

Vincenzo Parisi
Carlo Falleni

Luigi Uccioli
Sabrina Ignagni

Giovanna Monticone
Roberto Del Giudice

Alessandro Carboni
Massimo Gilberto Bucci

**REGISTRAZIONI DEI POTENZIALI EVOCATI VISIVI E DEI POTENZIALI OSCILLATORI
DELL'ELETTRORETINOGRAMMA FOTOPICO IN PAZIENTI DIABETICI
INSULINO-DIPENDENTI CON E SENZA RETINOPATIA**

JANUSA ED – ROMA
1993

AERONAUTICA MILITARE
ISTITUTO MEDICO-LEGALE - "ALDO DI LORETO"
ROMA (*)
REPARTO OCULISTICO
Direttore: Col. CSA Alberto VINCENTI

UNIVERSITÀ STATALE
TOR VERGATA - ROMA (**)
CLINICA OCULISTICA
Direttore: Prof. Massimo G. BUCCI

UNIVERSITÀ STATALE - PERUGIA (***)
CLINICA OCULISTICA
Direttore: Prof. Antonio DE LOGU

REGISTRAZIONI DEI POTENZIALI EVOCATI VISIVI E DEI POTENZIALI OSCILLATORI DELL'ELETTRORETINOGRAMMA FOTOPICO IN PAZIENTI DIABETICI INSULINO-DIPENDENTI CON E SENZA RETINOPATIA

Vincenzo Parisi**
Carlo Falleni*

Luigi Uccioli**
Sabrina Ignagni***

Giovanna Monticone**
Roberto Del Giudice*

Alessandro Carboni**
Massimo Gilberto Bucci**

INTRODUZIONE

Il diabete mellito è una complessa patologia che determina particolari complicanze a carico di tutto il sistema visivo.

Sono note, infatti, le manifestazioni oculari della malattia diabetica e fra queste ricordiamo la presenza di blefariti ed orzaioli, le pieghe della membrana di Descemet e le lesioni epiteliali corneali, la presenza di neovasi iridei (rubeosis iridis) che può essere causa di turbe dell'idrodinamica con conseguente glaucoma neovascolare, la cataratta. Le alterazioni comunque più gravi risultano essere a carico della retina e delle vie ottiche, per cui il diabete può oggi costituire una tra le più importanti cause di cecità (37).

Per tale motivo riveste attualmente particolare importanza lo studio della funzionalità del sistema visivo dalla retina alla corteccia occipitale al fine di poter effettuare una diagnosi precoce delle complicanze più gravi legate alla malattia diabetica.

Un metodo obiettivo per la valutazione della funzionalità retinica consiste nella registrazione del segnale elettroretinografico (ERG) evocato sia da stimoli luminosi (flash-ERG, FERG; potenziali oscillatori, P.O.) che da stimoli strutturati (Pattern-ERG, PERG).

È noto che l'ERG da flash riflette l'attività bioelettrica degli strati più esterni della retina (epitelio pigmentato-fotorecettori) (4), i P.O. sono originati in maniera predominante dallo strato plessiforme interno e dallo strato nucleare esterno (2, 27, 38, 53), mentre il PERG è funzione dell'attività degli strati

più interni della retina (28, 32-43, 50) cioè dalle cellule e dalle fibre ganglionari.

Modificazioni patologiche del FERG e del PERG sono state osservate in pazienti con retinopatia diabetica (8, 9, 21, 26, 47, 52), rivelando, anche precocemente, alterazioni funzionali sia degli strati retinici esterni che di quelli interni.

Un altro metodo obiettivo per la valutazione della funzionalità del sistema visivo consiste nelle registrazioni di Potenziali Evocati Visivi (PEV).

I PEV si definiscono come le variazioni dei potenziali bioelettrici della corteccia occipitale evocati da stimoli visivi. Sono, quindi, la manifestazione di raffinati e complessi eventi neurosensoriali legati a fenomeni di trasduzione e di trasmissione dell'impulso lungo le vie nervose visive, cioè dai fotorecettori retinici fino alla corteccia cerebrale occipitale.

Negli ultimi anni i PEV hanno avuto una notevole applicazione diagnostica nello studio di diverse patologie neurologiche e/o oculari.

Modificazioni patologiche dei potenziali evocati visivi sono state osservate infatti nelle malattie demielinizzanti (39), nel morbo di Parkinson (6, 48), nell'encefalopatia uremica (46), nelle alterazioni campimetriche (19), nelle malattie eredo-degenerative (54), nei comi (51), nelle sindromi neonatali (24), nelle ambliopie (23), nelle maculopatie (5, 12, 40), nel glaucoma (10, 41).

Lo scopo della presente ricerca è quello di fornire un nostro contributo nello studio dei PEV, degli ERG e dei P.O., in soggetti diabetici insulino-dipendenti con o senza retinopatia.

