

Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Cattedra di Clinica Oculistica
(Direttore: Prof. *M.G. Bucci*)
Istituto Medico Legale A.M. "Aldo di Loreto"
Dir.: Col. Med. C.S.A. Dr. O. Sarlo, Reparto Oculistico - Roma*

M.G. BUCCI
R. DEL GIUDICE*

V. PARISI

A. COCCIA
C. FALLENI*

A. RIZZO
P. RIZZO

REGISTRAZIONI DI POTENZIALI EVOCATI VISIVI SU SOGGETTI NORMALI,
IN PRESENZA DI IPOTONO OCULARE SPERIMENTALMENTE INDOTTO
*RECORDINGS OF VISUAL EVOKED POTENTIAL IN NORMAL HUMAN EYES
DURING ARTIFICIALLY OCULAR HYPOTENSION*

Estratto da: «Annali di Ottalmologia e Clinica Oculistica»
Vol. CXVIII — N° 6 — giugno 1992

C A S A E D I T R I C E M A C C A R I — P A R M A

Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"
Cattedra di Clinica Oculistica
(Direttore: Prof. *M.G. Bucci*)
Istituto Medico Legale A.M. "Aldo di Loreto"
Dir.: Col. Med. C.S.A. Dr. O. Sarlo, Reparto Oculistico - Roma*

M.G. BUCCI
R. DEL GIUDICE*

V. PARISI

A. COCCIA
C. FALLENI*

A. RIZZO
P. RIZZO

REGISTRAZIONI DI POTENZIALI EVOCATI VISIVI SU SOGGETTI NORMALI,
IN PRESENZA DI IPOTONO OCULARE SPERIMENTALMENTE INDOTTO
*RECORDINGS OF VISUAL EVOKED POTENTIAL IN NORMAL HUMAN EYES
DURING ARTIFICIALLY OCULAR HYPOTENSION*

INTRODUZIONE

L'ipotono oculare è definito come l'abbassamento del tono oculare al di sotto dei valori fisiologici.

Fra le cause ricordiamo:

- ipotoni indotti farmacologicamente (farmaci antiglaucomatosi);
- ipotoni post-traumatici (contusione o perforazione oculare);
- ipotoni post-operatori (per intervento di cataratta, glaucoma, distacco di retina);
- ipotoni in corso di infezione uveale prolungata e severa;
- ipotoni da cause endocrine (malattia di *Basedow*, insufficienza surrenale cronica);
- ipotoni da altre cause come l'arterite temporale, virosi o affezioni sistemiche (*Le Rebellier*, 1986).

Diversi studi sperimentali hanno studiato le alterazioni anatomico-patologiche legate all'ipotono oculare.

Minckel e Bunt (1977), producendo un ipotono oculare nel macaco, hanno dimostrato un arresto del trasporto ortograde prima della membrana di *Bruch* e nella lamina cribrosa; ciò accadeva per la deformazione della lamina cribrosa, che, divenendo convessa in avanti, comprimeva i fasci di assoni del nervo ottico.

Floyd e Minckel (1973) e *Tso e Shih* (1986), hanno rilevato, sempre su animali, una alterazione della barriera emato-oftalmica dovuta a modificazioni della giunzione endoteliale con conseguente aumento di trasporto transendoteliale. Tale fenomeno era legato alla deformazione a "bombè" in avanti della lamina cribrosa, e all'arresto del trasporto assonale, con conseguente edema assonale che comprometteva l'apporto sanguigno, creando una ipossia relativa ed alterazioni delle cellule endoteliali che aggravano ulteriormente lo stato di ipossia.

Non siamo a conoscenza di ricerche che abbiano studiato la funzionalità del nervo ottico in corso di ipotono oculare nell'uomo.

Al contrario, l'alterazione funzionale del nervo ottico legata all'ipertono oculare, o al glaucoma, è stata documentata da numerosi studi effettuati in epoca recente con metodiche obiettive di valutazione funzionale del sistema visivo, come la registrazione di potenziali bioelettrici corticali evocati da stimoli visivi (potenziali evocati visivi-PEV).

Alterazioni dei PEV sono state osservate sia in soggetti con ipertensione oculare, che in pazienti affetti da glaucoma conclamato (*Emers et al.* 1974; *Cappin et Nissin*, 1975; *Bart*, 1978; *Sokol et al.*, 1981; *Galloway et Barber*, 1981; *Towle et al.*, 1983; *Bobak et al.*, 1983; *Wanger et Persson* 1985; *Howe et Mitchell*, 1986) e secondo i suddetti Autori l'alterazione della funzionalità del nervo ottico è da ricondursi all'aumento della pressione intraoculare che determinerebbe una sofferenza selettiva delle cellule ganglionari retiniche.

