

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI MODENA E REGGIO EMILIA
FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA

DIPARTIMENTO DI PATOLOGIA NEUROPSICOSENSORIALE
SEZIONE DI OCULISTICA

Direttore: Prof. Roberto Guerra

CORRELAZIONE TRA
ELETTRORETINOGRAMMA PATTERN E
CAMPO VISIVO COMPUTERIZZATO IN
SOGLIA NEL PAZIENTE GLAUCOMATOSO.

TESI DI SPECIALIZZAZIONE DI:

Dr. Nikolaos G. Tsioumas

RELATORE:

Chiar. mo Prof. Roberto Guerra

ANNO ACCADEMICO 1998-1999

*Ringrazio infinitamente
il mio professore, Roberto Guerra,
per tutte le opportunità che mi ha dato
in questo inizio della
mia carriera professionale.*

*Un particolare ringraziamento
al mio maestro in elettrofisiologia,
dr. Giancarlo Delvecchio,
per il suo valido aiuto alla
realizzazione di questa opera.*

INDICE

Introduzione.....	4
La perimetria.....	9
Elettrofisiologia del glaucoma.....	17
Materiale e metodo.....	22
L'esame del campo visivo.....	23
L'esame del PERG.....	29
Pazienti.....	30
Risultati.....	32
Conclusione.....	36
Bibliografia.....	40

INTRODUZIONE

Glaucoma è un termine generale che racchiude molteplici entità cliniche eterogenee fra di loro, accomunate dalla comparsa di un'otticopatia progressiva caratterizzata dalla esclusiva perdita di cellule ganglionari retiniche e di una tipica escavazione della papilla ottica a cui si associano delle alterazioni delle funzioni visive, tra cui la preminente e più nota è la riduzione della sensibilità luminosa retinica, che causa tipiche anomalie del campo visivo. E' ormai comune nella definizione di glaucoma prescindere dalla presenza di elevati livelli della pressione intraoculare. L'ipertono oculare, tradizionalmente considerato un elemento necessario e patognomonico del glaucoma (triade di Von Graefe) viene oggi piuttosto interpretato come il principale fattore di rischio per lo sviluppo e la progressione dell'otticopatia glaucomatosa (1), affianco al quale esistono altri fattori causali che concorrono in misura differente a seconda dei singoli casi e tipi clinici.

Due visioni (2,3) si contrappongono nel tentativo di chiarire il meccanismo che porta all'atrofia ottica glaucomatosa:

a) una teoria meccanica, che sostiene che il danno è dovuto all'azione della pressione intraoculare che si eserciterebbe soprattutto a livello della lamina cribrosa con compressione delle fibre a deformazione della lamina e dei pori e conseguente effetto "ghigliottina".

b) una teoria vascolare che sostiene un ruolo determinante (secondo alcuni addirittura esclusivo) di modificazioni microcircolatorie di tipo ischemico, primitive e/o secondarie all'ipertono oculare. Sempre maggiore attenzione si presta in questo senso all'esistenza di fenomeni di autoregolazione della circolazione nella testa del nervo ottico ed a sue eventuali anomalie, soprattutto in senso vasospastico.

Un punto di passaggio comune alle due teorie è comunque l'esistenza di un blocco del flusso assoplasmico (4) (soprattutto retrogrado) durante le fasi iniziali (reversibili ?) della sofferenza neuronale a cui farebbe seguito l'insorgere di meccanismi degenerativi irreversibili (apoptosi), forse scatenati dal mancato arrivo al corpo cellulare di segnali (mediatori, proteine, growth factors) provenienti dalle terminazioni sinaptiche.

Nessuna delle due teorie spiega completamente tutte le forme di glaucoma per cui è probabile che fattori meccanici e vascolari concorrano in misura variabile a seconda dei tipi clinici e dei casi individuali alla genesi dell'atrofia glaucomatosa.

E' stato recentemente proposto uno schema patogenetico integrato

che sembra poter conciliare le due visioni finora contrapposte: fattori vari, geneticamente definiti o francamente acquisiti, provocano alterazioni trabecolari e quindi un rialzo della pressione intraoculare; l'ipertono provoca un blocco del flusso assoplasmico a livello della testa del nervo ottico, sia per compressione diretta che per l'effetto di deformazione della lamina cribrosa, sia attraverso un'ischemia per compressione dei vasi e per riduzione della pressione di perfusione. Altri fattori vascolari locali o sistemici (vasospasmo, ipotensione, arteriosclerosi) possono concorrere all'ischemia. Un'ischemia localizzata accentua il blocco del flusso assoplasmico per riduzione dell'energia disponibile e provoca l'attivazione di una catena di reazioni (già ben nota a livello cerebrale dopo insulti ischemici) con liberazione di glutamati. Il blocco del flusso assoplasmico non inibisce inizialmente la trasmissione dello stimolo visivo che procede come potenziale d'azione lungo la membrana cellulare, ma provoca un blocco dell'arrivo di neurotrofine (growth factors) dal centro in senso retrogrado fino al corpo della cellula ganglionare. La liberazione di glutamati a sua volta provoca l'attivazione di recettori NMDA e un afflusso intracellulare di ioni Calcio. I due meccanismi, ischemico e meccanico convergono quindi nell'innescare (o dereprimere) una catena di eventi definita apoptosi: una morte cellulare silenziosa ed innocua per le

cellule circostanti, una sorta di "suicidio" cellulare. E' interessante notare come tale processo sia del tutto normale nelle fasi di sviluppo embriogenetico, quando una quota rilevante degli assoni delle cellule ganglionari non riescono a creare rapporti sinaptici corretti a livello genicolato: la mancanza di segnali di feedback ad azione trofica in senso retrogrado provoca l'innescio del programma di apoptosi che elimina le cellule ganglionari non correttamente collegate. La situazione di blocco dell'arrivo di neurotrofine in senso retrogrado ed il danno da attivazione della catena dei glutamati riprodurrebbe tale situazione embrionaria, con conseguente "suicidio" della cellula ganglionare. (5)

Tale ipotesi deve ovviamente trovare conferma, ma appare suggestiva in quanto concilia ed integra i dati finora emersi a favore delle due teorie patogenetiche; apre inoltre una prospettiva interessante di nuovi approcci terapeutici, non più volti solo al trattamento dell'ipertono, bensì ad una protezione integrata della testa del nervo ottico.

