



# UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE  
CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

## **POTENZIALI EVOCATI VISIVI NEL GLAUCOMA: DATABASE E PARAMETRI DI SEGNALE CON CONTENUTO FISIOLOGICO**

### **VISUAL EVOKED POTENTIALS IN GLAUCOMA: DATABASES AND SIGNAL FEATURES WITH PHYSIOLOGICAL CONTENT**

Relatore:

Prof.ssa Laura Burattini

Correlatore:

Dott.ssa Ilaria Marcantoni

Tesi di Laurea di:

Federico Mariani

A.A. 2023–2024

## Abstract

Il glaucoma è tra le principali cause di cecità irreversibile al mondo, è una patologia che consiste nell'aumento della pressione intraoculare dovuta all'incapacità dell'umore acqueo di defluire all'interno del canale dello Schlemm, per poter poi essere riassorbito dal sistema venoso, questo aumento di pressione implica un danneggiamento del nervo ottico e ciò comporta una riduzione del campo visivo. L'aumento di pressione, nella maggior parte dei casi è asintomatica, ovvero il soggetto non si accorge di essere malato finché non inizia a perdere la visione periferica. Sebbene al momento ci siano delle terapie che possono ridurre il rischio dell'aumento di pressione, a tutt'oggi non esiste una cura per i danni al nervo ottico che il glaucoma procura. Solitamente lo strumento che si utilizza per il monitoraggio del glaucoma è l'esame del campo visivo definito come il gold standard, ma quest'esame non è in grado di diagnosticare la malattia prima che i danni diventino irreparabili. Mentre l'esame dei potenziali evocati visivi, in determinate condizioni, sembra riuscire a diagnosticare il glaucoma prima che si verifichi il danno al nervo ottico. In tale contesto lo scopo di questa tesi è illustrare il funzionamento degli esami di potenziale evocato visivo, i diversi metodi che si hanno per eseguire un test del genere e mostrare, anche per mezzo di segnali patologici, come si presenta l'onda di un soggetto con glaucoma e quali sono le differenze con un soggetto sano. Il test del potenziale evocato visivo consiste nel registrare il tracciato elettroencefalografico di un paziente sottoposto a stimoli visivi di varia natura, possono essere; pattern a scacchiera (pattern/reversal), flash o pattern a scacchiera alternati da schermate grigie (onset/offset), questi ultimi due tipi di stimoli vengono utilizzati in pazienti che non riescono a tenere lo sguardo fisso sullo schermo. Dopo aver registrato e rimosso il rumore dal tracciato elettroencefalografico si attua un'operazione di media aritmetica, questo viene fatto perché le risposte evocate hanno un'ampiezza dell'ordine di qualche microvolt e non sono quindi direttamente visibili in un tracciato; una volta fatta emergere la risposta evocata dall'attività cerebrale di fondo, in base al tipo di stimolo che si è fornito, si ricavano le componenti del tracciato. Dopo una ricerca su 3 archivi on line, Data in Brief, IEEE e Physionet, sono stati trovati 3 database ad accesso aperto; ognuno di questi set di dati presenta delle peculiarità che possono essere sfruttate per lo studio di diversi aspetti e ambiti di utilizzo dei potenziali evocati visivi. Il parametro con il maggior significato fisiologico, per un esame del potenziale evocato visivo con uno stimolo pattern/reversal, è la componente P100 del quale interessano la latenza e l'ampiezza; la prima rappresenta quanto tempo il segnale visivo impiega a percorrere il nervo ottico, e si misura in millisecondi e in casi non patologici è di circa 100 ms, mentre l'ampiezza rappresenta quante cellule del nervo ottico lo stimolo è riuscito ad attivare. Infatti, negli occhi affetti da

glaucoma, e quindi con un danno al nervo ottico, è possibile notare un aumento nella latenza della componente P100, come nel caso preso in esame di un soggetto malato di glaucoma congenito bilaterale, ovvero in entrambi gli occhi. L'occhio sinistro presenta delle latenze più alte del normale a seguito di un aumento di pressione che ha comportato la necessità di intervenire chirurgicamente. L'esame del potenziale evocato visivo a controllo isolato sembra riuscire a individuare il danno alle cellule del nervo ottico prima che si verifichi il danno glaucomatoso, ma ha il difetto di non riuscire a determinare lo stato delle zone più periferiche, per far ciò, si utilizza l'esame del potenziale evocato visivo multifocale, è possibile infatti utilizzare il pattern di stimolo di questo tipo di test per andare a determinare lo stato di specifiche zone del campo visivo e, definendo per ognuna di queste il rapporto segnale rumore, si riesce a determinare lo stato di salute della specifica zona, ciò è molto utile perché solitamente l'esame del campo visivo è influenzato da quanto il paziente è collaborativo, mentre il test del potenziale evocato visivo multifocale risulta essere più oggettivo. Uno dei principali svantaggi dei test del potenziale evocato visivo è che non riesce a determinare univocamente la patologia, spetta quindi al medico interpretare i risultati basandosi anche sulla storia clinica del paziente, inoltre questo tipo di esami risulta avere una variabilità molto alta, dipende: dal livello di contrasto dello stimolo, dalla luminosità della stanza, dal tipo di schermo utilizzato e dalla distanza tra questo e il paziente; è perciò necessario che ogni laboratorio deputato a svolgere esami elettrofisiologici si doti del suo campione di soggetti sani con i quali confrontare gli eventuali pazienti patologici. In conclusione, il test del potenziale evocato visivo ha molte potenzialità, persino superiori a quelle dell'esame gold standard per il monitoraggio del glaucoma, ma presenta le difficoltà che sono comuni a tutti i segnali di natura celebrale, quali: la difficoltà di acquisizione per via di una bassa intensità del segnale, dei risultati scarsamente intuibili rispetto a quello dell'esame del campo visivo, un'alta variabilità tra le condizioni in cui si svolgono i test. È quindi necessario continuare a sviluppare algoritmi che aiutino a rendere più oggettiva la diagnosi ed espedienti che rendano più facile l'acquisizione del segnale e che ne riducano la variabilità interpersonale.

