza a/b	Ampiezza P.Ö. b1	Ampiezza P.O. b2
	(ms	ec)		(microvolt)	
С	16.7±2.0	43.6±4.7	67.6±12.6	10.6±2.2	12.6±3.2
DM	16.6±1.4	44.5±4.5	62.6 ± 21.2	5.27 ± 1.2	4.37 ± 2.1
	ns*	ns*	ns*	*	*

T-Test: P>0.05=ns*; P<0.01 = * (I potenziali oscillatori b1 e b2 risultano essere in media ridotti in quanto sono notevolmente diminuiti o addirittura assenti nei soggetti con degenerazioni maculari senili, ma presenti e di ampiezza normale nei soggetti con degenerazioni maculari di altro tipo).

PEV: Voltaggio N75/P100

Nei controlli tale ampiezza era di 6.96±1.48 microvolt alla F.S. di 45' e di 6.06±1.48 alla F.S. di 15' di arco visivo.

Nei soggetti con maculopatie si osservava una riduzione di ampiezza rispetto ai soggetti normali: alla F.S. di 45' 5.71±1.64 mi@rovolt e alla F.S. di 15' 4.46±1.69. La riduzione di ampiezza era maggiormente significativa (P<0.001), alla F.S. di 15' di arco visivo.

PEV: Voltaggio P100/N145

Nei soggetti normali l'ampiezza P100-N145 era di 7.83 ± 2.16 microvolt alla F.S. di 45' e di 2.00 ± 1.73 alla F.S. di 15'.

Nei soggetti con maculopatie si osservava una riduzione di ampiezza rispetto ai soggetti normali: alla

F.S. di 45' 6.21±1.45 e alla F.S. di 15' 5.06±1.59 microvolt. La riduzione era maggiormente significativa (P<0.001) alla F.S. di 15' di arco visivo.

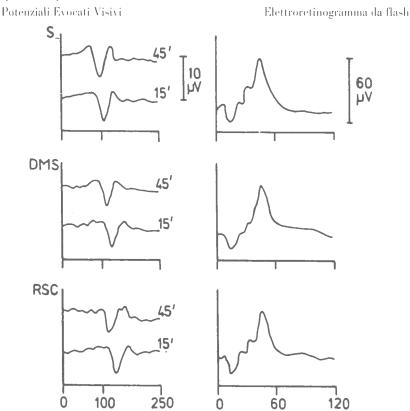


Figura n. 1 — Esempi di tracciati PEV ed ERG in un soggetto normale (S), in un soggetto con degenerazione maculare senile (DMS) e in un soggetto con retinopatia sierosa centrale (RSC). Si noti nei soggetti con DMS e RSC un aumento dei tempi di latenza nei PEV, un normale ERG nel soggetto con RSC e la scomparsa dei Potenziali Oscillatori nel soggetto con DMS.

msec

msec

PEV: Dispersione Temporale N75/N145

Nei soggetti di controllo la D.T. era di 54.16±4.65 msec alla F.S. di 45' e di 58.20±6.65 msec alla F.S. di 15'.

Nei soggetti con maculopatie non si osservavano modificazioni significative di questo parametro rispetto ai controlli: 51.83±4.16 msec alla F.S. di 45' e 54.43±6.25 msec alla F.S. di 15' di arco visivo.

FERG: Tempo di latenza onda a

Questo parametro non presenta valori significativamente diversi (P<0.005) tra i due gruppi di soggetti: 16.7±2 msec nei controlli e 16.6±1.4 msec nei soggetti con maculopatie.

FERG: Tempo di latenza onda b

Il tempo di latenza dell'onda b è pressocchè uguale nei due gruppi: 43.6±4.7 msec nei soggetti di controllo e 44.5±4.5 msec nei soggetti non maculopatie.

Ampiezza a/b

Nei due gruppi di soggetti l'ampiezza dell'onda b non differisce significativamente (P<0.05): infatti nei controlli è di 67.6±12.6 microvolt e nei controlli è di 62.6±21.2 microvolt.

Ampiezza dei Potenziali Oscillatori b1 e b2

I potenziali oscillatori dell'onda b sono presenti in tutti i soggetti normali da noi esaminati ed hanno ampiezza di circa 10 microvolt.

Nei soggetti con degenerazione maculare senile sono notevolmente ridotti o addirittura assenti, mentre nei soggetti con altro tipo di degenerazione maculare sono presenti e ben strutturati.

Pertanto, in media i valori dei potenziali oscillatori osservati nei soggetti con maculopatie risultano essere significativamente (P<0.01) ridotti (b1: 5.77±1.22; b2 4.37±2.07 microvolt).

