

MONOGRAFIE<sup>®</sup>  
della  
SOCIETÀ OTALMOLOGICA ITALIANA

# LE MACULOPATIE

*Fisiopatologia e Diagnosi*

Editore



I.N.C. Innovation-News-Communication<sup>®</sup>

## Analisi funzionale della macula

### INTRODUZIONE

L'analisi funzionale della macula è rappresentata dallo studio semeiologico delle diverse componenti della funzione visiva che hanno nell'area centrale della retina una delle zone a maggior specializzazione. La quantificazione dell'acuità visiva è la prima tappa di questa valutazione, ma lo studio funzionale non può e non dovrebbe fermarsi a questo primo importante, ma se vogliamo grossolano, parametro. Solo lo studio funzionale completo permette infatti di distinguere le affezioni maculari da quelle della restante via ottica, il livello retinico dell'interessamento patologico, ma soprattutto di fornire indicazioni precise ai fini di un corretto inquadramento clinico e prognostico del danno maculare (fasi anche precliniche di malattia e sequenza dell'evoluzione temporale). Scopo di questo capitolo è quello di sintetizzare informazioni ed indicazioni dei diversi parametri utilizzati nello studio della funzione maculare. Non saranno trattati argomenti oramai superati dal tempo o troppo recenti per avere una reale efficacia nell'applicazione clinica.

L'analisi funzionale della funzione maculare si può eseguire con lo studio di:

- Acuità visiva.
- Sensibilità al contrasto.
- Adattamento visivo e recupero maculare.
- Visione dei colori.
- Perimetria (microperimetria).
- Parametri elettrofisiologici.

Le prime cinque tipologie di indagine sono test psicofisici nei quali ad uno stimolo oggettivo

corrisponde una risposta soggettiva, i test elettrofisiologici sono obiettivi anche nella risposta. Ognuna delle suddette tecniche diagnostiche ha limitazioni in ordine al soggetto esaminato (età, stato di attenzione, comprensione ed apprendimento del test) e pertanto i risultati, rispetto ad una metodica di analisi morfologica, potrebbero sembrare meno attendibili. In realtà la conoscenza delle suddette limitazioni ed il giudizio clinico fanno dei test funzionali una base indispensabile ed irrinunciabile nello studio clinico delle maculopatie. Peraltro la quantificazione della funzione visiva nei suoi diversi aspetti ha, da un punto di vista clinico, un enorme impatto sul paziente, permettendoci di valutare quali sono le conseguenze effettive (di percezione del mondo esterno e di partecipazione alle attività quotidiane) del danno morfologico indotto dalla malattia retinica.

### 3.1 Acuità visiva

La determinazione dell'acuità visiva è la misura più comune della funzione maculare e quantifica la capacità risolutiva (minimo angolo di risoluzione) della macula, capacità che è la migliore di tutta la retina. Essa non rappresenta comunque, come è già stato detto, una misura adeguata della funzione maculare in quanto non consente di documentare le difficoltà visive che si manifestano in condizioni non standardizzate di illuminazione e di dimensioni dell'oggetto, e quelle per esempio delle persone con piccoli sco-

tomi perifoveali, ove ad una normale acuità visiva corrisponde una profonda incertezza nella lettura e nella percezione degli ostacoli pericentrali.

L'acuità visiva viene comunemente determinata con un ottotipo di Snellen, (Fig. 3.1) ove le righe contengono un numero crescente di lettere con il ridursi delle dimensioni dei caratteri (e quindi con l'aumentare del potere di risoluzione e di acuità visiva); le lettere (o i simboli per i soggetti illetterati) sono riprodotti su una tavola illuminata di colore bianco ed hanno un contrasto, rispetto allo sfondo, di circa il 100% (lettere nere su sfondo bianco). In Italia la determinazione è effettuata secondo una scala

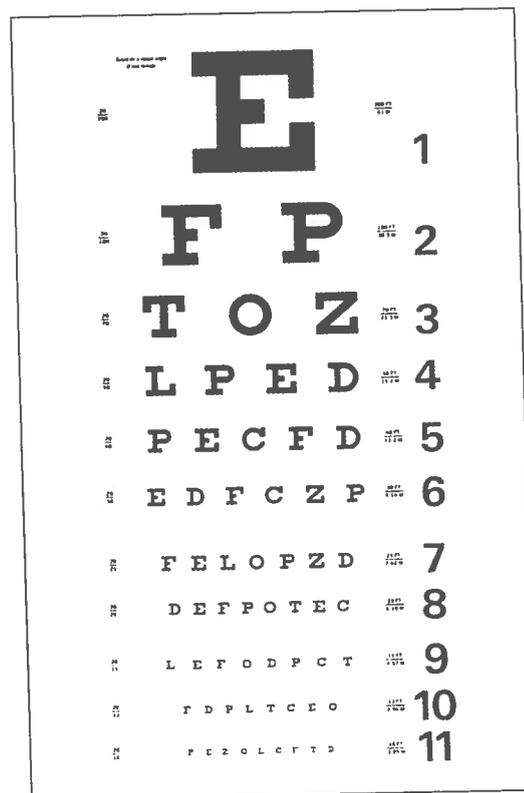


Fig. 3.1

Ottotipo di Snellen.

decimale di acuità visiva, in altri paesi (in particolare Gran Bretagna e USA) vengono utilizzate diverse distanze di lettura e differenti metodi di registrare il risultato.

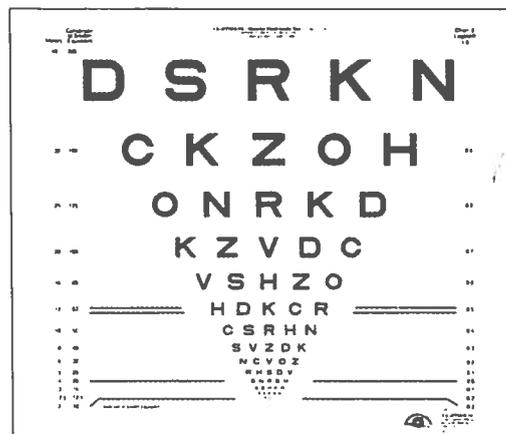
Questa metodologia di determinazione dell'acuità visiva ha numerosi errori intrinseci che si sono evidenziati quando sono stati condotti (negli USA) i primi grandi trials clinici dedicati a malattie della retina.

Tra gli errori ricordiamo: il diverso numero di lettere per ogni riga, la progressione non uniforme nella grandezza delle lettere tra riga e riga, la diversa difficoltà nella lettura di lettere differenti (A e L sono facili, E è difficile).

Questa situazione ha spinto all'introduzione di nuove tabelle per la misurazione dell'acuità visiva, in particolare le tavole ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) ottenute dal miglioramento della tavola proposta da Bailey e Lovie (Figg. 3.2, 3.3, 3.4).

Le tavole ETDRS sono oramai lo standard in qualsiasi trial clinico che abbia tra i suoi parametri la determinazione delle variazioni nel tempo dell'acuità visiva.

I vantaggi di ciascuna di queste tavole (sono state disegnate con lettere diverse per impedire l'apprendimento) sono: ogni riga presenta lo stesso numero di lettere (cinque per riga); lo spazio tra ogni lettera della stessa riga ha le dimensioni di una lettera e lo spazio tra le righe è uguale alle dimensioni delle lettere della riga inferiore; la distanza standard di lettura è 4 metri (ma vi sono dei fattori di correzione per differenti, ma programmate distanze); la progressione dell'altezza delle lettere per ogni riga è geometrica (il valore del moltiplicatore di altezza è la radice quadrata di 10 o 0,1 unità log); il peggioramento di acuità visiva di tre righe è equivalente ad un raddoppiamento dell'angolo visivo, indipendentemente dalla posizione di partenza lungo l'ottotipo; le lettere usate sono quelle di Sloan (di cui sono noti i



Figg. 3.2 - 3.3 - 3.4

Tavole ETDRS R, 1 e 2 per la misurazione dell'acuità visiva.

punteggi di difficoltà di lettura) ed ogni riga è costruita in maniera tale da avere lo stesso punteggio di difficoltà. L'acuità visiva può essere riportata con diverse scale, le più utilizzate sono una scala decimale e il logaritmo del minimo angolo di risoluzione (logMAR): la scala logaritmica ha una progressione lineare a differenza di quella decimale.