In attesa di disporre di un test che ci permetta di individuare i soggetti glaucomatosi in base ad anomalie genetiche, prima che la malattia si sia manifestata, la diagnosi di glaucoma oggi riposa sulla constatazione degli elementi clinici caratteristici ed in particolare dell'ipertono e del danno (sia in senso anatomico/morfologico che in senso funzionale) a

carico delle fibre ganglionari che costituiscono il nervo ottico.

La perimetria

La perimetria rappresenta la procedura fondamentale per la diagnosi ed il follow-up del glaucoma cronico. Il campo visivo può essere definito come la porzione di spazio che un occhio può percepire in un singolo istante, cioè l'insieme dei punti che simultaneamente proiettano sulla retina visiva stimoli sovraliminari (6). Esso è funzione del senso luminoso e cioè della soglia minima di percezione dello stimolo nelle varie porzioni della retina, ed è influenzato dalle condizioni di adattamento, cioè dal grado di luminosità ambiente, e del forame pupillare che costituisce il diaframma d'ingresso dei raggi luminosi nell'occhio. Il limite tra lo spazio in cui uno stimolo risulta visibile e l'intera area in cui esso non è percepito si definisce isoptera. Un'isoptera è quindi la linea di soglia che unisce punti dello spazio che proiettano su punti retinici di isosensibilità. L'esame del campo visivo è stato tentato fin dall'antichità (già Ippocrate descriveva l'emianopsia), ma ha trovato sistematizzazione a partire dal 19° secolo e definitivamente negli anni '50 con il lavoro di Goldmann. Quando nell'esame del campo visivo si usano stimoli di intensità costante che si muovono tra aree dove lo stimolo viene percepito

e dove non lo è, la tecnica si definisce cinetica, se si utilizzano stimoli fissi ad intensità variabile la tecnica è detta statica. Con la perimetria cinetica si cerca di localizzare i punti sensibili ad un determinato stimolo, con la perimetria statica si cerca di individuare lo stimolo minimo percepito in un determinato punto. Le tecniche più utilizzate sono la perimetria cinetica manuale secondo Goldmann e la perimetria statica automatica computerizzata. La perimetria cinetica utilizza una cupola con luminosità di fondo fissa su cui viene proiettato uno stimolo che viene fatto muovere dall'operatore dalla periferia verso il centro fino a che viene percepito dal soggetto che mantiene intanto lo sguardo fisso su una mira centrale. L'insieme dei punti in cui quello stimolo viene percepito costituisce un'isoptera. Le alterazioni del campo visivo in corso di glaucoma possono essere inizialmente transitorie, ma diventano irreversibili mano a mano che la sofferenza del nervo ottico si aggrava. Tali alterazioni riguardano inizialmente soprattutto la metà nasale del campo visivo, dal momento che la sofferenza ischemica della testa del nervo ottico inizia di solito dal lato temporale e che le fibre nervose che corrono ad arco fra la papilla ottica ed il meridiano orizzontale, tra i 10 e 20 gradi centrali (nella cosiddetta area di Bjerrum), sono molto sensibili agli incrementi della pressione intraoculare.

Segni precoci del danno glaucomatoso sono il cosiddetto “salto nasale”, per cui in corrispondenza del meridiano orizzontale nasale si ha un restringimento dell’isoptera limitato all’emicampo inferiore. Si associano allargamento ed esclusione della macchia cieca di Mariotte, restringimento delle isoptere pericentrali, difetti fascicolari dell’area di Bjerrum, scotoma di Seidel che si manifesta come un allungamento verticale della macchia cieca e lo scotoma arciforme di Bjerrum che occupa l’intera area omonima. Nelle fasi più tardive si osserva un restringimento concentrico del campo visivo fino allo stadio tubulare con residui temporali, e infine alla perdita della visione centrale con residui isolotti temporali, che precede la completa cecità (FIG.2) (6). Allo scopo di aumentare la standardizzazione e la riproducibilità dell’esame perimetrico è stata messa a punto la perimetria automatica computerizzata, che costituisce oggi lo standard diagnostico di riferimento. Si tratta di una perimetria statica di soglia, viene cioè determinata per una serie di punti dello spazio (e quindi retinici) la soglia luminosa minima; questa informazione viene poi elaborata, confrontata con campioni normali per fascia di età e presentata sotto forma di mappe numeriche, mappe in scala dei grigi, grafici cumulativi e corredata di alcuni indici di affidabilità e di indici globali perimetrici. Parametri importanti sono la strategia di

presentazione degli stimoli e la disposizione nello spazio dei punti testati. Gli indici principali sono il difetto medio (mean defect – MD) che rappresenta di quanto si discosta dal normale la sensibilità media dei punti testati espressa in decibel di attenuazione dello stimolo luminoso massimo; la fluttuazione a breve termine (short-term fluctuation – SF) che indica la variabilità media della sensibilità nei singoli punti durante il singolo esame e che normalmente è inferiore a 2dB; la varianza del danno (o il suo reciproco “ pattern standard deviation) che ci indica se la riduzione di sensibilità è diffusa a tutto il campo visivo o se è localizzata ad un gruppo di punti. Questi indici numerici consentono confronti ed elaborazioni statistiche e vengono sintetizzate in grafici (Curva di Bebié per i perimetri Octopus, “Box plot” per i perimetri Humphrey) che consentono una rapida e sintetica valutazione (6).

L'apparecchio fornisce poi gli indici di affidabilità: perdite di fissazione durante l'esame, risposte false positive e false negative, che ci informano riguardo la corretta esecuzione e quindi l'attendibilità dei risultati ottenuti.

