

Ulteriore contributo allo studio dei potenziali evocati visivi su soggetti normali, con ipertensione oculare e con glaucoma

V. PARISI, A. COCCIA, A. RIZZO, R. DEL GIUDICE*, C. FALLENI* e P. RIZZO

Further contribution to the study of Visual Evoked Potentials in normal subjects, in subjects with ocular hypertension and in subject with glaucoma.

The Authors have studied the functionality of the optic nerve in normal subjects, in subjects with ocular hypertension and in subjects with glaucoma. VEP were recorded using spatial frequencies of 1 and 2 cycles/degree. In normal subjects the VEP were within normal limits; in subjects with ocular hypertension we found values higher than normal values; pathological latencies and amplitudes were observed in subjects with glaucoma. The optic nerve damage was better pointed out using high stimulating frequencies. In conclusion the Authors suggest a careful evaluation of the stimulating frequencies in order to achieve a more precise diagnosis through VEP on the glaucomatose optic neuropathy.

Key words: Glaucoma - Evoked Potentials Visual.

L'alterazione del nervo ottico, con la conseguente grave menomazione funzionale legata alla malattia glaucomatosa, è stata documentata in epoca relativamente recente da numerosi studi, tuttora in evoluzione, effettuata con la metodica di Potenziali Evocati Visivi (PEV).

Questi hanno messo in evidenza alterazioni morfologiche del tracciato sia in soggetti con

*Il Università di Roma «Tor Vergata» - Roma
Cattedra di Ottica Fisiopatologica
*Istituto Medico-Legale «Aldo di Loreto» - Roma
Reperto Oculistico*

ipertensione oculare che in soggetti affetti da glaucoma conclamato (Sokol *et al.*, 1981; Galloway et Barber, 1981; Towle *et al.*, 1983; Wanger and Persson, 1983; Atkin *et al.*, 1983; Paps *et al.*, 1984; Wanger et Persson, 1985; Howe et Mitchell, 1986).

Tuttavia questi studi, realizzati con differenti metodiche, hanno dato risultati talvolta contraddittori tra di loro.

Le anomalie presentate dal PEV sono state ascritte al fatto che l'aumento della pressione intraoculare determinerebbe una sofferenza selettiva delle cellule ganglionari retiniche.

Al fine di valutare la genesi del danno funzionale che da origine alle alterazioni elettrofisiologiche suddette, sono state effettuate da diversi A. registrazioni simultanee di PEV, di elettroretinogrammi da pattern (PERG) e di ERG da flash (Bartl 1978, Wanger et Persson, 1983, 1985 e Papst, 1984). I PERG hanno presentato alterazioni riassumibili in un aumento delle latenze delle onde «a» e «b», ed in una riduzione dell'ampiezza dell'onda «b». Essendo i PERG espressione della funzionalità delle cellule ganglionari (Maffei e Fiorentini, 1981), si è giunti alla conclusione che un

Indirizzo per la richiesta di estratti: R. Del Giudice - Istituto Medico-Legale, Via P. Gobetti, 2 - 00185 Roma.

danno anatomo-patologico a questo livello sia responsabile delle alterazioni elettrofunkzionali riscontrabili nel glaucoma.

Inoltre i PERG sarebbero alterati ancora prima che compaiano alterazioni del campo visivo (Papts *et al.*, 1984).

La stessa alterazione anatomo-funzionale sarebbe responsabile, secondo Atkin *et al.* (1979, 1980), della alterazione della «sensibilità al contrasto» riscontrabile nei soggetti glaucomatosi.

Tale alterazione, anatomica e funzionale, rappresenta un problema che investe anche la sfera aeromedica, potendo incidere in misura non trascurabile nel personale aeronavigante, pilota o membro di equipaggio. Farmaci di comune impiego a livello sistemico e/o locale (cortisonici, parasimpaticolitici, vasostrittori, antichinetosici, ecc.) possono agire sulla IOP scatenando variazioni acute o croniche della stessa in soggetti predisposti, con effetti gravi sulla funzione visiva, così come farmaci in uso nel trattamento delle patologie della IOP possono portare ad alterazioni di normali funzioni dell'app. visivo durante il volo (spasmi accomodativi, miosi, ecc.). L'attuale normativa, a differenza di altri parametri riguardanti l'app. visivo, non prende in considerazione la misura della IOP, né tanto meno le sue alterazioni e le patologie ad essa correlate, come criterio di valutazione psico fisica per il personale aeronavigante.