La determinazione dell'acuità visiva deve sempre essere eseguita in condizioni standardizzate di luce dell'ottotipo (condizione facile se si è attenti nella manutenzione dello strumento) e di luce ambiente (situazione spesso più difficile da controllare). Laddove ci appare difficile proporre l'uso immediato della tavole ETDRS per qualsiasi determinazione dell'acuità visiva (per motivi burocratici più che clinici), riteniamo invece che non si possa condurre un trial clinico avente per oggetto di studio le variazioni di acuità visiva (tutte le maculopatie) senza l'impiego di queste tavole.

Un problema a parte è l'uso delle tavole per la lettura da vicino. Questo argomento è importante più a fini riabilitativi che diagnostici e sarà oggetto di un capitolo dedicato alle problematiche della riabilitazione visiva in una prossima monografia dedicata alla terapia delle maculopatie.

La determinazione accurata dell'acuità visiva, se il soggetto esaminato non è affetto da malattie delle vie ottiche o dei mezzi diottrici, offre una prima quantificazione dello stato della funzione maculare. A questo punto però non abbiamo alcuna informazione su quale possa essere la capacità visiva di questo stesso soggetto posto in condizioni visive non standardizzate (oggetti di forma e dimensioni differenti, statici o in movimento, ed in condizioni di illuminazione rapidamente variabili).

Se siamo interessati a questi elementi della quantità e qualità della visione è necessario procedere con altre indagini.

### 3.2 Sensibilità al contrasto

La capacità del sistema visivo di percepire i particolari e i dettagli di un oggetto è in relazione a due parametri fondamentali: contrasto dell'oggetto, inteso come diversa luminosità che questo ha nei confronti di un oggetto circostante o dello sfondo, e dimensioni dell'oggetto stesso.

Nella determinazione dell'acuità visiva il parametro contrasto è mantenuto costante e massimale, cioè la differenza di luminosità tra simbolo grafico e sfondo è massima, mentre varia il parametro dimensioni (grandezza dei simboli). In tal modo il sistema visivo viene valutato solo per la sua capacità di risoluzione degli oggetti e pertanto non si ottengono tutte le informazioni necessarie a descrivere la visione spaziale. Si può dire che l'acuità visiva fornisce una soluzione unidimensionale (solo dimensioni) ad un problema bidimensionale (contrasto e dimensioni) quale è quello della visione spaziale. La determinazione della sensibilità al contrasto, al contrario, mette in relazione tra loro questi due parametri: la capacità di vedere stimoli visivi di dimensioni variabili a livelli di contrasto variabile (Fig. 3.5).

In termini psicofisici, la differenza di lumino-

sità che oggetti posti in un campo illuminato hanno tra loro e con lo sfondo si definisce contrasto, dove per contrasto (C) si intende:

$$C = I_{\max} - I_{\min} / I_{\max} + I_{\min}$$

ove  $I_{\max}$  è l'intensità luminosa massima e  $I_{\min}$  quella minima.

La differenza di luminosità minima per la quale è possibile la distinzione di oggetti di luminosità differente è la soglia di contrasto. La sensibilità al contrasto è il reciproco della soglia di contrasto. La relazione che lega le diverse soglie di contrasto con le rispettive frequenze spaziali (*vedi oltre*) è la funzione di sensibilità al contrasto.

Lo stimolo visivo usato per misurare la sensibilità al contrasto è costituito da una serie di barre alternativamente chiare e scure che nel loro insieme formano un quadro a barre. In un sistema a barre, la frequenza dell'onda è definita «frequenza spaziale» e indica il numero di cicli per grado di angolo visivo, ove «ciclo» indica l'insieme di una barra chiara ed una scura adiacenti.

Usando una bassa frequenza spaziale il quadro di stimolazione è costituito da poche barre chiaro/scuro che appaiono molto larghe, mentre l'alta

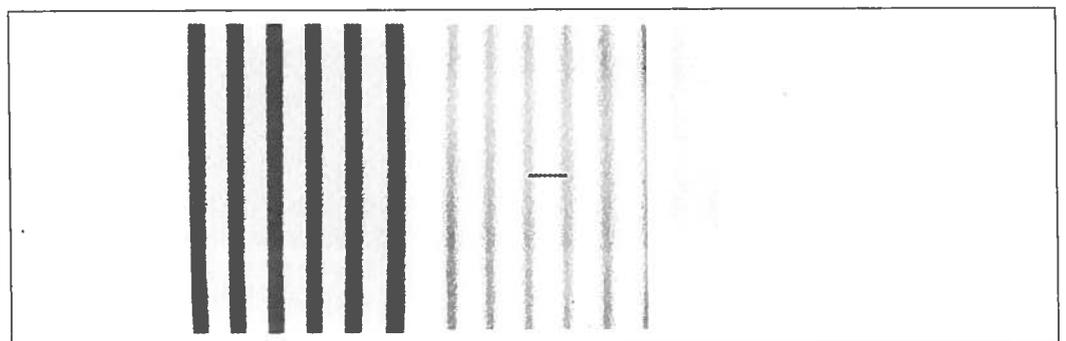


Fig. 3.5

Barre a modulazione sinusoidale con contrasto progressivamente decrescente ed identica frequenza spaziale.

frequenza spaziale è rappresentata da molte barre che appaiono più strette (Fig. 3.6, 3.7). La funzione di sensibilità al contrasto è rappresentata da una curva; l'area sottesa alla curva rappresenta lo spazio percepibile dal singolo sog-

getto in rapporto alle condizioni differenti di illuminazione tra lo sfondo e l'oggetto esaminato, e alle dimensioni dell'oggetto stesso (Fig. 3.8). Questa curva mostra che in soggetti normali, in condizioni di illuminazione fotopica, la funzione è massima (picco) alle frequenze spaziali medie (intorno a 4-5 cicli/grado), mentre diminuisce alle basse frequenze spaziali ed ancor più a quelle alte. Questo significa che per vedere le barre alle basse e alte frequenze spaziali è necessario un contrasto maggiore rispetto alle frequenze intermedie.

Un'altra caratteristica della funzione di sensibilità al contrasto è il punto in cui la curva intercutta l'asse delle frequenze spaziali, detto punto di «cut-off», che rappresenta la più alta frequenza spaziale visibile al massimo contrasto.

Questa frequenza è in relazione stretta alla mas-

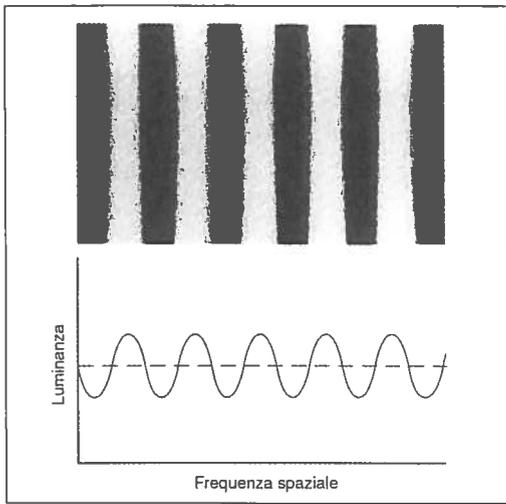


Fig. 3.6

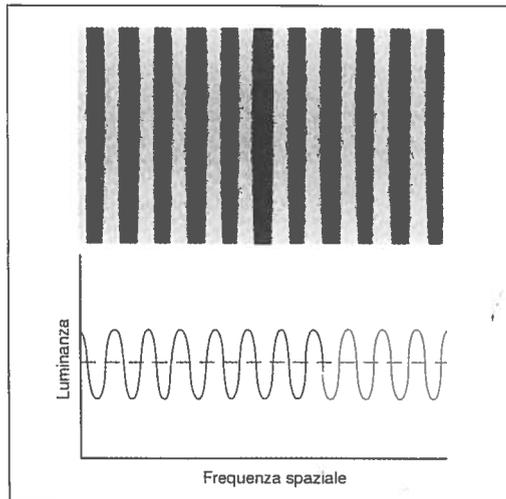


Fig. 3.7

Barre a modulazione sinusoidale con uguale contrasto ma differente frequenza spaziale (bassa Fig. 3.6 e alta Fig. 3.7).

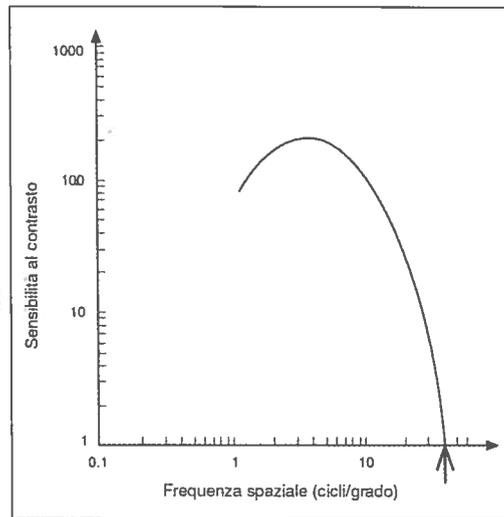


Fig. 3.8

Funzione di sensibilità al contrasto: l'area sottesa dalla curva è lo spazio visibile.