Alla luce di tali presupposti, abbiamo ritenuto di un certo interesse svolgere un'indagine sulla funzionalità del nervo ottico in presenza di ipotono oculare, effettuando registrazioni di PEV, con opportune metodiche di stimolazione e registrazione, in soggetti normali in cui sia stato indotto un ipotono farmacologico.

MATERIALI E METODI

Sono stati presi in esame 12 soggetti (12 occhi), di età compresa tra i 40 ed i 60 anni (età media 46.3 ± 5.3 a.) che, precedentemente sottoposti a visita oculistica (esame obbiettivo, esame del segmento ant., tonometria, esame del fondo oculare, esame del campo visivo e del senso cromatico ecc...), presentavano un visus di 10/10 e nessuna patologia. I soggetti in esame venivano posti in una stanza semioscura ed isolata acusticamente.

Previa anestesia locale con novesina allo 0.4% e colorazione della cornea con fluoresceina, veniva effettuata una tonometria di base (minuto 1) con un tonometro ad appianazione portatile secondo *Perkins*.

Successivamente si passava alla registrazione del PEV di base adottando la seguente metodica:

- lo stimolo visivo utilizzato era del tipo a scacchiera (checkerboard pattern reversal) i cui singoli elementi bianchi e neri si alternano, in modo cadenzato, in un monitor TV;
- la frequenza spaziale usata era 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 ad una distanza di 114 cm.; il monitor TV sottendeva un angolo complessivo di 12.5 gradi di arco visivo;
- il contrasto tra i singoli elementi bianchi e neri dello schermo, era mantenuto fisso sul 70%;
- la frequenza temporale era di 1 Hz (stimolazione transient);
- elettrodi a coppetta di argento clorurato venivano fissati con collodion sullo scalpo secondo la seguente disposizione: esploranti in Oz, O1, O2 (sist. internazionale 10-20); referente Fpz, terra al braccio sin.

La resistenza interelettrodica veniva mantenuta inferiore a 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 tempo di analisi era di 500 msec. (apparecchio Caldwell 7400).

Ogni tracciato veniva ripetuto almeno due 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 "transient" è caratterizzata da una serie di onde fra le quali sono distinguibili 3 picchi di polarità alternata negativa-positiva-negativa, che nel soggetto normale, hanno latenze medie rispettivamente di 75, 100 e 145 msec.

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

Dopo aver effettuato la registrazione dei PEV di base si somministrava per bocca al soggetto in esame una soluzione di glicerolo (glicerina gr. 500, acqua distillata gr. 500, sodio cloruro gr. 1, essenza di menta gocce 15) secondo il dosaggio di 2gr/kg di peso corporeo, allo scopo di indurre una rapida diminuzione della pressione intraoculare.

Successivamente venivano effettuate delle tonometrie ai minuti 30, 60, 120 e contemporaneamente registrazioni di PEV (secondo la metodica precedentemente descritta) al fine di valutare eventuali modificazioni della conduzione nervosa lungo le vie ottiche al variare della pressione intraoculare.

RISULTATI

Per lo studio del comportamento del PEV da pattern, in relazione all'ipotono oculare indotto, abbiamo analizzato dapprima il comportamento della pressione intraoculare (P.I.O.) e, parallelamente a questo, le modificazioni dei seguenti parametri: tempo di latenza della P100, voltaggio picco-picco N75/N145, intervallo N75/N145.

Per ogni parametro del PEV e del tono oculare è stato effettuato un confronto statistico (T. Test) tra i valori riscontrati al 1° minuto e quelli osservati a 30, 60, 120 minuti di ipotono.

Per quanto riguarda il comportamento della P.I.O. all'inizio dell'esame, si rilevavano valori medi di 15.5 ± 0.5 mmhg. A 30 minuti dopo somministrazione di glicerolo (2gr/kg) si è osservato, in tutti gli occhi esaminati, un abbassamento significativo ($P < 0.01$) dei valori pressori medi (11.00 ± 1 mmhg); un ulteriore abbassamento altrettanto significativo si è avuto al 30° al 60° minuto (valore medio 8.50 ± 1.11 mmhg), mentre dal 60° al 120° la pressione risaliva, (11.75 ± 1.9 mmhg) raggiungendo valori simili a quelli riscontrati al 30° minuto (tabella 1, colonna tono).