## **INDICE**

<b>Introduzione.....</b>	<b>I</b>
<b>1 Cenni di Anatomia e Fisiologia del Sistema Nervoso e Visivo.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Sistema Nervoso.....</b>	<b>1</b>
1.1.1 Introduzione al Sistema Nervoso.....	1
1.1.2 Anatomia del Sistema Nervoso.....	1
1.1.3 Neurone e Potenziale d'Azione.....	3
<b>1.2 Sistema Visivo.....</b>	<b>5</b>
1.2.1 Introduzione al Sistema Visivo.....	5
1.2.2 Anatomia del Sistema Visivo.....	5
<b>1.3 Glaucoma.....</b>	<b>9</b>
<b>2 Segnali Elettrofisiologici per la Valutazione del Sistema Nervoso e Visivo.....</b>	<b>12</b>
<b>2.1 Elettroencefalogramma.....</b>	<b>12</b>
2.1.1 Introduzione all'Elettroencefalogramma.....	12
2.1.2 Acquisizione del Segnale e Sistema Internazionale 10 – 20.....	13
2.1.3 Caratteristiche del Segnale.....	17
2.1.4 Potenziali Evocati.....	19
<b>2.2 Potenziali Evocati Visivi.....</b>	<b>20</b>
2.2.1 Test Elettrofisiologici.....	20
2.2.2 Esame dei Potenziali Evocati Visivi.....	21
<b>2.3 Linee Guida per Ricavare la Risposta Evocata.....</b>	<b>25</b>
<b>2.4 Database ad Accesso Aperto per l'Analisi dei Potenziali Evocati Visivi.....</b>	<b>27</b>
<b>3 Utilizzo dei Potenziali Evocati Visivi nel Glaucoma.....</b>	<b>31</b>
<b>3.1 Utilizzo dei Potenziali Evocati Visivi per il Monitoraggio del Campo Visivo.....</b>	<b>31</b>
<b>3.2 Utilizzo Clinico dei Potenziali Evocati Visivi.....</b>	<b>33</b>
<b>3.3 Un Caso Patologico.....</b>	<b>34</b>
<b>Conclusione.....</b>	<b>II</b>
<b>Bibliografia.....</b>	<b>III</b>

## Introduzione

Tra le principali cause di cecità irreversibile nel mondo è presente il glaucoma, si stima che le persone affette da questa patologia siano 60 milioni nel mondo, circa il 2%, e si ipotizza che arriveranno a 112 milioni nel 2040 [1]. Il glaucoma consiste in un danneggiamento della testa del nervo ottico e si presenta quindi come una perdita del campo visivo, inizialmente interessando le zone più periferiche fino ad arrivare a quelle centrali. Tra le cause che possono portare al glaucoma sono presenti fattori generali come: l'età avanzata o la presenza in famiglia di un soggetto già malato; oppure possono essere fattori oculari ad esempio: una cornea sottile, una miopia o ipermetropia importante o una pressione intraoculare elevata. Solitamente gli individui che sviluppano il glaucoma in età avanzata non si accorgono di essere malati, finché non è già presente un danno al campo visivo. Sebbene esistano delle terapie sia chirurgiche che farmacologiche per tenere sotto controllo la pressione oculare, queste non sono efficaci in assoluto, ma variano caso per caso; il danno al nervo ottico, invece, rimane al momento incurabile. È importante quindi una diagnosi preventiva al fine di intervenire prima che si verifichi effettivamente la perdita del campo visivo, lo strumento che sembra riuscire a diagnosticare la malattia prima che faccia danni importanti è l'esame del potenziale evocato visivo. Questo esame consiste nell'analisi di un tracciato elettroencefalografico di un paziente sottoposto a degli stimoli visivi; lo studio dei parametri dell'onda come la latenza e l'ampiezza servono a definire lo stato in cui giacciono i nervi che trasportano le informazioni visive e la corteccia occipitale che si occupa di elaborarle. Lo scopo di questa tesi è illustrare il funzionamento degli esami di potenziale evocato visivo, i diversi metodi che si hanno per eseguire un test del genere e mostrare, anche per mezzo di segnali patologici, come si presenta l'onda di un soggetto con glaucoma e quali sono le differenze con un soggetto sano. Inoltre, verrà effettuata una ricerca di dataset ad accesso aperto che possono essere utilizzati per poter svolgere analisi riguardo i potenziali evocati visivi e il loro utilizzo. La ricerca verrà svolta negli archivi online Data in Brief, IEEE e Physionet, e verranno illustrate le loro principali caratteristiche. Verrà infine riportato un caso patologico, in particolare il caso studio di un soggetto malato di glaucoma congenito bilaterale.