Sull'asse delle ascisse è riportata la frequenza spaziale (cicli/grado) e su quello delle ordinate la sensibilità al contrasto. La scala è logaritmica. La freccia indica il punto di cut-off.

sima acuità visiva ottenibile dal singolo soggetto: ciò indica che la funzione di sensibilità al contrasto può indicare l'acuità visiva migliore di un soggetto, mentre non è possibile il contrario.

Da un punto di vista clinico si può determinare tutta la funzione di sensibilità o procedere alla quantificazione di alcune parti della stessa.

Le diverse tavole per lo studio della sensibilità al contrasto servono a quest'ultimo scopo (Vistech, Reagan; Arden e Pelli-Robson) (Fig. 3.9). Esistono in commercio diversi apparati tecnologici per effettuare lo studio completo e rapido della funzione di sensibilità al contrasto. Il limite principale è costituito dalla difficoltà di comparare i risultati tra i diversi strumenti.

La sensibilità al contrasto è ridotta in maniera significativa in quasi tutte le maculopatie, anche in fase preclinica (retinopatia diabetica) o di manifestazioni cliniche molto iniziali (drusen in corso di degenerazione maculare legata all'età). Vi sono alcune alterazioni specifiche di questa funzione nella maculopatia legata all'età, conseguenti alla diversa sensibilità dei canali visivi all'invecchiamento e alle patologie ad esso correlate.

La quantificazione della sensibilità al contrasto, eseguita anche semplicemente con tavole standardizzate, è pertanto un parametro di sempre maggior rilevanza clinica nella valutazione di terapie (mediche o di altro genere) delle maculopatie.

Ricordiamo i vantaggi ottenuti su questa funzione nei pazienti trattati, rispetto ai controlli, nello studio MPS (*Macular Photocoagulation Study*) sulla neovascolarizzazione coroideale in corso di degenerazione maculare legata all'età ed in quelli più recenti eseguiti con l'impiego della terapia fotodinamica. Analoghi risultati sono stati ottenuti dal trattamento precoce dell'edema maculare in corso di retinopatia diabetica.

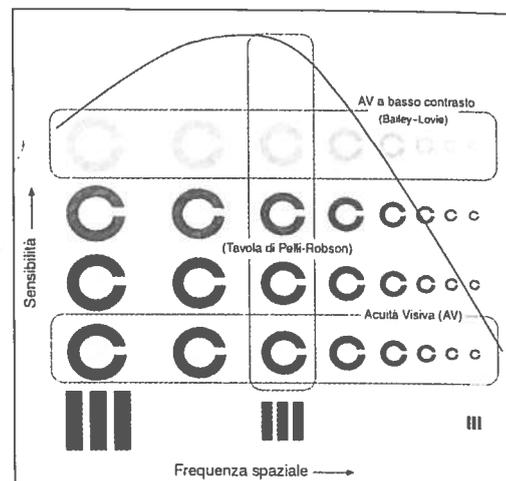


Fig. 3.9

La funzione di sensibilità al contrasto forma una curva che racchiude lettere (ottotipi) di diverso contrasto e grandezza.

L'ottotipo a «C» e le frequenze spaziali poste lungo la base orizzontale hanno un contrasto del 100% circa. Il contrasto decresce avvicinandoci all'apice della curva. Si noti che una serie orizzontale di lettere a basso contrasto e a dimensioni progressivamente decrescenti costituiscono gli stimoli di una tavola di Bailey-Lovie. Nella singola serie di tavole di Pelli-Robson tutti gli stimoli hanno la stessa grandezza, ma contrasto decrescente. Questo è rappresentato da una colonna verticale di lettere.

### 3.3 Adattamento visivo e recupero maculare

Lo studio psicofisico dei fenomeni di adattamento visivo a diverse luminosità sembra aver perduto negli ultimi decenni la popolarità che aveva in oftalmologia.

Possiamo dire che la quantificazione psicofisica è stata soppiantata dagli studi elettrofisiologici (vedi oltre). Le indagini elettrofisiologiche hanno però alcune importanti limitazioni quali la necessità di possedere una strumentazione

complessa (e costosa) e la lunga durata di ciascun test. Negli ultimi anni sono state perciò introdotte (o meglio reintrodotte e tecnologicizzate) alcune metodiche per la quantificazione psicofisica del recupero maculare dopo abbagliamento e per la valutazione della funzione visiva a basse luminanze. Questi test hanno lo svantaggio di una mancanza attuale di standardizzazione che li rende ancora poco proponibili alla pratica clinica corrente.

Si segnalano tra gli altri: il tempo di recupero maculare dopo abbagliamento (photostress test) che quantifica il tempo necessario a raggiungere l'acuità visiva iniziale in un occhio che sia stato sottoposto ad abbagliamento maculare prolungato. La ripresa della funzione visiva, qualora l'abbagliamento sia prolungato, non dipende soltanto dai fotorecettori maculari ma anche dalle cellule retiniche di interconnessione.

Questo test è patologico (prolungato) nelle maculopatie, anche in fase preclinica, mentre è normale o modestamente alterato nelle otticopatie. Un altro test è la quantificazione dell'acuità visiva a bassa luminanza (eseguita con tavole ETDRS ed un filtro apposto sulla lente correttiva) risultata patologica nei soggetti con atrofia geografica in corso di degenerazione maculare legata all'età. Anche il recupero della sensibilità retinica al buio dopo abbagliamento è patologico nei soggetti con degenerazione maculare senile in fase iniziale (solo drusen ed iniziali alterazioni dell'EPR di tipo iperpigmentario).

### 3.4 Visione dei colori

La teoria tricromatica della visione dei colori afferma l'esistenza di tre meccanismi fondamentali che corrispondono ai tre tipi di coni, rosso, verde e blu, contenuti nella retina umana. La stimolazione di questi tre meccanismi è alla

base del fenomeno della discriminazione dei colori. Esistono diversi test di discriminazione dei colori, i più noti sono il *Farnsworth-Munsell 100-Hue test*, il più rapido *Farnsworth Panel D-15*, il *Lanthony's Desaturated Panel D-15* (che permette di riconoscere un difetto cromatico più iniziale rispetto alla versione non desaturata) ed il recente *Lanthony's New Color Test*.

In maniera classica si ritiene che le malattie retiniche siano caratterizzate da un'alterazione dei coni blu (difetto lungo l'asse cromatico giallo-blu), mentre quelle del nervo ottico comportano un difetto rosso-verde. In realtà è possibile osservare difetti dell'asse rosso-verde anche nelle maculopatie (legata all'età e diabetica) quando queste siano in fase molto avanzata. E' vero comunque che la quantificazione del danno dei coni blu potrebbe costituire un indicatore precoce e non ancora sufficientemente utilizzato del danno funzionale nelle fasi iniziali di differenti maculopatie acquisite. La sensibilità dei coni blu può essere quantificata oltre che con i tradizionali test più sopra segnalati, anche con recenti metodiche con le quali si determina la capacità di riconoscimento di uno spot di luce blu su uno sfondo giallo capace di adattare i coni rossi e verdi.

### 3.5 Perimetria (o microperimetria) con oftalmoscopio a scansione laser

La soglia di sensibilità retinica differenziale della regione maculare può essere determinata con i programmi maculari di perimetria automatica computerizzata.

Esistono due fondamentali limitazioni all'impiego di questa tecnica. La prima è che nel soggetto con maculopatia in fase avanzata, quando lo studio del campo visivo potrebbe fornire

indicazioni utili anche dal punto di vista riabilitativo, la fissazione è così instabile che non è possibile ritenere il test stesso sufficientemente attendibile. La seconda è rappresentata dal livello di malattia al quale l'esame del campo visivo centrale può essere ritenuto utile: nelle maculopatie, in particolare nella degenerazione maculare legata all'età, è indispensabile lo studio di piccole aree della retina in tempi ripetuti, per un follow-up accurato sia dell'evoluzione naturale che di quella dopo trattamento della funzione di queste specifiche aree della retina. Ciò non è possibile con le attuali tecniche di perimetria computerizzata; queste potrebbero essere genericamente utili in fase preclinica nell'analisi, per esempio, della soglia di sensibilità dei coni blu (*short wavelength automated perimetry*, già in uso per il glaucoma), qualora venissero proposti programmi mirati alle malattie della macula.