Il ruolo della perimetria è nelle fasi precoci soprattutto diagnostico, deve dirci cioè se esiste o meno un difetto del campo visivo e se è attribuibile al glaucoma; dopo che la diagnosi sia stata posta l'esame

del campo visivo assolve invece il compito di valutare l'estensione del danno e soprattutto la sua stabilità o progressione. Oltre all'analisi del singolo campo visivo sarà quindi necessaria la valutazione comparativa di più esami ripetuti nel tempo: tale valutazione può essere eseguita direttamente dal sanitario. L'interpretazione è tuttavia resa difficoltosa dall'esistenza della fluttuazione sia a breve termine (durante il singolo esame) che a lungo termine (fra un esame ed il successivo), dall'esistenza di un certo effetto di "apprendimento", dall'eventuale concomitanza di altre patologie (p.es. cataratta), dalla maggiore o minore affidabilità del paziente durante i diversi esami. Per ovviare a tali difficoltà ed individuare correttamente e tempestivamente la reale tendenza al peggioramento, si utilizza un'analisi statistica computerizzata mediante appositi programmi (Octopus Delta Change , HUMPHREY Statpac Change Probability Analysis).

Nuovi strumenti e nuove strategie d'esame vengono continuamente messi a punto nel tentativo di rendere la perimetria automatizzata più rapida, sensibile ed affidabile; tra questi particolarmente promettenti sono la perimetria statica "blu su giallo" e la perimetria ad anello (Ring Perimetry o High Pass Resolution) (7). La perimetria blu su giallo (SWAP – Short Wavelength Automated Perimetry) utilizza

un'apparecchiatura analoga ad un normale perimetro computerizzato, ma presenta uno sfondo giallo brillante e lo stimolo di colore blu (7). Tali caratteristiche sembrano assicurare una sensibilità e specificità superiori rispetto alla convenzionale perimetria statica in quanto la percezione dei colori dell'asse cromatico blu-giallo, mediata dai coni "s", è più precocemente compromessa in corso di glaucoma. Tale dato ben si correla alla constatazione che durante il corso dell'otticopatìa glaucomatosa il sistema magnicellulare (cellule M), che conta circa il 10% delle fibre totali, è più precocemente danneggiato rispetto al sistema parvicellulare (cellule P). Ciò consente di evidenziare difetti di sensibilità retinica utilizzando uno stimolo blu su giallo con alcuni anni (circa tre anni) di anticipo nei confronti di una stimolazione bianco su bianco (7).

La High Pass Resolution Perimetry utilizza stimoli con forma anulare, composti da tre bande concentriche, due esterne a luminanza più alta dello sfondo, quella interna con luminanza inferiore allo sfondo di modo che nel suo complesso la luminanza dello stimolo sia pari a quella dello sfondo. La capacità di percepire lo stimolo sembra legata all'integrità anatomico funzionale dei campi recettivi delle cellule ganglionari retiniche, precocemente compromessi durante l'affezione glaucomatosa. Il test è veloce e non particolarmente faticoso ed esprime i

risultati oltre che graficamente anche con il valore percentuale dei canali neurali funzionanti residui.

Elettrofisiologia del glaucoma.

Altre funzioni dell'apparato visivo possono essere studiate per evidenziare in fase precoce i danni indotti dal glaucoma. Studi istologici hanno mostrato una maggior suscettibilità delle cellule ganglionari grandi (cellule M) che risultano precocemente danneggiate. Dal momento che le varie funzioni visive sono mediate da vie differenti corrispondenti a differenti tipi di cellule ganglionari, si può cercare di testare tali vie in maniera selettiva.

Il Pattern ERG è la registrazione di un elettroretinogramma ottenuto mediante stimolazione con una scacchiera alternante. Rappresenta il metodo di risposta elettrofisiologica più interessante nella diagnosi precoce del glaucoma (8). Utilizzando stimoli adeguati per dimensioni degli scacchi e frequenza dell'alternanza si possono investigare selettivamente le risposte del sistema magni- o parvicellulare.

Infatti, esperimenti di fisiologia hanno evidenziato che le cellule ganglionari retiniche nonché altre strutture della retina interna possono generare il pattern elettroretinogramma (PERG) (9).

L'ampiezza del PERG è assai modesta e richiede accurato

rilevamento ed analisi. E' ormai ben documentato che il PERG è precocemente alterato in corso di glaucoma e la sua ampiezza è ben correlata all'esistenza ed estensione di difetti perimetrici. La sua sensibilità è molto alta (superiore al 90%), anche se la sua specificità non lo è altrettanto, impedendone quindi l'uso come test di screening. Tuttavia può essere un prezioso complemento in caso di diagnosi precoce, soprattutto qualora il campo visivo risulti normale.

Quigley e coll. ha constatato che difetti del campo visivo possono trovarsi quando vi è una perdita del 40%-50% delle fibre ottiche (10). Se ci fosse un test obiettivo per distinguere un minor grado di perdita delle fibre ottiche, questo sarebbe molto importante nella diagnosi del glaucoma. Quigley ha dimostrato con l'annerita fotografia del fondo oculare zone di perdita delle fibre nervose in molti pazienti che non avevano difetti del campo visivo. Nonostante ciò, questo metodo ha le sue limitazioni e fallisce nel 40% dei pazienti con leggeri difetti del campo visivo.

May e Arden erano tra i primi che hanno registrato il PERG in pazienti con glaucoma monolaterale (9). Hanno valutato entrambe le componenti del PERG P50 e N95 le quali erano significativamente ridotte rispetto all'occhio adelfo. Wanger e Person hanno studiato 11 pazienti

con glaucoma monolaterale e hanno osservato una riduzione nell'ampiezza sotto i valori normali in 10 degli 11 casi (9). Vi era una riduzione significativa tra la riduzione dell'ampiezza del PERG e la perdita del campo visivo. Altre recenti ricerche suggeriscono che il glaucoma danneggia tutta la retina del polo posteriore. Gli scotomi si sviluppano attorno ad un anello lasciando per ultima la fovea. La fovea è l'unica regione della retina a dare alte frequenze spaziali. Così, Hess e Plant dimostrarono che un deficit massimale nel centro del campo visivo può portare ad un deficit massimale della sensibilità al contrasto in alte frequenze spaziali (9). Quindi un deficit parafoveale ha effetto sulle medie frequenze spaziali e un difetto periferico che risparmia la fovea provoca una perdita di bassa frequenza. Lo scotoma anulare del glaucoma suggerisce che il PERG, il quale copre una grande area del polo posteriore, potrebbe essere il test più sensibile per il danno glaucomatoso. Altro motivo che sostengono molti autori è che il PERG è probabilmente evocato dalle fibre retiniche maggiori le quali sono le più danneggiate nel glaucoma. Queste fibre sono connesse alle cellule ganglionari extrafoveali.