# **1 Cenni di Anatomia e Fisiologia del Sistema Nervoso e Visivo**

## **1.1 Sistema Nervoso**

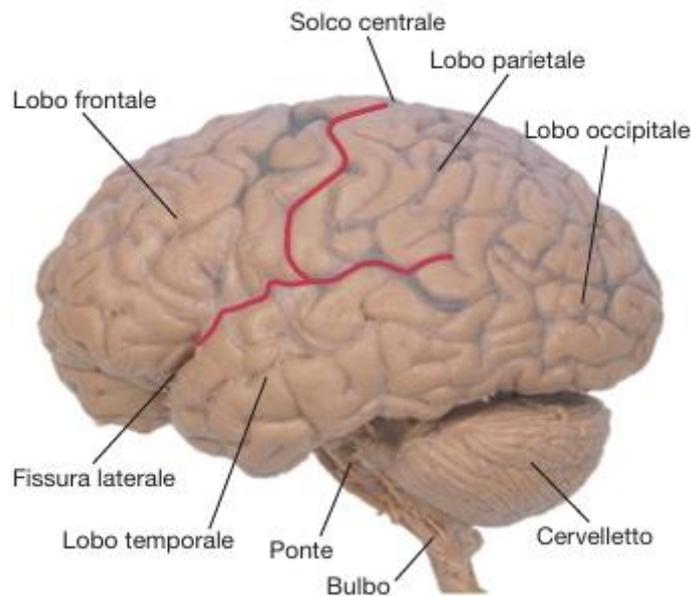
### 1.1.1 Introduzione al sistema nervoso

Il compito principale del sistema nervoso è quello di coordinare gli altri apparati del corpo umano al fine di garantire la sopravvivenza dell'organismo. Ciò si declina nel fatto che il sistema nervoso deve ideare una risposta agli stimoli esterni basandosi su diversi aspetti come: la memoria, ovvero la risposta che si è avuta in contesti simili, i riflessi che sono delle risposte automatiche a determinati stimoli, e la raccolta di informazioni mediante organi di senso. Gli organi di senso hanno il compito di trasdurre diversi fenomeni del mondo esterno, che sono caratterizzati da determinate grandezze fisiche, in segnali che possono essere elaborati dal sistema nervoso, tali grandezze possono essere di diverso tipo come ad esempio: onde meccaniche, segnali di natura chimica o una determinata banda dello spettro elettromagnetico. Il sistema nervoso ha quindi il compito di mettere insieme tutte queste informazioni e determinare una risposta appropriata; essa può avvenire in diversi modi: andando ad attivare determinati muscoli, come ad esempio nella fuga data la presenza di un predatore, oppure agendo sull'organismo, andando ad esempio a restringere i vasi sanguinei (vasocostrizione) per via di un abbassamento della temperatura esterna. Per far sì che il soggetto si adatti in modo efficace all'ambiente, il sistema nervoso deve costantemente elaborare le informazioni, sia quelle riguardanti il mondo esterno che quelle inerenti agli organi interni, e deve poter agire sulla fisiologia; allo stesso tempo il sistema nervoso, al fine di evitare squilibri, deve poter attuare un controllo sul resto dell'organismo.

### 1.1.2 Anatomia del Sistema Nervoso

Il sistema nervoso si divide in sistema nervoso centrale (SNC) e sistema nervoso periferico (SNP). L'SNC è costituito dal midollo spinale e dal cervello, essi sono deputati a svolgere compiti che riguardano: la trasmissione, la ricezione e l'elaborazione delle informazioni; per questo sono tra gli organi più delicati dell'organismo. A fornire una adeguata protezione all'SNC sono le meningi e il

liquido cerebro spinale (LCS), questi avvolgono il cervello e il midollo spinale per proteggerli da urti e da infezioni, inoltre l'LCS bagna i tessuti dell'SNC al quale fornisce nutrimento, trasporta i neurotrasmettitori e rimuove le tossine. Il midollo spinale ha una forma tubolare e si trova all'interno della colonna vertebrale, il suo compito principale è quello di mettere in comunicazione il cervello al sistema nervoso periferico. Il cervello si occupa di elaborare le informazioni provenienti dagli organi di senso e di coordinare le azioni motorie, oltre a occuparsi di operazioni più complesse tra cui il pensiero astratto, il linguaggio e la memoria. In un uomo adulto il cervello costituisce il 98% del tessuto nervoso contenuto nell'organismo, pesa circa 1,4 kg e il suo volume è di circa 1200 cc, inoltre, il fatto che sia immerso nel LCS fa sì che il suo peso risulti inferiore circa 0.05 kg [2]. Il cervello è suddiviso in due emisferi destro e sinistro ognuno controlla la parte controlaterale del corpo; i due emisferi sono separati da una fessura longitudinale, quindi non comunicano direttamente, lo scambio di informazioni tra i due emisferi avviene per via del corpo calloso che ricopre la fessura longitudinale. Il cervello si può suddividere anche in base a dei lobi chiamati: lobo frontale, lobo temporale, lobo parietale e lobo occipitale (Figura 1.1.2.1);