L'analisi della soglia differenziale dell'area maculare, in senso anche di precisione e correlazione topografica, ha avuto la sua svolta con l'introduzione della perimetria mediante oftalmoscopia a scansione laser (*Scanning Laser Ophthalmoscope: SLO*).

La perimetria o microperimetria con oftalmoscopia a scansione laser è un'indagine semeiologica che consente lo studio in tempo reale della funzionalità retinica mediante controllo oftalmoscopico diretto del polo posteriore (il termine «microperimetria» è usato in sostituzione di quello di perimetria per le piccole dimensioni delle aree esplorate con questa metodica e sarà usato d'ora in poi in questa trattazione).

La microperimetria permette di ottenere un'esatta corrispondenza (punto per punto) tra un'area del fondo oculare e la funzionalità della stessa area (risultato impossibile da raggiungere con qualsiasi metodica di perimetria a proiezione), rappresentando così il mezzo più adatto

per l'esecuzione di test psicofisici ove sia necessario conoscere la relazione tra morfologia e funzione dell'area da esplorare.

I vantaggi principali di questa metodica semeiologica sono quindi: rappresentazione in tempo reale di parametri funzionali retinici rispetto all'area di retina esaminata, valutazione continua della sede e stabilità della fissazione del soggetto sottoposto all'indagine.

L'instabilità di fissazione nella perimetria computerizzata è infatti uno dei più rilevanti fattori di errore (dando luogo a risultati perimetrici inattendibili) specialmente in occhi con marcata diminuzione dell'acuità visiva.

Tentativi precedenti di studiare direttamente la sensibilità retinica di piccole aree del polo posteriore erano stati eseguiti sovrapponendo elettronicamente i risultati funzionali della perimetria computerizzata tradizionale con la fotografia o fluorangiografia retinica dello stesso paziente.

Tutte queste metodiche non possono raggiungere comunque la precisione e la sicurezza dei risultati ottenibili con la microperimetria mediante oftalmoscopia a scansione laser ed infatti non hanno avuto alcuna sostanziale applicazione clinica.

### Metodica

Nell'oftalmoscopia a scansione laser un raggio ad elio neon (He-Ne, 633 nm) ed uno a diodo infrarosso (780 nm) vengono proiettati simultaneamente sulla retina e captati dallo strumento mediante una selezione di aperture confocali. Il laser ad infrarosso, invisibile al paziente, è usato per ottenere l'immagine retinica permettendo una soddisfacente esplorazione del fondo anche in presenza di opacità della lente o del vitreo.

L'illuminazione della retina (sfondo e stimoli) necessaria per i test psicofisici si ottiene mediante il laser ad He-Ne. Questo laser, usato per generare sia l'illuminazione del fondo che lo stimolo, è regolato mediante un modulatore ot-

tico-acustico.

La mira centrale (necessaria al paziente come punto di fissazione e all'operatore per valutare la qualità della fissazione) è generalmente rappresentata da una croce ed è proiettata direttamente sull'area foveale visualizzata sul monitor. Ai soggetti incapaci di visualizzare la croce centrale, viene richiesto di mantenere la fissazione entro un'area delimitata da 4 croci.

La ricerca del valore di soglia differenziale di sensibilità retinica (punto a punto; la risoluzione minima è di 10-20  $\mu\text{m}$ ) si ottiene mediante una procedura di perimetria statica manuale analizzando una serie di punti nell'area maculare iniziando con uno stimolo sopraliminare.

L'intensità dello stimolo viene espressa in percentuale di contrasto (da 0 a 100%) e si usa per quantificarla una scala logaritmica con variazioni di 0,1 log da 0 a 22 db, ove 0 db corrisponde allo stimolo avente la massima luminosità. Lo stimolo può essere puntiforme, circolare o rettangolare e le sue dimensioni sono espresse in gradi o minuti d'arco; uno stimolo di 0,38x0,41 gradi (6x10 pixel) o 20x26 arc min è assimilabile ad una mira Goldmann III. E' possibile utilizzare anche stimoli di grandezza equiparabile ad una mira Goldmann I, II, IV e V.

La microperimetria con oftalmoscopio a scansione laser è in grado di stimolare punti retinici controllati oftalmoscopicamente, in tempo reale: si ottiene così una mappa completa e accurata della sensibilità di aree selezionate del polo posteriore. Una volta terminata l'indagine, secondo le procedure e l'area/aree prescelte, l'immagine digitale del fondo viene registrata nella memoria del computer e si ottiene la mappa della soglia di sensibilità retinica dell'area studiata e, separatamente, la mappa dell'area di fissazione del soggetto (Fig. 3.10). La microperimetria è usata per analizzare scotomi localizzati entro i 40 gradi centrali e inoltre è in grado di determinare, come già detto, la localiz-

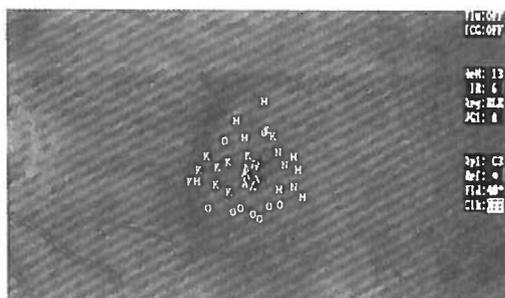


Fig. 3.10

*Microperimetria di una lesione retinica in sede foveale. Si osserva sullo sfondo l'immagine del fundus e sopra la lesione sono proiettate lettere dell'alfabeto che rappresentano diverse soglie di sensibilità differenziale (A è lo stimolo massimale). Le lettere nere rappresentano zone di scotoma, in questo caso assoluto.*

zazione retinica del punto di fissazione ovunque situato. Infatti i soggetti che presentano uno scotoma centrale sviluppano comunque un'area retinica eccentrica preferenziale (*Preferred Retinal Locus: PRL*).

Numerosi studi clinici hanno confermato l'utilità della microperimetria SLO per ottenere una mappa accurata: della soglia di sensibilità retinica differenziale della retina maculare e periotica, degli scotomi in sede maculare e del sito (o siti) di fissazione, utile non solo a fini clinico-terapeutici (evitare di fotocoagulare il PRL) ma anche clinico-riabilitativi (terapia dell'ipovisione).

## APPLICAZIONI CLINICHE

La microperimetria SLO è attualmente utilizzata:

- Per analizzare la capacità funzionale della regione maculare nei pazienti con maculopatia correlando questi dati con il risultato visivo e il danno anatomico.

- Per ricercare la sede di fissazione (fovea funzionale), non necessariamente corrispondente alla fovea anatomica.

Sono stati ottenuti dati rilevanti nelle seguenti affezioni:

- Sindromi dell'interfaccia vitreo-retinica.
- Degenerazione maculare legata all'età e miopia patologica.
- Retinopatia diabetica.

#### Sindromi dell'interfaccia vitreo-retinica

La microperimetria SLO ha una notevole importanza nello studio della sensibilità retinica nelle sindromi dell'interfaccia vitreo-retinica. Nei pazienti affetti da pucker maculare si è rilevata una riduzione variabile della sensibilità maculare.

L'osservazione più interessante si ha negli occhi con pucker maculare successivamente operati di vitrectomia: il miglior recupero post-operatorio dell'acuità visiva è ottenibile in quei soggetti che presentavano un quadro funzionale microperimetrico migliore prima dell'intervento (a parità di acuità visiva). La microperimetria permette quindi di seguire l'evoluzione di queste affezioni, definire il tempo chirurgico più opportuno e quantificare i risultati funzionali post-operatori.

La microperimetria rappresenta il metodo più valido anche nella diagnosi differenziale fra foro e pseudoforo maculare.

Il foro corrisponde sempre ad uno scotoma assoluto circondato da un anello perilesionale di scotoma relativo e presenta il punto di fissazione in un'area retinica immediatamente adiacente allo scotoma (Fig. 3.11).

Nello pseudoforo vi è invece la presenza di una sensibilità ridotta, ma ancora conservata. La microperimetria con SLO consente una valutazione precoce del danno funzionale nell'area centrale e perilesionale insieme alla localizzazione del punto di fissazione.

In tutte le affezioni maculari ove si ha lo stabilirsi di uno scotoma assoluto si verifica la formazione di una fovea funzionale vicariante (PRL). I fattori influenzanti la localizzazione del PRL sono diversi, il più importante è rappresentato dalla possibilità di preservare la funzione di lettura.