MATERIALI E METODI

Sono state effettuate registrazioni di PEV e FERG, dopo consenso informato, su un totale di 30 soggetti suddivisi in tre gruppi di età media comparabile:

– Gruppo "C": 12 soggetti di controllo di età media di 31.5 ± 4.52 anni, in cui l'esame oftalmoscopico non aveva rilevato alcuna patologia del nervo ottico o dei mezzi diottrici; la pressione intraoculare (IOP) era < 18 mmHg e l'acuità visiva era di 10/10 in tutti i soggetti (15 occhi);

– Gruppo "D": 12 pazienti diabetici insulino-dipendenti di età media di 29.6 ± 4.5 anni, in cui l'esame oftalmoscopico non aveva rilevato alcun segno di patologia dei mezzi diottrici e l'esame fluorangiografico non aveva evidenziato alcun segno di retinopatia, (livello 1 di Klein) (31); la IOP era < 18 mmHg e l'acuità visiva era di 10/10; la durata media di malattia era di 12.9 ± 5.3 anni (22 occhi);

– Gruppo "R": 6 pazienti diabetici insulino-dipendenti di età media di 31.5 ± 5.1 anni, in cui l'esame oftalmoscopico non rilevava alcuna patologia dei mezzi diottrici e l'esame fluorangiografico aveva evidenziato segni di moderata o severa retinopatia non proliferativa (livelli 3-5 di Klein); la IOP era < 18 mmHg e l'acuità visiva $> 7/10$; la durata media di malattia era di 15.4 ± 6.1 anni (12 occhi).

Le caratteristiche cliniche di tutti i soggetti sono riportate nella tabella 1.

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 PEV adottando la seguente metodica:

Tabella I – Caratteristiche cliniche

	N. di occhi	Età	Durata di malattia	HbA1c
C (n=12)	15	31.5 ± 4.5	–	–
D (n=12)	22	29.6 ± 6.1	12.9 ± 5.3	7.6 ± 0.9
R (n=6)	12	31.5 ± 5.1	15.4 ± 6.1	7.5 ± 1.2

C = Controlli; D = pazienti diabetici insulino-dipendenti con assenza di segni fluorangiografici di retinopatia;

R = pazienti diabetici insulino-dipendenti con segni fluorangiografici di retinopatia; n è riferito al numero di soggetti in esame.

– 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 un modo cadenzato (checkboard pattern reversal) su un monitor televisivo con punto di fissazione, che sottendeva un angolo complessivo di 12.5° di arco visivo;

– i singoli elementi del pattern sottendevano rispettivamente 30' e 15' di arco visivo in due successive registrazioni (Frequenza Spaziale, FS di 30' e FS di 15');

– la frequenza temporale era di 2 HZ (stimolazione transient);

– il contrasto tra i singoli elementi bianchi e neri dello schermo era mantenuto fisso al 70%;

– elettrodi a coppetta di argento clorurato 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 Fpz; 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). Ciascuna stimolazione veniva effettuata monocolarmente previa occlusione dell'occhio controlaterale. Ogni variazione negativa del potenziale all'ingresso del primo amplificatore è stata sempre indicata da una deflessione verso l'alto della traccia.

Il segnale bioelettrico così ottenuto (PEV "transient") è caratterizzato da una serie di onde a polarità alternante (Negativa e Positiva) fra le quali distinguiamo tre picchi di maggiore evidenza e ripetibilità che vengono identificati con la lettera indicante la polarità e la cifra indicante la latenza (N75, P100 e N145).

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 1 joule; la frequenza temporale era di 2 Hz.

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

Il segnale bioelettrico veniva amplificato (guada-

gno 50000), filtrato (banda passante 10-200 Hz) e sottoposto a processo di averaging (40 eventi privi di artefatti per ogni trial).

Il tracciato elettroretinografico così ottenuto era caratterizzato da una serie di onde a polarità alternante fra le quali si distinguono per evidenza e ripetibilità due picchi: l'onda "a", che nel soggetto normale presenta una latenza di 16 msec e l'onda "b", che nel soggetto normale presenta una latenza di circa 40 msec. Nel nostro metodo di registrazione, lungo la parte montante dell'onda "b" sono presenti delle piccole ondinie variabili di numero ed ampiezza: queste vengono definite come "potenziali oscillatori" (P.O.) dell'ERG.

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.

Le latenze delle varie onde e relativi voltaggi sono state misurate al picco mediante un paio di cursori direttamente sullo schermo del computer. Per i P.O. abbiamo considerato la somma delle ampiezze delle singole ondinie oscillanti, considerando per ciascuna di queste l'ampiezza picco-picco (22).

Le differenze statistiche tra i tre gruppi sono state valutate tramite l'analisi della varianza ad una via (ANOVA) ed abbiamo considerato come significative differenze per $P < 0.05$.

RISULTATI

Separatamente per ciascun gruppo di soggetti abbiamo preso in esame i seguenti parametri dei PEV: tempo di latenza P100, dispersione temporale N75-N145, ampiezza N75/P100 ed i seguenti parametri dell'ERG: latenze onde "a" e "b", ampiezza onda "b", somma delle ampiezze dei P.O..