Arden suggerisce che: (8)

- un PERG normale rende improbabile l'esistenza di un difetto

perimetrico, che è praticamente impossibile in presenza di due PERG normali in tempi successivi.

- Qualora si ottengano risultati anormali in due successivi esami PERG anche in assenza di deficit perimetrici è altamente probabile l'esistenza di un danno glaucomatoso in fase infraclinica e che si renderà manifesto in futuro.

- In un paziente sospetto glaucomatoso che mostri due successivi PERG normali è altamente improbabile che si manifesterà un difetto perimetrico almeno nei successivi 18 mesi.

Il PERG quindi può essere utile nel follow up dei pazienti con ipertono oculare, senza difetti del campo visivo. Se il PERG è normale, oppure meglio non è cambiato, il bisogno di ripetere la perimetria si riduce. Anche nel caso dei pazienti glaucomatosi, il PERG rimane un ausilio importante per seguire in modo migliore questo tipo di pazienti soprattutto quando il campo visivo non può essere valutato.

Anche i Potenziali Visivi Evocati da pattern possono essere utili in caso di glaucoma, si osserva infatti soprattutto un ritardo delle onde ed una loro riduzione di ampiezza. Tali alterazioni sono aspecifiche anche se discretamente sensibili (>85%) e pur avendo valore diagnostico inferiore rispetto alla perimetria automatizzata o alla perimetria blu su

giallo possono risultare un prezioso ausilio diagnostico in caso di pazienti anziani poco collaboranti e che risultano poco attendibili alla perimetria.

MATERIALE E METODO

Dal Gennaio 1998 fino a Dicembre 1998, presso la clinica oculistica dell'Università di Modena, sono stati esaminati 100 occhi (50 pazienti). Al fine di valutare la correlazione tra il pattern elettroretinogramma e il campo visivo in soglia nel glaucoma abbiamo seguito il seguente protocollo:

- anamnesi
- Acuità visiva
- esame obiettivo oftalmologico alla lampada a fessura
- tonometria con curva tonometrica durante una giornata intera.
- gonioscopia
- esame del fondo con fotografia aneritra del polo posteriore
- Esame del campo visivo in soglia (C 30/2) con calcolo.

dell'indice di efficienza

- Esame del pattern elettroretinogramma (PERG)

Vennero inclusi nel lavoro pazienti che eseguivano controlli

regolari presso i poliambulatori della nostra clinica e che avevano ipertono oculare o glaucoma primario ad angolo aperto in terapia. Vennero esclusi dal lavoro pazienti con glaucoma ad angolo chiuso, pazienti che facevano uso di miotici e quelli sottoposti a chirurgia per glaucoma. Altro criterio di esclusione era la presenza di malattie che riguardavano la macula come degenerazioni e distrofie maculari, sindromi dell'interfaccia, distacchi con interessamento centrali per non avere alterazioni dell'esame del PERG. Abbiamo escluso anche i pazienti con cataratta avanzata.

Dopo un periodo di wash out di 15 giorni senza terapia farmacologica i pazienti venivano ex novo valutati e seguiti secondo il protocollo. La curva tonometrica veniva eseguita durante la prima visita e in particolare negli orari 8.00, 13.00, 18.00, 21.00. La gonioscopia confermava l'angolo aperto. Durante l'oftalmoscopia si prestava attenzione all'esame della papilla con segnalazione del C/D ratio, dopodichè si eseguiva una fotografia aneritra del polo posteriore con ingrandimento della papilla ottica per poter studiare meglio i dettagli e poter osservare nel tempo possibili cambiamenti. I pazienti venivano seguiti ogni tre mesi, rispettando il protocollo di lavoro. Complessivamente ogni paziente è stato visitato 3 o 4 volte e questa differenza dipendeva dal fatto che alcuni dei pazienti erano stati reclutati qualche mese dopo l'inizio del lavoro.

L'esame del campo visivo

L'esame del campo visivo veniva eseguito tramite il perimetro automatico Humphrey 750 Zeiss (programma 30/2) con attribuzione di un punteggio funzionale complessivo chiamato INDICE DI EFFICIENZA (11). Questo metodo consentiva una ulteriore quantificazione del difetto glaucomatoso e conseguentemente una comparazione ancora più precisa con i dati elettrofisiologici.

Prima di passare ai parametri usati per l'esecuzione del PERG, si considera opportuno spiegare come si calcola l'indice di efficienza. I principi su cui si basa la valutazione del campo visivo funzionale sono stati delineati da Esterman e sono i seguenti (11,12):

A) la parte centrale del campo visivo ha maggior valore per le attività umane rispetto alla periferia;

B) l'emicampo inferiore è più utile dell'emicampo superiore;

C) il meridiano orizzontale è più importante degli altri meridiani:

D) l'area centrale del campo visivo fino a 5° di eccentricità non è considerata come parte valutabile del campo visivo in quanto pertinente alla sfera della acutezza visiva.

L'American Medical Association (AMA) nel 1984 ha adottato il punteggio di Esterman come nuovo standard per la quantificazione del

danno perimetrico. Esterman attribuisce un valore ipotetico di 100 al campo visivo di ciascun occhio con l'esclusione di una zona di 5° di raggio a partire dal punto di fissazione e stabilisce dei valori per ciascun quadrante, emicampo o zona anulare concentrica a partire da un raggio di 5° dal punto di fissazione.