La localizzazione del PRL è quindi prevalentemente orientata in modo tale da preservare il campo visivo inferiore sinistro, cioè il PRL è localizzato nell'area retinica supero-temporale a destra e supero-nasale a sinistra, rispetto alla fovea. Qualora lo pseudoforo maculare evolva in foro maculare completo, la microperimetria SLO ha dimostrato una graduale riduzione della sensibilità retinica, fino alla formazione di uno scotoma assoluto (Fig. 3.12).

La microperimetria trova indicazione anche nello studio dei fori maculari sottoposti ad intervento di vitrectomia. Negli occhi che mostrano un successo anatomico lo scotoma scompare solo nel 45% dei casi ed il punto di fissazione diviene centrale (da eccentrico) nel 30% dei casi (Figg. 3.13, 3.14).

#### Degenerazione maculare legata all'età e maculopatia miopica

La determinazione della sede di fissazione può essere molto difficoltosa in occhi con degene-

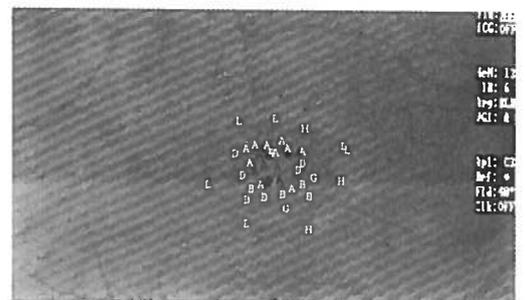


Fig. 3.11

Microperimetria in un caso di foro maculare.

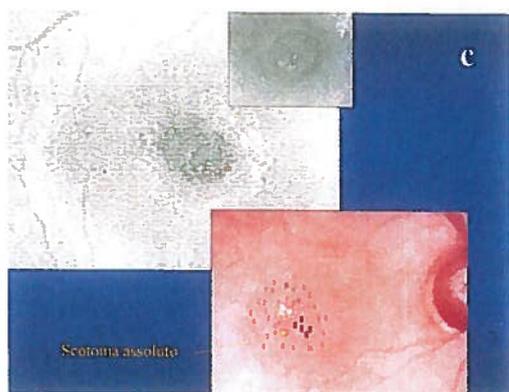
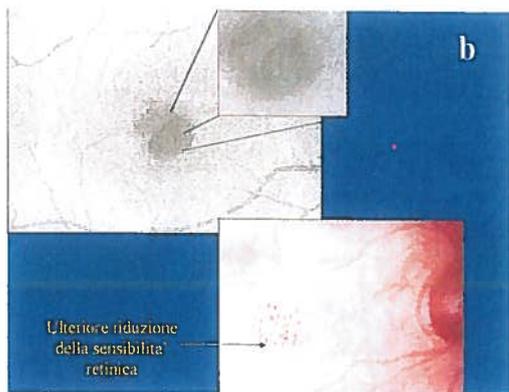


Fig. 3.12

Caso di pseudoforo (a) che aveva mostrato una riduzione della sensibilità durante il follow-up dopo un anno dalla prima osservazione (b) fino alla comparsa di uno scotoma assoluto dopo altri otto mesi di osservazione (foro maculare) (c).

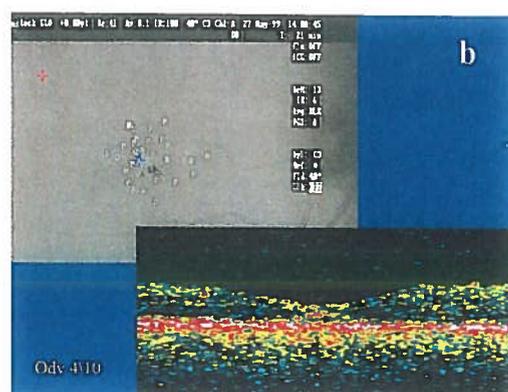
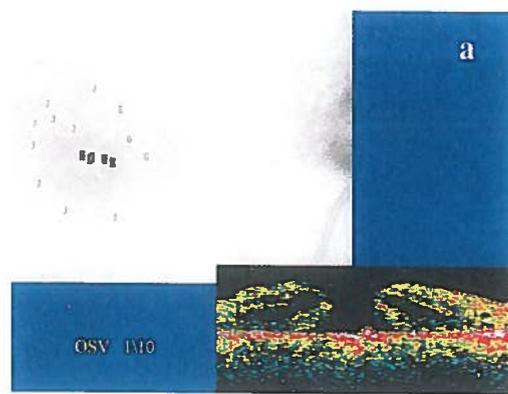


Fig. 3.13

Caso di foro maculare prima (a) e dopo l'intervento di vitrectomia (b). Nel controllo post-operatorio si osserva chiusura del foro all'OCT, persiste tuttavia lo scotoma assoluto alla microperimetria.

razione maculare, per le modificazioni della morfologia del fondo indotte dalla malattia stessa.

La microperimetria svolge un ruolo fondamentale nello studio della fissazione e della soglia di sensibilità del campo visivo centrale prima e dopo qualsiasi trattamento utilizzato nelle diverse fasi di questa malattia, in particolare nella terapia della neovascolarizzazione coroidale sub- e iuxtafoveale (Figg. 3.15, 3.16). L'efficacia della microperimetria SLO nella va-

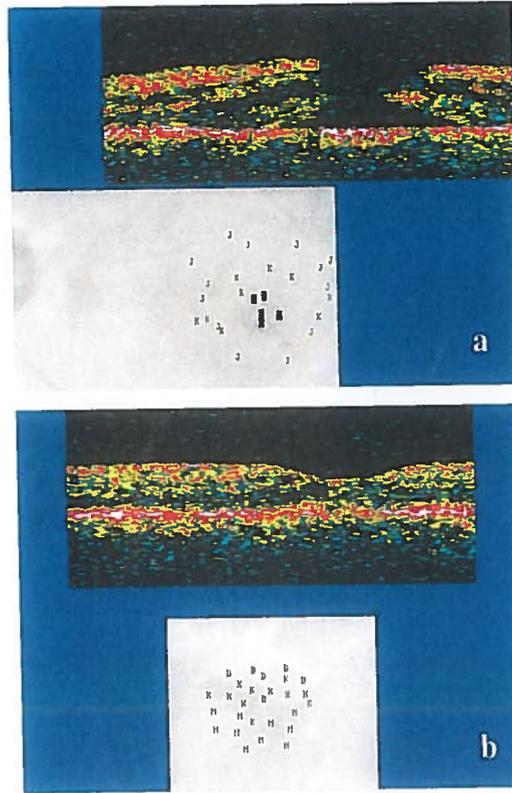


Fig. 3.14

Caso di foro maculare prima (a) e dopo l'intervento di vitrectomia (b). Nel controllo post-operatorio si osserva chiusura del foro all'OCT, scomparsa dello scotoma assoluto alla microperimetria.

lutazione della sensibilità retinica nell'area della cicatrice del laser, nella localizzazione del punto di fissazione e della sua stabilità è stata oggetto di numerosi studi clinici.

I risultati di questi studi clinici si possono sinteticamente così riassumere: differenti metodiche terapeutiche (terapia fotodinamica, termoterapia transpupillare e fotocoagulazione laser) hanno un impatto funzionale molto diverso e specifico (progressivamente sempre più negativo nei tre casi suddetti) sull'area interessata dal trattamento e nelle zone limitrofe: nessun

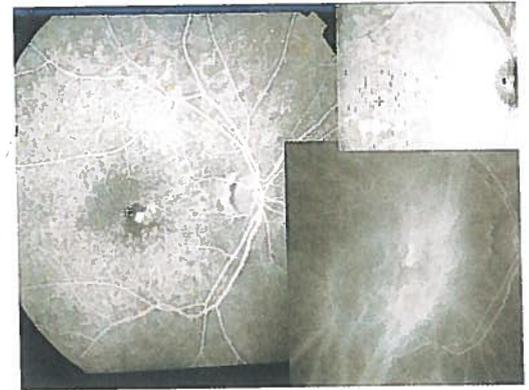


Fig. 3.15

Microperimetria che mostra localizzazione del PRL in un caso di DMLE con neovascolarizzazione sottoretinica iuxtafoveale prima di trattamento fotocoagulativo.