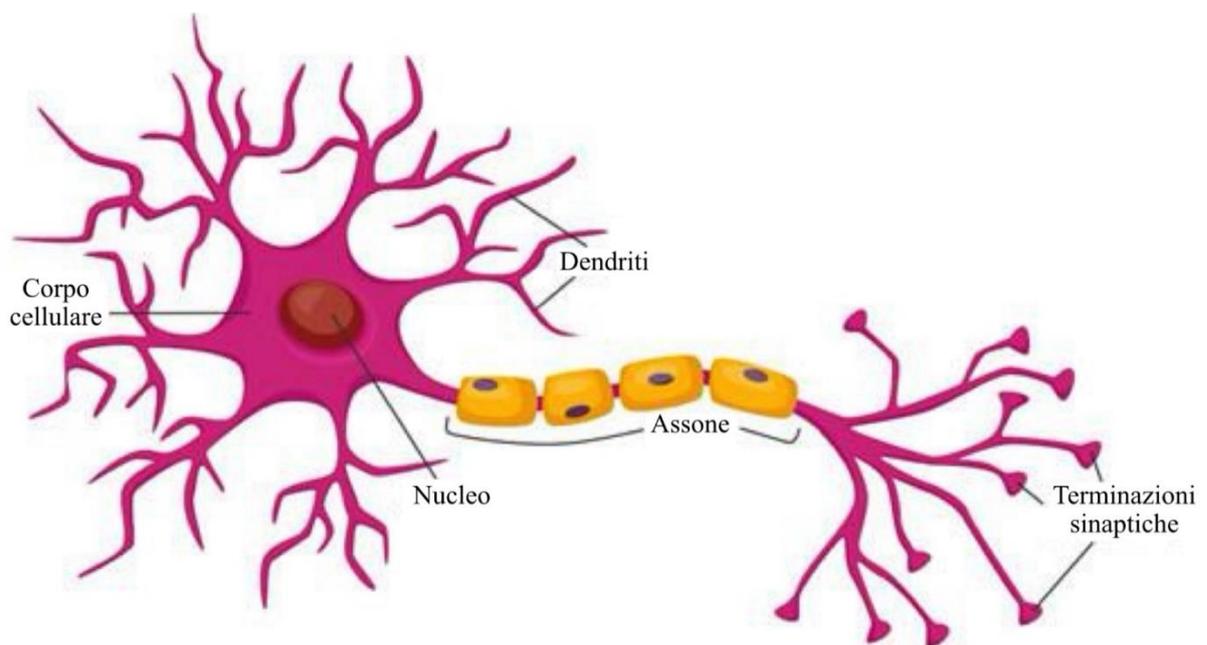
*Figura 1.1.2.1: rappresentazione laterale del cervello dove sono rappresentati i diversi lobi e altre parti del sistema nervoso quali: cervelletto, bulbo, ponte, fessura laterale, solco centrale*[3].

ognuno di questi è deputato a ricevere specifiche informazioni sensoriali e a controllare determinati gruppi di muscoli. Per quel che riguarda i sensi somatici come il tatto questi raggiungono la corteccia somatosensoriale primaria che si trova nel lobo parietale, mentre per gli altri sensi, denominati speciali, fanno riferimento ai lobi: frontale (gusto), temporale (udito e olfatto) e occipitale (vista). Il sistema nervoso periferico funge da collegamento tra l'SNC e i muscoli e gli organi di senso, gli assoni del SNP sono avvolti insieme e ricoperti da tessuto connettivo a formare i nervi; si hanno due tipi di nervi: nervi spinali che si collegano al midollo spinale e nervi cranici (NC) che si collegano direttamente al cervello. Nel SNP sono presenti i neuroni sensitivi primari che per primi rilevano la condizione interna al corpo o dell'ambiente esterno, i corpi cellulari di questi neuroni (come anche quelli di motoneuroni) sono raggruppati a formare dei gangli.