Sulla base di questi riferimenti topografici sono state elaborate le griglie di Esterman, utilizzate in campo medico legale per l'attribuzione di un punteggio funzionale ai deficit irregolari del campo visivo. La griglia di Esterman viene sovrapposta ai tracciati perimetrici eseguiti con stimolo sopraliminare (mira III/4). L'inconveniente di tale metodologia è quello di riferirsi a campi visivi ottenuti con stimolo massimale e di non poter essere applicata agli stampati della perimetria automatica. Per risolvere questo problema viene proposto il calcolo dell'indice di efficienza per la quantificazione percentuale dei deficit del campo visivo a partire dai risultati di un qualsiasi esame perimetrico automatico in soglia.

Elaborazione dei valori relativi alle diverse zone del campo visivo

Il campo visivo, quindi, è stato diviso in 7 zone anulari concentriche e a ciascuna di esse è stato attribuito il corrispondente valore percentuale sulla base dei valori del campo visivo in funzione della eccentricità.

Prendendo come riferimento i valori percentuali stabiliti per ciascun quadrante (Q) e zona anulare concentrica (A) del campo visivo, è possibile stabilire i valori percentuali corrispondenti ad ogni segmento anulare (AI) inscritto in ciascun quadrante del campo visivo applicando la seguente formula:

$$(A \times Q) : 100 = AI$$

A: valore percentuale area anulare prescelta

Q: valore percentuale quadrante prescelto

AI: valore percentuale del segmento anulare inscritto nel quadrante prescelto

E' stato tenuto conto del fatto che i programmi in soglia dei perimetri computerizzati solitamente estendono l'esplorazione del campo visivo periferico non oltre le 60° centrali. Perciò i valori attribuiti alle aree con eccentricità superiore ai 60° sono stati ridistribuiti in modo proporzionale tra i valori relativi alle fasce di eccentricità comprese tra i 30° e 60°.

Attribuzione di un valore topografico a ciascun punto della griglia.

Il metodo originario viene applicato sui i programmi in soglia C/30-2 e P 30/60-2 dell'Humphrey 750 Zeiss. Nel presente studio è stato calcolato l'indice di efficienza che riguardava solo il programma C/30-2.

Si individuano quindi, i punti della griglia che cadono in ciascuna delle aree anulari concentriche precedentemente descritte considerando tutti i punti iscritti nella medesima area anulare come posti alla stessa distanza al punto di fissazione.

Per ogni quadrante quindi si dividono i valori percentuali di ogni segmento anulare iscritto (AI) per il numero di punti in esso contenuti (p), attribuendo così a ciascun punto della griglia un valore topografico diverso a seconda del quadrante in cui è situato e della sua eccentricità (T).

$$AI : p = T$$

AI: valore percentuale del segmento anulare

P: numero di punti contenuti nel segmento anulare

T: valore topografico percentuale di ciascun punto della griglia contenuto nel segmento anulare considerato.

Nel rispetto dei principi fondamentali su cui si basa la valutazione del campo visivo funzionale, non si è tenuto conto della porzione di campo che si estende fino a 5° di eccentricità dal punto di fissazione e pertanto, utilizzando la griglia del programma C/30-2, sono stati esclusi dal calcolo i 4 punti che cadono in tale area. Vengono esclusi i punti della griglia situati entro la macchia cieca ed il punteggio topografico corrispondente viene uniformemente distribuito tra gli altri

punti contenuti nel medesimo segmento anulare. Quindi ciascun segmento anulare tra i 10° e 20° di eccentricità nel quadrante temporale superiore ed inferiore contiene 4 punti da valutare invece di 5.

I programmi C/30-2 e P 30/60-2 presi singolarmente presenteranno ciascuno un punteggio pieno pari al 50% dell'intero campo visivo.

Il calcolo di un fattore soglia per ciascun punto della griglia.

Attraverso l'output del perimetro si può calcolare un "fattore soglia" (rapporto tra soglia riscontrata e soglia media di riferimento) per ciascun punto testato nel modo seguente:

$$C = S / M$$

C: fattore soglia del punto testato

S: soglia effettivamente riscontrata nel punto testato

M: soglia media di riferimento del punto testato

Nel programma C/30-2 la soglia media normale di riferimento di ciascun punto testato viene ottenuta direttamente dall'output del perimetro computerizzato sommando la soglia riscontrata con valore corrispondente della profondità del difetto (defect depth), cioè:

$$M = S + D$$

M: soglia media di riferimento del punto testato

S: soglia effettivamente riscontrata nel punto testato

D: profondità del difetto del punto testato.

Il calcolo del valore topografico soppesato sulla soglia retinica.

Si calcola per ciascun punto della griglia il prodotto del valore topografico (T) ed il fattore soglia (C) ad essi corrispondenti per ricavarne il valore topografico soppesato sulla soglia retinica.

$$V = [S / (S + D)] \times T \text{ oppure } C \times T$$

V: valore topografico soppesato

T: valore topografico del punto considerato

S: valore soglia

D: valore assoluto della profondità del difetto

La somma dei valori soppesati di tutti i punti testati (n) rappresenta il punteggio percentuale residuo del campo visivo:

$$V1 + V2 + \dots + Vn = \text{punteggio percentuale residuo del CV.}$$

Il punteggio percentuale residuo del campo visivo diviso 50 rappresenta l'INDICE DI EFFICIENZA DEL CAMPO VISIVO. Al fine di rendere più veloci le operazioni di calcolo è stato programmato un comune foglio elettronico in EXCEL in modo che, immessi i valori delle soglie retiniche riscontrate in ciascun punto della griglia e valori assoluti delle omologhe "defect depth", l'indice di efficienza sia calcolato

automaticamente.