Alla luce di tali presupposti, lo scopo della presente ricerca è di fornire un nostro contributo nello studio della neuro-otticopatìa glaucomatosa tramite la metodica dei Potenziali Evocati Visivi.

Materiali e metodi

Sono state effettuate registrazioni di PEV su un totale di 32 occhi, appartenenti a 3 gruppi di soggetti:

— *Controlli*: 6 soggetti con IOP < 21 mmHg (media $15,5 \pm 0,5$); l'esame oftalmoscopico non rilevava alcuna patologia oculare, del disco ottico o dei mezzi diottrici in particolare (10 occhi).

— *Ipertesi oculari*: 6 soggetti con IOP > 21 mmHg (media $23,25 \pm 2,81$), con assenza di danni anatomico-funzionali glaucomatosi, angolo camerulare aperto ed assenza di familiarità glaucomatosa. Acutà visiva mai inferiore ai 7/10 (10 occhi).

— *Glaucomatosi*: 8 soggetti con IOP > 21 mmHg (media $24,3 \pm 3,06$), disco ottico escavato (C/D > 0,3) e campo visivo con alterazioni di natura glaucomatosa di varia entità. Acutà visiva mai inferiore ai 7/10 (12 occhi).

I soggetti in esame erano posti in una stanza semioscura ed isolata acusticamente, erano precedentemente informati sulla durata dell'esame e sulla sua utilità a fini diagnostici.

La registrazione dei PEV veniva effettuata utilizzando la seguente metodica.

Lo stimolo visivo era del tipo ascacchiera (checkerboard pattern reversal) i cui singoli elementi bianchi e neri si alternavano in modo cadenzato in un monitor TV.

Per stimolare sia l'area maculare, che quella paramaculare e quindi evidenziare maggiormente gli eventuali danni del fascio papillo-maculare, abbiamo utilizzato frequenze spaziali sia di 2 che di 1 ciclo/grado (avendo i singoli elementi dimensioni rispettive di 0,5 e 1 cm di lato ed essendo l'osservatore posto a 114 cm dallo schermo); il monitor TV sottendeva un angolo complessivo di 12,5 gradi di arco visivo.

Il contrasto era mantenuto fisso sul 70%.

La Frequenza temporale era di 1 Hz (stimolazione transiente).

Elettrodi a coppetta di argento clorurato venivano fissati con collodoin, previa scarificazione della cute, secondo la seguente disposizione:

- esploranti in Oz, O1 e O2;
- referente in Fpz (sistema internazionale 1020. Jasper, 1958);
- terra al braccio sinistro).

La resistenza interelettrodica veniva mantenuta inferiore ai 3 KOhm.

Il segnale bioelettrico veniva amplificato (guadagno 20 dB), filtrato (banda passante 1-100 Hz) e sottoposto a processo di averaging (100 eventi privi di artefatti per ogni trial). Il