CONCLUSIONI

Dai dati in nostro possesso risulta che i P.E.V. registrati in pazienti con degenerazioni maculari presentano, rispetto ai controlli, tempi di latenza della P100 aumentati, diminuzioni delle ampiezze N75/P100 e P100/N145, mentre non presenta variazioni significative la Dispersione Temporale N75-N145. Tali variazioni sono maggiormente evidenti alla Frequenza Spaziale di 15' di arco visivo.

Questo fenomeno sembra confermare i dati esistenti in letteratura (*Celesia e Kaufmann*, 1985; *Bass et al.*, 1985; *Sherman et al.*, 1986a/b) e che la risposta corticale evocata è diretta espressione della funzionalità maculare. Tutto ciò è da ascriversi alla relazione esistente tra fotorecettori e cellule ganglionari: il rapporto tra questi nella fovea è di circa 3:1, mentre diventa di circa 1:125 nella retina periferica; inoltre nella fovea umana la loro interdistanza corrisponde ad una frequenza di 110 gradi⁻¹, con la capacità di distinguere come separati due punti nello spazio che sono situati alla distanza di 50-60 cicli/grado.

L'assenza di modificazioni patologiche all'ERG da flash nei soggetti con maculopatie può essere spiegato dal meccanismo di generazione del segnale ERG: infatti questo riflette l'attività totale della retina, e la risposta maculare influenza minimamente la morfologia del segnale.

Nei soggetti con degenerazione maculare senile sono notevolmente diminuiti o assenti i Potenziali Oscillatori e ciò può essere indice di una riduzione funzionale del microcircolo retinico (*Doty e Kimura*, 1978). Questa alterazione, già notata da alcuni Autori (*Soubrane e Coscas*, 1988; *Michaelson*, 1983), verrebbe confermata dal nostro studio, e potrebbe quindi essere la responsabile della degenerazione maculare senile.

In conclusione l'ERG da flash non fornisce particolari contributi nello studio elettrofisiologico delle degenerazioni maculari, se non per un attento studio dei Potenziali Oscillatori nei soggetti con degenerazioni maculari senili.

I PEV, invece, sono particolarmente sensibili nel rilevare alterazioni funzionali della regione maculare. Inoltre, al contrario di altre metodiche semeiologiche, presentano notevoli vantaggi: rispetto alla fluorangiografia non necessitano di preparazione particolare del soggetto, non richiedono alcun mezzo di contrasto, e non costituiscono una metodica invasiva; rispetto alla campimetria non vengono particolarmente influenzati dall'attenzione, che risulta essere determinante nell'esecuzione del campo visivo maculare.

Pertanto le caratteristiche dei PEV sono quelle di essere un esame semeiologico non invasivo e

facilmente ripetibile, il che costituisce un vantaggio fondamentale sia ai fini diagnostici che del monitoraggio delle malattie maculari.

Inoltre il progredire di alcune tecniche, quali l'ERG focale (*Porciatti et al.*, 1989, che rivela l'attività degli strati esterni della retina centrale, potrà fornire ulteriori contributi, affiancato ai PEV, nello studio funzionale della macula.

RIASSUNTO

Registrazioni di PEV e FERG sono state effettuate su un totale di 16 occhi con degenerazioni maculari (DM: 40 occhi con degenerazione maculare senile, 2 con retinopatia sierosa centrale, 2 con edema di *Irvine-Gass-Norton*, 2 con malattia di *Best*) e su 16 occhi normali di controllo.

Nei soggetti con DM è stato osservato un aumento dei tempi di latenza ed una riduzione d'ampiezza dei PEV maggiormente evidente a 15' di frequenza spaziale di stimolazione (P≤0.01).

L'erg da flash si rileva poco sensibile nel rilevare alterazioni funzionali della regione maculare, se non per un attento studio dei Potenziali Oscillatori nei soggetti con degenerazione maculare senile.

In conclusione i PEV costituiscono una metodica non invasiva, facilmente ripetibile e particolarmente attendibile per lo studio dei deficit funzionali legati alle patologie maculari.

SUMMARY

Visual Evoked Potentials (VEPs) and the Flash-Electro-retinogram (FERG) were recorded in 16 eyes with macular degenerations (MD): 10 eyes with aging macular degeneration, 2 with central serous chorioretinopathy, 2 with edema of *Irvine-Gass-Norton* and 2 with *Best's* desease) and in 16 control eyes.

In subjects with MD the VEP recorded presented an increase in latency and a decrease in amplitude of VEP; this was more significant with 15' of spatial frequency (P/0.01). A and b waves were normal, but in subjects with aging macular degeneration we found a decrease of oscillatory potentials of ERG.

In conclusion VEPs are a repeatitive-non invasive method to study macular degeneration.

Parole chiave: Degenerazioni maculari, ERG, PEV.

Key words: Macular degenerations, ERG, VEP.

BIBLIOGRAFIA

Armington: "The Electroretinogram" N. York Acad. Press, 1974.