L'esame del PERG

L'esame del PERG veniva eseguito mediante lo strumento di elettrofisiologia EREV 80 della Lace Elettronica. Lo stimolo adottato nella registrazione del PERG era la scacchiera con presentazione di tipo alternante (reversal). Per ottenere una buona risposta e per ridurre al minimo il rumore abbiamo usato un elevato numero di mediazioni (events) e in particolare 100 risposte. Le dimensioni del pattern erano 4 mm mentre il contrasto era 100%. La frequenza di stimolazione era di tipo reversal e arrivava ad 1 Hz. Il gain amplificatore usato era di 100 K, il filtro HP di 1 Hz mentre il filtro LP di 30 Hz. Il paziente durante l'esecuzione del test non era in midriasi e non si precedeva adattamento mentre portava gli occhiali di correzione per aver lo stimolo focalizzato sulla retina.

Gli elettrodi esploranti usati erano elettrodi adesivi posizionati sulla palpebra inferiore di entrambi gli occhi; l'elettrodo di riferimento era posizionato sulla fronte. In seguito alla standardizzazione dello strumento, il valore normale dell'ampiezza differenziale tra l'onda P1 (sui 50 msec circa) e l'onda N2 di un tracciato PERG è stato considerato pari a 2,5 microvolt con deviazione standard di 25%.

Pazienti

Come diagnosi di glaucoma accertato abbiamo considerato i pazienti che avevano tono superiore ai 20 mmHg, con alterazioni della papilla ottica ed escavazione con C/D maggiore di 0,5, e difetti patognomonicici del campo visivo come salti nasali, scotomi arciformi di Bjerrum e situazioni più gravi come scotomi che occupavano uno o più quadranti. Invece tutti i pazienti che non avevano difetti del campo visivo e tono non superiore ai 30 mmHg venivano considerati come ipertoni oculari. In base a quanto detto prima, dei 100 occhi esaminati abbiamo diagnosticato 50 ipertoni oculari, 26 occhi con glaucoma primario ad angolo aperto, 6 con glaucoma a pressione normale, 4 con glaucoma pseudoesfoliativo, 4 con ipertono secondario da ipertiroidismo e 4 con glaucoma a dispersione pigmentaria mentre 6 degli occhi dei pazienti che abbiamo esaminato erano normali. I pazienti avevano un'età media di 57,16 anni (tra 29 e 72 anni).

Alla fine, sono state considerate le medie delle latenze e della ampiezze dei PERG nonché le medie degli indici di efficienza dei campi visivi ottenuti durante tutte le visite dei pazienti. Abbiamo eseguito analisi statistica rispettivamente dei dati elettrofisiologici e dei dati perimetrici dei tre gruppi di campioni esaminati (normali, ipertoni e glaucomatosi)

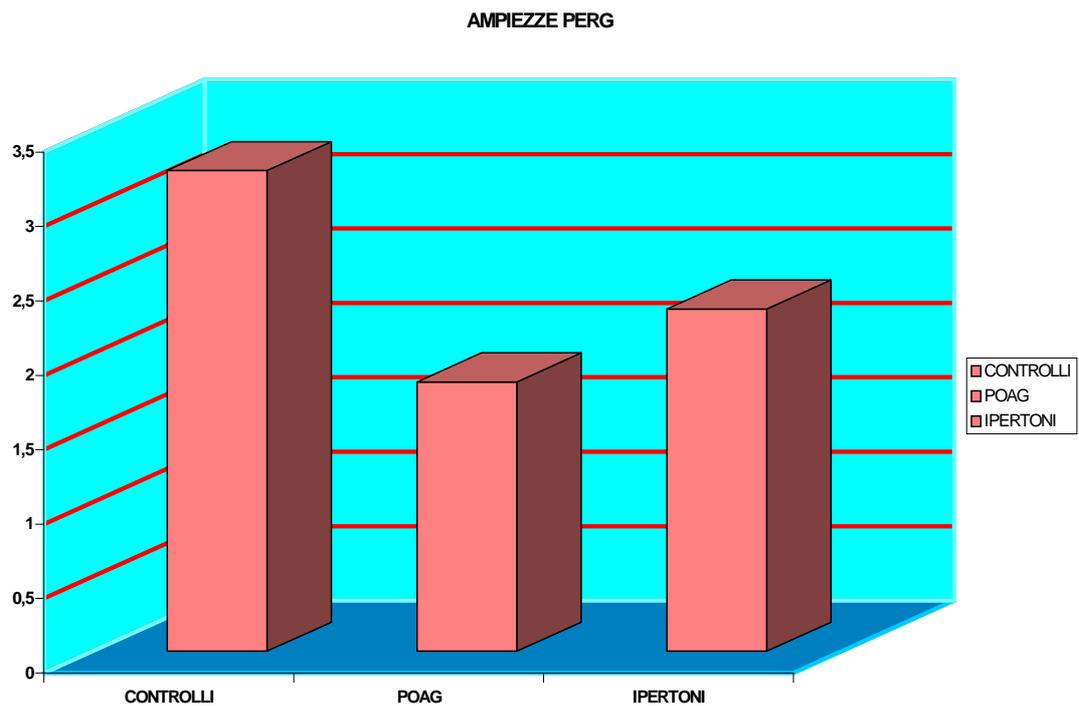
con il test T di student. Alla fine abbiamo eseguito l'analisi statistica fra i dati elettrofisiologici (ampiezza differenziale PERG) e quelli perimetrici (indice di efficienza).

RISULTATI

Abbiamo confrontato le ampiezze differenziali dei tracciati PERG tra il gruppo di controllo e rispettivamente tra il gruppo dei pazienti glaucomatosi e il gruppo dei pazienti con ipertono oculare. Le medie dei valori (GRAF.1) delle ampiezze differenziali sono più ridotte nel gruppo dei pazienti glaucomatosi (1,81 microvolt), rispetto a quelli del gruppo dei pazienti con ipertono (2,3 microvolt); 20 dei 50 occhi con ipertono oculare avevano tracciati PERG nella norma. Nei soggetti normali la media delle ampiezze differenziali è pari a 3,23 microvolt. Nel gruppo dei soggetti glaucomatosi si è evidenziata una riduzione dell' ampiezza differenziale del PERG statisticamente significativa rispetto a quella del gruppo di controllo ($p=0,00000013$). Nel gruppo dei soggetti con ipertono oculare si è evidenziata allo stesso modo una riduzione dell' ampiezza differenziale del PERG statisticamente significativa rispetto a quella del gruppo di controllo ($p=0,000031$). Inoltre, è stato fatto il confronto tra le ampiezze

differenziali del gruppo dei soggetti glaucomatosi e quello dei gruppi con i soggetti con ipertono; non si è evidenziata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($p=0,054$).

