

Rolul potențialelor evocate vizual în monitorizarea bolii glaucomatoase

Doctorand Anne Marie Firan

Coordonator științific: Prof. Dr. Liliana Voinea
UMF Carol Davila, București, 2021

INTRODUCERE

Deși poate părea ciudat, în Grecia antică termenul “glaukos” a fost utilizat inițial pentru a descrie culoarea deschisă (albastru deschis, verde sau gri) a unui iris de ochi normal. Totuși, culoarea cu tentă verzuie a câmpului pupilar, considerată de aceiași greci antici în perioada hipocratică ca fiind patologică, era definită tot prin termenul “glaukos” . De fapt, terminologia derivă din observația clinică a marelui Hipocrate, care descrie pupila cu tentă verzuie din ceea ce părea a fi un atac de glaucom cu componentă phacomorfică . Este de menționat că o lungă perioadă de timp, din antichitate și până în evul mediu timpuriu, termenul de glaucom a fost practic sinonim cu ceea ce astăzi numim “glaucom acut cu unghi închis” . Prima menționare a hipertoniiei oculare în glaucom se datorează lui Richard Bannister, care spune în anul 1622 că “ochiul devine mai solid și mai tare, decât ar trebui să fie în mod natural” . La începutul secolului al XIX lea, John Collins Warren trata glaucomul acut cu unghi închis prin extracția intracapsulară a cristalinului . În anul 1851 Hermann Helmholtz brevetează oftalmoscopul, iar inventarea acestui instrument permite pentru prima dată corelarea modificărilor discului optic cu patologia glaucomatoasă cronică. Un alt pas înainte pentru înțelegerea fiziopatologiei glaucomului l-a reprezentat inventarea primului tonometru ocular (pe principiul indentației corneene) în anul 1905, de către Hjalmar August Schiøtz. Primul medicament utilizat în terapia nonchirurgicală a fost Pilocarpina, intrată în uz în anul 1870. Pe la mijlocul secolului XX (1954) intră în folosință aplanotonometrul inventat de Hans Goldmann, dispozitiv care este considerat și astăzi că fiind de cea mai mare încredere în aprecierea presiunii intraoculare. Tot Goldmann este cel care dă prima definiție modernă a glaucomului “Glaucomul este o afecțiune în care presiunea intraoculară este prea mare în raport cu presiunea pe care o pot suporta structurile intraoculare fără a suferi daune”. Același Goldmann este părintele celebrei lentile de gonioscopie utilizată în gonioscopia indirectă. Ultimele 3 decenii au adus completări importante atât în rândul metodelor de diagnostic utile în glaucom cât și în acuratețea înțelegerii fiziopatologiei acestei patologii. Astfel, în centre specializate întâlnim astăzi pahimetria corneană, tomografia computerizată în coerentă optică (OCT) a retinei (și în special a ariei discale și prediscale), perimetria statică automatizată (computerizată), dispozitive pentru aprecierea histerezisului cornean (aparatul ORA= Ocular Response Analyzer) precum și dispozitive de apreciere electrofiziologică precum electroretinograful sau aparatura de măsurare a potențialelor evocate vizuale (PEV) monofocale și multifocale.

Actualmente definirea glaucomului ia tot mai mult în calcul apoptoza celulelor ganglionare retiniene , iar această apoptoză este accelerată de creșterea presiunii intraoculare, însă nu și declanșată de ea. Acest fapt este susținut mai ales de înțelegerea mai exactă a entității patologice numită “glaucom normotensiv”. Glaucomul normotensiv reprezintă o neuropatie optică cu caracter progresiv, dar care nu evidențiază valori crescute ale presiunii intraoculare . Cu alte cuvinte, presiunea intraoculară crescută doar accelerează apoptoza celulelor ganglionare retiniene, fiind factor major de risc al bolii glaucomatoase. Rezumând, se poate concluziona că boală glaucomatoasă reprezintă o neuropatie optică cu caracter progresiv, în care creșterea presiunii intraoculare este factor major de risc. În Europa, definiția actuala glaucomelor cronice cu unghi deschis stipulează că acestea sunt neuropatii optice cronice, progresive, având în comun modificări morfologice ale capului nervului optic și la nivelul stratului fibrelor nervoase retiniene, în absența altor afecțiuni oculare sau a anomaliilor congenital .

Obiectivul general al lucrării de față constă în a oferi soluții noi pentru identificarea mecanismelor ce stau la baza evoluției uneori fulminante a glaucomului la pacienti prin stabilirea unor mijloace suplimentare de investigații a bolii glaucomatoase.

Preocuparea de a obține beneficii rapide pentru pacienți, a devenit principalul meu obiectiv în cadrul doctoratului cu stabilirea unor metode paraclinice imagistice cu impact asupra elucidării factorilor de risc în progresia glaucomului.

PARTEA GENERALĂ

ANATOMIA ANALIZATORULUI VIZUAL SI FIZIOPATOLOGIA BOLII GLAUCOMATOASE

Conform informațiilor oferite de Societatea Romană de Glaucom, deși în România nu avem încă statistici care să ne indice gradul de afectare a populației pe grupe de vârstă, sex, condiții de mediu etc., se estimează că prevalența glaucomului ar fi în jur de 0,7%, iar 90% dintre cazuri ar fi reprezentate de glaucomul cu unghi deschis, adică din cele aproximativ 140.000 de cazuri, 126.000 ar fi de GPUD [1].

Depistarea tardivă, datorită lipsei simptomatologiei dar și lipsei de educație medicală sau complianței la tratamentul actual, prevalența mare a celor mai frecvenți factori de risc, diabetul zaharat și hipertensiunea arterială sau îmbătrânirea populației, implicațiile majore pe care le are asupra calității vieții, respectiv pierderea autonomiei, dar și costurile, nevoia de asistență socială, impun accelerarea cercetărilor pentru descoperirea atât a etiologiei cât și a unor tratamente care nu numai să încetinească progresia dar să și vindece [2].

Glaucomul este prin definiție o neuropatie optică multifactorială, bilaterală, dar nu simetrică întotdeauna, lent-progresivă, cronică ce se caracterizează prin pierderea celulelor ganglionare retiniene și a axonilor acestora [3] cu modificări caracteristice ale discului optic și ale câmpului vizual și care adesea, apar din cauza creșterii presiunii intraoculare[4]. Uneori însă leziunile nu se asociază cu o creștere a presiunii intraoculare[5].

Patofiziologia glaucomului se învâрте în jurul dinamicii umorii apoase. Este esențial de înțeles modul de producere și drenajul acesteia. De asemenea, anatomia unghiului camerei anterioare este importantă în înțelegerea glaucomului, modificările realizate la nivelul structurilor oculare și mai ales la nivelul nervului optic.

Anatomia unghiului camerular

Cele trei structuri importante sunt:

- Corpul ciliar

- Unghiul camerular

- Sistemul de circulare al umorii apoase[3].

Umoarea apoasă trece în camera anterioară prin pupilă[6]. Din cauza faptului că marginea pupilei se sprijină pe partea anterioară a cristalinului, se pot produce blocaje de drenaj la acest nivel. Datorită curenților de convecție dați de diferența de temperatură dintre irisul cald și corneea rece, se produce drenajul prin unghiul irido-cornean[7]. O mica parte din umoare drenează pe calea uveo-sclerală, dar majoritatea este colectată de sistemul venos episcleral via rețeaua trabeculară și canalul Schlemm. Curgerea se realizează printr-un gradient de presiune, astfel că orice creștere a presiunii venoase, va crește tensiunea intraoculară[8].

Prin gonioscopie, se vizualizează în unghiul irido-cornean o serie de benzi închise și deschise la culoare. Banda superioară, colorată, corespunde liniei Schwalbe, iar următoarea aparține rețelei trabeculare puțin implicată în filtrare, deschisă la culoare. Urmează o bandă pigmentată care semnalizează rețeaua trabeculară cu rată mare de filtrare și de fagocitoză a pigmentului, pintenul scleral necolorat și corpul ciliar, închis la culoare, inferior, continuat cu irisul [3, 9]. Imagistica OCT asociată gonioscopiei poate determina anatomia unghiului și a rețelei trabeculare cu o precizie de 6 micrometri[10].

Discul optic sau capul nervului optic reprezintă porțiunea din nervul optic care poate fi vizualizată la nivelul retinei, în urma examinării polului posterior. Are formă ovală, este dispus vertical și se află la 3-4 mm nazal față de fovee și are un diametru de aproximativ 1.76 mm orizontal și 1.92 mm vertical[11]. Central se observă o depresiune centrală, cupa discului optic. Capul nervului optic este locul prin care axonii celulelor ganglionare părăsesc ochiul, formând nervul optic, acesta din urmă conducând spre creier un număr de aproximativ 1-1.2 milioane de fibre nervoase aferente[12]. Discul optic este, de asemenea, punctul de intrare al principalelor vase de sânge care vascularizează retina[13]. Deoarece la acest nivel nu există celule cu conuri sau bastonașe, capul nervului optic corespunde petei oarbe în fiecare ochi. Discul optic normal este de culoare roz-portocalie. Un disc optic palid indică prezența unei patologii oculare[14].

Rim-ul neuroretinian este țesutul dintre marginea externă a cupei discului optic și marginea discului optic. Este de culoare roz-portocaliu iar ca dimensiune, rim-ul inferior este cel mai larg, urmat de cel superior, nazal și temporal. În glaucom, de obicei această regulă nu este respectată [15].

Axonii celulelor ganglionare se află la nivelul stratului fibrelor nervoase retiniene și se îndreaptă către discul optic, având un traiect arcuat[16]. Fovea nu conține stratul fibrelor nervoase, și nici celule ganglionare. Fibrele centrale ale celulelor ganglionare circulă în jurul pantei foveolare și se îndreaptă către discul optic [15].

