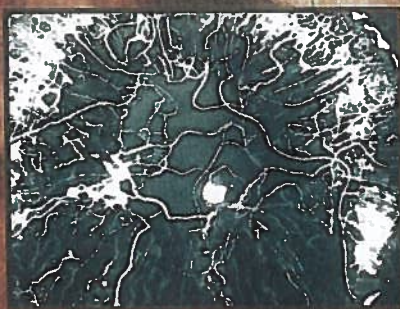
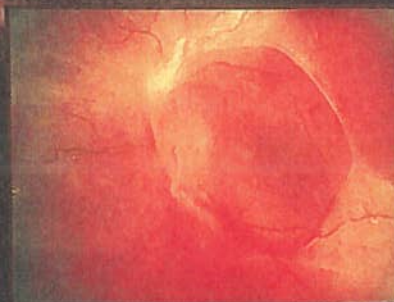


SOCIETA' OFTALMOLOGICA ITALIANA

# LA RETINOPATIA DIABETICA

Bruno Lumbroso  
Ugo Menchini  
Mario Stirpe



Editoriale



I.N.C.

# GLI ESAMI ELETTROFUNZIONALI NELLA MALATTIA DIABETICA: METODICHE ED APPLICAZIONI CLINICHE

Vincenzo Parisi, Mario Stirpe

## INTRODUZIONE

La funzionalità dell'intero sistema visivo può essere valutata attraverso metodiche semeiologiche quali l'acuità visiva, la sensibilità al contrasto, il senso cromatico e l'esame del campo visivo.

L'utilizzazione di altre metodiche semeiologiche, come gli esami elettrofunzionali, ci dà possibilità di analizzare in modo obiettivo e differenziato le informazioni provenienti dalle varie stazioni delle vie ottiche (Fig. 1).

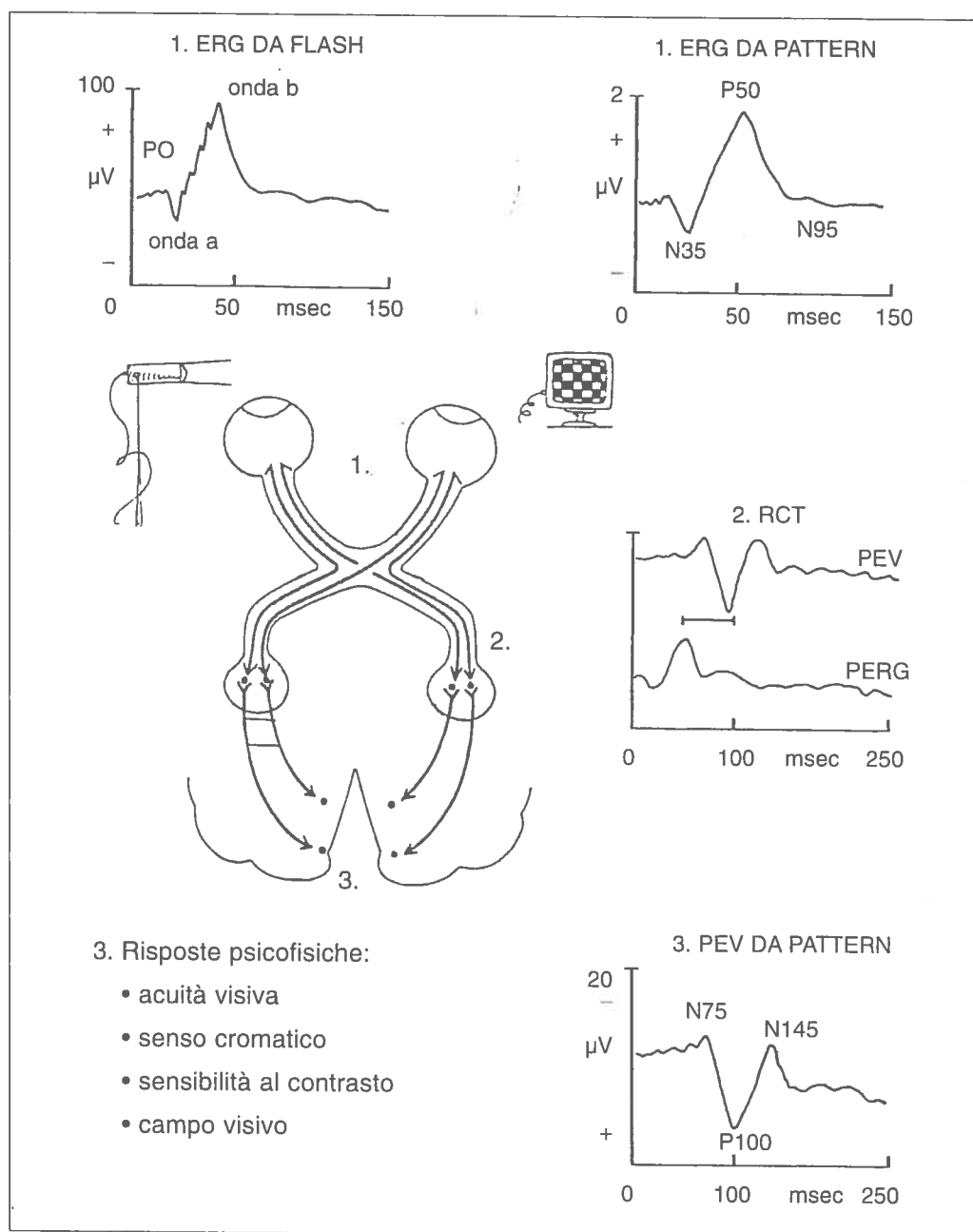
E' noto che la malattia diabetica induce serie complicanze a carico delle vie nervose visive per cui pazienti affetti da tale patologia sono stati oggetto di diversi studi clinici e sperimentali effettuati con metodiche elettrofunzionali atte ad esplorare la funzionalità delle varie componenti retiniche (*Elettroretinogramma -ERG- da flash e da pattern*), della regione maculare (*ERG focale e Potenziali Evocati Visivi*

*dopo fotostress*) o delle intere vie ottiche (*Potenziali Evocati Visivi*).