I valori medi dei tre gruppi sono riportati nelle tabelle 2 e 3 e nelle figure 1-3.

Gruppo "C"

Nei soggetti di controllo i parametri dei PEV e dell'ERG erano nei nostri limiti di normalità, espressi in valori medi ± 3 deviazioni standard (DS) per il

tempo di latenza P100, la dispersione temporale, il tempo di latenza delle onde a e b, e media ± 1 DS per l'ampiezza N75/P100, l'ampiezza dell'onda b ed i P.O. (45, 11).

Gruppo "D"

In questo gruppo si osservavano modificazioni patologiche dei parametri dei PEV rispetto al gruppo di controllo. Il tempo di latenza P100 (fig. 1) era significativamente aumentato in D vs C (FS di 30': C: 91.44 ± 3.06 msec, D: 100.66 ± 4.35 msec, $P < 0.01$; FS di 15': C: 92.83 ± 3.10 msec, D: 102.58 ± 5.0 msec, $P < 0.01$). L'ampiezza N/75/P100 (fig. 2) era significativamente ridotta in D vs C (FS di 30': C: 10.80 ± 1.93 microvolt, D: 6.0 ± 2.27 microvolt, $P < 0.01$; FS di 15': C: 9.17 ± 1.92 microvolt, D: 5.77 ± 1.77 , $P < 0.01$). La dispersione temporale N75-N145 non era significativamente diversa tra i due gruppi.

L'ERG registrato in questo gruppo non presentava variazioni statisticamente significative rispetto al gruppo di controllo per i tempi di latenza delle onde a e b (latenza dell'onda a: C: 15.99 ± 0.8 msec, D: 16.63 msec, $P < 0.05$; latenza onda b/ C: 40.04 ± 1.8 msec, D: 42.3 ± 4.6 , $P > 0.05$) mentre l'ampiezza dell'onda b ed i P.O. (fig. 3) erano significativamente ridotti (ampiezza onda b: C: 64.9 ± 7.2 microvolt, D: 58.6 ± 8.2 microvolt, $P = 0.02$; P.O.: C: 23.2 ± 3.2 microvolt, D: 18.3 ± 6.6 microvolt, $P = 0.012$).

Gruppo "R"

In questo gruppo si osservavano modificazioni patologiche dei tempi di latenza P100 (fig. 1) sia rispetto ai controlli che rispetto ai diabetici non retinopatici (FS di 30': 109.66 ± 8.56 msec, $P < 0.01$ vs C e vs D; FS di 15': 121.38 ± 13.74 msec, $P < 0.01$ vs C e vs D).

L'ampiezza N75/P100 (fig. 2) era significativamente ridotta rispetto ai controlli ma non rispetto ai diabetici non retinopatici (FS di 30': 5.4 ± 1.21 microvolt, $P < 0.01$ vs C; FS di 15': 4.78 ± 0.97 microvolt, $P < 0.01$ vs C).

La dispersione temporale N75-N145 non era significativamente diversa tra i diabetici retinopatici ed i controlli e tra i diabetici retinopatici e non retinopatici.

In questo gruppo l'ERG presentava un aumento

Tabella II – Riepilogo delle medie e deviazioni standard (\pm) dei parametri dei PEV

Frequenza spaziale di stimolazione di 30' di arco visivo				
	N. occhi	P100	N75/P100	N75-N145
C (n=12)	15	91.44 \pm 3.06	10.8 \pm 1.93	56.3 \pm 3.7
D (n=12)	22	100.66 \pm 4.35	6.0 \pm 2.27	60.3 \pm 5.6
R (n=6)	12	109.66 \pm 8.56	5.4 \pm 1.21	61.4 \pm 7.2
Frequenza spaziale di stimolazione di 15' di arco visivo				
	N. occhi	P100	N75/P100	N75-N145
C (n=12)	15	92.83 \pm 3.10	9.17 \pm 1.9	52.2 \pm 3.2
D (n=12)	22	102.58 \pm 5.90	5.77 \pm 1.7	55.4 \pm 6.2
R (n=6)	12	121.38 \pm 13.7	4.78 \pm 0.9	54.3 \pm 2.2

C = Controlli; D = pazienti diabetici insulino-dipendenti con assenza di segni fluorangiografici di retinopatia; R = pazienti diabetici insulino-dipendenti con segni fluorangiografici di retinopatia; n è riferito al numero di soggetti in esame; P100 = tempo di latenza P 100 (msec); N75/P100 = ampiezza picco-picco N75/P100 (microvolt); N75-N145 = dispersione temporale N75-N145 (msec).