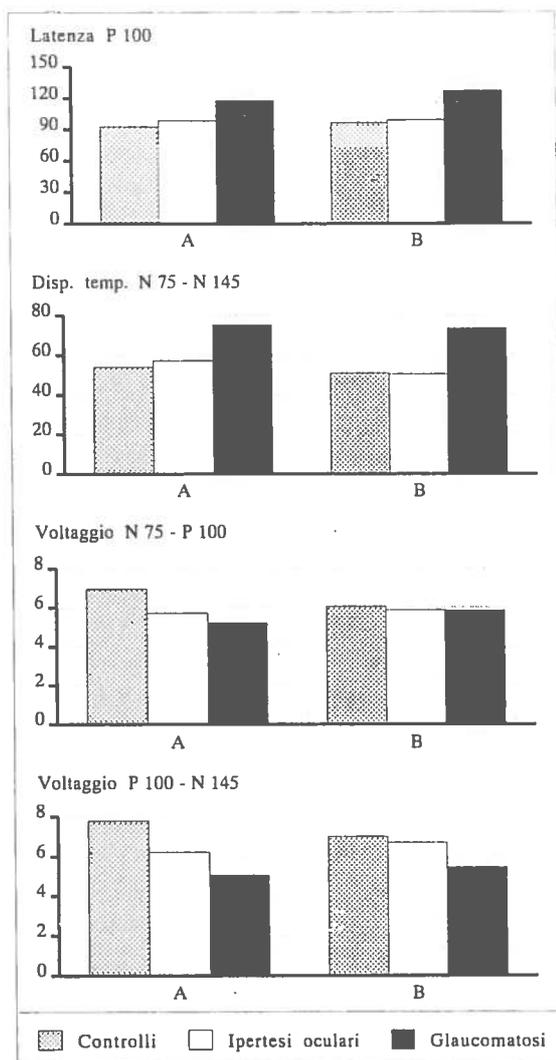


Fig. 1. — Rappresentazione grafica dei valori medi dei risultati dei PEV. Registrosi eseguite con frequenza spaziale di 1 ciclo/grado (A) e di 2 cicli/gradσ (B).

tempo di analisi era 500 msec (apparecchi Cadwell 7400).

Ogni tracciato veniva ripetuto almeno 2 volte e sovrapposto per controllarne la ripetibilità delle onde valutate.

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

Ogni variazione negativa del potenziale all'ingresso del primo amplificatore è stata sempre indicata da una deflessione verso l'alto della traccia.

La risposta «transiente» è caratterizzata da una serie di onde fra le quali sono distinguibili 3 picchi a polarità alternante negativa-positiva-negativa, che, nel soggetto normale, hanno latenze medie rispettivamente di 75, 100 e 145 msec.

Le latenze delle varie onde e relative ampiezze sono state misurate al picco, mediante una coppia di cursori, direttamente sullo schermo del computer.

La ricerca è stata effettuata presso l'istituto Medico-Legale A.M. «Aldo di Loreto» di Roma».

Risultati

Per lo studio del comportamento di PEV da pattern, in relazione alla malattia glaucomatosa, abbiamo preso in considerazione i risultati provenienti dai tre gruppi di soggetti esaminati: normali, ipertesi oculari e glaucomatosi.

I risultati ottenuti nei soggetti con ipertensione oculare glaucomatosi sono stati valutati statisticamente («t» test) in relazione ai dati osservati nei soggetti normali.

Separatamente per le registrazioni effettuate con frequenze spaziali di 1 e 2 cicli/grado, abbiamo valutato i seguenti parametri: tempo di latenza del picco P100, dispersione temporale N75 N175, voltaggi N75/P100 e P100/N145.

I risultati medi ottenuti nei 3 gruppi sono riportati nella tabella I e rappresentati graficamente nella figura 1; esempi di tracciati ottenuti su soggetti normali, con ipertensione oculare e glaucomatosi, sono riportati nella figura 2.

I dati ottenuti possono essere così riassunti:

— *Controlli*: il tempo di latenza della P100 risulta essere nei limiti della norma sia alla frequenza di stimolazione di 1 ciclo/grado ($92,44 \pm 2,06$; limite massimo: $110,4 = \text{media } 96,83 + 3 \text{ SD}$) che di 2 cicli/grado ($96,06 \pm 2,42$; limite max: $112,40 = \text{media } 98,42 + 3 \text{ SD}$). Anche gli altri parametri rientrano nei limiti della norma in entrambi i tipi di stimolazione (tab. I-C; fig. 1 e 2A).