Utili informazioni sono state acquisite sia nell'ambito della diagnostica precoce che nel monitoraggio delle alterazioni funzionali che interessano le varie stazioni delle vie ottiche in termini di tempo antecedenti lo sviluppo clinico della più temibile complicanza oculare della malattia diabetica: la retinopatia.

## L'ESPLORAZIONE ELETTROFISIOLOGICA DELLA FUNZIONALITA' RETINICA: L'ELETTRORETINOGRAMMA

L'elettroretinogramma (ERG) è la risposta bioelettrica retinica ad uno stimolo visivo sia esso costituito da lampi di luce, espressione di variazioni d'intensità e di lunghezza d'onda dell'energia elettromagnetica nello spettro visibile (*flash*), sia da



**Figura 1**

Esplorazione elettrofunzionale e valutazione psicofisica delle vie ottiche. 1. Retina: ERG da flash e da pattern. 2. Nervo ottico, corpo genicolato, radiazioni ottiche: RCT. 3. Corteccia cerebrale occipitale: PEV da pattern e risposte psicofisiche. PO: Potenziali Oscillatori dell'ERG; RCT: Tempo di conduzione retino-corticale (differenza tra il tempo di latenza P100 del PEV ed il tempo di latenza P50 del PERG).

un modello visivo strutturato costituito da barre o scacchi (*pattern*).

Uno studio fondamentale nel campo dell'elettrofisiologia di Maffei e Fiorentini (1-4) ha proposto differenti generatori per l'ERG da *flash* e per quello da *pattern* (PERG): dopo il taglio del nervo ottico si osserva una degenerazione retrograda delle cellule ganglionari corrispondente ad una scomparsa del PERG, mentre l'ERG da *flash* continua a presentare una risposta normale.

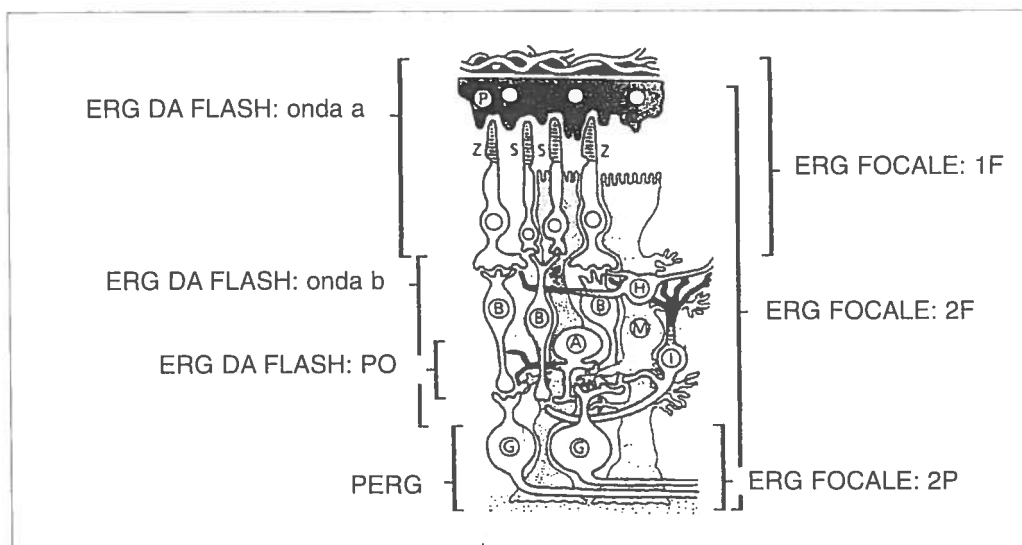
L'ERG da *flash* risulta pertanto espressione della funzionalità degli strati retinici più esterni (cioè della parte più distale della via ottica) mentre il PERG è generato dagli strati retinici più interni (cellule e fibre ganglionari) (5-6); l'analisi dei diversi

generatori del segnale elettroretinografico permette di correlare le risposte elettrofunzionali alle condizioni fisiopatologiche dei differenti strati retinici (**Fig. 2**).

#### L'ERG DA FLASH NEL PAZIENTE DIABETICO

L'ERG da *flash* costituisce una risposta di massa dell'intera attività retinica e riflette i meccanismi sensoriali legati alla trasduzione dello stimolo luminoso in impulso bioelettrico (7).

Esso è caratterizzato da una serie di onde a polarità alternante tra cui riconosciamo l'onda *a* (di origine prevalentemente recettoriale), l'onda *b* (di origine postrecettoriale: cellule di Muller, cellule amacrine



**Figura 2**

Generatori del segnale elettroretinografico. **P**: Epitelio pigmentato; **Z** e **S**: Fotorecettori; **B**: Cellule bipolari; **I** e **H**: Cellule orizzontali; **A**: Cellule amacrine; **M**: Cellule di Muller; **G**: Cellule ganglionari. Le varie componenti dell'ERG da flash e la 1F dell'ERG focale sono generate dagli strati retinici più esterni, mentre il PERG e la 2P dell'ERG focale sono generate dagli strati retinici più interni. L'ERG costituisce una risposta di massa di tutta la retina con trascurabile contributo maculare, mentre l'ERG focale valuta l'attività bioelettrica strato per strato della regione maculare.

e cellule bipolari) e l'onda c di scarso contributo clinico.