Tabella III – Riepilogo delle medie e deviazioni standard (\pm) dei parametri dell'ERG

	N. occhi	lat a	lat b	amp b	P.O.
C (n=12)	15	15.99 \pm 0.8	40.04 \pm 1.8	64.9 \pm 5.2	23.2 \pm 3.2
D (n=12)	22	16.63 \pm 1.3	42.3 \pm 4.6	58.6 \pm 8.2	18.3 \pm 6.6
R (n=6)	12	20.72 \pm 3.6	52.2 \pm 7.8	42.3 \pm 6.3	9.2 \pm 1.8

C = Controlli; D = pazienti diabetici insulino-dipendenti con assenza di segni fluorangiografici di retinopatia; R = pazienti diabetici insulino-dipendenti con segni fluorangiografici di retinopatia; n è riferito al numero di soggetti in esame; lat a = tempo di latenza dell'onda a (msec); lat b = tempo di latenza dell'onda b (msec); amp b = ampiezza picco-picco dell'onda b (microvolt); P.O. = sommatoria delle singole ampiezze picco-picco dei potenziali oscillatori (microvolt).

patologico dei tempi di latenza delle onde a e b (onda a: 20.7 \pm 3.6 msec, $P < 0.01$ vs C e $P < 0.01$ vs D; onda b: 52.2 \pm 7.8 msec, $P < 0.01$ vs C e $P < 0.01$ vs D) ed una riduzione di ampiezza dell'onda b e dei P.O. (ampiezza onda b: 42.3 \pm 6.3 microvolt, $P < 0.01$ vs C e $P < 0.01$ vs D; P.O.: 9.2 \pm 1.8 microvolt, $P < 0.01$ vs C e $P < 0.01$ vs D).

DISCUSSIONE

Lo scopo del nostro lavoro è stato quello di effettuare una valutazione elettrofunzionale del sistema visivo tramite i Potenziali Evocati Visivi e

l'Elettroretinogramma in pazienti diabetici insulino-dipendenti con e senza retinopatia.

I PEV registrati nei pazienti diabetici sia con retinopatia che senza retinopatia presentavano aumenti significativi dei tempi di latenza P100 e riduzioni significative delle ampiezze N75/P100 rispetto ai soggetti di controllo.

Il dato che le medesime modificazioni dei PEV erano presenti in pazienti con e senza segni oftalmoscopici o fluorangiografici di retinopatia indica la limitata influenza della retinopatia nelle alterazioni dei PEV.

L'aumento di latenza e la riduzione di ampiezza

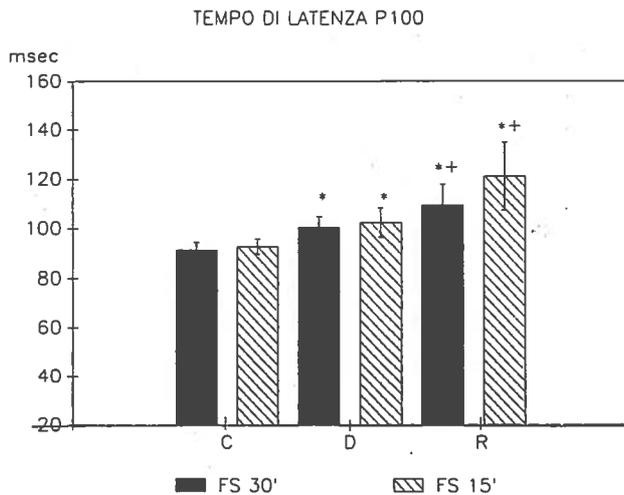


Fig. 1 – Rappresentazione grafica del tempo di latenza P100 in soggetti di controllo (C), in pazienti diabetici insulino-dipendenti senza retinopatia (D) ed in pazienti diabetici insulino-dipendenti con retinopatia (R). FS 30', FS 15': PEV ottenuti con frequenze spaziali di stimolazione di 30' e 15' di arco visivo. *: $P < 0.01$ vs C; +: $P < 0.01$ vs D.

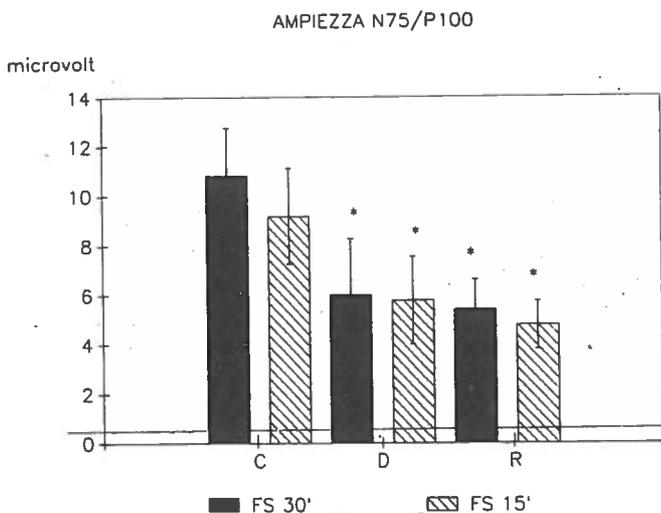


Fig. 2 – Rappresentazione grafica dell'ampiezza N75 P100. *: $P < 0.01$ vs C.

osservate nei pazienti diabetici possono essere invece ascritte ad una ridotta velocità della conduzione nervosa nel nervo ottico (1, 13-15, 35, 44). Questa ipotesi è avvalorata da studi che mettono in evidenza una riduzione di ampiezza del Pattern-ERG non correlata alla presenza di retinopatia (3, 7, 21, 42, 49).