Abbiamo anche confrontato gli indici di efficienza dei campi visivi tra il gruppo di controllo e rispettivamente tra il gruppo dei pazienti



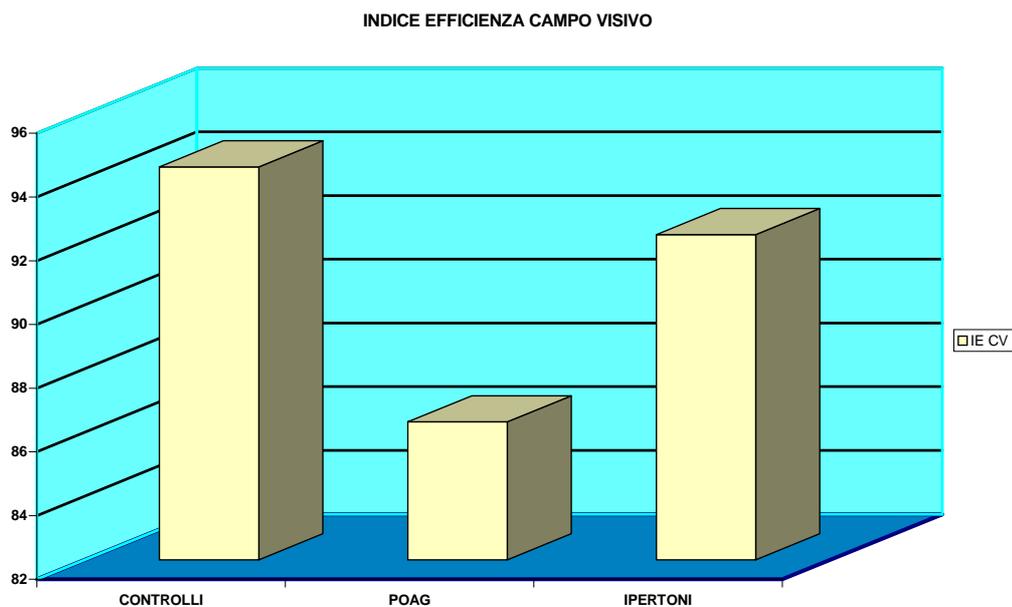
GRAF. 1: Vengono rappresentate le medie delle ampiezze dei tracciati PERG dei tre gruppi di pazienti. Si evidenzia una riduzione

statisticamente significativa delle medie delle ampiezze dei tracciati PERG sia nel gruppo dei pazienti glaucomatosi (POAG) che nel gruppo dei glaucomatosi pazienti con ipertono rispetto al gruppo di controllo.

glaucomatosi e il gruppo dei pazienti con ipertono oculare. Sono state calcolate le medie degli indici di efficienza per tre gruppi. Nel gruppo di controllo la media dell'IE era pari a 94,33; nel gruppo dei pazienti con ipertono oculare era pari a 92,21 e nel gruppo dei pazienti glaucomatosi era pari a 86,33 (GRAF.2). Nel gruppo dei soggetti glaucomatosi si è evidenziata una riduzione dell'indice di efficienza statisticamente significativa rispetto a quella del gruppo di controllo ($p=0,00027$). Invece, nel gruppo dei soggetti con ipertono oculare non si è evidenziata una differenza statisticamente significativa rispetto a quella del gruppo di controllo ($p=0,136$). Inoltre, è stato fatto il confronto tra gli indici di efficienza del gruppo dei soggetti glaucomatosi e quello dei gruppi con i soggetti con ipertono; si è riscontrata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($p=0,007$).

Per quanto riguarda la correlazione tra le ampiezze differenziali dei PERG e gli indici di efficienza dei campi visivi, si è dimostrato che vi è

una correlazione diretta nei gruppi esaminati. In particolare abbiamo trovato un indice di correlazione molto elevato tra il PERG e il campo visivo nel gruppo di controllo e pari a 0,9 ($r= 0,9$), mentre l'indice di correlazione tra



GRAF.2: Vengono rappresentate le medie degli indici di efficienza (IE) dei campi visivi computerizzati C/30-2 dei tre gruppi di pazienti. Si nota una differenza statisticamente significativa dell'IE del gruppo dei pazienti glaucomatosi (POAG) rispetto all'IE del gruppo di controllo e del

gruppo dei pazienti con ipertono. La media degli IE dei pazienti glaucomatosi non è molto bassa rispetto agli altri due gruppi perché la maggioranza dei pazienti glaucomatosi presi in esame aveva difetti perimetrici iniziali.

il PERG e il campo visivo sia nel gruppo degli ipertoni che nel gruppo dei glaucomatosi era pari a 0,6 ($r=0,6$).

CONCLUSIONE

In base ai risultati, si è notato che l'esame del PERG può essere alterato precocemente nei soggetti con ipertono oculare anche quando il campo visivo risulta normale. Le ampiezze differenziali, infatti, risultano ridotte in modo statisticamente significativo, sia nei pazienti con ipertono oculare (che non hanno difetti del campo visivo) sia nei pazienti affetti da glaucoma. Questa riduzione del PERG sia nel gruppo dei pazienti con ipertono oculare sia nel gruppo dei pazienti con glaucoma è risultata statisticamente significativa rispetto al gruppo di controllo, mentre non si è trovata una significatività statistica tra il gruppo dei pazienti con ipertono e il gruppo dei pazienti glaucomatosi.

A conferma di quanto detto, molti autori sostengono che il PERG sia alterato precocemente in corso di glaucoma. Arden (8,9) è stato uno dei primi a studiare il PERG in soggetti con ipertono oculare; egli afferma che un PERG normale rende improbabile l'esistenza di un difetto perimetrico e praticamente impossibile in presenza di due PERG normali in tempi successivi.