Se lo stimolo luminoso è di forte intensità e l'ERG viene registrato con una specifica metodica, sulla parte ascendente dell'onda b appaiono piccole onde sovrapposte definite «potenziali oscillatori» (PO) (Fig. 1) la cui origine, tuttora oggetto di studio, è molto verosimilmente legata a varie sottopopolazioni di cellule amacrine (8-11).

Dai primi lavori di Simonsen (12) ad oggi, numerosi studi hanno messo in evidenza nei pazienti diabetici modificazioni patologiche dell'ERG (riduzione d'ampiezza ed aumento della latenza delle varie onde, oltre che una riduzione, fino alla scomparsa, dei PO). Tali alterazioni dell'ERG indicano una compromissione funzionale degli strati retinici esterni ed intermedi (13-19).

La valutazione dell'ERG da *flash* permette di evidenziare precocemente le alterazioni funzionali retiniche assumendo inoltre valore predittivo sull'insorgenza e lo sviluppo di retinopatia.

Numerosi studi in pazienti diabetici insulino-dipendenti (DID), nei quali è possibile stabilire la durata di malattia con maggiore precisione rispetto a quelli non insulino-dipendenti, hanno analizzato il possibile rapporto tra modificazioni patologiche dell'ERG ed insorgenza di retinopatia.

Per quanto attiene all'individuazione di alterazioni funzionali precoci, la registrazione dei PO assume particolare significato: infatti, riduzioni in ampiezza di queste onde sono state osservate in pazienti diabetici che non presentavano segni fluorangiografici di retinopatia (13-20).

In particolare è stato documentato (20) che le alterazioni dei PO non sono presenti nei pazienti DID neodiagnosticati (cioè con

durata di malattia inferiore a 6 mesi), mentre a due anni dall'insorgenza della patologia diabetica si osservano alcune modificazioni dei PO anche in assenza di segni fluorangiografici di retinopatia.

Diverse indagini (13-20) hanno approfondito il rapporto tra alterazioni dei PO, insorgenza e successiva evoluzione della retinopatia diabetica. Di particolare rilievo lo studio di Bresnick e coll. (16), in cui è stato osservato che l'associazione retinopatia diabetica iniziale-PO manifestamente alterata costituiva elemento di rischio per lo sviluppo di retinopatia proliferativa (in percentuale dieci volte superiore rispetto ai pazienti con PO nei limiti della norma).

Inoltre, l'analisi longitudinale effettuata da Ponte e coll. (*follow-up* a 10 anni) ha dimostrato che pazienti diabetici con PO nel *range* di normalità e senza variazioni peggiorative nel periodo di osservazione non sviluppavano retinopatia, mentre il decremento dei PO si associava a sviluppo di retinopatia (21,22).

Nella **Figura 3** sono riportati esempi di ERG di pazienti diabetici.

#### IL PERG NEL PAZIENTE DIABETICO

Il PERG rappresenta la risposta bioelettrica degli strati retinici più interni ad uno stimolo visivo costituito da barre o scacchi alternanti in contrasto (*pattern reversal*).

La risposta elettroretinografica è funzione della frequenza temporale di stimolazione, cioè dei tempi di inversione degli elementi del *pattern*: ad 1 o 2 Hz si ottiene una risposta del tipo transiente caratterizzata da onde a polarità alternante, in cui è possibile identificare picchi che vengono contras-

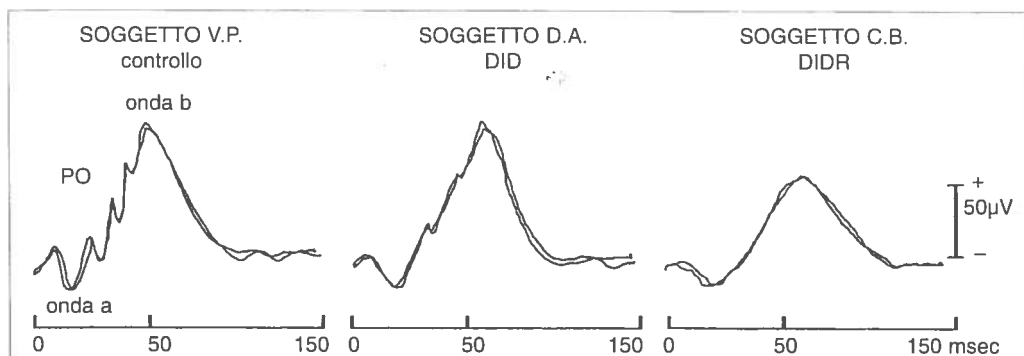


Figura 3

ERG da flash in un soggetto normale (V.P.), in un paziente (D.A.) diabetico insulino-dipendente (DID) con durata di malattia di 5 anni e senza segni fluorangiografici di retinopatia ed in paziente (C.B.) con durata di malattia di 16 anni e segni fluorangiografici di retinopatia. In D.A. e C.B. si osserva un aumento dei tempi di latenza delle onde a e b, una riduzione dei PO ed una riduzione di ampiezza dell'onda b.

segnati con la lettera indicante la polarità e la cifra indicante il tempo di latenza: N35, P50 e N95 (Fig. 1); a frequenza di stimolazione di circa 8 Hz, la risposta viene definita «steady-state» ed è caratterizzata da un aspetto sinusale, la cui ampiezza massima si osserva nell'armonica di frequenza doppia rispetto a quella di stimolazione (II armonica o 2P) (23).

In relazione ad elementi di diagnostica precoce o di stadiazione dell'evoluzione della retinopatia, sono stati effettuati vari studi su pazienti diabetici con assenza di retinopatia o con lieve o moderata retinopatia non proliferativa.

Nei pazienti diabetici senza segni fluorangiografici di retinopatia i dati in Letteratura appaiono contrastanti: alcuni studi (24-26) evidenziano modificazioni patologiche, mentre per altri Autori (27), il PERG risultava essere nel range di normalità.