Asselmann P., Chawick D.W., Marsden C.D.: "Visual evoked responses in the diagnosis and management of patients suspected of multiple sclerosis": 98: 261-282, 1975.

Atkin, Bodis-Wollner, Wolkestein, Moss, Podos: "Abnormalities of central contrast sensitivity in glaucoma". Am. Jour. of Ophthalmol. 88: 205-211, 1979.

Atkin, Wolkestein, Bodis-Wollner, Andres, Kels, Podos: "Interocular comparison of contrast sensitivities in glaucoma patients an suspect". British Jour. of Ophthal. 64: 858-862, 1980.

Atkin, Bodis-Wollner, Podos, Wolkestein, Mylin, Nitzberg: "Flicker Threshold and pattern VEP latency in ocular hypertension and glaucoma". Invest. Ophthal. Vis. Sci. 24: 1524-1528, 1983.

Bass, Sherman, Bodis-Wallner, Nath: "Visual Evoked Potentials in Macular Disease". Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 26: 1071-1074, 1985.

Bodis-Wollner and Yahr: "Measurements of visual evoked potentials in Parkinson's disease". Brian 101: 661, 1978.

- Bucci, Rossini, Parisi, Rizzo: "I potenziali visivi evocati durante una indotta ipotensione oculare: utilità per una diagnosi precoce di glaucoma". Ann. Ott. e Clin. Ocul. CXIV; n. 12, 1988.
- Celesia, Kaufman: "PERGs and VEP in maculopathies and optic nerve disease". Invest. Ophth. Vis. Sci. 26: 726-735, 1985.
- Dawson W. W., Maida, Rubin: "Human pattern-evoked retinal responses are altered by optic atrophy". Inv. Oph. Vis. Sci. 22: 796-803, 1982.
- Doty, Kimura: "Oscillatory potentials amplitude relation to severity of diabetic retinopathy". J. Phisiol. 168: 205-218, 1978.
- Galloway: "The transient pattern onset VEP in glaucoma". Doc. Ophthal. Proc. Series 27: 95-101, 1981.
- Gambi, Rossini, Onofri, Marchionni: "VECP by television presentation of different patterned stimuli to patients with multiple sclerosis". Ital. J. Neurol. Sci. 2: 101-116, 1980.
- Halliday, McDonald, Muskin: "Delayed visual evoked responses in optic neuritis". Lancet: 1: 982-985, 1972.
- Hollander, Bisti, Maffei, Hebel: "Electroretinographic responses and retrograde changes of retinal murphology after intracranial optic nerve reaction. A quantitative analysis in the cat". Exp. brain res., 55; 483-493; 1984
- Howe et Mitchell: "Visual evoked potential to paraeentral retinal stimulation in chronic glaucoma, ocular hypertension, and an age-matched group of normal". Doc. Ophthal. 63: 37-44, 1986.
- Lehmann, Mirr: "Methods and evaluation of VEP in cases of patients suspect of multiple sclerosis". Jour. Neur. 213: 97-103, 1976.
- Maffei, Fiorentini: "Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve". Science vol. 211: 953-954, 1981.
- Maffei: "Electroretinographic and visual cortical potentials in response to alternating gratings". N.Y.A.S. 1982.
- Maffei, Fiorentini, Bisti, Hollander: "Pattern ERG in the monkey after section of the optic nerve". Exp. Brain res. 59: 423-425, 1985.
- Maffei, Fiorentini: "The pattern electroretinogram in animals and humans: physiological and clinical applications". Vision and brain, Raven press, 1990.
- Michaelson: "Il fondo dell'occhio". Vol. 1, Verduci ed. 1983.
- Sherman: "Simultaneous patter-reversal electroretinograms and visual evoked potentials in diseases of the macula and optic nerve". Ann. N.Y. Acad. Sci. 388: 214, 1982.
- Sherman: "ERG and VEP as supplemental aids in the differential diagnosis of retinal versus optic nerve disease". Evoked potentials, 343-353, 1986.
- Sherman, Bass, Nath, Sutjia: "VEP delays in central serous choroidopathy". Invest. Opht. Vis. Sci. 27: 214-221, 1986.
- Sokol et al.: "Pattern evoked potential latency and contrast sensitivity in glaucoma and ocular hypertension". Doc. Ophthal. Proc. Ser. 27: 79-86, 1981.
- Soubrane, Coscas: "Degenerescence maculaire senile ou lice a l'age". E.M.C. Paris Opht. 21249 A 20, 1988.
- Wanger, Persson: "Pattern reversal ERG in unilateral glaucoma". Invest. Ophthal. Vis. Sci. 24: 749-753, 1983.
- Wanger: "Pattern reversal ERG in ocular hypertension". Doc. Ophthal. 61: 27-31, 1985.