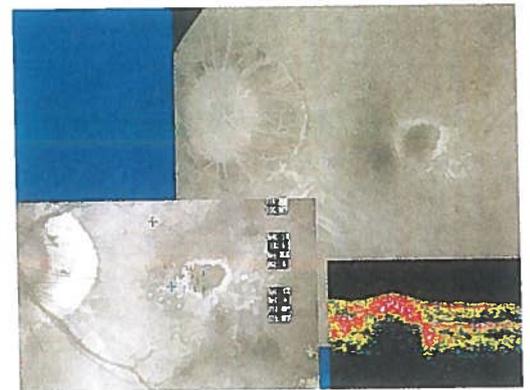


Fig. 3.16

Microperimetria dopo trattamento fotocoagulativo di membrana neovascolare sottoretinica iuxtafoveale, OCT dello stesso caso.

trattamento di membrana subfoveale, in particolare nessun approccio chirurgico, dovrebbe essere programmato senza conoscere esattamente l'area di fissazione dell'occhio da trattare; le variazioni del PRL sono indispensabili nell'impostare un programma riabilitativo. Questo, a nostro avviso, rende la microperimetria esame di fondamentale importanza prima di

sottoporre un paziente al trattamento di una maculopatia degenerativa legata all'età con neovascolarizzazione coroideale.

### Retinopatia diabetica

La presenza di edema maculare e gli esiti di un trattamento fotocoagulativo maculare riducono, come è prevedibile, la sensibilità retinica.

Mediante la microperimetria SLO si è rilevata una riduzione della sensibilità retinica centrale in questi soggetti (con edema, prima e dopo il trattamento), ma anche in giovani insulinodipendenti con malattia di durata superiore a venti anni in assenza di alterazioni retiniche rilevabili oftalmoscopicamente e fluorangiograficamente, e in diabetici con retinopatia non proliferante di tipo lieve, indipendentemente dal mantenimento di una normale acuità visiva. La sensibilità retinica risulta costantemente ridotta nella retinopatia diabetica pre-proliferante e proliferante.

### ALTRE APPLICAZIONI FUNZIONALI DELL'OFTALMOSCOPIO A SCANSIONE LASER

Quando si descrive la microperimetria, in realtà si analizza solo una delle possibili applicazioni dell'oftalmoscopia a scansione laser allo studio della funzionalità del polo posteriore.

Questo strumento è utilizzabile per eseguire studi di visometria (acuità visiva) o sensibilità al contrasto e per indagini elettrofunzionali.

### VALUTAZIONE ELETTROFUNZIONALE DELLA FUNZIONALITÀ MACULARE (ERG focale e PEV dopo fotostress)

Nello studio della funzionalità maculare le metodiche maggiormente utilizzate sono basate

sulle risposte soggettive fornite dal paziente, e possono quindi risentire di fenomeni quali l'apprendimento e la memoria, ed inoltre non sono sempre in grado di fornire informazioni selettive sulle alterazioni delle singole strutture anatomiche retiniche (fotorecettori e/o retina interna) che costituiscono la regione maculare. Negli ultimi anni, le tecniche elettrofisiologiche hanno suscitato molto interesse sia nella ricerca sperimentale che nell'applicazione clinica, in quanto sono in grado di fornire dettagliate informazioni sulla funzionalità dei vari strati retinici della regione maculare. Tra queste metodiche rivestono particolare importanza la registrazione dell'elettroretinogramma focale (ERG focale o FERG), e dei potenziali evocati visivi (PEV) dopo fotostress. Queste tecniche, complementari tra di loro, esplorano la funzionalità maculare sia in condizione di *steady-state* (FERG) che in uno stato dinamico legato al recupero della funzione maculare dopo l'esposizione ad un abbagliamento della retina centrale (PEV dopo fotostress).

Nei successivi paragrafi non saranno analizzate altre metodiche che appaiono oggi superate o di introduzione troppo recente e quindi non ancora metodologicamente validate (ERG multifocale).

### 3.6 Elettroretinogramma focale

Il FERG è un test che viene primariamente impiegato per la valutazione della regione maculare. Il numero dei coni compresi all'interno dei 10 gradi di retina centrale rappresenta il 7% circa della popolazione totale dei fotorecettori e, di conseguenza, le risposte dei coni della regione maculare contribuiscono in misura trascurabile all'ERG fotopico *full-field*, che non è in grado di evidenziare disfunzioni limitate alla

macula. Le tecniche messe a punto negli ultimi venti anni per ottenere il FERG hanno dovuto considerare e risolvere numerosi problemi legati alla ridotta ampiezza dei segnali retinici focali ed al fenomeno della modulazione della *stray-light* (riflessione e diffusione dello stimolo luminoso). Il basso voltaggio del FERG (in genere inferiore a 5  $\mu$ V) rende indispensabile l'uso di adeguate tecniche di estrazione del segnale dal rumore di fondo, come l'*averaging*, l'analisi di Fourier e la cross-correlazione, associate alla reiezione automatica degli artefatti legati ai *blinks* palpebrali ed ai movimenti oculari.

L'effetto della *stray-light* può essere minimizzato mantenendo la retina periferica adattata ad un livello costante di illuminazione attraverso un *background* o campo adattante.

#### Tecniche di stimolazione: risposte e generatori retinici

Le tecniche attualmente in uso per ottenere il FERG impiegano uno stimolo delle dimensioni di 9x9 gradi circondato da un background luminoso adattante.

Lo stimolo può essere costituito da barre bianche e nere (*gratings*) con contrasto sinusoidale che si alternano in modo cadenzato nel tempo alla frequenza temporale di 8 Hz, oppure da una modulazione di luminanza a 8 o 30 Hz.

Il FERG da *gratings* o da modulazione di luminanza ha una forma d'onda approssimativamente sinusoidale caratterizzata da una componente di frequenza doppia rispetto a quella di stimolazione (seconda armonica; 2F per stimolazione da modulazione di luminanza ad 8 Hz e 2P per stimolazione da *gratings* ad 8 Hz) o da una componente della stessa frequenza rispetto a quella di stimolazione (prima armonica; 1F per stimolazione da modulazione di luminanza a 30 Hz).

Recenti evidenze dimostrano che dopo sezione

del nervo ottico e conseguente degenerazione retrograda delle cellule ganglionari la componente 1F del FERG è inalterata mentre le componenti 2F e 2P sono depresse anche se non abolite. Inoltre, le registrazioni intraretiniche nella scimmia hanno dimostrato che la componente 1F ha la sua origine nella retina esterna (strato plessiforme esterno e strato dei fotorecettori) mentre la 2F ha origini retiniche multiple anche con il contributo della retina interna. La risposta 2P è stata correlata con l'integrità degli strati interni retinici (cellule e fibre ganglionari) (Fig. 3.17).

L'analisi delle singole componenti del FERG, può pertanto fornire degli indici della funzionalità dei differenti elementi retinici rappresentando così uno strumento di valutazione per un'analisi *layer-by-layer* della regione maculare.

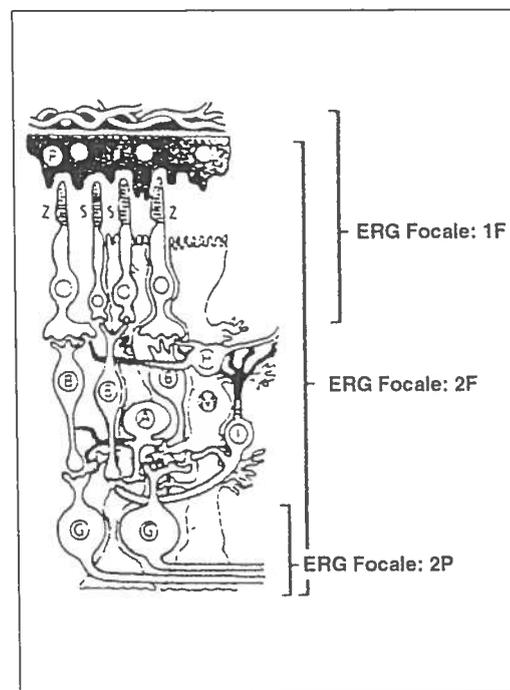


Fig. 3.17

Generatori delle varie componenti dell'ERG focale.

**APPLICAZIONI CLINICHE**

Le applicazioni cliniche del FERG sono sinteticamente riportate nella *Tabella I* e descritte in dettaglio nei paragrafi successivi.

**Affezioni maculari con primario interessamento dei fotorecettori**

Nell'ambito delle affezioni eredo-degenerative,

la malattia di Stargardt risulta essere fra le più frequentemente valutate: in essa si sono documentate significative riduzioni di ampiezza, rispetto ai valori di controllo, in tutti i pazienti. Le perdite maggiori erano osservate nei casi con maggiore riduzione dell'acuità visiva.