Il riscontro di lieve o moderata retinopatia si correlava ad aumento del tempo di latenza P50, a riduzione dell'ampiezza della stessa onda oppure a riduzione di ampiezza

za della 2P. Tale modificazione del PERG era in relazione con la durata di malattia e con il controllo metabolico (25).

Le evoluzioni peggiorative del PERG sono in rapporto direttamente proporzionale con l'evolversi della retinopatia: nei pazienti con retinopatia proliferativa si osserva un ulteriore aumento dei tempi di latenza ed una maggiore riduzione di ampiezza sia rispetto ai pazienti con retinopatia iniziale che a quelli senza retinopatia (27).

PERG di soggetti diabetici sono riportati nella Figura 4.

#### L'ESPLORAZIONE ELETTROFISIOLOGICA DELLA FUNZIONALITA' MACULARE

##### L'ERG FOCAL NELLA PAZIENTE DIABETICO

L'ERG focale è la risposta elettrofisionale della regione maculare ottenuta mediante l'adattamento della retina periferica.

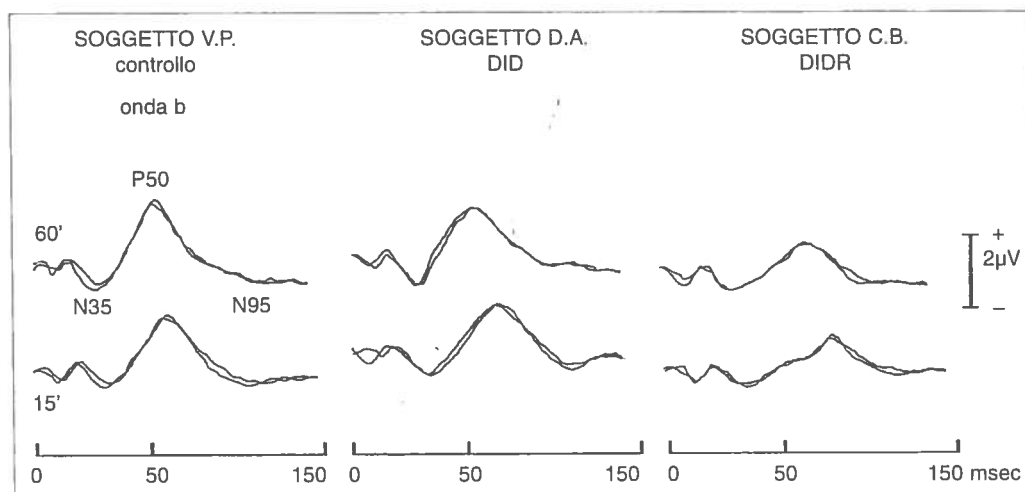


Figura 4

ERG da pattern: In D.A. e C.B. è presente un aumento dei tempi di latenza delle onde N35 e P50 ed una riduzione di ampiezza dell'onda P50.

Tale tipo di segnale elettroretinografico è ottenibile sia da uno stimolo visivo del tipo *pattern* che da una modulazione luminosa di un campo uniforme sovrapposto ad uno schermo adattante.

Nel caso della stimolazione *pattern*, si osserva una risposta sinusale di ampiezza massima sull'armonica di frequenza doppia rispetto a quella di stimolazione (2P); nel caso di stimolazione visiva effettuata con una modulazione luminosa, sarà possibile registrare risposte in funzione della frequenza temporale di stimolazione: a 8 e 30 Hz avremo rispettivamente una risposta di ampiezza massima sulla II armonica (2F) e sulla I armonica (1F).

La 1F è di origine prevalentemente recettoriale, la 2F è originata sia dagli strati retinici interni che da quelli esterni, mentre la 2P viene generata dagli strati retinici più interni (Fig. 2): ciò permette di effettuare una valutazione funzionale dei vari strati retinici della regione maculare (28-30).

Studi recenti, condotti con tale metodica, hanno evidenziato nei pazienti diabetici senza retinopatia o con retinopatia iniziale una riduzione di ampiezza della 2P e della 2F, mentre la 1F non risultava essere ridotta in ampiezza: pertanto in tale stadio di malattia sono presenti alterazioni neurosensoriali precoci della regione maculare; al contrario, la componente fotorecettoriale della retina centrale non sembrava essere compromessa dal punto di vista funzionale. Le modificazioni dell'ERG focale erano significativamente correlabili alla durata di malattia ed al controllo metabolico (31,32).

Esempi di ERG focale nei pazienti diabetici sono riportati nella Figura 5.

#### IL PEV DOPO FOTOSTRESS NEL PAZIENTE DIABETICO

I Potenziali Evocati Visivi (PEV) si defini-

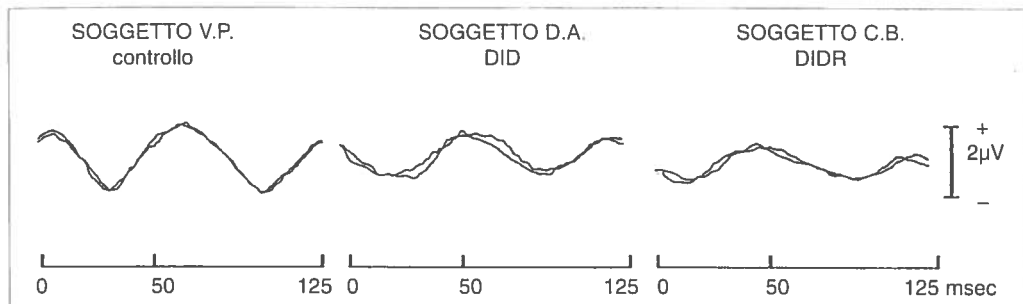


Figura 5

ERG focale da stimolazione pattern: In D.A. e C.B. si rileva una riduzione di ampiezza.

scono 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 nervoso lungo le vie visive, cioè dai fotorecettori retinici fino alla corteccia cerebrale occipitale. Se lo stimolo visivo è presentato ad una frequenza temporale di 1-2 Hz si otterrà una risposta transiente, mentre per frequenze di presentazione maggiore o uguale agli 8 Hz si avrà una risposta del tipo *steady-state*.