Fibrele nervoase de la nivelul nervului optic ies din ochi printr-o deschizătură în sclera, ocupată de o structură numită lamina cribrosa[17]. Aceasta are o structură stratificată formată din fibre de colagen care se inseră în peretele canalului scleral. Fibrele nervoase de la nivelul nervului optic trec prin porii formați de aceste fascicule de colagen[15].

Fiziopatologia glaucomului

Hipertensiunea intraoculară reprezintă cel mai important factor de risc în glaucom, însă nu toate tipurile de glaucom prezintă tensiune intraoculară crescută[18].

Presiunea intraoculară (PIO) este determinată de echilibrul dintre rata de producție și rata eliminării umorii apoase. Astfel, creșterea producției sau scăderea eliminării umorii apoase se soldează cu creșterea PIO[18].

Valoarea normală a presiunii intraoculare variază între 11 și 21 mmHg. Înregistrarea unei valori de peste 21 mmHg este considerată hipertonie oculară[18].

Umoarea apoasă este un lichid transparent produs la nivelul proceselor ciliare prin secreție activă (în care este implicat sistemul enzimatic al Na^+/K^+ -ATP-azei) și pasivă (prin difuziune la nivelul fenestrațiilor peretelui capilar)[3, 19, 20].

Secreția este influențată de sistemul nervos simpatic, receptorii β -2 crescând secreția, în timp ce receptorii α -2 o scad [3, 19, 20].

Eliminarea umorii apoase este un proces continuu și se realizează pe două căi: calea trabeculară și calea uveosclerală[19-21].

1. Calea trabeculară: umoarea apoasă este excretată la nivelul camerei posterioare, trecând apoi prin orificiul pupilar în camera anterioară[21].

Umoarea apoasă este evacuată din ochi în principal la nivelul unghiului irido-corneean la nivelul căruia se află trabeculul (structură formată din fibre de colagen acoperite de endoteliu). De la acest nivel, umoarea apoasă ajunge în canalul Schlemm iar apoi, prin venele apoase care străbat sclera, ajunge în circulația venoasă episclerală[21, 22].

2. *Calea uveosclerală*: acesta cale este responsabilă de drenarea a 10% din umoarea apoasă. Din corpul ciliar, umoarea apoasă trece în spațiul supracoroidian urmând să fie drenată de circulația venoasă de la nivelul corpului ciliar, coroidei și sclerei[21, 23].

Fiziopatologia glaucomului cu unghi deschis

Glaucomul primar cu unghi deschis este o afecțiune cronică, lent progresivă, care determină apariția neuropatiei optice cu leziuni caracteristice ale nervului optic și afectarea câmpului vizual[24].

Mecanisme patogenice: glaucomul prezintă o patogenie multifactorială, asupra corpurilor celulelor ganglionare retiniene (CGR) și asupra axonilor acestora acționând factori multipli[24, 25].

Leziunile inițiale din atrofia optică se datorează PIO crescute și disfuncției vasculare circulatorii[26]. Astfel, la nivelul laminei cribrosa apar obstrucția fluxului axoplasmatic în axonii CGR, alterarea microcirculației nervului optic și modificări ale țesutului glial și conjunctiv[25]. Mecanismul acestor leziuni este reprezentat de apoptoza CGR[27].

Producția crescută de radicali liberi, precum oxidul nitric (NO), declanșează eliberarea glutamatului de la nivelul neuronilor afectați, care are efect toxic metabolic[28]. Continuarea expunerii la PIO crescută alături de efectele toxice ale glutamatului, reprezintă mecanisme de apariție a leziunilor secundare[24].

Apoptoza CGR survine atât în stadiile precoce cât și în stadiile tardive ale bolii. Se caracterizează prin distrugerea nucleului celular, cu ruperea membranei și fagocitarea celulei distruse de către celulele învecinate, fără apariția inflamației[27].

Ca urmare a pierderii axonilor CGR precum și a corpurilor CGR, apare excavația glaucomatoasă[27].

Creșterea PIO se datorează, cel mai frecvent, unei rezistențe crescute la nivelul rețelei trabeculare ce afectează drenarea umorii apoase. Cu cât gradul și durata creșterii PIO este mai mare, cu atât pierderea axonilor CGR crește [18, 29].

Un alt mecanism întâlnit în patogenia glaucomului cu unghi deschis este reprezentat de insuficiența vasculară. Ischemia afectează direct CGR și produce apoptoza acestora. Totodată, poate fi implicată și MMP-9 (matrix metaloproteinaza 9) eliberată de către leucocitele circulante ca răspuns la ischemie [24, 30].

În cadrul hipoxiei, celulele retiniene eliberează glutamat care determină apoptoza CGR ca urmare a efectului toxic[31, 32].

În ciuda efectului neuroprotector, NO produs în exces are efect neurotoxic direct pe CGR[29, 33]. Excesul NO este întâlnit în diferite afecțiuni neurologice, dar și în cadrul glaucomului[32, 34].

II.2.3. Fiziopatologia glaucomului cu unghi închis

Unghiul închis reprezintă contactul irido-trabecular ca urmare a apoziției sau a sinechiilor periferice anterioare [35].

Există mai multe mecanisme prin care se poate închide unghiul camerular. Sediul obstrucției fluxului umorii apoase poate fi la nivelul pupilei, irisului și corpului ciliar, cristalinelui sau posterior de acesta[36].[37]

Blocul pupilar și irisul în platou produc închiderea primară a unghiului, în timp ce obstrucția la nivelul sau posterior de cristalinelui determină închiderea secundară a unghiului[38].

Glaucomul cu unghi închis poate fi de mai multe forme (Figura 3), cea mai frecventă fiind datorată blocului pupilar[39].

Mecanisme patogenice implicate în glaucomul cu unghi închis se împart în:

- mecanisme care împing irisul dinspre posterior spre anterior: blocul pupilar, configurația de iris în platou, sindromul direcționării aberante a umorii apoase, cataractă, tumori sau leziuni ocupatoare de spațiu ale segmentului posterior, cristalinelui deplasat anterior sau sindromul efuziei uveale[37];
- mecanisme care tracionează anterior irisul spre rețeaua trabeculară: sinechii periferice anterioare post inflamatorii, sindromul iridocornean epitelial, fibrozarea structurilor unghiului sau aniridia [35, 39].

Glaucomul primar cu unghi închis se întâlnește în blocul pupilar sau în configurația de iris în platou [39].

Fluxul umorii apoase din camera posterioară, prin pupilă, în camera anterioară este afectat în cazul blocului pupilar. Astfel, umoarea apoasă se acumulează în spatele irisului și determină bombarea acestuia cu închiderea unghiului și creșterea PIO[35].

Irisul prezintă un mușchi dilatator și un sfincter. Când pupila este în semi midriază, componenta posterioară a mușchiului dilatator atinge o forță maximă care, dacă este mai mare decât forța componente anterioare, va determina împingerea irisului spre cristalin[35, 40].

Obstrucția la nivelul interfeței iris-cristalin determină acumularea umorii apoase în camera posterioară, cu apariția unui gradient presional între cele două camere[41]. Ca urmare, irisul este împins anterior iar rădăcina sa intră în contact cu rețeaua trabeculară, închizând unghiul[35, 42].

Dacă unghiul este închis complet, irisul va rămâne în semimidriază fixă până la deschiderea acestuia[35].

O cameră anterioară sau un segment anterior de mici dimensiuni precum și administrarea de miotice sau cititul în semiobscuritate pot genera bloc pupilar [39, 42].

Blocul pupilar poate să apară și în cazul unui cristalin voluminos și poziționat anterior, situație în care camera anterioară este îngustată și determină închiderea unghiului prin contactul irido-trabecular[39].

Acest scenariu se poate întâlni în cazul cataractei senile și poartă denumirea de glaucom facomorfic. Acest tip de glaucom este un exemplu de glaucom secundar cu unghi închis cu bloc pupilar[43]. McCaughey et al descriu și un glaucom pseudofakomorfic legat de implantarea lentilelor collamerice Visian la miopi reversat prin explant și repatentarea iridotomiei inițiale, mecanisme prezentate ulterior și de Grover, Ye, Chanbour și Frost [44-48].

Glaucomul secundar cu unghi închis fără bloc pupilar se produce prin apariția unei membrane sau benzi, a exudatului inflamator sau a hemoragiei la nivelul unghiului cameral, cu închiderea acestuia[14].

Un alt mecanism este reprezentat de deplasarea anterioară a diafragmei irido-cristaliniene, adesea însoțită de tumefierea și rotarea anterioară a corpului ciliar[39, 42].

Înțelegerea mecanismelor de producerea a glaucomului cu răsunet asupra funcției nervului optic ne permite stabilirea bazelor teoretice privind asocierea unor investigații paraclinice complementare (cum ar fi potențialele evocate vizual) în stabilirea diagnosticului și evaluarea progresiei prin alte metode decât cele stabilite de Societatea Europeană de Glaucom în „European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition” care nu vor mai fi menționate suplimentar[3].

POTENȚIALELE EVOCATE VIZUAL (PEV) -METODA DE EXAMINARE, INTERPRETARE, STANDARDE

Potențialele evocate vizuale (PEV) pot furniza informații importante de diagnostic privind integritatea funcțională a sistemului vizual.

Definiție :

PEV este răspunsul electric al cortexului vizual provocat de o stimulare vizuală, reprezentând activitatea electrică a cortexului vizual occipital în principal; dar pot fi de asemenea înregistrate răspunsuri vizuale evocate la nivelul cortexului parietal.

Potențialele evocate vizuale sunt semnale electrofiziologice extrase din semnalele electroencefalografice [49], respectiv activitatea în cortexul vizual, înregistrate de pe scalpul de deasupra[50]. Deoarece cortexul vizual este activat în principal de câmpul vizual central[51], depinde de integritatea funcțională a vederii centrale la toate nivelele. Traseul PEV este o succesiune de unde alternativ pozitive și negative, de amplitudine și latență variabilă (cu polaritate inversată față de ERG).