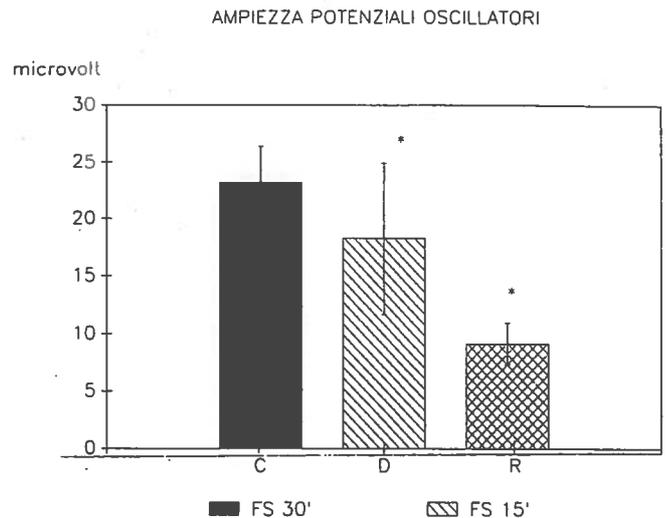


Fig. 3 – Rappresentazione grafica dell'ampiezza dei Potenziali oscillatori. * $P < 0.01$ vs C, + $P < 0.01$ vs D.

È noto, infatti, che il Pattern-ERG riflette l'attività bioelettrica degli strati più interni della retina e questi sembrano essere precocemente e selettivamente interessati funzionalmente dalla malattia diabetica (21, 36).

Ulteriore conferma viene dalla correlazione recentemente osservata tra >PEV patologici, neuropatia periferica e ridotta, velocità di conduzione centrale (16, 18, 20, 43).

Nella nostra esperienza l'aumento patologico del tempo di latenza P100 era particolarmente evidente nei soggetti retinopatici utilizzando la frequenza spaziale di 15' rispetto a quella di 30'. Infatti passando da una stimolazione di 30' ad una di 15' si osservava nei soggetti di controllo e nei soggetti diabetici non retinopatici un aumento medio di 2 msec, mentre questo era nei diabetici retinopatici di circa 12 msec (fig. 1).

Tale fenomeno può essere spiegabile dal fatto che la regione maculare, che risulta essere funzionalmente alterata particolarmente nei suoi strati interni nei pazienti diabetici (25), può essere più selettivamente stimolata da alte frequenze spaziali (15') rispetto a frequenze spaziali medio-alte (30').

I risultati da noi ottenuti con la registrazione dei P.O. dell'ERG confermano quanto già espresso da altri studi: infatti le alterazioni funzionali della retina presenti nei nostri pazienti retinopatici, ma fino al livello di retinopatia non proliferativa, precedono

l'insorgenza delle ulteriori alterazioni della retina come la retinopatia proliferativa, mentre nei pazienti senza retinopatia o con lieve retinopatia i P.O. non risultano essere notevolmente alterati (9, 17, 29, 30, 47) se non in alcuni casi, in cui le alterazioni funzionali precedono le compromissioni anatomiche.

In conclusione: nei soggetti diabetici senza retinopatia sono presenti lievi modificazioni dell'ERG, come la riduzione dei P.O., ma significative alterazioni dei PEV; nei soggetti diabetici con retinopatia sono presenti sia modificazioni patologiche dell'ERG che dei PEV.

I nostri risultati, avvalorati da studi precedentemente condotti, pongono nella registrazione dei PEV una duplice utilità clinica: nei soggetti diabetici non retinopatici in cui è presente una normale acuità visiva, assenza di segni fluorangiografici o funzionali di retinopatia, sono presenti modificazioni patologiche che suggeriscono la presenza di alterazione funzionale precoce delle vie ottiche; nei pazienti diabetici con retinopatia, i PEV offrono informazioni sulla funzionalità retinica complementari a quelle ottenute con la registrazione dell'elettroretinogramma e diverse da quelle morfologiche fornite dall'esame oftalmoscopico o fluorangiografico ed inoltre offrono importanti informazioni sulla funzionalità delle vie ottiche.

Riassunto. — RegISTRAZIONI di Potenziali Evocati Visivi (PEV) e di Elettroretinogrammi (ERG) sono state effettuate in soggetti normali (C), pazienti diabetici insulino-dipendenti senza retinopatia (D) e pazienti diabetici insulino-dipendenti con retinopatia (R) di età media e durata di malattia comparabile.

I PEV presentavano un aumento significativo del tempo di latenza P100 in D e R rispetto a C ed in R rispetto a D, ed una significativa riduzione dell'ampiezza N75/P100 in D e R rispetto a C, mentre D e R non presentavano differenze significative.