Il PEV da *pattern* transiente è caratterizzato da una serie di onde a polarità alternate fra le quali è possibile distinguere dei picchi che vengono definiti con la lettera indicante la polarità e la cifra indicante il tempo di latenza: N75, P100 e N145 (Fig. 1). Una particolare metodica elettrofunkzionale per la valutazione della funzionalità maculare consiste nella registrazione dei PEV dopo fotostress (33-38): viene dapprima registrato un PEV da *pattern* transiente in condizioni basali; successivamente si effettua il fotostress utilizzando una lampada a diffusione circolare di 200 W posta a 20 cm dall'occhio che viene fissata dal soggetto per 30 secondi ed al termine del fotostress

vengono registrati PEV ogni 20 secondi fintanto che il tracciato ottenuto non sia sovrapponibile a quello di base. Il tempo corrispondente è considerato come il «tempo di recupero dopo fotostress» (TR).

Il PEV in condizioni basali e dopo fotostress è stato valutato in pazienti diabetici insulino-dipendenti con assenza di segni fluorangiografici di retinopatia (DID) suddivisi in tre gruppi per durata di malattia (<1, 2-7 e 8-15 anni) e su pazienti diabetici insulino-dipendenti comparabili per età e con segni fluorangiografici di retinopatia non proliferativa (DIDR) e durata di malattia superiore ai 15 anni.

Il PEV di base presentava in DID e in DIDR, rispetto ai soggetti di controllo, ed in DIDR, rispetto a DID, un aumento significativo del tempo di latenza P100. L'ampiezza N75-P100 era significativamente ridotta in DID e DIDR rispetto ai controlli, mentre non erano presenti differenze significative tra DID e DIDR.

Nei pazienti diabetici con retinopatia il TR risultava di durata maggiore rispetto a quello osservato in quelli senza retinopatia; questi ultimi presentavano un TR superiore a quello osservato nei soggetti di controllo comparabili per età.



Le alterazioni dei PEV dopo fotostress non erano presenti nei soggetti con durata di malattia inferiore ad un anno; si manifestavano a circa 2 anni di malattia ed un ulteriore peggioramento si osservava con lo svilupparsi della retinopatia clinicamente manifesta (39-46).

Il tempo di recupero è funzione sia dell'integrità del sistema epitelio pigmentato-fotorecettori (strati retinici esterni), che del trofismo degli strati più interni (cellule e fibre ganglionari) della retina centrale (37). Tenuto conto del dato relativo alla presenza di un deficit neurosensoriale selettivo della retina centrale (rilevato attraverso la registrazione di ERG focale nei pazienti diabetici non retinopatici [31,32]), si ritiene che la patogenesi delle alterazioni dei PEV dopo fotostress possa essere ascritta ad un'alterazione funzionale degli strati

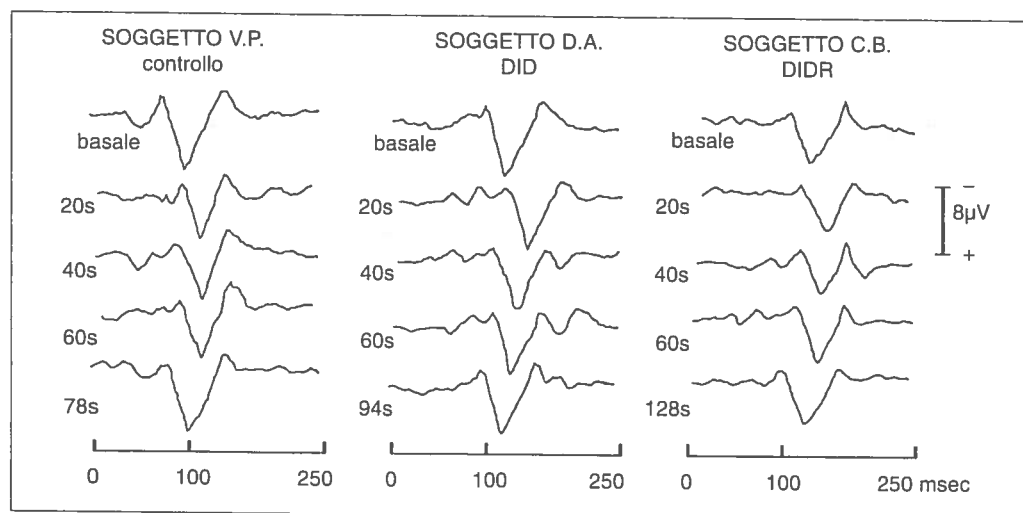
retinici interni della regione maculare. Nella **Figura 6** sono riportati esempi di PEV dopo fotostress nei pazienti diabetici.

**L'ESPLORAZIONE  
ELETTROFISIOLOGICA DELLA  
FUNZIONALITA' DELLE VIE OTTICHE:  
I POTENZIALI EVOCATI VISIVI  
NEL PAZIENTE DIABETICO**

La funzionalità delle intere vie ottiche può essere valutata mediante la registrazione dei PEV.

Nei pazienti diabetici sono presenti modificazioni patologiche dei PEV (aumento del tempo di latenza P100 e riduzione delle ampiezze N75-P100 e P100-N145).