Parallelamente all'abbassamento della P.I.O., si sono verificate in alcuni casi, modeste variazioni nelle registrazioni dei PEV.

Latenza P100: all'inizio dell'esame presentava valori medi nei limiti della norma sia alla frequenza di stimolazione di 1 ciclo/grado (92.44 ± 2.06 msec; limite massimo: $110.4 = \text{media } 96.4 + 3\text{SD}$), che a quella di 2 cicli/grado (96.09 ± 2.42 msec; limite max: $112.4 = \text{media } 98.42 + 3\text{SD}$).

Questo parametro non subisce modificazioni significative ($P > 0.05$) al diminuire del tono: infatti con la stimolazione a 1 ciclo/grado sia al 30°, che al 60° minuto si riscontravano valori uguali a quelli

del 1° minuto (92.44 ± 2.06), mentre al 120° minuto si rilevava un lievissimo aumento (92.96 ± 2.31); con la stimolazione a 2 cicli/grado al 30° minuto si riscontravano valori uguali a quelli del 1° minuto (96.09 ± 2.42), al 60° minuto una lievissima diminuzione (95.83 ± 2.55), ed un lieve aumento al 120° minuto (96.35 ± 2.49). Tutte le modificazioni risultavano essere statisticamente non significative (tabella 1, colonna P100).

Tabella n. 1					
COMPORTAMENTO DEL TONO OCULARE E DEI PEV IN CONDIZIONE BASALE (1') E DOPO SOMMINISTRAZIONE DI GLICEROLO (30' 60', 120')					
MEDIE E DEVIAZIONI STANDARD CON FREQUENZA SPAZIALE DI 1 CICLO/GRADO					
	TONO	LATENZA P100	DISP.TEMP. N75-N145	VOLTAGGIO N75-P100	VOLTAGGIO P100-N145
1'	15.5 ± 0.5	92.44 ± 2.06	54.16 ± 4.65	6.97 ± 1.16	7.80 ± 1.93
30'	11.0 ± 1.0 *	92.44 ± 2.06 ns*	54.16 ± 4.65 ns*	7.20 ± 1.33 ns*	7.82 ± 2.04 ns*
60'	8.5 ± 1.1 *	92.44 ± 2.06 ns*	55.20 ± 5.61 ns*	7.26 ± 1.96 ns*	9.05 ± 2.7 ns*
120'	11.7 ± 1.9 *	92.96 ± 2.31 ns*	54.16 ± 5.70 ns*	7.43 ± 2.15 ns*	7.38 ± 2.11 ns*
MEDIE E DEVIAZIONI STANDARD CON FREQUENZA SPAZIALE DI 2 CICLI/GRADO					
	TONO	LATENZA P100	DISP.TEMP. N75-N145	VOLTAGGIO N75-P100	VOLTAGGIO P100-N145
1'	15.5 ± 0.5	96.09 ± 2.42	51.03 ± 4.16	6.06 ± 1.48	7.00 ± 1.73
30'	11.0 ± 1.0 *	96.09 ± 2.42 ns*	50.51 ± 5.68 ns*	6.35 ± 1.82 ns*	6.92 ± 1.89 ns*
60'	8.5 ± 1.1 *	95.83 ± 2.55 ns*	51.54 ± 5.94 ns*	6.41 ± 1.72 ns*	7.08 ± 2.10 ns*
120'	11.7 ± 1.92 *	96.35 ± 2.49 ns*	50.77 ± 5.50 ns*	5.45 ± 1.43 ns*	6.09 ± 2.08 ns*

L'analisi statistica, effettuata attraverso il confronto delle medie per dati appaiati (T di Student), ha dato le seguenti significatività: $P < 0.01$: *; $P > 0.05$: ns*.

Dispersione temporale N75-N145: all'inizio dell'esame presentava valori nei limiti della norma sia con F.S. di 1 ciclo/grado (54.16 ± 4.65 ; limite massimo = $89.35 = \text{media } 59.35 + 3\text{SD}$) che con F.S. di 2 c./deg. (51.03 ± 4.16 ; limite max $92.9 = \text{media } 61.9 + 3\text{SD}$).