Gli ERG presentavano in D tempi di latenza delle onde a e b non differenti da C, mentre si osservava una riduzione significativa di ampiezza dell'onda b e dei Potenziali oscillatori (P.O.); in R si osservavano modificazioni patologiche dei parametri dell'ERG rispetto a C e rispetto a D.

In conclusione: nei soggetti diabetici senza retinopatia sono presenti lievi modificazioni dell'ERG, come la riduzione dei P.O., ma significative alterazioni dei PEV; nei soggetti diabetici con retinopatia sono presenti sia modificazioni patologiche dell'ERG che dei PEV.

La registrazione dei PEV può avere una duplice utilità clinica: nei soggetti diabetici non retinopatici in cui è presente una normale acuità visiva e assenza di segni fluorangiografici di retinopatia, sono presenti modificazioni

patologiche dei PEV che suggeriscono la presenza di sofferenza funzionale precoce delle vie ottiche; nei pazienti diabetici con retinopatia i PEV offrono informazioni sulla funzionalità retinica e/o delle vie ottiche, diverse da quelle morfologiche fornite dall'esame oftalmoscopico o fluorangiografico.

Summary. — VEPs and ERG were recorded in normal subjects (C), in insulin-dependent diabetic patients without retinopathy (D), and in insulin-dependent diabetic patients with retinopathy (R).

The VEPs showed a P100 latency significantly higher in D and R than in C and in R than in D. N75/P100 amplitude was significantly lower in D and R than in C; no difference was recorded between D and R.

The ERGs showed a reduction in b wave and oscillatory potentials amplitudes in D than in R; the a and b wave latencies were normal in D, while we found in R an increase in latencies with respect to C.

In conclusion: we found in D pathological changes of VEPs and reduction in b wave and P.O. amplitudes; in R we found pathological changes of VEPs and ERGs.

VEP could have a clinical utility: in fact in D patients while show normal visual acuity and no fluorangiographic signs of retinopathy, may present multiple modification of VEP that can suggest the presence of an early functional suffering of visual pathways; in R patients the utility of the VEPs is in revealing the presence of retinal and/or of the visual pathways function impairment, whereas the fluorangiographic signs give morphologic information.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Algan M., Ziegler O., Gehin P., Got I., Raspiller A., Weber M., Genton P., Saudax E., Drouin P.: «Visual evoked potentials in diabetic patients». *Diabetes Care* 12: 227-229, 1989;
- 2) Algyere P.: «Studies on the oscillatory potentials of the clinical electroretinogram». *Acta Ophthalmol. (Suppl)* 96:11, 1968;
- 3) Arden G.B., Hamilton A.M.P., Wilson-Holt J., Ryan S., Yudkin J.S., Kurtz A.: «Pattern electroretinograms become abnormal preproliferative stage: possible use as a screening test». *Br. J. Ophthalmol.* 70:330-335, 1986;
- 4) Armington J.C.: «The Electroretinogram». New York, Academic Press, 1974;
- 5) Bass S.J., Sherman J., Bodis-Wollner I., Nath S.: «Visual evoked potentials in macular disease». *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 26: 1071-1074, 1985;
- 6) Bodis-Wollner I.: «Electrophysiological investigation