Anormalità del FERG sono state riportate anche nella malattia di Best. I dati suggeriscono che nelle fasi iniziali i fotorecettori sono relativa-

Tabella I

**APPLICAZIONI CLINICHE DELL'ERG FOCALE  
E DEL PEV DOPO FOTOSTRESS**

PATOLOGIE	ERG FOCALE			PEV DOPO FOTOSTRESS			DISFUNZIONE DI
	1F	2F	2P	INCR. LAT	SOPP. AMP	RT	
<b>EREDITARIE</b>							
Stargardt	↓	↓	N	↑	↑	↑	Fotorecettori
Best	N	↓	↓	↑	↑	↑	Retina interna
Distrofia dei coni	↓	↓	N	Non valutato			Fotorecettori
XL retinoschisi	N	↓	↓	Non valutato			Retina interna
Retinite pigmentosa	↓	↓	↓	↑	↑	↑	Fororecettori Retina interna
<b>ACQUISITE</b>							
Degenerazione maculare senile	↓	N	N	↑	↑	↑	Fotorecettori
Maculopatia sierosa centrale	↓	↓	↓	Non valutato			Fororecettori Retina interna
Fori maculari	↓	↓	↓	Non valutato			Fororecettori Retina interna
<b>DIABETE</b>							
Senza retinopatia	N	↓	↓	↑	↑	↑	Retina interna
Con retinopatia	↓	↓	↓	↑	↑	↑	Fororecettori Retina interna

mente preservati mentre la retina postrecettoriale può andare incontro a sensibili anomalie funzionali.

Nella retinopatia pigmentosa si riscontra una buona correlazione tra l'ampiezza del FERG e l'acuità visiva dei singoli pazienti.

Queste alterazioni del FERG possono essere causate da una riduzione diffusa della densità dei coni maculari, con normali proprietà di risposta dei fotorecettori rimanenti.

Inoltre nella retinopatia pigmentosa, ad una primitiva anomalia dei fotorecettori maculari, si aggiunge una disfunzione della retina interna, che non è riscontrabile in altre patologie degenerative primitive dei fotorecettori, come la distrofia dei coni.

Nella degenerazione maculare correlata all'età il FERG offre la possibilità sia di comprendere la fisiopatologia della disfunzione dei coni, che forse di cogliere le alterazioni con possibile valore predittivo per lo sviluppo di una forma neovascolare (dati non ancora confermati).

Nei fori maculari a tutto spessore è stato possibile rilevare che il FERG presenta una particolare correlazione con le dimensioni della lesione (vedi paragrafo «Microperimetria»).

Anche la corioretinopatia sierosa centrale è stata valutata mediante il FERG: negli occhi con distacco sieroso maculare è stata riscontrata una riduzione di ampiezza di tutte le componenti del FERG e ciò suggerisce una disfunzione della retina postrecettoriale in aggiunta a quella dei fotorecettori.

#### **Disfunzioni maculari con primario interessamento della retina interna**

Studi recenti riportano che il FERG può risultare anormale anche in patologie che interessano prevalentemente gli strati retinici interni. La retinoschisi congenita X-linked, nella quale si verifica una schisi a livello dello strato delle fibre nervose della regione maculare, è stata

studiata con il FERG ed i risultati hanno fornito l'evidenza di un disturbo funzionale della retina postrecettoriale, che si estendeva, nei casi più avanzati di malattia, ai fotorecettori.

### **3.7 Potenziali Evocati Visivi dopo fotostress**

Il meccanismo della visione è legato a due fenomeni strettamente connessi tra di loro: la stimolazione dei fotorecettori e l'adattamento retinico.

Qualora venga prodotto un abbagliamento della regione maculare si determina un'alterazione dell'adattamento con conseguente formazione di uno scotoma: il ritorno alle condizioni di base è funzione della resintesi del fotopigmento retinico da parte del sistema epitelio pigmentato-fotorecettori. Su queste basi fisiologiche Baillart propose il test dell'abbagliamento maculare come metodica semeiologica per lo studio della funzionalità maculare. Il test dell'abbagliamento maculare (*macular photostress test*, MPST) di Baillart consisteva nel valutare il tempo di recupero dell'acuità visiva dopo aver illuminato la retina centrale con un oftalmoscopio. Tale metodo venne successivamente standardizzato su soggetti normali, ed è stato applicato in differenti affezioni come le maculopatie legate all'età, il diabete e il glaucoma.

Una metodica obiettiva per lo studio della funzione visiva consiste nella registrazione dei Potenziali Evocati Visivi (PEV). I PEV si definiscono come le variazioni dei potenziali bioelettrici della corteccia occipitale evocati da stimoli visivi. Rappresentano 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. Diversi Autori hanno proposto un metodo obiettivo per la valutazione della funzionalità maculare dopo abbagliamento della retina centrale: la registrazione di PEV dopo fotostress, e tale metodo è stato proposto come un «indice della funzione maculare».

### Tecnica di registrazione

La registrazione dei PEV dopo fotostress si esegue in tre fasi: registrazione del PEV in condizioni basali; abbagliamento della regione maculare; registrazione dei PEV dopo l'abbagliamento maculare e valutazione del tempo di recupero (*Recovery Time*: RT).

La registrazione del PEV in condizione basale viene eseguito in una stanza semioscura ed isolata acusticamente ed i soggetti in esame vengono fatti adattare per 10 minuti alla luminanza ambientale.

Lo stimolo visivo utilizzato è del tipo a scacchiera (con frequenza spaziale di 15 minuti di arco visivo e contrasto 80%) in cui i singoli elementi bianchi e neri si alternano alla frequenza di 2 Hz. Il monitor è circondato da un campo a luminescenza uniforme e sottende un angolo visivo di 18 gradi. Ciascuna stimolazione è eseguita monocolarmente previa occlusione dell'occhio controlaterale.

Al termine della registrazione basale si effettua il fotostress utilizzando una lampada di 200 watt a diffusione circolare posta a 20 cm dal soggetto che viene fissata dal soggetto in esame per un tempo di 30 secondi.

Questo abbagliamento è in grado di produrre uno scotoma centrale transitorio di 6 gradi e di indurre un *bleaching* del 20 % circa dei coni maculari. Precedentemente al fotostress il diametro pupillare è di circa 3 mm e durante il fotostress la pupilla si riduce ad un diametro di circa 1 mm.

Dopo l'abbagliamento il soggetto in esame fissa il centro del monitor e vengono effettuate re-

gistrazioni di PEV ogni 20 secondi dal termine del fotostress, per circa 3 minuti finché il PEV ottenuto non è sovrapponibile (in relazione al range di variabilità intraindividuale) a quello di base.

Il tempo relativo è considerato come tempo di recupero dopo fotostress (RT).

### APPLICAZIONI CLINICHE

Le applicazioni cliniche del PEV dopo fotostress sono anch'esse riportate nella *Tabella I*. Esempi di tracciati di PEV dopo fotostress in condizioni normali e patologiche sono riportati nella *Figura 3.18*. Le modificazioni del tempo di latenza P100 e dell'ampiezza N75-P100 del PEV dopo fotostress in relazione alla condizione basale osservate in differenti condizioni patologiche sono riportate nelle *Figure 3.19, 3.20*.

#### PEV dopo fotostress nel soggetto normale

Il fotostress induce modificazioni della morfologia del PEV come un incremento dei tempi di latenza ed una soppressione dell'ampiezza rilevabili a 20, 40 e 60 secondi dopo l'abbagliamento della retina centrale. Dopo 80 secondi dal fotostress, in tutti i soggetti normali, il PEV riacquista la sua morfologia di base (con un RT medio di  $73,3 \pm 2,9$  secondi).

#### Disfunzioni maculari con primario interessamento dei fotorecettori

Il PEV dopo fotostress è stato valutato in pazienti affetti da malattia di Stargardt, malattia di Best e nelle maculopatie legate all'età. In queste affezioni è stato osservato dopo fotostress - rispetto ai soggetti di controllo - sia un incremento maggiore dei tempi di latenza che una maggiore soppressione in ampiezza.

Il tempo di recupero era notevolmente ritardato (intorno ai 130 secondi).