Colotto e coll. (13) hanno studiato il PERG e la topografia del nervo ottico nei pazienti con ipertono oculare, senza difetti perimetrici, e hanno mostrato una correlazione significativa tra l'ampiezza differenziale del PERG e i parametri morfometrici del disco ottico considerati a rischio per soggetti con glaucoma precoce. Gli stessi autori (14), in uno studio con pazienti con ipertono oculare indotto da suzione sclerale, hanno evidenziato una temporanea riduzione dell'ampiezza differenziale dei tracciati del PERG durante l'ipertono indotto.

Nel nostro studio, dei 50 occhi con ipertono oculare esaminati, 20 occhi avevano mantenuto un'ampiezza differenziale del tracciato PERG nella norma nei controlli trimestrali eseguiti nell'arco di un anno. In riferimento agli studi di Arden è improbabile che questi pazienti abbiano difetti perimetrici.

Per quando riguarda l'esame perimetrico in soglia, si è evidenziato

che l'indice di efficienza è direttamente proporzionale all'entità del deficit perimetrico. La differenza statisticamente significativa tra il gruppo dei glaucomatosi e il gruppo di controllo e degli ipertoni viene spiegata dal fatto che gli indici di efficienza sono nettamente più bassi nei soggetti glaucomatosi (più aumenta il difetto perimetrico più si riduce l'indice di efficienza) mentre sono alti sia nei soggetti con ipertono che nei soggetti normali dal momento che non esistono difetti perimetrici .

Alla fine è stata dimostrata una correlazione diretta tra la media delle ampiezze dei tracciati del PERG e la media degli indici di efficienza del campo visivo nei tre gruppi esaminati. Sia l'ampiezza differenziale del PERG che l'indice di efficienza si riducono con l'avanzare della malattia glaucomatosa. La correlazione nella nostra casistica per il gruppo dei pazienti glaucomatosi possiamo considerarla moderata ($r=0,6$) e questo viene spiegato dal fatto che la maggior parte dei pazienti glaucomatosi avevano difetti perimetrici iniziali. Anche per il gruppo dei pazienti con ipertono oculare la correlazione è moderata ($r=0,6$) perché i difetti perimetrici erano assenti e le ampiezze differenziali del PERG erano meno ridotte rispetto ai pazienti glaucomatosi. In 30 dei 50 pazienti con ipertono oculare il PERG risultava patologico. Questa alterazione dei tracciati del PERG può far presumere una sofferenza delle fibre ganglionari che non si

traduce in difetto perimetrico. Questa affermazione, è stata documentata anche da Bach e coll. (15) in uno studio sulla correlazione del PERG e del campo visivo in pazienti affetti da glaucoma precoce. Gli autori hanno sostenuto che il PERG può rivelare un difetto precoce della funzione delle cellule ganglionari che non viene evidenziato con la perimetria convenzionale.

Concludendo, con il presente studio si è dimostrato che esiste una correlazione tra l'elettroretinogramma pattern e il campo visivo nei pazienti affetti da glaucoma. Usando l'indice di efficienza perimetrico, abbiamo attribuito al campo visivo un parametro perimetrico di facile valutazione funzionale e di comparazione con l'ampiezza differenziale del tracciato PERG eseguito per ogni paziente. Si può affermare che il PERG è un test psicofisico utile sia per una migliore valutazione funzionale del danno glaucomatoso precoce in associazione alla perimetria sia per una valutazione funzionale del danno glaucomatoso in presenza di scarsa collaborazione del paziente.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Van Buskirk EM, Cioffi GA: Glaucomatous optic neuropathy. Am J Ophthalmol 1992, 107:186-188.
- 2) Hitchings RA: Glaucoma: A modern view. Eye 1992, 6:336.
- 3) Greve EL: Glaucoma: Mechanical or vascular pathogenesis? Int Ophthalmol 1992,16:63.
- 4) Sossi N, Anderson DR: Blockage of axonal transport in optic nerve induced by elevation of intraocular pressure: effect of arterial hypotension induced by angiotensin I. arch Ophthalmol 1983, 101:94-97.
- 5) Bruce J: Bloodflow in pathogenesis of glaucoma. Curr Opin Ophthalmol 1993, 4;II:65-72.
- 6) Walsh TJ: Visual Fields: examination and interpretation. Ophthalmology monographs, AAO . 1990.
- 7) Johnson CA: Modern developments in clinical perimetry. Curr Opin Ophthalmol 1993, 4;II:7-13.
- 8) Arden GB: Comparison of new psychophysics and perimetry with electrophysiological techniques in the diagnosis of glaucoma. Curr Opin Ophthalmol 1993, 4;II:14-21.
- 9) Berninger TA, Arden GB: The pattern elettroretinogram. Eye 1988, 2;

257-283.

10) Quigley HA, Sanchez RM, Dunkelberger GR, L'Hernault, Baginski TA: Chronic glaucoma selectively damages large optic nerve fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1987, 28: 913-920.

11) Delvecchio GC, Brombin A, Tsioumas NG, Bussolari L, Guerra R. New method for quantifying visual field defects in glaucomatous patients. *Gr Annals Ophthalmol* 1997.

12) Delvecchio GC, Brombin A, Cavallini GM, Bussolari L. Metodo di calcolo per l'assegnazione di un punteggio al campo visivo computerizzato in soglia. *Minerva Oftalmol* 1997;39:000-000.

13) Colotto A, Salgarello T, Falsini B, Buzzonetti L, Cesari L, Errico D, Scullica L: Pattern electroretinogram and optic nerve topography in ocular hypertension. *Acta Ophthalmol Scand.* 1998; (227):27-9.

14) Colotto A, Salgarello T, Falsini B, Buzzonetti L, Cermola S, Porrello G: Transiently raised intraocular pressure reveals pattern electroretinogram losses in ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996; 37(13):2663-70.

15) Bach M, Sulima F, Gerling J: Little correlation of the pattern electroretinogram (PERG) and visual field measures in early glaucoma. *Doc Ophthalmol.* 1997-98; 94(3): 252-63.