### 1.1.3 Neurone e Potenziale d'Azione

La cellula principale del sistema nervoso è il neurone (Figura 1.1.3.1) di cui ne esistono diversi tipi che si differenziano per forma e dimensione e di conseguenza per funzione; nonostante questa varietà nei neuroni si possono notare quasi sempre delle strutture che si ripetono: il soma ovvero il corpo cellulare dove sono contenuti, racchiusi dalla membrana cellulare, tutti i vari organelli i quali sono deputati a svolgere le funzioni fisiologiche per la sopravvivenza della cellula; è presente poi l'arborescenza dendritica ovvero dei rami che possono essere più o meno numerosi ed è dove il neurone riceve le informazioni; infine l'assone, che non è sempre presente, può essere di varie dimensioni serve per la trasmissione del segnale e termina con dei bottoncini presinaptici che si interfacciano con i dendriti del neurone successivo formando così la sinapsi che, tramite lo scambio di una molecola chiamata neurotrasmettitore, permette lo scambio di informazioni tra neuroni. Il neurone, come anche le cellule del miocardio e quelle della muscolatura liscia e striata, è una cellula eccitabile ciò vuol dire che se si presenta uno stimolo di adeguata ampiezza il neurone scatena un potenziale d'azione ovvero la trasmissione di un segnale. Il potenziale d'azione è costituito da un cambiamento delle concentrazioni di ioni presenti nel liquido extra cellulare (LEC) e quello intracellulare (LIC) separati dalla membrana cellulare, in cui sono disciolti gli ioni: potassio (K<sup>+</sup>), sodio (Na<sup>+</sup>), calcio (Ca<sup>++</sup>) e il cloro (Cl<sup>-</sup>). Lo spostamento di queste cariche da origine ad una corrente ionica che tramite degli elettrodi può essere trasdotta in corrente elettrica e analizzata dalla strumentazione biomedica per determinare lo stato di salute del sistema nervoso. Sono diversi i fenomeni che possono influenzare il potenziale d'azione ovvero: in che stato si trova la cellula, se la

cellula ha appena avuto uno spike questa si trova in un periodo denominato periodo di refrattarietà assoluta dove indipendentemente dall'entità dello stimolo essa non risponde, dopo di che si passa alla refrattarietà relativa dove solo uno stimolo di ampiezza più elevata del normale può determinare un altro potenziale d'azione. Oltre a ciò, nei neuroni possono influire sul potenziale d'azione il diametro dell'assone, più la sezione è grande più lo spike è veloce; inoltre, se l'assone del neurone è ricoperto da una particolare guaina chiamata mielina la trasmissione del potenziale d'azione risulta migliorata. Infatti, nel sistema nervoso oltre i neuroni sono presenti cellule gliali di vario tipo e svolgono funzioni differenti, una di queste funzioni è quella di produrre la mielina che ricopre gli assoni dei neuroni e funge da guaina isolante per evitare che il potenziale d'azione si disperda durante il percorso dell'assone.



*Figura 1.1.3.1: l'immagine rappresenta un neurone su cui sono indicati: l'assone, i dendriti, il soma, il nucleo e le terminazioni sinaptiche.*

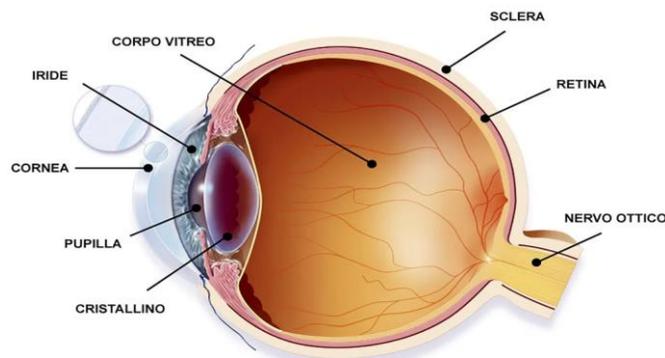
## 1.2 Sistema Visivo

### 1.2.1 Introduzione al Sistema Visivo

La vista è uno dei sensi speciali e insieme all'udito è uno dei sensi su cui l'uomo fa più affidamento per interpretare il mondo attorno a lui. In particolare, gli occhi sono gli organi che contengono i fotocettori e che servono per modificare le condizioni dell'occhio stesso al fine di migliorare la percezione visiva, sono infatti spesso descritti come macchine fotografiche che devono attuare variazioni come: cambiare il potere rifrattivo delle lenti, modificare la quantità di luce a cui il sensore è esposto (nel nostro caso sarebbero i fotocettori) e regolare la profondità di campo; al fine di migliorare la visione. I fotocettori presenti nella retina situata sulla parte posteriore dell'occhio sono in grado di percepire i fotoni, particelle senza massa che mediano le onde elettromagnetiche, di un determinato intervallo di lunghezze d'onda, precisamente da 400 nm a 750 nm, proprio per questo motivo tale banda è definita luce visibile.

### 1.2.2 Anatomia del Sistema Visivo

L'occhio (Figura 1.2.2.1) ha approssimativamente una forma sferica con diametro di circa 2,5 cm e peso di circa 8 g [2].