TEHNICA DE ÎNREGISTRARE

Electrozi sunt speciali pentru piele, realizați din clorura de argint-argint sinterizat, electrozi standard din clorură de argint sau argint sau tip ventuză de aur. Pielea trebuie pregătită în prealabil prin curățare și se utilizează un gel pentru a asigura o conexiune electrică bună și stabilă. Impedanțele de contact dintre electrod și piele ar trebui să fie sub 5 k Ω măsurate între 20 și 40 Hz. Pentru a reduce interferențele electrice, impedanțele contactului dintre electrod și piele nu trebuie să difere cu cel mult 1 k Ω între electrozi[52, 53]. Electrozii scalpului trebuie așezați în raport cu reperele osoase, proporțional cu dimensiunea capului, conform sistemului internațional 10/20. Măsurătorile liniei medii anterioare / posterioare se bazează pe distanța dintre nazion și inion peste vertex[54]. Pentru PEV standard, un electrod este plasat pe scalpul occipital care corespunde cortexului vizual la O (electrodul activ) și un alt electrod la F (electrodul de referință). Un alt electrod este fixat și conectat la sol. Pozițiile utilizate în mod obișnuit ale electrodului la sol includ fruntea și vertexul (C). Alte posibilități sunt lobul urechii (A1 sau A2), mastoida sau lobi urechii legați (Fig. 3A).[53].

Societatea internațională pentru electrofiziologia clinică a vederii (ISCEV) recomandă cel puțin trei electrozi activi; dintre aceștia există un electrod la Oz (electrod de linie mediană) în timp ce doi sunt așezați la O1 și O2 (electrozi laterali). Electrozii activi

(unul pe linie mediană și doi laterali) ar trebui să fie menționați la Fz. Pentru a crește sensibilitatea la asimetriile laterale există posibilitatea de a plasa electrozi suplimentari la PO7 și PO8. Acestea sunt menționate și la Fz [55]. Pozițiile electrozilor laterali sunt ilustrate în Fig. 1.

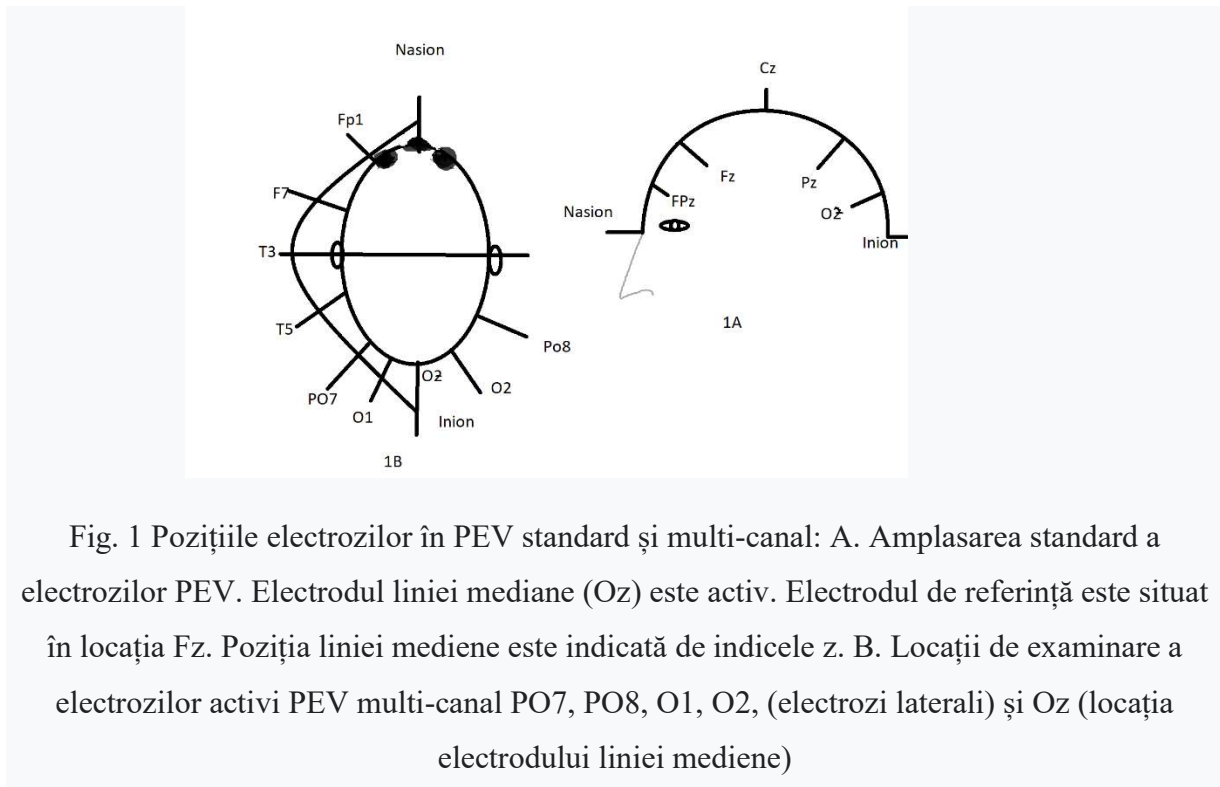


Fig. 1 Pozițiile electrozilor în PEV standard și multi-canal: A. Amplasarea standard a electrozilor PEV. Electroful liniei mediane (Oz) este activ. Electroful de referință este situat în locația Fz. Poziția liniei mediane este indicată de indicele z. B. Locații de examinare a electrozilor activi PEV multi-canal PO7, PO8, O1, O2, (electrozi laterali) și Oz (locația electrofului liniei mediane)

Stimulii sunt de tip:

- flash luminos electronic (lumina de durată scurtă) pe un câmp $\leq 20^\circ$ și intensitate ≥ 3 cd/m²; are dezavantajul controlului prost al suprafeței retiniene stimulate[56].
- pattern (stimul structurat) pe un ecran catodic, fie „tablă de șah”, fie rețea cu linii albe și negre; sunt stimuli mai fiziologici, întrucât cortexul occipital este foarte sensibil la contururi nete[57].

Se folosesc trei tipuri de stimulare[58]:

- o PEV tranzitor (prin inversarea tablei de șah/grilei); Modelul -reversal pattern PEV (PRPEV), în care stimulul este de tip „tablă de șah”, cu grile mari, 1 grad (interval acceptat de la 0,8 la 1,2 grade), și mici, 0,25 (0,2 până la 0,3 grade) este stimulul preferat pentru majoritatea scopurilor clinice. PEV cu pattern reversal este mai puțin variabil în formă de undă și temporizare decât PEV de alți stimuli[59].
- o PEV staționar (mire ce vibrează la frecvență înaltă)[60];

o PEV on/off - mire ce apar și dispar pe un fond gri. Modelul on/ off PEV, în care stimulul este de tip „tablă de șah” , cu grile mari, 1 grad (interval acceptat de la 0,8 la 1,2 grade), și mici, 0,25 (0,2 până la 0,3 grade) este mai eficace pentru detectarea simulării și în nistagmus[61].

Examinarea se face în ambianță diurnă, monocular, cu portul corecției optice, fără midriază (pupila naturală)[62].

Standardul ISCEV pentru PEV recomanda ca toți parametrii de stimulare sa fie calibrați local sau de către producător, și obișnuit se recomandă recalibrarea periodica[63].

INTERPRETAREA PEV

O formă de undă a fost identificată la indivizii normali, caracterizată prin 2 unde pozitive și 2 negative care alternează. Forma de undă PEV conține de obicei o undă negativă primară (N1), apoi o undă pozitivă P1, cunoscută și sub numele de P100 pentru locația sa obișnuită la 100 msec); urmează al doilea vârf negativ (N2) și al doilea vârf pozitiv (P2) [63](Fig. 2).

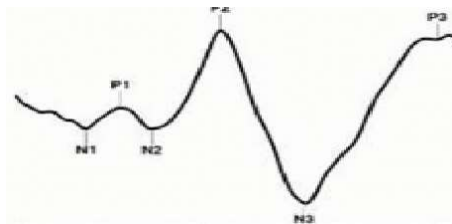


Fig. 2 Flash VEP: un vârf negativ inițial (N1) urmat de un vârf pozitiv; urmează al doilea vârf negativ (N2) și al doilea pozitiv (P2) și așa mai departe

Se măsoară amplitudinea debutului fiecărui vârf. Întârzierea la apariția unui vârf este denumită latență și reflectă un anumit nivel de leziune a căii vizuale (Fig. 3).

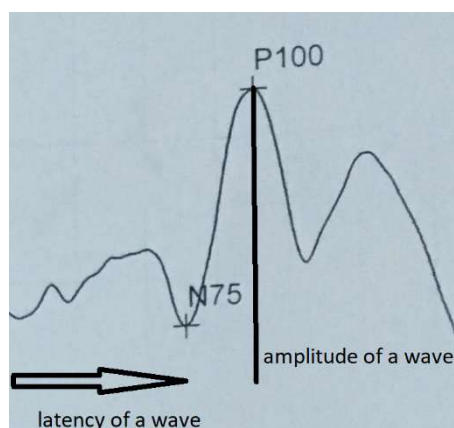


Fig. 3. Amplitudinea normală și latența unei unde în modelul PEV

PEV NORMAL

1. PEV flash(fig.8):

- ❖ obținut cu semnale luminoase de scurta durata(flashuri)
 - albe
 - roșii (mai specific ariei maculare)[64]
 - albastre (pentru vederea peri-centrală)[65]
- ❖ are componente:
 - precoce (N1, P1, N2) puțin studiată
 - constante (N2, P2, N3) - răspunsul principal
 - unde tardive[66]
- ❖ există fluctuații legate de observator, de vârsta pacientului, de binocularitate și de stimul[67].