Le alterazioni dei PEV compaiono precocemente nella storia di pazienti diabetici: in-



**Figura 6**

*Esempi di PEV in condizione basale e 20, 40, 60 secondi dopo fotostress. Il PEV basale presenta nei pazienti diabetici un aumento del tempo di latenza P100, mentre la riduzione di ampiezza è presente solo nel paziente con retinopatia. Il PEV dopo fotostress era sovrapponibile a quello di base a 78 sec in V.P., a 94 sec in D.A. ed a 128 sec in C.B. per cui il tempo di recupero maculare era aumentato nei pazienti diabetici senza e con segni fluorangiografici di retinopatia.*

fatti un aumento del tempo di latenza P100 è stato osservato in pazienti con durata di malattia inferiore ad un anno (44).

Pazienti DID con durata di malattia variabile dai 2 ai 15 anni presentavano modificazioni patologiche dei PEV; in pazienti DIDR con stessa durata di malattia, alterazioni del compenso metabolico e retinopatia iniziale, si osservavano tempi di latenza più lunghi ed una significativa riduzione di ampiezza rispetto ai pazienti DID. L'evolversi della retinopatia da preproliferativa a proliferativa o la compromissione della regione maculare, determina un ulteriore peggioramento dei parametri dei PEV (47-55).

L'aumento del tempo di latenza P100 e la riduzione delle ampiezze rappresenta il corrispettivo elettrofunkzionale di un rallentamento della conduzione nervosa lungo le vie ottiche. Questo aspetto patologico riscontrato nei pazienti diabetici può essere ascritto ad un interessamento primario delle cellule ganglionari, alle alterazioni funzionali della regione maculare ed anche ad un ritardo di conduzione a livello del sistema nervoso centrale, cioè tra retina e corteccia visiva (56).

La conduzione dell'impulso nervoso tra le cellule ganglionari e la corteccia visiva può essere valutata elettrofisiologicamente tramite la registrazione simultanea di PEV e PERG (**Fig. 1**), in cui la differenza tra il tempo di latenza P100 del PEV (espressione della risposta occipitale) e il tempo di latenza della P50 del PERG (espressione della massima attività delle cellule ganglionari) viene indicato come «tempo di conduzione retino-corticale» (RCT) (57,58).

Un aumento significativo del RCT è stato

rilevato sia in pazienti diabetici senza retinopatia che con retinopatia (26,59,60), indipendentemente da modificazioni patologiche dell'ERG o del PERG o dalla durata di malattia. Queste alterazioni elettrofunkzionali suggeriscono la presenza di un rallentamento della conduzione nervosa tra retina e corteccia occipitale anche in assenza di una compromissione funzionale retinica.

PEV nei pazienti diabetici sono riportati nella **Figura 6** (vedi basale).

#### **CONSIDERAZIONI NEUROFUNKZIONALI E CONCLUSIONI**

Da quanto esposto possiamo rilevare come i vari esami elettrofunkzionali offrano utili indicazioni sulle condizioni fisiopatologiche dei vari strati retinici, della regione maculare o delle vie ottiche.

E' possibile identificare quale sia l'alterazione elettrofisiologica più precoce e nel contempo un'eventuale successione temporale delle modificazioni funzionali?

Lo studio effettuato sui pazienti DID con durata di malattia inferiore ad un anno evidenziava variazioni patologiche dei PEV, mentre i PO e la risposta dopo fotostress risultavano essere nei limiti della norma (44). Sembrerebbe pertanto che la prima alterazione funzionale sia a carico della conduzione nervosa lungo le vie ottiche e che compaia anche in assenza dell'interessamento funzionale della regione maculare o dell'intera retina.

Anche la funzionalità maculare risulta essere abbastanza precocemente compromessa: infatti sia gli studi effettuati con l'ERG focale che con i PEV dopo foto-

stress evidenziano un'alterazione funzionale degli strati più interni della regione maculare in pazienti con durata media di malattia rispettivamente di 3,8 anni e di 4,11 anni. Questi gruppi di pazienti non presentavano alcun segno fluorangiografico di compromissione maculare (32,43). Con una maggiore durata di malattia, si osserva una compromissione funzionale, degli strati retinici intermedi: infatti riduzioni in ampiezza dei PO sono state rilevate in pazienti non retinopatici ed in buon compenso metabolico con durata di malattia tra i 2 anni ed i 10 anni (20-22). Sulla base dei suddetti dati, riteniamo di poter ipotizzare una sequenza temporale di compromissione funzionale: vie nervose visive, macula, strati intermedi retinici. Con l'insorgenza e l'evolversi della retinopatia si osserva un generale peggioramento delle varie risposte elettrofunkionali: ERG, PO, PERG, ERG focale, PEV

sia in condizioni basali che dopo fotostress sono compromessi in modo proporzionale al livello di retinopatia ed al compenso metabolico.

In conclusione, le varie indagini elettrofunkionali possono avere una duplice utilità clinica: nei pazienti diabetici non retinopatici modificazioni patologiche di tali esami possono suggerire la presenza di una sofferenza funzionale (delle varie stazioni delle vie ottiche) che precede la retinopatia; nei pazienti diabetici con diversi livelli di retinopatia gli accertamenti elettrofunkionali offrono informazioni complementari a quelle fornite dall'esame oftalmoscopico o fluorangiografico ed inoltre, avendo caratteristiche di non invasività e ripetibilità nel tempo, costituiscono un'ottima metodica semeiologica per il monitoraggio delle alterazioni funzionali che la malattia diabetica può indurre sulle intere vie ottiche.