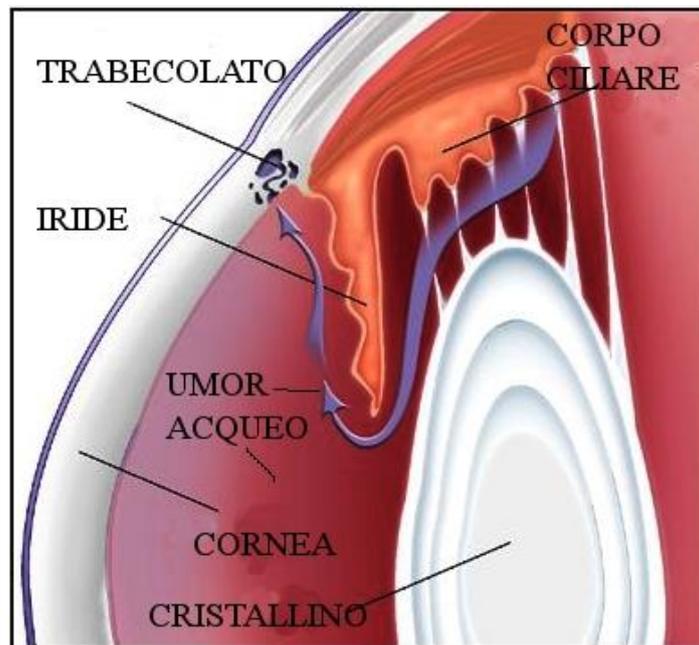


*Figura 1.2.2.1: rappresentazione in sezione dell'occhio dove sono indicate: cornea, sclera, iride, pupilla, cristallino, corpo vitreo, retina e nervo ottico.*

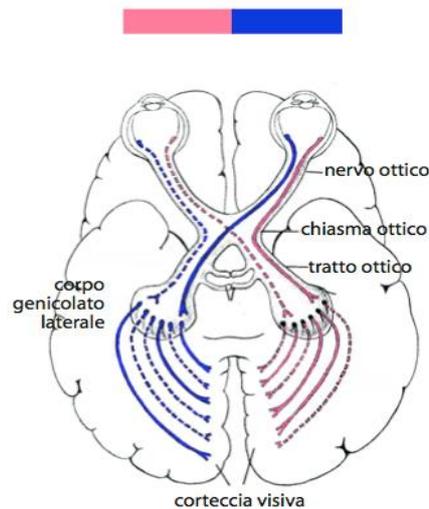
L'occhio è suddiviso in tre strati concentrici: tonaca fibrosa, tonaca vascolare e retina anche detta tonaca nervosa. La tonaca fibrosa è costituita dalla sclera anche detta bianco dell'occhio ed è composta da: tessuto connettivo, vasi sanguinei e nervi; inoltre, qui si inseriscono i 6 muscoli estrinseci dell'occhio che ne permettono la rotazione. In continuità con la sclera è presente la cornea, che non essendo vascolarizzata risulta una membrana trasparente e costituisce la maggior parte del potere rifrattivo dell'occhio, circa 43 diottrie ( $m^{-1}$ )<sub>[3]</sub>, dal momento che non sono presenti dei vasi la cornea prende le sue sostanze nutritive dalle lacrime che la bagnano, inoltre ha uno scarso potere rigenerativo e quindi nel caso di danni si deve ricorrere ad un trapianto, esso può avvenire tranquillamente anche tra individui non consanguinei dal momento che non essendo presenti dei vasi non si ha neanche il rischio di rigetto. La tonaca vascolare è ricca di vasi che portano nutrimento alle varie parti dell'occhio, nella parte posteriore forniscono nutrimento alla retina mentre nella parte anteriore irrorano l'iride; esso è costituito da muscolatura liscia e tramite la sua contrazione o rilassamento determina il diametro della pupilla, ovvero il foro attraverso il quale entra la luce, la modifica del diametro della pupilla serve per regolare l'intensità luminosa a cui la retina è esposta. Quando si è in carenza di luce la pupilla si allarga mentre di giorno quando l'intensità luminosa è elevata la pupilla si restringe. Nella tonaca vascolare è presente anche il cristallino che si trova dietro l'iride. Tramite la muscolatura liscia il cristallino è capace di modificare la sua forma e di conseguenza il suo potere rifrattivo, che varia solitamente tra 13  $m^{-1}$  e 26  $m^{-1}$ <sub>[3]</sub>, ciò permette l'accomodazione dell'occhio, cioè la messa a fuoco dell'oggetto, in base alla distanza dall'occhio alla quale si trova, sulla fovea, ovvero la parte centrale della retina. L'iride e il cristallino sono controllati dal sistema nervoso autonomo che modificano le condizioni dell'occhio in modo inconsapevole per l'individuo al fine di migliorare la visione dell'oggetto di interesse. Il cristallino divide l'occhio in due cavità; la cavità posteriore che va dal cristallino alla retina e dov'è contenuto il corpo vitreo che consiste in una sostanza gelatinosa che ha due funzioni: quello di mantenere la forma dell'occhio e di mantenere aderente la retina al fondo dell'occhio. La cavità anteriore è suddivisa a sua volta in camera anteriore, tra cornea e iride e camera posteriore, tra iride e cristallino. Nella tonaca vascolare sono presenti anche delle cellule ciliate che producono l'umore acqueo, esso aiuta a mantenere la forma dell'occhio con una determinata pressione intraoculare, che in condizioni fisiologiche si aggira tra i 14 mmHg e i 16 mmHg, e fornisce sostanze nutritive ai tessuti. Nella camera anteriore vicino al margine dell'iride si trova il canale dello Schlemm (Figura 1.2.2.2) che permette il passaggio dell'umore acqueo al sistema venoso della sclera in modo tale da venire riassorbito; problematiche nella circolazione e nel riassorbimento dell'umore acqueo, come può essere la chiusura del canale dello Schlemm o la sua assenza per problematiche congenite, porta al glaucoma, ovvero ad un aumento della pressione endoculare e di conseguenza al danneggiamento del