Anche questo parametro non subisce variazioni significative ($P > 0.05$) al diminuire del tono: infatti con F.S. di 1 c./grado al 30° minuto si rivela un valore uguale a quello del 1° minuto (54.16 ± 4.65), al 60° minuto si osserva un lievissimo aumento (55.2 ± 5.6), mentre al 120° minuto presentava valori uguali a quelli del 1° minuto (54.16 ± 5.7); con F.S. di 2c./grado, diminuisce al 30° minuto (50.51 ± 5.68), aumenta al 60° minuto (51.54 ± 5.9), per poi diminuire al 120° minuto (50.77 ± 5.5)

(tabella 1, colonna disp. tempo).

Voltaggi N75-P100 e P100-N145: all'inizio dell'esame si rilevavano valori nei limiti della norma con entrambe le F.S. che non subiscono modificazioni significative ($P > 0.05$) al diminuire del tono (tabella 1, colonne voltaggio N75-P100 e P100-N145).

DISCUSSIONE E CONCLUSIONI

Lo scopo della presente ricerca è stato quello di valutare eventuali modificazioni nella conduzione nervosa lungo il nervo ottico in soggetti in cui era stato sperimentalmente indotto un ipotono oculare.

I PEV di base non hanno messo in evidenza modificazioni patologiche del tracciato in tutti i soggetti presi in esame. Dopo somministrazione di soluzione ipotonizzante si è verificato, come era prevedibile, una riduzione della pressione intraoculare.

Il glicerolo ha indotto infatti, grazie alla sua azione osmotica, una riduzione del tono oculare e questo è in accordo con quanto precedentemente affermato da diversi Autori (*Virno et al.*, 1963).

Al diminuire del tono, non si sono osservate significative modificazioni del PEV, ed in particolare del tempo di latenza della P100. Tale comportamento potrebbe essere spiegato dal perdurare del trofismo (perfusione) del nervo ottico nonostante la riduzione (pur transitoria) della pressione oculare.

Le fibre nervose lente del fascio papillo-maculare, che sono le prime ad essere coinvolte nei danni funzionali del nervo ottico, in quanto viaggiano densamente "impacchettate", ed hanno una notevole richiesta metabolica essendo irrorate da un sistema capillare molto "labile" (*Lindberg e Walsh*, 1964; *Ptts et al.*, 1972), non sembrano essere state influenzate dall'ipotono da noi provocato. E ciò potrebbe spiegare l'assenza di modificazioni del PEV effettuato anche con le alte frequenze spaziali (2 c./grado).

L'assenza di alterazioni funzionali del nervo ottico, da noi osservata, potrebbe sembrare in contrasto con quanto rilevato da *Minckel e Bunt* (1977), *Floyd e Minckel* (1983) e *Tso e Shih* (1986); i suddetti Autori però, avevano eseguito uno studio anatomo-patologico in condizione di prolungato e severo ipotono.

Nei nostri soggetti, invece considerata la durata dell'ipotono, e la sua quasi reversibilità, non crediamo si siano potute instaurare conseguenze anatomo-funzionali quali edema degli assoni, ischemia per alterazione dell'endotelio dei vasi e conseguente interruzione del flusso assonico.

E ciò potrebbe spiegare l'assenza di modificazioni del PEV durante l'ipotono sperimentalmente da noi indotto.

In conclusione un ipotono di 8-10 mmhg per circa un'ora non sembra che produca alterazioni a carico della funzionalità del nervo ottico.

R I A S S U N T O

Gli Autori hanno studiato la funzionalità del nervo ottico in soggetti normali su cui era stato provocato un ipotono farmacologico.

Sono state effettuate registrazioni di PEV in condizione basale e successivamente è stato somministrato glicerolo 2g./kg. di peso corporeo.

Ai minuti 1, 30, 60 e 120 sono state effettuate misurazioni del tono oculare e registrazioni di PEV. Il tono è diminuito progressivamente dal 1' al 60' minuto per poi risalire dal 60' al 120' minuto.

Al diminuire del tono sono state rilevate variazioni statisticamente significative del PEV. Gli Autori

concludono che, considerata la durata e la reversibilità dell'ipotonio oculare non si sono instaurate alterazioni anatomico-funzionali da giustificare eventuali modificazioni dei PEV.

S U M M A R Y

The Authors studied the functionality of the optic nerve in normal subjects in which was induced a pharmacological ocular hypotony.

Recordings of VEP have been performed in basal condition and successively after 2g./kg pro corpore (body weight) glycerol somministrazione.