— *Ipertesi oculari*: il tempo di latenza della

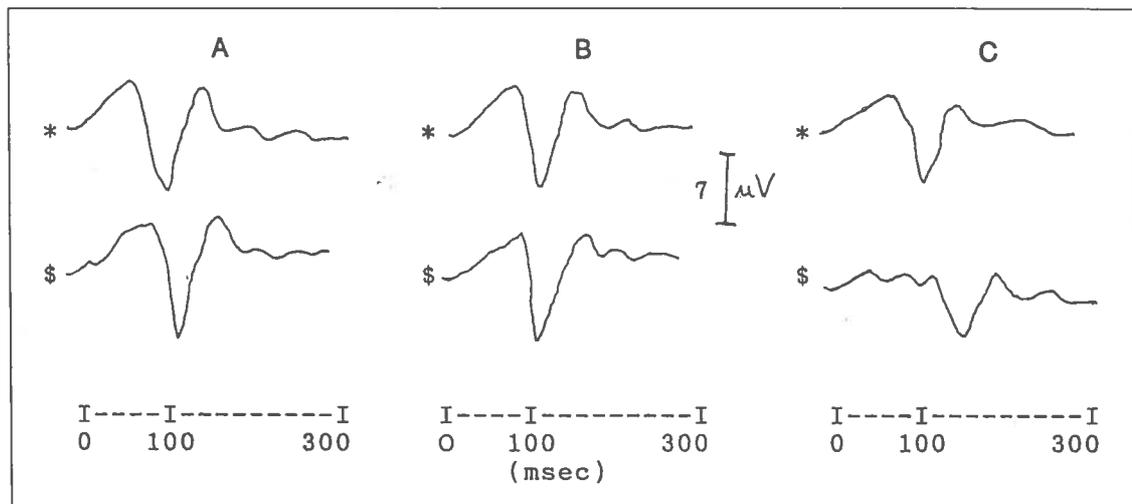


Fig. 2. — Esempi di traccati per PEV in un soggetto normale (A7, in un soggetto con ipertensione oculare (B) ed in un soggetto glaucomatoso (C). Da rilevare le variazioni del PEV all'aumentare della frequenza spaziale (da 1 a 2 cicli/grado) (* registrazioni effettuate con frequenza spaziale di 1 ciclo/grado; § registrazioni effettuate con frequenze spaziali di 2 cicli/grado).

P100 è risultato essere di media aumentato rispetto al gruppo di controllo.

Ad 1 ciclo/grado è di $98,36 \pm 2,75$ msec, rispetto ai $92,44 \pm 2,06$ dei controlli; questa variazione è statisticamente significativa ($p < 0,01$).

Nella stimolazione a 2 cicli/grado è di $98,56 \pm 2,07$ msec, rispetto ai $96,09 \pm 2,42$ dei controlli: questa variazione è statisticamente significativa rispetto ai controlli ($p < 0,01$).

Tuttavia in nessun soggetto il valore della P100 supera la soglia patologica (limiti della norma = media + 3 DS).

I voltaggi e la dispersione temporale hanno presentato valori nei limiti della norma e pertanto variazioni statisticamente non significative ($p > 0,05$) rispetto ai controlli (tab. I-I; fig. 1 e 2B).

— *Glaucomatosi*: il tempo di latenza della P100 è risultato essere aumentato sia rispetto ai controlli, che rispetto agli ipertesi oculari. Nella stimolazione ad 1 ciclo/grado è di $117,69 \pm 8,41$ msec, mentre nella stimolazione a 2 cicli/grado è addirittura di $126,71 \pm 14,46$. Queste variazioni sono significative rispetto ai controlli ($p < 0,01$).

Latenze patologiche sono state osservate in tutti i pazienti.

Anche la dispersione temporale N75-N145

presenta variazioni significative ($p < 0,01$) rispetto ai controlli (1 ciclo/grado: $75,12 \pm 9,93$; 2 cicli/grado: $73,44 \pm 9,04$).

Ad 1 ciclo/grado l'ampiezza del PEV è ridotta significativamente ($5,06 \mu V$) rispetto ai controlli ($p < 0,01$); mentre a 2 cicli/grado non è significativamente diversa da quella osservata nei controlli ($5,46 \mu V$; $p > 0,05$).

Nel passare da una frequenza di stimolazione di 1 ciclo/grado ad una di 2 cicli/grado si è osservato un aumento del tempo di latenza: questo era di 3,55 msec nei controlli, 0,20 msec nei soggetti con ipertensione oculare, mentre era di ben 9,03 msec nei soggetti glaucomatosi (tab. I-G; fig. 1 e 2C).

Discussione e conclusioni

Lo scopo della nostra ricerca è stato di fornire un ulteriore contributo nella valutazione delle alterazioni legati alla malattia glaucomatosa. Abbiamo, pertanto, preso in considerazione e paragonati tra di loro («t» test) i risultati provenienti da soggetti normali, con ipertensione oculare e glaucomatosi.