2. PEV cu stimuli structurați (prin inversarea „tablei de șah”) - tehnică de referință, cu frecvență de stimulare:

- o joasă (testează căile parvocelulare[68])
- o ≥ 16 Hz (informează despre căile magnocelulare[69])

Semnalul este format din 3 unde principale: N75, P 100, N135. Cea mai stabilă este unda P100 (deflexiune pozitivă ce survine la 100 msec) ce corespunde activării ariilor 18 și 19 și stimulării ariei maculare mai ales [70](Fig 6). Macula are o proiecție corticală proporțional mult mai importantă decât periferia, posterior și superficial la nivelul scizurii, mai aproape de electrozii de înregistrare, în timp ce reprezentarea periferică merge profund în scizura calcarină: stimularea maculară este responsabilă de 65% din răspunsul evocat[71].

Cu stimuli colorați se obțin deflexiuni precoce (expresie a componentei ftopice[72]) și deflexiuni tardive (componenta scotopică[73, 74]). Se măsoară de obicei amplitudinea undelor P100 și N75 și timpul de culminație (latența) al undei P100; amplitudinile absolute ale undelor PEV nu sunt folosite în clinică datorită variabilității mari, în timp ce aspectul temporal (latențele) al PEV este mai stabil[65].

PEV PATOLOGIC

În practică se utilizează studiul analitic al morfologiei, amplitudinii și latențelor undelor (mai ales P100) și se calculează timpul retinocortical care este o corelație ERG-PEV și anume diferența de timp între apariția undei b și prima deflexiune a PEV = 50-80 msec (timpul în care influxul nervos parcurge căile optice)[75].

PEV este un răspuns non specific, punct final al procesului vizual, astfel încât el poate reflecta orice anomalie, de la retină la cortex. Este un lucru cert faptul că modificările PEV nu sunt direct corelate cu modificarea acuității vizuale centrale, atât în afecțiunile retinei cât și ale nervului optic[76].

PEV-flash poate fi modificat la adult în patru eventualități:

1. PEV neînregistrabil = probabilitate mare de atingere importantă a retinei și/sau căii optice cu cvasi cecitate[77];
2. PEV de amplitudine mică (<4 mV) sau latență >140 msec = probabilitatea unei alterări a căii vederii centrale/disfuncție maculară[78];
3. PEV normal = nu există o afectare majoră (ceea ce nu înseamnă că acuitatea este normală);
4. PEV hiperamplu (>30 mV) = problemă neurologică (sindrom cu convulsii, boală Creutzfeldt-Jakob)[79].

PEV cu stimuli tip pattern poate fi modificat în condițiile în care:

1. funcția vizuală este aprox. normală (AV, CV) - este vorba de sechele ale unor neuropatii (mai ales demielinizante)[80];
2. funcția vizuală este alterată:
 - a. în aceeași proporție = atingere a retinei, căii vizuale sau opacități ale mediilor[81];
 - b. mai puțin decât PEV = atingere a căii vizuale

POTENȚIALE EVOCATE VIZUALE ÎN DIAGNOSTICUL PRECOCE AL GLAUCOMULUI

Potențialele evocate vizuale sunt un examen de diagnostic vizual electrofiziologic semnificativ, care poate fi utilizat ca o măsură obiectivă adecvată a funcției nervului optic. Subiectul a fost foarte dezbătut și multe corelații între magnitudinea parametrilor de latență PEV și parametrii perimetriei statice Humphrey au sugerat că răspunsurile anormale ale cortexului la pacienții cu modificări glaucomatoase ar putea fi testate atât prin metode electrofiziologice, cât și prin metode fizice. Mai mult, leziunile glaucomatoase ale nervului optic observate prin reducerea stratului de celule ganglionare și a grosimii stratului de fibre nervoase retiniene (RNFL) cu ajutorul testelor SD-OCT, despre care se știe că preced

defectele câmpului vizual Humphrey, se corelează cu parametrii de latență PEV, consolidând astfel poziția testării PEV în progresia glaucomului. Studiile au arătat că PEV anormale se corelează cu un grad de afectare a nervului optic[82, 83]. Pentru a putea înregistra PEV-urile, semnalul EEG este mărit de stimulare repetitivă și modificările de lumină evocată sunt izolate de citirea bazală a EEG.

Pattern PEV și flash PEV

Cel mai utilizat stimul PEV este patternul de inversare full-field, deoarece ochii sunt evaluați separat; se concentrează, de asemenea, pe evaluarea segmentului anterior al căilor vizuale. Pentru pacienții necooperanți, cel mai utilizat este flash-PEV care evaluează continuitatea căilor vizuale; comparativ cu revers pattern, s-a observat variabilitatea latențelor sale[83]. Un studiu caz-control realizat de Jha și colab. [84] a măsurat PEV ca un potențial indicator al stării de sănătate a celulelor ganglionare ale retinei în GPUD. Au fost urmăriți douăzeci de ochi cu GPUD (grup de pacienți cu vârste cuprinse între 45 și 74 de ani, toți cărora li s-au administrat coliruri cu beta-blocante pentru controlul PIO). Un alt grup de 40 de indivizi între 38 și 72 de ani a format grupul de control, oferind un raport de 2:1 (grup de control:grup de studiu). Reversal-pattern PEV (PR-VEP) și flash PEV au fost evaluate prin tehnică monoculară, cu înregistrări luate de N75, P100 și N145. Au găsit o latență N145 semnificativ prelungită în grupul de pacienți comparativ cu grupul de control cu utilizarea PR-VEP ($P = 0,011$). Latența N75 și P100 au fost prelungite, dar nu semnificativ față de grupul de control. Amplitudinile PR-VEP au fost reduse semnificativ în grupul de pacienți, în timp ce flash-ul PEV a avut rezultatul opus, și anume amplitudini semnificativ mai mari pentru grupul de pacienți. Comparativ cu grupul de control, latențele flash PEV nu au fost prelungite semnificativ. Comparând cele 2 tehnici, flash PEV a înregistrat latențe semnificativ prelungite comparativ cu PR-VEP. Cu toate acestea, s-a constatat că PR-VEP obține amplitudini semnificativ mai mari în comparație cu flash PEV și, prin urmare, a fost considerat mai fiabil. Ei au ajuns la concluzia că deteriorarea variabilelor oftalmice cauzată de GPUD s-a reflectat într-o latență crescută și cu o diferență între valorile amplitudinii flash PEV versus PR-VEP.

Într-un alt studiu de tip caz-control realizat de Watts și colaboratorii[85], o scădere a amplitudinii P1 a fost corelată în perimetria Humphrey cu gradul de alterare a câmpului vizual. S-au folosit flash-uri PEV, care au permis analiza pacienților cu alterarea minimă a rezultatelor din cauza unor factori precum: mediu opac, refracție incorectă, anomalii pupilare sau prezentarea stimulului. Primul grup (grupul GPUD, vârstă medie 66 ani) cuprinzând 74 de pacienți (130 ochi în total) a fost comparat cu al doilea grup (grupul control, vârstă medie

66 ani) însumând 125 de pacienți (un total de 250 de ochi). Cea mai importantă descoperire a fost faptul că în cadrul primului grup amplitudinea P1 a fost semnificativ redusă comparativ cu grupul al doilea ($P=0.001$), dar diferența nu a fost semnificativă pentru măsurătorile amplitudinii P2. De asemenea, a existat o corelație negativă între scăderea P1 și raportul cupă disc în diametru vertical ($P=<0.005$), lucru care susține posibilitatea de a utiliza PEV în evaluarea cazurilor cu medii opace unde discul optic nu este vizibil, după cum pentru 53 de pacienți cu cataractă unilaterală din al doilea grup diferența între P1 și P2 nu a fost semnificativă, reflectând astfel valoarea flash-urilor PEV în mediile opace. Factorii de confuzie care au scăzut amplitudinea P100 includ: hipertensiunea, istoricul de accident vascular cerebral și boală cardiacă ischemică. Cei 28 de pacienți cu GPUD care prezentau semne de boală vasculară sistemică au avut o valoare medie a amplitudinii P1 semnificativ redusă (1.74 ± 0.83 uV), pe când ceilalți pacienți cu GPUD au avut P1 mediu 2.92 ± 1.21 uV ($P=0.005$). Acest lucru subliniază posibilitatea obținerii de rezultate fals pozitive (scăderea P1) la pacienții cu boală vasculară sistemică fără GPUD[86].

Un alt studiu de tip caz-control a analizat folosirea PR-VEP în evaluarea funcției nervului optic la pacienții cu GPUD la debut. Studiul a cuprins un grup control format din 120 de subiecți și un grup de 90 de pacienți cu GPUD și a concluzionat că în grupul de pacienți cu GPUD amplitudinile P100 și N70 au fost scăzute, iar latența P100 a fost crescută[87]. În plus, Ruchi și colaboratorii au descoperit că în perimetria Humphrey a existat o corelație negativă între valoarea MD a GPUD și latența P100, parametri care au mai fost studiați și corelați și de către Horn, Bergua, Jünemann și Korth [88].

Conform studiilor lui Towle și colaboratorilor lui [89], a existat o corelație semnificativă între creșterea latenței pattern-ului PEV și defectele de perimetrie Humphrey (locație și severitate) și aspectul funduspic al discului optic. Parisi și colaboratorii au raportat, de asemenea, că la ochii cu GPUD latența P100 a fost semnificativ crescută comparativ cu grupul control și a existat o corelație semnificativă cu modificările valorii MD [90].