nervo ottico e della retina. La retina o tonaca nervosa si trova sul fondo dell'occhio ed è la sede dei fotorecettori, essi possono essere di due tipi: bastoncelli e coni. I primi sono molto sensibili, possono essere infatti attivati anche da un singolo fotone [3], non permettono però di discriminare i colori e hanno un dettaglio visivo basso; essi vengono utilizzati nelle condizioni di scarsa luminosità, come ad esempio al crepuscolo, quando la pupilla è più dilatata (visione scotopica), il fatto che la pupilla si allarghi permette ai fotoni di colpire i bastoncelli dato che questi si trovano nella zona più periferica della retina. I coni vengono attivati più difficilmente, servono circa un centinaio di fotoni [3], hanno però un'acuità visiva maggiore e permettono di distinguere i colori, questo tipo di visione viene definita fotopica ed è maggiormente utilizzata di giorno quando è presente più luce e di conseguenza l'acuità visiva è maggiore; infatti ne esistono di tre tipi: coni del blu, coni del rosso e coni del verde; ognuno di questi è specializzato per rispondere a stimoli di lunghezza d'onda propri del colore a cui fanno riferimento, le altre sfumature di colori sono invece rappresentate dall'attivazione simultanea di più coni di diverso tipo e con intensità differente. Nella retina è presente una parte più pallida detta macula e al centro di essa si trova la fovea, qui è dove sono presenti la maggior parte dei coni ed è quindi la zona a maggior dettaglio; l'immagine di interesse viene accomodata dal cristallino in modo che il fuoco cada esattamente sulla fovea, mentre il resto del campo visivo viene proiettato sui bordi della retina e quindi ha minor dettaglio. Nel sistema visivo sono presenti due sinapsi, tra fotorecettori e cellule bipolari e tra cellule bipolari e cellule gangliari; le cellule bipolari determinano il dettaglio visivo, per quanto riguarda i bastoncelli di questi molti ricadono su una singola cellula bipolare quindi il loro dettaglio è minore, mentre per quanto riguarda i coni sono in meno a ricadere su una singola cellula bipolare e quindi hanno un dettaglio maggiore, la miglior acuità visiva si raggiunge però nella fovea dove il rapporto tra coni e cellule bipolari è di 1:1. Per quanto riguarda le cellule gangliari queste prendono le informazioni sul segnale visivo tramite le cellule bipolari e le trasmettono al cervello, tra le cellule gangliari si annotano in particolar modo le cellule magnocellulari (M) e le cellule parvocellulari (P) la loro funzione non è ancora nota ma si suppone che le cellule M siano specializzate a trasmettere informazioni che sono caratterizzate da un'alta frequenza temporale e una bassa frequenza spaziale, mentre le cellule P sembrano trasmettere informazioni ad alta frequenza spaziale e bassa frequenza temporale [3]. Gli assoni delle cellule gangliari si uniscono a formare il nervo ottico, secondo nervo cranico, questi escono dal disco ottico, raggiunto il chiasma ottico una parte di questi assoni decussa andando a terminare nella corteccia visiva, situata nel lobo occipitale, dell'emisfero controlaterale mentre la restante parte del nervo ottico continua nello stesso lato (Figura 1.2.2.3); ciò fa sì che una parte del campo visivo di un occhio giunga all'emisfero controlaterale del cervello. Il disco ottico, ovvero la parte in cui gli assoni delle cellule gangliari escono dall'occhio, è privo di fotorecettori ciò significa che la porzione di luce che ricade sul disco ottico non è percepita,

si definisce perciò un punto cieco nel campo visivo; tale punto però non risulta normalmente individuabile dato che il cervello in modo autonomo, tramite il campo visivo dell'altro occhio, riesce a ricostruire l'informazione mancante. Nei casi fisiologici i fotocettori della retina rilasciano continuamente dei neurotrasmettitori che sono percepiti dalle cellule bipolari, ciò costituisce la così detta corrente al buio; quando un fotone colpisce un fotocettore quello che fa è decomporre negli elementi costitutivi la proteina che i coni e bastoncelli utilizzano per percepire la luce chiamata rodopsina; la rottura di questa proteina interrompe il rilascio di neurotrasmettitore da parte dei fotocettori, tramite la frequenza con cui viene rilasciato il neurotrasmettitore si può risalire a quando è stato percepito un fotone e di conseguenza all'immagine. Una volta che il fotone ha scisso la rodopsina, imbiancamento, questa viene ricostruita dai coni e bastoncelli mediante l'utilizzo di energia sotto forma di ATP.