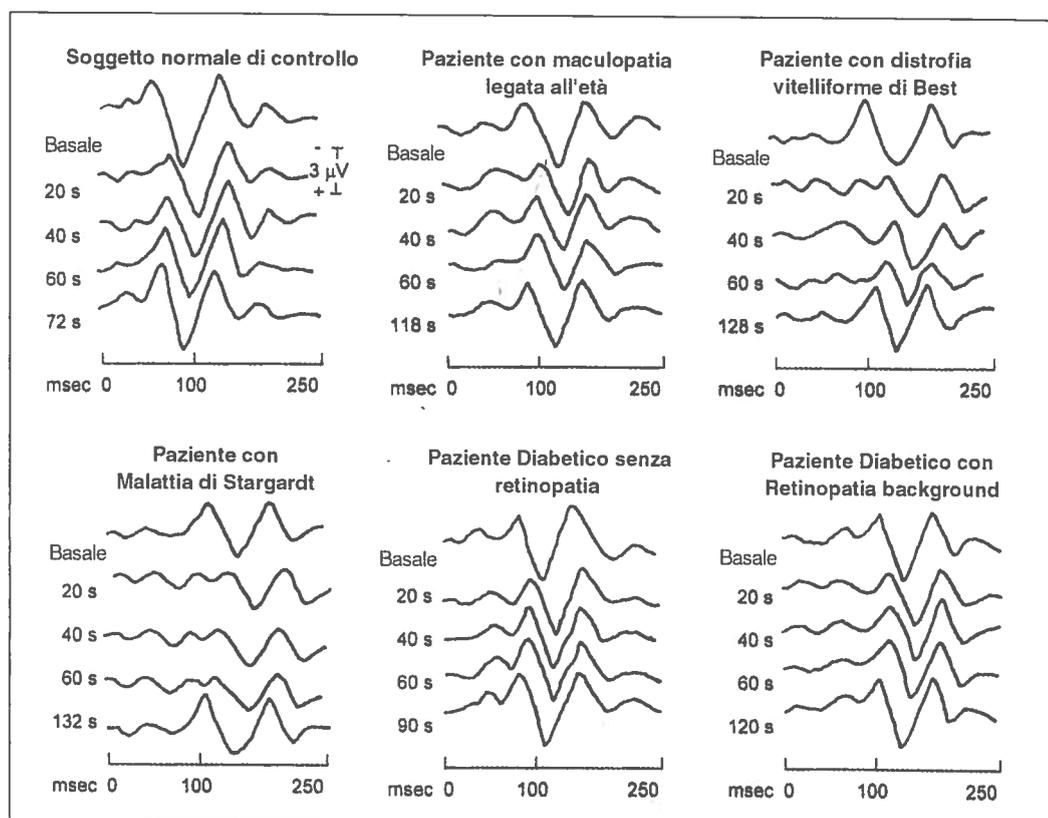


Fig. 3.18

Esempi di tracciati di PEV in condizioni basali e dopo fotostress. A 20, 40 e 60 secondi è possibile osservare un incremento dei tempi di latenza ed una soppressione di ampiezza. Nell'ultimo tracciato la morfologia del PEV si sovrappone a quello basale ed il tempo corrispondente viene considerato come «tempo di recupero dopo fotostress (RT)».

### CONSIDERAZIONI SULLE INDAGINI ELETTRIFISIOLOGICHE

Il FERG ed il PEV dopo fotostress costituiscono due metodiche semeiologiche complementari per lo studio della funzionalità maculare.

Mentre i generatori del FERG sono ben noti, i meccanismi che determinano le variazioni della morfologia del PEV dopo fotostress non sono ancora ben definiti e possono essere funzione di una serie di complessi fattori.

Utilizzando il *macular photostress test*, Baillart

aveva indicato questo test come un «indice di riserva maculare» che risultava essere espressione della funzionalità del sistema fotorecettori-epitelio pigmentato. Infatti l'abbagliamento della regione maculare altera il meccanismo dell'adattamento retinico con conseguente formazione di uno scotoma; la resintesi del pigmento maculare ad opera del complesso epitelio pigmentato-fotorecettori determina la fine dello scotoma e pertanto il test dell'abbagliamento può essere utilizzato come un esame dinamico per la valutazione del metabolismo

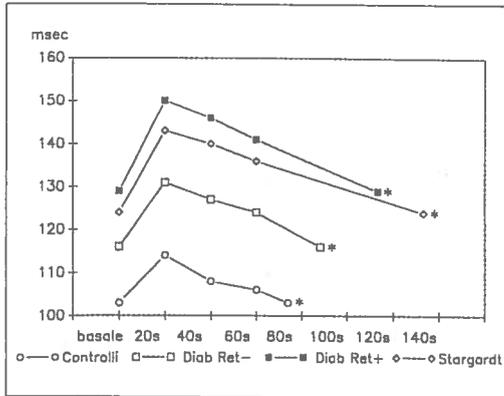


Fig. 3.19

Rappresentazione grafica del tempo di latenza P100 del PEV in condizioni basale e dopo 20, 40, 60, 80, 100, 120 e 140 secondi dal fotostress.

\*: RT; Ret-: assenza di segni fluorangiografici di retinopatia; Ret+: presenza di retinopatia back-ground.

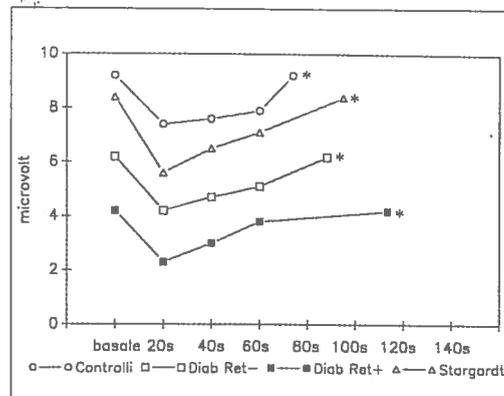


Fig. 3.20

Rappresentazione grafica dell'ampiezza N75-P100 del PEV in condizioni basale e dopo 20, 40, 60, 80, 100, 120 e 140 secondi dal fotostress.

\*: RT; Ret-: assenza di segni fluorangiografici di retinopatia; Ret+: presenza di retinopatia back-ground.

retinico.

Pertanto, le variazioni dei parametri del PEV dopo fotostress sono state inizialmente ascritte ad una ridotta produzione di potenziale bioelettrico da parte dei fotorecettori in grado di eccitare le cellule ganglionari. Un notevole contributo alla comprensione dei meccanismi neurofisiologici responsabili della risposta evocata visiva dopo l'abbagliamento maculare è stato quindi fornito dalle osservazioni ottenute su soggetti con patologie della retina interna (e su pazienti con stenosi della carotide).

Tali evidenze hanno suggerito che la risposta dopo fotostress sia da mettere in relazione anche con il trofismo di cellule e fibre ganglionari e con un'adeguata irradiazione della retina centrale.

In conclusione il PEV dopo fotostress e il FERG risultano essere metodiche sensibili per uno studio delle alterazioni funzionali della retina centrale e possono fornire utili indicazioni per la diagnosi precoce di patologie della regione maculare anche in condizioni subcliniche o pre-cliniche.

### BIBLIOGRAFIA SELEZIONATA

- Biersdorf WR. The clinical utility of the foveal electroretinogram: a review. *Doc Ophthalmol* 1990;73:313-325.
- Ferris FL, Kassoff A, Bresnick GH, Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol* 1982;94:91-96.
- Guez JE, Le Gargasson JF, Massin P, Rigaudlere F, Grall Y, Gaudric A. Functional assessment of macular hole surgery by scanning laser ophthalmoscopy. *Ophthalmology* 1998;105:4,694-699.
- Hikichi T, Ishiko S, Takamiya A, et al. Scanning laser ophthalmoscope correlations with biomicroscopic findings and foveal functions after macular hole closure. *Arch Ophthalmol* 2000;118:2,193-197.
- Midena E, Segato T, Giuliano M, Zucchetto M. Macular recovery function in diabetics without and with early diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 1990;74:106-108.
- Midena E, Degli Angeli C, Blarzino MC, Valenti M, Segato T. Macular function impairment in eyes with early age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997;38:469-477.
- Parisi V, Falsini B. Electrophysiological evaluation of the macular cone system: Focal Electroretinogram and Visual Evoked Potentials after photostress. *Seminars in Ophthalmology* 1998;13:178-188.
- Schwartz SH. Visual perception. Appleton & Lange, Stamford, 1999, pag.175-200.
- Timberlake GT, Mainster MA, Webb RH, Hughes GW, Trempe CL. Retinal localization of scotomata by scanning laser ophthalmoscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1982;1:91-97.
- Varano M, Billi B, Scassa C, Rossi T, Stirpe M. Scanning laser Ophthalmoscopy in the early diagnosis of vitreoretinal interface syndrome. *Retina* 1997;17:300-305.