## BIBLIOGRAFIA

1. Maffei L, Fiorentini A. Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve. *Science* 1981; 211: 953-955.
2. Maffei L, Fiorentini A. Electroretinographic responses to alternating gratings in the cats. *Exp Brain Res* 1982; 48: 327-334.
3. Maffei L, Fiorentini A, Bisti S, Hollander H. Pattern ERG in the monkey after section of the optic nerve. *Exp Brain Res* 1985; 59: 423-425.
4. Hollander H, Bisti S, Maffei L, Hebel R. Electroretinographic responses and retrograde changes of retinal morphology after intracranial optic nerve section. *Exp Brain Res* 1984; 55: 483-494.
5. Armington JC. *The Electroretinogram*. New York, Academic Press, 1974.
6. Trimarchi C, Biral G, Domenici L, Porciatti V, Bisti S. The flash and pattern electroretinogram generators in the cat: a pharmacological approach. *Clin Vision Sci* 1990; 6: 19-24.
7. Niemyer G. Components of the electroretinogram: physiological and clinical aspects. In: Cordella M, Ponte F. *Attualità in tema di elettrofisiologia della visione*. Monografie SOI 1994; 8-19.
8. Algvere P. Studies on the oscillatory potentials of the clinical electroretinogram. *Acta Ophthalmol* 1968; (Suppl) 96: 11.
9. Heynen H, Wachtmeister L, Van Norren D. Origin of the oscillatory potentials in the primate retina. *Vision Res* 1985; 25: 1365-1373.
10. Wachtmeister L, Dowling JE. The oscillatory potentials of the mudpuppy retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1978; 17: 1176-1188.
11. Feghali JG, Jin J, Odom V. Effect of short-term intraocular pressure elevation on the rabbit electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1991; 32: 2184-2189.
12. Simonsen SE. Electroretinographic studies of diabetes. A preliminary report. *Acta Ophthalmol* 1965; 43: 841-843.
13. Gjotteberg M. The electroretinogram in diabetic retinopathy. A clinical study and critical survey. *Acta Ophthalmol* 1974; 52: 521-533.
14. Simonsen SE. Prognostic value of ERG (oscillatory potentials) in juvenile diabetics. *Acta Ophthalmol* 1975; 123 (suppl): 223-224.
15. Bresnik GH, Palta M. Temporal aspects of the electroretinogram in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 660-664.
16. Bresnik GH, Palta M. Predicting progression to severe proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1987; 105: 810-814.
17. Van Der Torren K, Van Lith G. Oscillatory potentials in early diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol* 1989; 71: 375-379.
18. Lachapelle P, Benoit J, Little JM, Faubert J. The diagnostic use of the second oscillatory potentials in clinical electroretinography. *Doc Ophthalmol* 1990; 73: 327-336.
19. Li X, Sun X, Hu Y, Huang J, Zhang H. Electroretinographic oscillatory potentials in diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol* 1992; 81: 173-179.
20. Parisi V, Uccioli L, Monticone G, Carboni A, Falleni C, Ignagni T, Del Giudice R, Bucci MG. Registrazioni di potenziali evocati visivi e dei potenziali oscillatori dell'elettroretinogramma fotopico in pazienti diabetici insulino-dipendenti con e senza retinopatia. *Rivista di Medicina Militare* 1993; 6: 664-671.
21. Ponte F, Lauricella M, Anastasi M. Evolution of the oscillatory potentials in type I diabetes. A 10 years study. XXVII Congresso Internazionale di Oftalmologia, Toronto (Canada) 26-30 giugno 1994.
22. Ponte F, Anastasi M. I potenziali oscillatori dell'ERG (PO). In: Cordella M, Ponte F. *Attualità in tema di elettrofisiologia della visione*. Monografie SOI 1994; 55-61.

23. Porciatti V, von Berger GP. Pattern electroretinogram and visual evoked potentials in optic nerve disease: early diagnosis and prognosis. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1983; 40: 117-126.
24. Copland SG. A comparison of oscillatory potentials and pattern electroretinograms measures in diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol* 1987; 66: 207-218.
25. Boschi MC, Frosini R, Menicucci R, Sodi A. The influence of early diabetes on pattern electroretinogram. *Doc Ophthalmol* 1989; 71: 369-374.
26. Sartucci F, Tognoni G, Guerrini V, Calisti L, Federico G, Saggese G, Murri L. Combined use of pattern electroretinogram and visual evoked potentials in evaluation of early visual system involvement in type I diabetic children and adolescents. *Int J Clin Neurophysiol* 1993; 2: 1024.
27. Arden GB, Hamilton AMP, Wilson-Holt J, Ryan S, Yudkin JS, Kurtz A. Pattern electroretinograms become abnormal preproliferative stage: possible use as a screening test. *Br J Ophthalmol* 1986; 70: 330-335.
28. Porciatti V, Falsini B, Fadda A, Bolzani R. Steady-state analysis of the focal ERG to pattern and flicker: relationship between ERG components and retinal pathology. *Clin Vision Sci* 1989; 4: 323-332.
29. Porciatti V, Moretti G, Ciavarella P, Falsini B. The second harmonic of the electroretinogram to sinusoidal flicker: spatiotemporal properties and clinical application. *Doc Ophthalmol* 1993; 84: 39-46.
30. Falsini B. Elettroretinogramma focale: metodiche, caratteristiche fisiologiche ed applicazioni cliniche. In: Cordella M, Ponte F. *Attualità in tema di elettrofisiologia della visione. Monografie SOI* 1994; 30-54.
31. Falsini B, Porciatti V, Scalia G, Caputo S, Minnella A, Di Leo MAS, Ghirlanda G. Steady-state electroretinogram in insulin-dependent diabetics with no or minimal retinopathy. *Doc Ophthalmol* 1989; 73: 193-200.
32. Ghirlanda G, Di Leo MAS, Caputo S, Falsini B, Porciatti V, Marietti G, Greco AV. Detection of inner retina dysfunction by steady-state focal electroretinogram pattern and flicker in early IDDM. *Diabetes* 1991; 9: 1122-1127.
33. Franchi A, Magni R, Lodigiani R, Cordella M. Vep pattern after photostress: an index of macular function. *Graefe's Archive Clin Exp Ophthalmol* 1987; 225: 291-4.
34. Bianchini E, Franchi A, Manni R, Villani LG, Cordella M, Botta GC. Carotid occlusive disease: an electrophysiological macular investigation. *J Cardiovasc Surg* 1987; 28: 524-527.
35. Cordella M. I PEV dopo abbagliamento maculare. In: *Argomenti di diagnostica elettrofisiologica dell'apparato visivo. Atti delle letture tenute ai Corsi teorico-pratici sulle tecniche elettrofisiologiche in oftalmologia 1986-1987-1988, Parma, 135-45, 1988.*
36. Bucci MG, Parisi V, Giannini R, Rossini PM. Recordings of visual evoked potentials after photostress in artificially increased intraocular pressure. *Clin Vision Sci* 1991; 6: 431-436.
37. Parisi V, Bucci MG. Visual evoked potentials after photostress in patients with primary open-angle glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1992; 33: 436-442.
38. Parisi V. Potenziali evocati visivi dopo fotostress: una metodica elettrofisionale per lo studio della funzionalità maculare. In: Cordella M, Ponte F. *Attualità in tema di elettrofisiologia della visione. Monografie SOI* 1994; 89-102.
39. Parisi V, Uccioli L, Monticone G, Parisi L, Menzinger G, Bucci MG. Visual evoked potentials after photostress: usefulness in early diagnosis of diabetic retinopathy? *J Psychophysiology* 1993; 4: 355.
40. Parisi V, Uccioli L, Monticone G, Parisi L, Menzinger G, Bucci MG. Visual evoked poten-