At the 1', 30', 60' and 120 minute ocular tone and VEP recordings was evaluated. The tone decrease from the 1' to the 60' and successively increased from the 60' to the 120 minute. As the tone lowered no statistically very significant VEP variations have been pointed out.

The Authors conclude that short and reversible hypotony don't be able to cause anatomy-functional damages such to justify eventual VEP modifications.

Parole chiave: Ipotono oculare, Potenziali evocati visivi.

Key words: Ocular hypotony, Visual evoked potential.

B I B L I O G R A F I A

- Atkin A., Bofys-Wollern I., Podos S.M., Wolkesteinm., Mylin L., Nitzberg S.:* "Flicker threshold and pattern VEP latency in ocular hypertension and glaucoma". *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 24: 1524-1528, 1983.
- Bartl G.:* "Elektrretinogram Und Das Evizierte Sehrinden potential bei normal Und An glaukom Erkrankten Augen" *Albrecht U. Graefes Arch. Klin. Exp. Ophthalm.* 207: 243-269, 1978.
- Bobak P., Bodis-Wollern I., Harnois C., Maffei L., Mylin L., Podos S., Thornton J.:* "Pattern electroretinograms and visual-evoked potential in glaucoma and multiple sclerosis". *Am. Jour. of Ophthalmol.* 96: 72-83, 1983.
- Cappin J.M., Nissim S.:* "Visual evoked responses in the assesment of field defects in glaucoma". *Arch. Ophthalmol.* 93: 9-18, 1975.
- Howe J.W., Mitchell K.W.:* "Visual evoked cortical potenzial to paracentral retinal stimulation in chronic glaucoma, ocular hypertension, and an age-matched group of normals". *Doc. Ophthalmol.* 63: 37-44, 1986.
- Floyd B.B., Minkler D.S.:* "Increased vascular permeability in disc swelling produced by ocular hypotony". *Exp. Eye Res.* 36: 3-13, 1983.
- Galloway N.R., Barber C.:* "The transient pattern onset VEP in glaucoma". *Doc. Ophthalmol. Proc. Series* 27: 95-101, 1981.
- Le Rebeller M.J.:* "L'hipotonie oculaire". *Enc. Med. Chir. Ophthalmologie*, 21285 A10. 11-1986.
- Lindberg R. and Walsh F.B.:* "Vascular compression involving intracranial visual pathways". *Trans. Amer. Acad. Ophthalm. Otorng.*, 68: 677-694, 1964.
- Jasper H.H.:* "The ten-twenty electrode sistem of the international federation elettro-enceph". *Clin. Neurophysiol.* 10: 371-375, 1958.

- Minckler D.S., Bunt A.H.*: "Axoplasmic transport in ocular hypotony and papilledema in the monkey". *Arch. Ophthalmol.* 96: 1430-1436, 1977.
- Papst N., Bopp M., and Schnaudigel O.E.*: "Pattern electroretinogram and visually evoked cortical potentials in glaucoma". *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 222: 29-33, 1984.
- Potts A.M., Hodeges D., Shelman C.B., Fritz K.Y., Levy N.S. and Magnall Y.*: "Morphology of the primate optic nerve. II total size, fiber distribution and fiber density distribution". *Invest. Ophthalmol.* 11: 989-1003, 1972.
- Sokol S., Domar A., Moskowitz A., Scharz B.*: "Pattern evoked potential latency and contrast sensitivity in glaucoma and ocular hypertension". *Doc. Ophthalmol. Proc. Series 27*: 79-86, 1981.
- Towlev., Moskowitz A., Sokol S., Schwartz B.*: "The visual evoked potential in glaucoma and ocular hypertension: effects of checks size, field size and stimulation rate". *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 24: 175-183, 1983.
- Virno M., Cantore P., Bietti C., Bucci M.G.*: "Oral glicerol in Ophthalmology". *Am. Jour. of Ophthalmol.* 55: 1133-1142, 1963.
- Tso M.O., Shih C.Y.*: "Distruption of blood-retina barrier in ocular hypotony: preliminari report". *Exp. Eye Res.* 23: 209-216, 1976.
- Wanger P., Persson H.E.*: "Pattern-reversal electroretinograms in unilateral glaucoma". *Invest. Ophthalm. Vis. Sci.* 24: 749-753, 1983.
- Wanger P., Persson H.E.*: "Pattern-reversal electroretinograms in ocular hypertension". *Doc. Ophthalmol.* 61: 27-31, 1985.