Pentru înregistrarea PEV au fost folosiți și alți stimuli. A fost desfășurat un studiu transversal care a folosit PEV de durată scurtă, tranzitorii (SD-tVEP) pe un grup de 84 de pacienți cu vârstă medie de 68 de ani. Condițiile de testare includeau contrast ridicat și respectiv contrast scăzut și au analizat 133 de ochi cu tensiune intraoculară controlată în ziua examinării. Valorile SD-tVEP au fost analizate folosind software-ul Diopsy NOVA-LX și au

fost comparate cu parametrii perimetriei Humphrey pentru a identifica ochii cu risc crescut de pierdere progresivă de câmp vizual. Potrivit scorurilor de câmp vizual HFA 30-2, stadiul de boală a fost predeterminat că incipient, moderat, respectiv sever. În cadrul testării cu contrast ridicat, latența SD-tVEP a crescut în mod liniar odată cu creșterea severității bolii ($P=0.001$). Gradul de progresie a fost stabilit pe baza unor măsurători de câmp vizual seriate. Media a fost calculată pentru fiecare ochi în parte folosind 12 măsurători de câmp vizual sau chiar mai multe. Definiția progresiei rapide a fost pierderea de 0.7 dB/an. O treime dintre ochii testați au prezentat progresie rapidă, 73% dintre ei înregistrând anomalii de latență PEV. Pe de altă parte, în rândul ochilor mai stabili vizual, doar 47% au prezentat anomalii de latență PEV. Ochii care au avut anomalii de latență au înregistrat o progresie a bolii de -0.87 ± 0.3 dB/an, pe când cei cu latență normală au avut o rată de progresie mai mică, de -0.32 ± 0.4 dB/an. Rezultatele au arătat potențialul unui test prognostic de a măsura progresia bolii într-o singură consultație[91].

Un alt studiu condus de Greenstein și colaboratorii [92] care își propunea să identifice căile nervoase ce sunt afectate de glaucom a concluzionat că atât căile magnocelulare (M) cât și cele parvocelulare (P) sunt afectate. În plus, mai multe subgrupe de celule ganglionare de la nivelul retinei pot fi explorate pentru a detecta funcția de transmitere a cailor magnocelulare geniculate. "Sweep" PEV au fost obținute atât în contrastul de luminanță pozitiv, cât și în cel negativ prin modularea unei matrice de 32×32 cu verificări izolate (fiecare verificare subținând 7,5' unghi vizual) pe un fundal galben stabil. Grupurile de studiu au cuprins 14 subiecți în grupul control, 15 pacienți cu GPUD și 7 suspecți de glaucom, iar condițiile de stimul cromatic izo-luminant păreau să favorizeze calea P, în timp ce stimulii contrastului de luminanță au favorizat calea M. Pentru pacienții cu GPUD, răspunsurile PEV au fost semnificativ reduse în ambele căi. Cu toate acestea, grupul suspect de glaucom a avut răspunsuri PEV reduse în mod semnificativ doar pentru contrastul de luminanță pozitivă de 15 Hz, ceea ce ar putea însemna că la începutul GPUD calea cea mai afectată este subdiviziunea „on” a căii M [92].

Recent, tehnica PEV cu control izolat (icVEP) a fost folosită pentru a detecta neuropatia optică datorată glaucomului mai devreme și mai rapid [93]. „Pătrat izolat” se referă la o anumită celulă sau cale care poate fi evaluată. Acest studiu a cuprins pacienți în două grupuri: un grup GPUD cu 25 de pacienți și un grup de control cu 20 de pacienți sănătoși. Examinarea stratului de celule ganglionare (CGR) a fost efectuată de OCT. Rezultatele acestui studiu efectuat de Chen și colab. pe sistemul de diagnostic

electrofiziologic vizual Neucodia (MKWH AMD, Huzhou Medconova Medical Technology, Inc.) a sugerat că icVEP are o putere de diagnostic similară cu măsurătorile OCT ale GCC în detectarea precoce a glaucomului dacă comparația se realizează utilizând date cantitative [94]. De asemenea, atunci când s-a utilizat icVEP pentru GPUD timpuriu, această metodă a detectat anomalii ale funcției vizuale la aproximativ 60% din ochi cu specificitate q de până la 90% într-un studiu realizat de Fan și colab. Pentru Fan și colab., raportul semnal / zgomot (SNR) s-a corelat atât cu o scădere a grosimii RNFL, cât și cu severitatea pierderii câmpului vizual central[95].

PEV multifocale

PEV multifocale (mfVEP) s-a dovedit a fi o investigație eficientă în evaluarea modificărilor glaucomatoase precoce la pacienții cu modificări ale câmpului vizual nesigure sau neconfirmate. Graham, S.L. și colab. au urmărit 436 de cazuri consecutive (evaluare retrospectivă) sugerate a fi suspiciuni de glaucom. Acești pacienți au fost urmăriți în decurs de un an, iar modificările mfVEP au fost corelate cu stadiile de progresie a bolii și au avut o sensibilitate generală de 97,5% în detectarea glaucomului cu pierderea câmpului vizual subiectiv stabilit. Grupul cu suspecți cu risc scăzut a avut mfVEP normal în 92,2% dintre cazuri. Un subgrup a fost testat folosind doar evaluarea discului mascat și, în acest grup, mfVEP a avut o sensibilitate similară în detectarea anomaliilor cu măsurătorile de perimetrie Humphrey, dar cu o specificitate mai mare (89,2% față de 79,5%)[96].

Modificările timpilor și amplitudinilor implicite ale răspunsului N2 în zona centrală ar putea fi superioare în detectarea precoce a glaucomului, comparativ cu evaluarea perimetriei Humphrey într-un studiu realizat de Golemez și colab[97]. Într-un studiu pe 126 de ochi împărțiți în 4 grupuri: 30 de pacienți sănătoși, 28 de suspecți de glaucom, 48 de pacienți cu glaucom precoce și 20 de cazuri de glaucom avansat, cu investigații efectuate la fiecare 3 luni într-o perioadă de 6 luni, rezultatele au arătat că timpii implicați ai tuturor componentelor mfERG au fost întârziți semnificativ în glaucom. De asemenea, atât timpul implicit întârziat, cât și amplitudinea redusă a undei N2 în zona centrală sunt factori de prognostic eficienți în diagnosticul precoce al GPUD.[91, 97]

Din revizuirea literaturii, putem concluziona că PEV este un instrument electrofiziologic vizual valoros. Este util pentru pacienții cu GPUD pentru evaluarea defectelor nervului optic. Spre deosebire de evaluările câmpului vizual, PEV are avantajul crucial de a fi complet obiectiv, deoarece testele electrofiziologice reprezintă o examinare mai

imparțială a funcției căilor optice. Această obiectivitate se datorează faptului că factorii cognitivi (cum ar fi oboseala, stresul și alții) sau abilitățile motorii ale pacientului (în special pentru pacienții vârstnici) sunt absenți. După cum au arătat studiile citate, modificările PEV sunt semnificativ asociate cu modificările specifice ale nervului optic și ale câmpului vizual, care fac din metoda PEV un predictor puternic al GPUD timpuriu.

În plus, relația dintre parametrii PEV și valoarea MD a câmpului vizual susține concluzia că metodele fizice și metodele electrofiziologice pot fi utilizate în mod complementar. De asemenea, latențele PEV sunt semnificativ asociate cu valoarea MD, ceea ce implică posibilitatea ca întreruperea transferului retină-cortex vizual să determine gravitatea leziunilor glaucomatoase.

PARTEA SPECIALA

STUDIUL ROLULUI PEV ÎN EVIDENȚIEREA PROGRESIEI ȘI GHIDAREA TRATAMENTULUI LA PACIENTII GLAUCOMATOSI CU COMPLIANTA SCAZUTA

1.a Preambulul studiului

Examinarea în glaucom include anumite examinări obligatorii, cum ar fi aplanotonometria, examenul fundului de ochi și perimetria computerizată. În afara acestora există și alte tipuri de examinări care pot fi folosite suplimentar sau complementar. Bineînțeles, când alegem testele ce urmează a fi folosite ne ghidăm în primul rând în funcție de cât de informative pot fi aceste teste și secundar în funcție de cât de ușor pot fi realizate aceste teste în conjuncție cu pacientul respectiv. Pentru a determina cât de informativ este un test ne raportăm la puterea de predicție a testului, la sensibilitatea și specificitatea sa, precum și la relevanța sau variabilitatea acestuia. Alte informații se referă la costul testului și la timpul necesar pentru a-l realiza[98].

În plus față de acestea în majoritatea tipurilor de glaucom se insistă asupra evaluării experienței pacientului legată de investigație. Cu cât o investigație va fi mai simplă, mai rapidă, mai puțin invazivă și mai puțin obositoare, cu atât va fi mai bine suportată de pacient[98].

Cu cât o investigație va fi mai dificilă, mai obositoare și mai frustrantă pentru pacient, cu atât crește riscul ca această experiență să afecteze compliance-ul pacientului cu privire la controalele următoare. În plus față de acestea, cu cât o investigație durează mai mult și necesită mai multă concentrare din partea pacientului, cu atât crește riscul ca răspunsurile și cooperarea pacientului să fie mai reduse, afectând astfel rezultatele investigației și implicit datele pe care le are la îndemână examinatorul pentru a decide diagnosticul și conduita terapeutică necesară pacientului respectiv[98].

Există studii care au investigat percepția pe care o are pacientul asupra acestor investigații. Astfel, Gardiner et al au urmărit 7 teste pe care pacienții trebuiau să le așeze în ordine între 1 (cel mai confortabil) și 7 (cel mai puțin confortabil). Ei au arătat că pe primul loc se afla aplanotometria Goldman (loc median 2.5), urmată de HRT (loc median 3.3), perimetria în dubla frecvență la egalitate cu potențialele evocate vizuale (loc median 4), apoi perimetria computerizată (loc median 4.8) și perimetria automată SWAP (loc median 5.3) [99]. Bjerre et al au arătat de asemenea că pacienții au preferat potențialele evocate vizuale comparativ cu perimetria automată SITA.[98, 100]

După cunoștințele noastre nu au existat până acum rezultate ale măsurătorii potențialelor evocate vizuale care să poată înlocui perimetria computerizată și/sau examenul OCT al nervului optic, chiar dacă au existat studii în care modificările OCT s-au corelat promițător cu modificările perimetriei sau ale examenului computer tomograf ocular al nervului optic[98].