Nei soggetti con solo ipertensione oculare, abbiamo osservato che i PEV, singolarmente per ciascun soggetto, possono essere consi-

TABELLA I. — Medie e deviazioni standard (\pm) dei parametri del PEV in soggetti normali (C) con ipertensione oculare (I) e glaucomatosi (G).

| Soggetti | Tono | Latenza P100 | Disp. Temp N75-N145 | Voltaggio N75/P100 | Voltaggio P100/N145 |
|--|---------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| <i>Frequenza spaziale di 1 ciclo/grado</i> | | | | | |
| C | 15,5 \pm 0,5 | 94,44 \pm 2,1 | 54,16 \pm 4,6 | 9,96 \pm 1,16 | 7,80 \pm 1,93 |
| I | 23,2 \pm 2,9 * | 98,36 \pm 2,7 * | 57,24 \pm 7,5 ns* | 5,73 \pm 2,83 ns* | 6,23 \pm 3,44 ns* |
| G | 24,3 \pm 3,1 * | 117,69 \pm 8,4 * | 75,12 \pm 9,9 * | 5,21 \pm 1,64 * | 5,08 \pm 2,26 * |
| <i>Frequenza spaziale di 2 cicli/grado</i> | | | | | |
| C | 15,5 \pm 0,5 | 96,09 \pm 2,4 | 51,03 \pm 4,1 | 6,06 \pm 1,48 | 7,00 \pm 1,73 |
| I | 23,2 \pm 2,9 * | 98,56 \pm 2,1 * | 50,43 \pm 6,6 ns* | 5,88 \pm 3,93 ns* | 6,70 \pm 4,41 ns* |
| G | 24,3 \pm 3,1 * | 126,71 \pm 4,4 * | 73,44 \pm 9,1 * | 5,86 \pm 2,73 ns* | 5,46 \pm 2,59 ns* |

L'analisi statistica effettuata attraverso il confronto delle medie per dati appaiati («t» test) ha dato le seguenti significatività: p < 0,01: *; p < 0,05: ns*.

derati nel limite della norma, intendendo per questo la soglia dei valori medi + 3 DS; se invece effettuiamo una comparazione statistica per gruppi («t» test), allora il gruppo dei soggetti con ipertono oculare presenta variazioni significative rispetto al gruppo di controllo.

Nei soggetti glaucomatosi sono presenti modificazioni dei PEV proporzionali alle alterazioni campimetriche; questo è in accordo con quanto osservato da Galloway e Barber (1981).

Un dato per noi interessante è il «salto» che compie il tempo di latenza P100 con l'aumentare della frequenza spaziale.

Nei soggetti glaucomatosi, infatti, passando da una frequenza spaziale di 1 ciclo/grado ad una di 2 cicli/grado, il tempo di latenza della P100 aumenta in media di 9 msec, rispetto ai 3,55 msec dei controlli.

Questo ci può suggerire che, utilizzando alte frequenze spaziali di stimolazione, in grado di stimolare selettivamente la regione maculare, si possono meglio mettere in evidenza i danni funzionali di natura glaucomatosa.

Quanto da noi osservato è in accordo con alcuni A. (Marx *et al.*, 1988), che hanno osservato che il glaucoma affligge la visione foveale. Tuttavia, Towle *et al.* (1983) hanno rilevato nei soggetti glaucomatosi rispo-

ste più «sensibili» utilizzando medie frequenze spaziali di stimolazione (48' di arco visivo).

Il dato da noi osservato sebbene spiegabile con un deficit della conducibilità delle fibre nervose lente provenienti dalla regione maculare. L'alta vulnerabilità di queste fibre deriva dalla loro struttura e dal loro metabolismo: infatti queste fibre sono densamente «impacchettate» all'interno del nervo ottico (Potts *et al.*, 1972) e, essendo irrorate da un sistema capillare molto labile, hanno un'elevata richiesta metabolica (Lindberg et Walsh, 1964).

Pertanto, nella registrazione di PEV in soggetti con ipertensione oculare, o in soggetti glaucomatosi, riveste una notevole importanza il tipo di stimolo utilizzato: infatti dai nostri risultati emerge che il danno neurotico è maggiormente evidenziabile se vengono effettuate registrazioni di PEV utilizzando alte frequenze spaziali (2 e più cicli/grado), che, stimolano l'area maculare, attivano prevalentemente il fascio papillo-maculare.