- of the visual pathways in Parkinson's disease and experimental dopaminergic deficiency». In: Cordella M., Baratta G., Macaluso C. (eds), *Retinite pigmentosa, movimenti oculari e ambliopia, glaucoma*. Parma, 217-237, 1991;
- 7) Boschi M.C., Frosini R., Menicucci R., Sodi A.: «The influence of early diabetes on pattern electroretinogram». *Doc. Ophthalmol.* 71: 369-374, 1989;
 - 8) Bresnik G.H. and Palta M.: «Temporal aspects of the electroretinogram in diabetic retinopathy». *Arch. Ophthalmol.* 105: 660-664, 1987;
 - 9) Bresnik G.H. and Palta M.: «Predicting progression to severe proliferative retinopathy». *Arch. Ophthalmol.* 105: 810-814, 1987;
 - 10) Bucci M.G., Parisi V., Rossini P.M., Rizzo P.: «I potenziali visivi evocati durante una indotta ipotensione oculare: utilità per una diagnosi precoce di glaucoma». *Ann. Oftalmol. Clin. Ocul.* CXIV, 12: 1225-1238, 1988;
 - 11) Bucci M.G., Parisi V.: «I potenziali oscillatori dell'ERG fotopico nell'ipertensione oculare artificialmente indotta». *Boll. Ocul.* 6: 1301-1309, 1991;
 - 12) Celesia G.C. and Kaufmann D.: «Pattern ERG and visual evoked potentials in maculopathies and optic nerve disease». *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 26: 726-735, 1985;
 - 13) Cirillo D., Gonfiantini E., De Grandis D., Bongiovanni L., Robert J.J., Pinelli L.: «Visual evoked potentials in diabetic children and adolescents». *Diabetes Care* 7: 273-275, 1984;
 - 14) Collier A. and Mitchell J.D.: «Visual evoked potentials and contrast sensitivity function in diabetic retinopathy». *Br. Med. J.* 291: 248, 19, 1985;
 - 15) Comi G., Martinelli V., Galardi G., Medagliani S., Poggi A., Beccaria L., Meschi F., Flores D'Arcais A.: «Visual evoked potentials in diabetic teenagers: influence of metabolic control and relationship with peripheral neuropathy». *Meth. Pediat. Systèmes Ophthalmol.* 9: 85-87, 1986;
 - 16) Comi G., Martinelli V., Galardi G., Medagliani S., Beccaria L., Meschi F., Rosti L., Bressani N., Chiumello G.: «Evaluation of central nervous conduction by visual evoked potentials in insulin-dependent diabetic children. Metabolic and clinical correlation». *Acta Diabetol. Lat.* 24: 157-162, 1987;
 - 17) Copland S.G.: «A comparison of oscillatory potentials and pattern electroretinograms measures in diabetic retinopathy». *Doc. Ophthalmol.* 66: 207-218, 1987;
 - 18) Cracco J., Castells S., Mark E.: «Spinal somatosensory evoked potentials in juvenile diabetes». *Ann. Neurol.* 15: 55-58, 1985;
 - 19) De Grandis D., Polo A.: «I PEV nelle emianopsie e quadrantopsie». In: Cordella M. (eds), *Argomenti di diagnostica elettrofisiologica dell'apparato visivo*. Parma. 201-208, 1988;
 - 20) Donald M.W., Williams-Erdahl D.L., Surrige D.H.C., Monga T.N., Lawson J.S., Bird C.E., Latemendia F.J.J.: «Functional correlation of reduced central conduction velocity in diabetic subjects». *Diabetes* 33: 627-633, 1984;
 - 21) Falsini B., Porciatti V., Scalia G., Caputo S., Minnella A., Di Leo M.A.S., Ghirlanda G.: «Steady-state electroretinogram in insulin-dependent diabetics with no or minimal retinopathy». *Doc. Ophthalmol.* 73: 193-200, 1989;
 - 22) Feghali J.G., Jin J. and Odom V.: «Effect of short-term intraocular pressure elevation on the rabbit electroretinogram». *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 32: 2184-2189, 1991;
 - 23) Friendly D.S., Weiss I.P., Barnet A.B., Saumweber R., Walker J.A.: «Pattern reversal visual evoked potentials in the diagnosis of amblyopia in children». *Am. J. Ophthalmol.* 102: 329, 1986;
 - 24) Gambi D., Rossini P.M., Minervino M.: «Clinical applications of flash and pattern reversal visual evoked potentials (VEPs) in pediatric neurology». In: Chiarenza G.A., Papakostopoulos D. (eds), *Excepta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton*, 93, 1982;
 - 25) Ghirlanda G., Di Leo M.A.S., Caputo S., Falsini B., Porciatti V., Marietti G., Greco A.V.: «Detection of inner retina dysfunction by steady-state focal electroretinogram pattern and flicker in early IDDM». *Diabetes* 9: 1122-1127, 1991;
 - 26) Gjotterberg M.: «The electroretinogram in diabetic retinopathy. A clinical study and critical survey». *Acta Ophthalmol.* 52: 521-533, 1974;
 - 27) Heynen H., Wachtmeister L. and Van Norren D.: «Origin of the oscillatory potentials in the primate retina». *Vision Res* 25: 1365-1373, 1985;
 - 28) Hollander H., Bisti S., Maffei L. and Hebel R.: «Electroretinographic responses and retrograde changes of retinal morphology after intracranial optic nerve section». *Exp. Brain Res.* 55: 483-494, 1984;
 - 29) Li X., Sun X., Hu Y., Huang J., Zhang H.: «Electroretinographic oscillatory potentials in diabetic retinopathy». *Doc. Ophthalmol.* 81: 173-179, 1992;
 - 30) Lachapelle P., Benoit J., Little J.M., Faubert J.: «The diagnostic use of the second oscillatory potentials in clinical electroretinography». *Doc. Ophthalmol.* 73: 327-336, 1990;
 - 31) Klein B.E.K., Davis M.D., Segal P.: «Diabetic retinopathy: assessment of severity and progression». *Ophthalmology* 91:10-17, 1984;
 - 32) Maffei L. and Fiorentini A.: «Electroretinographic

- responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve». *Science* 211: 953-955, 1981;
- 33) Maffei L. and Fiorentini A.: «Electroretinographic responses to alternating gratings in the cats». *Exp. Brain Res.* 48: 327-334, 1982;
 - 34) Maffei L., Fiorentini A., Bisti S., Hollander H.: «Pattern ERG in the monkey after section of the optic nerve». *Exp. Brain Res.* 59: 423-425, 1985;
 - 35) Martinelli V., Merenda M., Natali-Sora M.G., Meschi F., Beccaria L., Comi G.C.: «Correlation between pattern electroretinography and visual evoked potentials in diabetes». *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 66, S64, 1987;
 - 36) Martinelli V., Filippi M., Meschi F., Pozza G., Canal N., Comi G.C.: «Electrophysiological study of optic pathways in insulin dependent diabetes mellitus». *Clin. Vision Sci.* 6: 437-443, 1991;
 - 37) Miglior M.: «Patologia oculare in rapporto a malattie sistemiche» in M. Miglior «Oftalmologia clinica», Monduzzi Editore, Bologna, 1989;
 - 38) Ogden T.E.: «The oscillatory wave of the primate electroretinogram». *Vision Res* 13: 1059-1074, 1973;
 - 39) Onofri M., Faricelli A., Malatesta G., Ferracci F.: «Fisiopatologia del ritardo di conduzione nelle malattie demielinizzanti»: In: Cordella M. e Macaluso C. (eds), *Le indagini elettrofisiologiche nelle affezioni del nervo ottico*, Parma, 139-190, 1989;
 - 40) Parisi V., Dalmasso M., Beccari A., Giannini R., Rizzo P.: «I potenziali evocati visivi ed i potenziali oscillatori dell'elettroretinogramma fotopico nelle degenerazioni maculari». *Ann. Ottalmol. Clin. Ocul.* CXVII, 9: 923-930, 1991;
 - 41) Parisi V. and Bucci M.G.: «Visual evoked potentials after photostress in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension». *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 33: 436-442, 1992;
 - 42) Porciatti V. and von Berger G.P.: «Pattern electroretinogram and visual evoked potentials in optic nerve disease: early diagnosis and prognosis». *Doc. Ophthalmol. Proc. Ser.* 40: 117-12, 1983;
 - 43) Pozzessere G., Rizzo, P.A., Valle E., Mollica M.A., Sanarelli L., Morano S., Pietravalle P., Di mario U., Morocutti C.: «A longitudinal study of multimodal evoked potentials in diabetes mellitus». *Diabetes Res.* 10: 17-20, 1989;
 - 44) Puvanenderan K., Davethasan G., Wong P.K.: «Visual evoked responses in diabetes». *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 46: 543-547, 1983;
 - 45) Rizzo P., Carboni M., Passaro R., Parisi V., Del Giudice R., Rizzo A., Terrana P.: «Potenziali evocati visivi da checkerboard pattern reversal: dati normativi». *Riv. Med. Aeronautica e Spaziale* 2: 99-105, 1988;
 - 46) Rossini P.M., Treviso M., Di Stefano E., Di Paolo B.: «Nervous impulse propagation along peripheral and central fibres in patients with chronic renal failure». *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 56: 293, 1983;
 - 47) Simonsen S.E.: «Prognostic value of ERG (oscillatory potentials) in juvenile diabetics. *Acta Ophthalmol.* 123 (suppl): 223-224, 1975;
 - 48) Stanzione P., Tagliati M., Silvestrini M., Porcù S., Bernardi G.: «Haloperidol delays pattern electroretinograms more than visual evoked potentials in normal humans: a pharmacological tool in Parkinson's disease pathophysiology». *Clin. Vis. Sci.* 2: 137-148, 1991;
 - 49) Trick G.L., Burde R.M., Gordon M.O., Kilo C., Santiago J.V.: «Retinocortical conduction time in diabetics with abnormal pattern reversal electroretinogram and visual evoked potentials». *Doc. Ophthalmol.* 70: 19-28, 1988;
 - 50) Trimarchi C., Biral G., Domenici L., Porciatti V. and Bisti S.: «The flash and pattern electroretinogram generators in the cat: a pharmacological approach». *Clin Vision Sci* 6: 19-24, 1990;
 - 51) Trojaborg W. and Jorgensen E.O.: «Evoked cortical potentials in patients with "isoelectric EEG"». *Electroenceph. clin. Neurophysiol.* 35: 301, 1973;
 - 52) Van Der Torren K. and Van Lith G.: «Oscillatory potentials in early diabetic retinopathy. *Doc. Ophthalmol.* 71: 375-379, 1989;
 - 53) Wachtmeister L. and Dowling J.E.: «The oscillatory potentials of the mudpuppy retina. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 17: 1176-1188, 1978;
 - 54) Wenzel W., Claus D., Ashoff J.: «Visual evoked potentials in Friedreich's ataxia». In J. Courjon, F. Mauguere, M. Revol eds. *Clinical application of visual evoked potentials in neurology*. Raven Press New-York, 131, 1982.

Estratto dal periodico "Giornale di Medicina Militare" – n. 6, novembre-dicembre 1993
Ten. Gen.me. Rodolfo STORNELLI, *direttore responsabile*

Registrazione del Trib. di Roma 27.7.67, n. 11687 del Reg. della Stampa
A cura della Direzione Generale della Sanità Militare

Stampa Janusa – Via Venezia, 18 – 00184 Roma
Tel. 486758 - 4824675

Finito di stampare nel gennaio 1994