Cu toate progresele aparatelor de perimetrie și ale OCT-urilor, există încă pacienți la care, din păcate, aceste examinări nu se pot efectua cu un grad de precizie mulțumitor din cauza dificultăților de compliance. Acestea includ în mod deosebit pacienți în vârstă, cu probleme de concentrare. Mai pot însă include pacienți cu deficit de atenție de orice vârstă sau cu disfuncții motorii sau cu retard mental la care aceste examinări sunt imposibil de efectuat mulțumitor[98].

Obiectivul studiului

Obiectivul studiului a fost analiza posibilității folosirii potențialelor evocate vizuale de tip pattern la pacienți glaucomatoși și rolul acestora în urmărirea și coordonarea tratamentului antiglaucomatos la acești pacienți.

Obiectivul secundar a fost reprezentat de analiza evoluției gradului de disconfort relativ al acestor pacienți cu cooperare scăzută în ceea ce privește analiza potențialelor evocate vizuale de tip pattern relativ la celelalte investigații oftalmologice care au putut fi realizate.

REZULTATE SI DISCUȚII

Examinarea în glaucom include conform ghidului European de Glaucom investigații obligatorii ca tonometria Goldmann, examenul de FO și perimetria computerizată. Pe lângă acestea examenele OCT și angio-OCT aduc informații prețioase cu privire la perfuzia capului nervului optic, statul celulelor ganglionare și a RNFL ului, dar toate aceste examinări, deși valoroase depind de capacitatea pacientului de a realiza aceste examinări. Informațiile precizate prin aceste investigații comportă un grad de sensibilitate și specificitate dar și relevanța și variabilitatea acestora este importantă, precum și valoarea sau costul acestora și timpul alocat acestor examene.

Pattern Reversal PEV este considerat un mijloc bun de examinare în glaucom atât ca prognostic cât și ca monitorizarea progresiei comparat cu MD = mean defect al câmpului vizual și Pattern deviation = PD în studiile realizate de Mokbel TH[101] și Ghanem AA precum și Kothari et al. care au obținut o corelație negativă între MD și latența P 100 astfel : valoarea medie a MD în grupul cu GPUD a fost de -7.47 ± 6.46 dB (-7.41 ± 5.35 dB în studiul lui Mokbel TH) care s-a corelat cu latența lui N70 (ms) de 68.42 ± 8.60 msec, latența lui P100 (ms) 101.18 ± 8.06 msec, latența lui N155 (ms) 141.48 ± 11.99 msec, amplitudinea lui P100 (μ V) 4.84 ± 2.95 microV și durata lui P100 (ms) 73.06 ± 13.16 msec [102] în timp ce Grippo et al remarca absența unei corelații între ele[103].

Între RNFL și PR-PEV sau variate sectoare ale RNFL și PR-PEV până în acest moment nu s-au realizat corelații sau analize la pacienții glaucomatoși.

Există studii realizate pe pacienții glaucomatoși care analizează percepția pacienților vizavi de aceste investigații paraclinice. Astfel Gardiner et al a gradat de la 1 la 7 unde 1 = cel mai confortabil și 7 = cel mai puțin confortabil teste complementare pentru stabilirea diagnosticului de glaucom. În acest studiu tonometria Goldmann a fost pe primul loc (mediana/ average 2.5) urmat de HRT /OCT (mediana 3.3), perimetria în dubla frecvență și PEV (mediana 4), perimetria computerizată (mediana 4.8) și perimetria SWAP (mediana 5.3)[99].

Bjerre et al. a arătat într-un studiu ca pacienții preferă PEV ca investigație în comparație cu perimetria SITA[100, 104].

Spre deosebire de studiile precedente , prezentul studiu a inclus pacienții cu o complianță scăzută, a căror capacitate de înțelegere sau reacție este limitată sau examinarea este prea dificilă pentru aceștia astfel încât examenul OCT sau perimetria computerizată nu au putut fi efectuate, pentru a propune examinarea PEV ca metoda complementară de rutină în monitorizarea pacienților glaucomatoși cu complianță scăzută.

Concluzii

- După cunoștințele noastre nu au existat pana acum rezultate ale măsurătorii potențialelor evocate vizuale care sa poată înlocui perimetria computerizata si/sau examenul OCT al nervului optic, chiar daca au existat studii în care modificările OCT s-au corelat promițător cu modificările perimetriei sau ale examenului computer tomograf ocular al nervului optic.
- Exista pacienți glaucomatosi la care, din motive variabile, cooperarea pentru realizarea acestor teste nu este mulțumitoare
- Acești pacienți se asociază mai ales cu vârste mai înaintate; deoarece vârsta este un factor major de risc pentru evoluția glaucomului, acești pacienți vor avea frecvent glaucoame mai avansate decât populația glaucomatoasa.
- Pentru acești pacienți, chiar și la vizita inițiala, a existat o corelație pozitiva între raportul C/D și latentă undei P100 la 1 grad și o corelație negativa între raportul C/D și amplitudinea undei P100 atât la 1 grad (60 de minute de arc) cat și la 0.25 grade (15 minute de arc).
- Pentru acești pacienți modificările în cadrul studiului nu au fost semnificative statistic pentru raportul C/D, în schimb au fost semnificative statistic la 6 luni și 1 an pentru valorile latentei P100. La 1 luna și 3 luni nu am obținut diferențe semnificative statistic.
- Ca urmare a datelor avute la dispoziție a fost considerata necesara modificarea tratamentului la 2 pacienți din 13 pentru lotul B și la 9 pacienți din 16 pentru lotul A ($p = 0.02892688993848931$)
- Consideram ca la acești pacienți folosirea PEV aduce date suplimentare care ajuta semnificativ la ghidarea tratamentului și monitorizarea progresiei.
- Propunem un algoritm de urmărire bazat pe capacitatea pacientului de a realiza testele specifice diagnosticului și monitorizării bolii glaucomatoase. (Anexa 3)
- Intenționam prelungirea acestui studiu cu urmărire pe termen mai lung, pentru a analiza progresia ulterioara a acestei relații.

ANALIZA BENEFICIULUI SUPLIMENTAR AL URMARIRII POTENTIALELOR VIZUALE EVOCATE ÎN MANAGEMENTUL GPUD NOU DESCOPERIT

Studiu prospectiv în care au fost incluși 59 de pacienți cu glaucom nou descoperit care au răspuns la tratamentul inițial cu analog de prostaglandina (definită drept scăderea TIO cu minim 25%, dar mai jos de 21 mm Hg). Acest studiu s-a întins între 2018 și 2020, în cadrul Spitalului Universitar de Urgență București și clinica Ochet.Co după aprobarea protocolului de studiu și a Consimțământului Informat de către Comisia de Etică a spitalului, la baza acestuia stand Declarația de la Helsinki. Înrolarea în studiu s-a făcut în 2018-2019 iar pacienții au fost urmăriți pe parcursul a 2 ani. Diagnosticul pozitiv de glaucom s-a făcut pe baza examinărilor uzuale în glaucom: perimetria computerizată, examenul fundului de ochi, OCT, aplanotometrie, gonioscopie. Acești pacienți au fost împărțiți în două loturi:

- lotul de control (B) a fost alcătuit inițial din 30 de pacienți. Pacienții au fost examinați la 6 luni de zile. La fiecare vizită s-au urmărit perimetria computerizată, aplanotometria, OCT de nerv optic și macula cu urmărirea RNFL sectorial și a celulelor ganglionare. Dacă s-a înregistrat suspiciune de progresie sau progresie certă pe perioada studiului au fost chemați la 3 luni la controlul următor. Tratamentul inițial a fost cu analog de prostaglandină la ora 21. Dacă a existat progresie s-a făcut trecere la combinație fixă între analog de prostaglandină și beta-blocant. Dacă a existat progresie ulterioară s-a adăugat inhibitor topic de anhidrază carbonică administrat la orele 8 și 20 și, eventual, cvadruplă terapie (analog de prostaglandină + betablocant respectiv inhibitor de anhidrază carbonică + alfa-agonist). Pe parcursul studiului au fost scoși din studiu 4 pacienți care nu s-au putut prezenta la controalele de rutină*.

Progresie certă a fost considerată dacă s-au întâlnit două din următoarele situații:

- ✓ apariția unor defecte noi de câmp vizual sau adâncirea unor scotoame precedente, repetată la cel puțin 2 vizite.
- ✓ Scădere a RNFL de cel puțin 10 micrometri față de o măsurătoare precedentă într-unul din sectoare, apărută la 3 măsurători repetate în aceeași zi
- ✓ Scăderea RNFL cu cel puțin 10 micrometri apărută în 2 sectoare, descoperită la 3 măsurători repetate în aceeași zi
- ✓ Creșterea TIO cu cel puțin 15% față de nivelul obținut după tratamentul inițial cu analog de prostaglandină la minim 2 măsurători ale TIO efectuate în aceeași zi, la interval de minim 2 ore între măsurători
- ✓ Scădere a celulelor ganglionare cu cel puțin 4 micrometri apărută într-un sector față de o examinare precedentă sau cu cel puțin 2 micrometri apărută în 2 sau mai multe sectoare, la 3 măsurători repetate în aceeași zi

Suspiciune de progresie a fost considerata daca a apărut una singură dintre situațiile de mai sus sau au apărut doua din următoarele situații:

- ✓ Scădere a RNFL de cel puțin 7 microni față de o măsurătoare precedentă într-unul din sectoare sau scăderea RNFL cu cel puțin 5 microni apărută în 2 sectoare, depistată în urma a 3 măsurători repetate în aceeași zi
- ✓ apariția unor defecte noi de câmp vizual sau adâncirea unor scotoame precedente la o singură vizită
- ✓ Scădere a celulelor ganglionare cu cel puțin 2 apărută într-un sector față de o examinare precedentă sau cu cel puțin 2 microni apărută în 2 sau mai multe sectoare, la 3 măsurători repetate în aceeași zi

- lotul de studiu (A) a fost alcătuit inițial din 29 de pacienți. Ca și în lotul de control, pacienții au fost examinați la 6 luni de zile. La fiecare vizită s-au urmărit, pe lângă investigațiile efectuate la lotul de control (perimetria computerizată, aplanotometria, OCT de nerv optic și macula cu urmărirea RNFL sectorial și a celulelor ganglionare), și examenul potențialelor evocate vizuale de tip pattern (flash și PRVEP = Pattern reversal visual evoked potential) Dacă s-a înregistrat suspiciune de progresie sau progresie certă pe perioada studiului au fost chemați la 3 luni la controlul următor. Tratamentul inițial a fost cu analog de prostaglandină la ora 21. Dacă a existat progresie s-a făcut trecere la combinație fixă între analog de prostaglandină și beta-blocant. Dacă a existat progresie ulterioară s-a adăugat inhibitor topic de anhidraza carbonică administrat la orele 8 și 20 și, eventual, cvadrupla terapie (analog de prostaglandină + betablocant respectiv inhibitor de anhidraza carbonică + alfa-agonist).