In conclusione, a nostro avviso, nella diagnosi di malattia glaucomatosa, il grande vantaggio offerto dai PEV è rappresentato dall'obiettività della risposta e dalla ripetibilità dell'esame diagnostico nel tempo, permettendo

un attento «follow-up» delle forme di glaucoma conclamato.

Riassunto

Gli Autori hanno studiato la funzionalità del nervo ottico in soggetti normali, con ipertensione oculare e con glaucoma. Sono state effettuate registrazioni di PEV con due tipi di frequenza spaziale di stimolazione: 1 e 2 cicli/grado.

Nei soggetti normali sono stati riscontrati PEV nei limiti della norma; nel gruppo dei soggetti con ipertensione oculare sono stati osservati valori di tempi di latenza superiori a quelli rilevati nel gruppo dei soggetti normali, mentre nei soggetti glaucomatosi sono state rilevate sia ampiezze che latenze patologiche.

Il danno neurottico è maggiormente evidenziabile utilizzando alte frequenze di stimolazione.

Gli Autori concludono suggerendo un'attenta valutazione delle frequenze di stimolazione per effettuare una più precisa diagnosi tramite PEV della neurotticopatía glaucomatosa.

Parole chiave: Glaucoma - Potenziali Evocati Visivi.

Bibliografia

- Atkin A, Bodis-Wollner I, Wolkstein M, Moss A, Podos S. Abnormalities of central contrast in glaucoma. *Am J Ophthalmol* 1979; 88:205-11.
- Atkin A, Wolkstein M, Bodis-Wollner I, Andres M, Kels B, Podos S. Intraocular comparison of contrast sensitivities in glaucoma patients and suspect. *Br J Ophthalmol* 1980; 64:858-62.
- Atkin A, Body-Wollner I, Podos S, Wolkstein M, Mylin L, Nitzberg S. Flicker threshold and pattern VEP latency in ocular hypertension and glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24:1524-8.
- Bartl G. Das elektroretinogram und das evozierte seh-rinden potential bei normal und an glaukon erkrankten augen. *Albrecht U Graefes Arch Klin Exp Ophth* 1978; 207:243-69.
- Howe JW, Mitchell KW. Visual evoked cortical potentials to paracentral retinal stimulation in chronic glaucoma, ocular hypertension and age-matched group of normal. *Doc Ophthalmol* 1986; 63:37-44.
- Galloway NR, Barber C. The transient pattern onset VEP in glaucoma. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1981; 27:95-101.
- Lindberg R, Walsh FB. Vascular compression involving intracranial visual pathways. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol* 1964; 68:677-94.
- Jasper HH. The ten-twenty electrode system of the international federation electro-enceph. *Clin Neurophysiol* 1958; 10:371-5.
- Maffei L, Fiorentini A. Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve. *Science* 1981; 211:953-5.
- Marx MS, Bodis-Wollner I, Lustgarten JS, Podos S. Electrophysiological evidence that early glaucoma effects foveal vision. *Doc Ophthalmol* 1988; 67:281-301.
- Papst N, Bopp M, Schnaudigel DE. Pattern electroretinogram and visually evoked potentials in glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1984; 22:29-33.
- Potts AM, Hodges D, Shelman CB, Fritz KJ, Levy NS, Magnall Y. Morphology of the primate optic nerve. II. Total size, fiber distribution and fiber density distribution. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1972; 11:989-1003.
- Sokol S, Domar A, Moskowitz A, Scharz B. Pattern evoked potential latency and contrast sensitivity in glaucoma and ocular hypertension. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1981; 27:79-86.
- Towle V, Moskowitz A, Schwartz B. The visual evoked potential in glaucoma and ocular hypertension: effects of checks size, field size, and stimulation rate. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24:175-83.
- Wanger P, Persson HE. Pattern-reversal electroretinograms in unilateral glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1983; 24:749-53.
- Wanger P, Persson HE. Pattern-reversal electroretinograms in ocular hypertension. *Doc Ophthalmol* 1985; 61:27-31.