- tials after photostress in insulin-dependent diabetic patients with or without retinopathy. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1994; 232: 193-198.
41. Monticone G, Parisi V, Uccioli L, Durola L, Neuschuler R, Bucci MG, Menzinger G. Early impaired macular function in IDDM patients without retinopathy. *Diabetes* 1994; 43 (1): 209A.
42. Monticone G, Uccioli L, Parisi V, Durola L, Parisi L, Neuschuler R, Bucci MG, Menzinger G. Macular function in newly diagnosed IDDM patients: Visual evoked potentials after photostress. *Atti 15th International Diabetes Federation Congress, 10A5PP0836, 363, 1994.*
43. Parisi V, Uccioli L, Monticone G, Parisi L, Menzinger G, Neuschuler R, Bucci MG. Precoci alterazioni della funzione maculare in pazienti IDDM senza retinopatia. *Atti Società Italiana di Neurofisiologia. Clinica* 1994; 11.
44. Uccioli L, Parisi V, Monticone G, Parisi L, Durola L, Pernini C, Neuschuler R, Bucci MG, Menzinger G. Electrophysiological assessment of visual pathways in newly diagnosed IDDM patients. *Diabetologia* 1995; 38: 804-808.
45. Parisi V, Parisi L, Uccioli L, Monticone G, Menzinger G, Pernini C, Neuschuler R, Bucci MG. Visual evoked potentials after photostress in insulin-dependent diabetic patients: usefulness for an early diagnosis of impaired macular function. *Atti The Fifth International Evoked Potentials Symposium* 1994; 172.
46. Parisi V, Uccioli L, Monticone G, Parisi L, Pernini C, Neuschuler R, Menzinger G, Bucci MG. Visual evoked potentials after photostress in newly diagnosed insulindependent diabetic patients. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995; 233: 601-604.
47. Puvanenderan K, Davethasan G, Wong PK. Visual evoked responses in diabetes. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1983; 46: 543-547.
48. Cirillo D, Gonfiantini E, De Grandis D, Bongiovanni L, Robert JJ, Pinelli L. Visual evoked potentials in diabetic children and adolescents. *Diabetes Care* 1984; 7: 273-275.
49. Collier A, Mitchell JD. Visual evoked potentials and contrast sensitivity function in diabetic retinopathy. *Br Med J* 1985; 291: 248, 19.
50. 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 Systems Ophthal* 1986; 9: 85-87.
51. 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* 1987; 24: 157-162.
52. Martinelli V, Merenda M, Natali-Sora MG, Meschi F, Beccaria L, Comi GC. Correlation between pattern electroretinography and visual evoked potentials in diabetes. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1987; 66, S64.
53. 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* 1989; 12: 227-229.
54. Pozzessere G, Rizzo PA, Valle E, Mollica MA, Sanarelli L, Morano S, Pietravalle P, Di Mario U, Morocutti C. A longitudinal study of multimodal evoked potentials in diabetes mellitus. *Diabetes Res* 1989; 10: 17-20.
55. Ziegler O, Guerci B, Algan M, Lonchamp P, Weber M, Drouin P. Improved visual evoked potentials latencies in poorly controlled diabetic patients after short-term strict metabolic control. *Diabetes Care* 1994; 10: 1141-1147.
56. Donald MW, Williams-Erdahl DL, Surridge DHC, Monga TN, Lawson JS, Bird CE, Latemendia FJJ. Functional correlation of reduced central conduction velocity in diabetic subjects. *Diabetes* 1984; 33: 627-633.
57. Celesia GC, Kaufman D, Cone SB. Simultaneous recording of pattern electroretinography and visual evoked potentials in multiple

sclerosis. A method to separate demyelination from axonal damage to the optic nerve. *Arch Neurol* 1986; 43: 1247-1252.

58. Celesia GC, Kaufmann D. Pattern ERG and visual evoked potentials in maculopathies and optic nerve disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1985; 26: 726-735.

59. Trick GL, Burde RM, Gordon MO, Kilo C,

Santiago JV. Retinocortical conduction time in diabetics with abnormal pattern reversal electroretinogram and visual evoked potentials. *Doc Ophthalmol* 1988; 70: 19-28.

60. Martinelli V, Filippi M, Meschi F, Pozza G, Canal N, Comi GC. Electrophysiological study of optic pathways in insulin dependent diabetes mellitus. *Clin Vision Sci* 1991; 6: 437-443.