Progresie certă a fost considerata dacă s-au întâlnit două din următoarele situații:

- ✓ apariția unor defecte noi de câmp vizual sau adâncirea unor scotoame precedente, repetată la cel puțin 2 vizite.
- ✓ Scădere a RNFL de cel puțin 10 microni față de o măsurătoare precedentă într-unul din sectoare, apărută la 3 măsurători repetate în aceeași zi
- ✓ Scăderea RNFL cu cel puțin 10 microni apărută în 2 sectoare, descoperită la 3 măsurători repetate în aceeași zi

- ✓ Creșterea TIO cu cel puțin 15% față de nivelul obținut după tratamentul inițial cu analog de prostaglandină la minim 2 măsurători ale TIO efectuate în aceeași zi, la interval de minim 2 ore între măsurători
- ✓ Scădere a celulelor ganglionare cu cel puțin 4 microni apăruta într-un sector față de o examinare precedentă sau cu cel puțin 2 microni apăruta în 2 sau mai multe sectoare, la 3 măsurători repetate în aceeași zi
- ✓ Creștere a latentei P100 la 1 grad (0 de minute de arc) de peste 10% față de o examinare inițială, repetată la 2 măsurători în aceeași vizită și cel puțin 2 vizite consecutive

Suspiciune de progresie a fost considerată dacă a apărut una singură dintre situațiile de mai sus sau au apărut două din următoarele situații:

- ✓ Scădere a RNFL de cel puțin 7 microni față de o măsurătoare precedentă într-unul din sectoare sau scăderea RNFL cu cel puțin 5 microni apăruta în 2 sectoare, depistată în urma a 3 măsurători repetate în aceeași zi
- ✓ apariția unor defecte noi de câmp vizual sau adâncirea unor scotoame precedente la o singură vizită
- ✓ Scădere a celulelor ganglionare cu cel puțin 2 apăruta într-un sector față de o examinare precedentă sau cu cel puțin 2 microni apăruta în 2 sau mai multe sectoare, la 3 măsurători repetate în aceeași zi
- ✓ Creștere a latentei P100 la 1 grad (0 de minute de arc) de peste 10% față de o examinare inițială, repetată la 2 măsurători în aceeași vizită

Pe parcursul studiului au fost excluși din studiu 5 pacienți care nu s-au putut prezenta la controalele de rutină*.

* Pentru pacienții a căror vizită ar fi trebuit să se desfășoare în martie - mai 2020 vizita respectivă a fost defazată în a doua jumătate a lunii mai. Vizita ulterioară s-a efectuat atunci când trebuia să se desfășoare în mod normal, chiar dacă intervalul între aceste două vizite a fost mai mic.

REZULTATE SI DISCUTII

- Este cunoscut faptul că prevalența glaucomului crește cu avansarea în vârstă, nu numai o creștere legată de rezistența la flux a umorii apoase (ce are drept răsunet creșterea presiunii intraoculare), dar și creșterea vulnerabilității la stres a fibrelor

nervului optic[105, 106]. Se știe ca celulele ganglionare retiniene scad cu vârsta cu un ritm de circa 0,6% pe an și aceste modificări provoacă o diminuare globală a sensibilității retiniene în câmpul vizual și o scădere a RNFL de circa 0.2% pe an[107]. Într-un studiu realizat de Jammal și colab. pe o perioadă de timp de 3.5 ± 1.9 ani a arătat că rata medie de schimbare a grosimii RNFL a fost de $-0.70 \mu\text{m}/\text{ani}$ (95% încredere). A existat o corelație semnificativă statistic între vârsta pacienților, TIO medie și gradul de pierdere a RNFL ($P = 0.001$), pacienții în vârstă având rate de progresie mai mari și pierderi mai mari de RNFL decât cei mai tineri pentru același nivel al TIO.[108] În cadrul grupului nostru distribuția pe grupe de vârstă a pacienților din lotul A, inițial au fost 6 pacienți sub 60 de ani, 10 pacienți între 60 și 69 de ani, 8 pacienți între 70 și 79 de ani, 4 pacienți între 80 și 89 de ani și 1 pacient de 90 de ani, iar în lotul B inițial au fost 7 pacienți sub 60 de ani, 11 pacienți între 60 și 69 de ani, 8 pacienți între 70 și 79 de ani, precum și 4 pacienți între 80 și 89 de ani. Considerăm astfel ca cele două loturi prezentau inițial același risc de progresie pentru glaucom raportat la vârstă.

- În privința variației tensiunii intraoculare medii în lotul de studiu constatăm o variație de $-1,09 \text{ mm Hg}$ a TIO între vizita inițială și finală, concluzia noastră fiind că din punct de vedere al controlului terapeutic (pe parcursul vizitelor schema de investigații propusă pentru lotul de studiu a permis ajustarea tratamentului corespunzător la 14 pacienți la care s-a constatat progresie) grupul de studiu a fost relativ bine controlat, cunoscând faptul că presiunea intraoculară este singurul factor de risc modificabil în glaucom[109, 110]. Cu toate acestea a existat suspiciune de progresie la 4 pacienți pe baza investigațiilor realizate, care nu aveau modificări ale TIO, dar cărora cel mai probabil ar trebui propusă intensificarea monitorizării la 3 luni deoarece simpla măsurare a TIO nu ar putea stabili progresia cu certitudine. Matlach și colab. au făcut o analiză Cox uni-variata și multi-variata care a arătat că fluctuațiile TIO pe termen scurt ($P < 0.0001$) și TIO maximă ($P < 0.001$) sunt factori de risc pentru modificările perimetrice pe o analiză de minim 3,6 ani[110].
- Variația RNFL mediu în lotul de studiu arată o scădere inițială (în primele 6 luni) a RNFL, urmată de existența unui platou de circa 1 an (explicată la unii pacienți prin modificarea schemei terapeutice) urmată de o scădere semnificativă la V5. În ceea ce privește scăderea RNFL aparent mai mare în lotul de control (-3.51 microni) comparativ cu lotul de studiu (-1.56 microni) este justificată de faptul că

numărul de pacienți cu suspiciune de progresie este mai mare decât în lotul de control, și cel puțin un pacient din grupul de control a necesitat schema maximală de terapie, în timp ce grupul de studiu nu a avut pacienți care să progreseze spre schema maximală. Aceasta diferență nu a fost însă semnificativă statistic ($p=0.0724$), chiar dacă relativ aproape de semnificația statistică, posibil datorită loturilor relativ mici. Coleman și colab. au analizat 206 ochi participanți la UCLA's Advanced Glaucoma Progression Study cu urmărire de 2 ani și 5 examene OCT și de perimetrie computerizată observând rata modificărilor structurale la nivelul RNFL peripapilar, celulelor ganglionare și modificările câmpului vizual. Concluziile studiului au fost legate de o mai bună corelație între progresia glaucomului și pierderea RNFL sectorial decât pierderea globală a RNFL.[111]

- Variația PEV 1° mediu în lotul de studiu: se observă creșterea constantă a latenței undei P (msec) la vizitele consecutive vizitei inițiale, la final media latentelor undelor P a crescut cu +2.02 msec deși s-a instituit terapie antiglaucomatoasă acolo unde a existat progresie (14 pacienți). Considerăm ca determinarea latenței undei P a determinat o mai bună decizie terapeutică, astfel încât ridicarea suspiciunii de progresie sau identificarea progresiei fost mai eficientă la pacienții din grupul de studiu versus grupul de control. PR-ERG a demonstrat în diverse studii capacitatea de a înregistra alterări electrice în ochi cu modificări glaucomatoase incipiente[112] [113-117], deși sensibilitatea și specificitatea acestei investigații variază între studii probabil prin inegalități legate de realizarea loturilor precum și a tehnicilor de detecție.
- Variația PD (Pattern Defect) mediu din perimetria computerizată în lotul de studiu versus lotul de control arată o progresie similară a modificărilor câmpului vizual la sfârșitul studiului, respectiv 0.23 dB în lotul de control versus 0.24 dB în lotul de studiu, confirmând faptul că un singur parametru de tip PD la câmpul vizual nu ar fi făcut diferența în identificarea pacienților cu risc de progresie decât după o mai mare perioadă de urmărire.
- Variația MD (mean defect) mediu din perimetria computerizată în lotul de studiu o constatăm prin creșterea MD cu -0.15 dB între V1 și V5 cu toate că pe parcursul vizitelor s-a constatat progresie la 14 pacienți și s-a revizuit schema terapeutică. Creșterea MD (mean defect) la perimetria computerizată a fost -0.20 dB în lotul de control și respectiv -0.15 dB în lotul de studiu. Aceasta creștere a fost mai mică

în lotul de studiu, dar diferența nu a fost semnificativă statistic ($p = 0.45318$). Creșterea PD (pattern defect) la perimetria computerizată a fost de 0.23 dB în lotul de control și de 0.24 dB în lotul de studiu, de asemenea nesemnificativă statistic. Consider că perioada de urmărire trebuie prelungită cu cel puțin 18 luni, așa cum arată analiza lui Matlach et al.[110] dar și Öhnell și colab.[118] care au studiat 210 ochi cu pierdere moderată de câmp vizual conform clasificării Hodapp-Parrish-Anderson[119] și 83 ochi cu pierdere moderată de câmp vizual și au observat la 4 ani o diferență în MD de minim -3dB urmărind grupurile de studiu la fiecare 3 luni.

- In ceea ce privește distribuția pacienților din lotul de studiu în funcție de progresie: se constată pe parcursul a 24 luni progresie la 14 pacienți dintre care 3 au necesitat modificarea terapiei antiglaucomatoase de două ori, iar 4 pacienți au avut suspiciune de progresie. Distribuția pacienților din lotul de control în funcție de progresie am constatat progresie la sfârșitul perioadei de urmărire la 14 pacienți și suspiciune de progresie la 5 pacienți deși variația TIO a fost de +1.33 mm Hg în acest grup, ceea ce coincide cu supoziția inițială că extinderea investigațiilor în grupul de studiu cu introducerea PEV a dus la o decizie terapeutică mai rapidă cu un control mai bun asupra progresiei bolii glaucomatoase la acești pacienți. Gonzalvo și Polo [120] au prezentat un studiu longitudinal pe 30 luni (perioada de urmărire între 13-50 săptămâni) pe 151 ochi la pacienți glaucomatoși din punct de vedere al analizei PR-ERG în care au demonstrat că 65 ochi (43%) aveau PR-ERG patologic și modificări ale câmpului vizual doar 45 ochi (69%), astfel încât valoarea predictivă a PR-ERG pentru progresie a fost de 69% și valoarea predictivă negativă de 80%. De asemenea s-a concluzionat în cadrul aceluiași studiu că amplitudinea N95 a fost parametrul cu cea mai mare valoare predictivă de progresie, de la 77% la 100% în grupul de risc mediu (unde $TIO > 26$ mmHg) față de grupul cu risc mediu corelat cu antecedente familiale de glaucom.

CONCLUZII

Concluziile noastre în contextul acestui studiu sunt următoarele:

- ✓ După cunoștințele noastre nu au existat până acum rezultate ale asocierii urmăririi potențialelor evocate vizuale la investigațiile deja clasice în urmărirea glaucomului.
- ✓ Am împărțit pacienții nou descoperiți cu glaucom în două loturi – un lot de control la care s-au efectuat investigațiile obișnuite (perimetria computerizată, examenul

fundului de ochi, OCT, aplanotometrie, gonioscopie) și un lot de studiu la care, pe lângă aceste investigații, am urmărit și examenul potențialelor evocate vizuale de tip pattern

- ✓ Pentru ambele loturi am stabilit **criterii de progresie și criterii de suspiciune de progresie** pentru fiecare dintre aceste examinări; pentru progresie a fost necesara prezenta a minim doua criterii.
- ✓ In lotul de studiu, pe lângă criteriile de progresie din lotul de control am avut și criterii de progresie asociate examenului potențialelor evocate vizuale de tip pattern.
- ✓ In privința tensiunii intraoculare grupul de studiu a fost bine controlat, asocierea investigațiilor permițând recunoașterea progresiei și modificarea terapiei, ținând cont de faptul că presiunea intraoculară este singurul factor de risc modificabil in glaucom.
- ✓ Considerăm ca **determinarea latenței undei P a determinat o mai bună decizie terapeutică**, astfel încât ridicarea suspiciunii de progresie sau identificarea progresiei fost mai eficientă la pacienții din grupul de studiu versus grupul de control, de altfel PR-ERG a demonstrat în diverse studii capacitatea de a înregistra alterări electrice in ochi cu modificări glaucomatoase incipiente.
- ✓ Am constatat ca la vizita 2 (la 6 luni) și vizita 3 (la 1 an), numărul pacienților la care s-a identificat progresie sau suspiciune de progresie a fost semnificativ statistic mai mare în lotul de studiu față de lotul de control atât prin testul Chi-Patrat, cu $p = 0.046044$ (Yates) și 0.021696 (Pearson), cat și prin testul Fisher ($p = 0.022416157483318745$).
- ✓ Consideram ca adăția examenului potențialelor evocate vizuale de tip pattern a dus la posibila identificare mai rapida a progresiei sau suspiciunii de progresie, în absența factorului de risc modificabil care este creșterea cu mai mult de 15% a TIO și a PD care a rămas similar modificat în ambele loturi; care ar trebui sa ajute la monitorizarea pe termen lung a glaucomului prin modificarea mai precoce a tratamentului, prevenind astfel progresia.
- ✓ Aceasta diferență semnificativa statistic nu s-a mai păstrat la vizitele ulterioare (4, la 18 luni și 5 – la 2 ani).
- ✓ **Concluzia noastră de aici este ca folosirea suplimentara a examenului potențialelor evocate vizuale de tip pattern este mai ales utila la pacienții noi descoperiți când este folosita suplimentar de investigațiile caracteristice**

- ✓ Pentru perimetria computerizata nu a existat diferență semnificativa statistic intre cele doua loturi, atât pentru MD cat și pentru PD, dar consider **că perioada de urmărire trebuie prelungită cu cel puțin 18 luni.**
- ✓ Intenționam urmărirea pacienților pe un termen mai lung pentru a urmări daca se va obține o semnificație statistica în aceasta privința, aspect care ar justifica complet adăugarea examenului potențialelor evocate vizuale de tip pattern la investigațiile obișnuite pentru pacienții nou descoperiți.

CONCLUZII FINALE

- ✓ După cunoștințele noastre nu au existat până acum rezultate ale măsurătorii potențialelor evocate vizuale care să poată înlocui perimetria computerizată și/sau examenul OCT al nervului optic, chiar dacă au existat studii în care modificările OCT s-au corelat promițător cu modificările perimetriei sau ale examenului computer tomograf ocular al nervului optic.
- ✓ Există pacienți glaucomatoși la care, din motive variabile, cooperarea pentru realizarea acestor teste nu este mulțumitoare. Acești pacienți se asociază mai ales cu vârste mai înaintate; deoarece vârsta este un factor major de risc pentru evoluția glaucomului, acești pacienți vor avea frecvent glaucoame mai avansate decât populația glaucomatoasă. Pentru acești pacienți în primul studiu realizat, chiar și la vizita inițială, a existat o corelație pozitivă între raportul C/D și latența undei P100 la 1 grad și o corelație negativă între raportul C/D și amplitudinea undei P100 atât la 1 grad (60 de minute de arc) cât și la 0.25 grade (15 minute de arc). Ca urmare a datelor avute la dispoziție a fost considerată necesară modificarea tratamentului la 2 pacienți din 13 pentru lotul B și la 9 pacienți din 16 pentru lotul A ($p = 0.02892688993848931$). **Considerăm ca la acești pacienți folosirea PEV aduce date suplimentare care ajută semnificativ la ghidarea tratamentului și monitorizarea progresiei.**
- ✓ Propunem în urma acestui prim studiu un **algoritm de urmărire** bazat pe capacitatea pacientului de a realiza testele specifice diagnosticului și monitorizării bolii glaucomatoase. (Anexa 3)
- ✓ Pentru ambele loturi din cel de-al doilea studiu am stabilit **criterii de progresie** și **criterii de suspiciune de progresie** pentru fiecare dintre aceste examinări (în lotul de studiu am inclus și criterii de progresie asociate examenului potențialelor evocate vizuale de tip pattern); pentru progresie a fost necesară prezenta a minim două criterii
- ✓ Considerăm ca **determinarea latenței undei P a determinat o mai bună decizie terapeutică**, astfel încât ridicarea suspiciunii de progresie sau identificarea progresiei fost mai eficientă la pacienții din grupul de studiu versus grupul de control, de altfel PR-ERG a demonstrat în diverse studii capacitatea de a înregistra alterări electrice în ochi cu modificări glaucomatoase incipiente.

- ✓ Am constatat ca la vizita 2 (la 6 luni) și vizita 3 (la 1 an), **numărul pacienților la care s-a identificat progresie sau suspiciune de progresie a fost semnificativ statistic mai mare în lotul de studiu** față de lotul de control atât prin testul Chi-Patrat, cu $p = 0.046044$ (Yates) și 0.021696 (Pearson), cat și prin testul Fisher ($p = 0.022416157483318745$).
- ✓ Consideram ca adățiia examenului potențialelor evocate vizuale de tip pattern a dus la posibila identificare mai rapida a progresiei sau suspiciunii de progresie, în absența factorului de risc modificabil care este creșterea cu mai mult de 15% a TIO și a PD care a rămas similar modificat în ambele loturi; care ar trebui sa ajute la monitorizarea pe termen lung a glaucomului prin modificarea mai precoce a tratamentului, prevenind astfel progresia.
- ✓ Concluzia noastră de aici este **ca folosirea suplimentara a examenului potențialelor evocate vizuale de tip pattern este mai ales utilă la pacienții noi descoperiți** când este folosită suplimentar de investigațiile caracteristice pentru monitrzarea progresiei glaucomatoase pe termen mediu și lung.
- ✓ Intenționam **urmărirea pacienților pe un termen mai lung** pentru a verifica dacă se va obține o corelație cu semnificație statistica între valorile PEV, PD, MD și RNFL, eventual cu analiza RNFL sectorială și utilizând ca mijloc de verificare a progresiei Glaucoma Progression Anlalysis , aspect care ar justifica complet adăugarea examenului potențialelor evocate vizuale de tip pattern la investigațiile obișnuite pentru pacienții nou descoperiți.