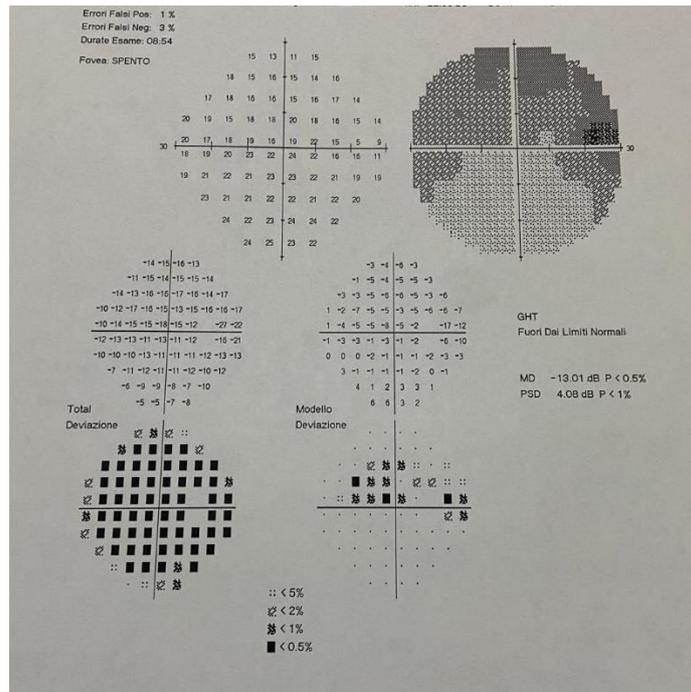
*Figura 1.2.2.2: nell'immagine è raffigurato il canale dello Schlemm che serve a far defluire l'umore acqueo.*



*Figura 1.2.2.3: vista dall'alto delle vie visive superiori dal nervo ottico fino alla corteccia visiva.*

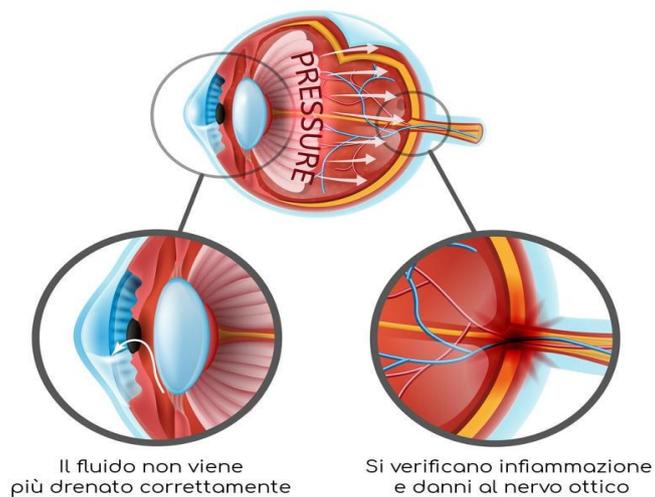
### 1.3 Glaucoma

Il glaucoma è una patologia che colpisce il nervo ottico, comportando nelle prime fasi una perdita del campo visivo periferico (Figura 1.3.1), il soggetto comincia a sbattere contro oggetti o ad avere difficoltà alla guida o durante la lettura, ma solitamente in queste fasi embrionali il paziente non si accorge di essere malato; il decorso della malattia non è però lineare, una volta cominciata la perdita di campo visivo, il danno si propaga rapidamente fino a perdere anche la visione centrale. Il glaucoma può avere due principali cause: o per qualche motivo il sangue non riesce più a nutrire bene il nervo ottico, o come accade più comunemente un aumento della pressione intraoculare al di sopra di valori limite comporta la compressione e la deformazione del nervo ottico (Figura 1.3.2). L'aumento di pressione intraoculare nei casi di glaucoma congenito si manifesta con un dolore intenso all'altezza del sopracciglio dell'occhio interessato e con un corrispondente importante appannamento della vista, invece nella maggior parte dei casi, ovvero di chi sviluppa il glaucoma nell'età più adulta o in anzianità, non percepisce l'aumento di pressione finché questo non ha già cominciato a provocare danni irreparabili al nervo ottico. Esistono due tipi di glaucoma, quello ad angolo aperto e quello ad angolo chiuso; con angolo chiuso si riferisce alla zona dell'occhio dove l'iride incontra la cornea, ovvero nella zona in cui è presente il canale dello Schlemm che permette quindi il riassorbimento dell'umore acqueo prodotto dalle cellule ciliate; nel caso del glaucoma ad angolo stretto il riassorbimento del liquido è rallentato o addirittura impedito, mentre il glaucoma ad angolo aperto è più comune, ma asintomatico finché non causa danni evidenti.



*Figura 1.3.1: risultato dell'esame del campo visivo dell'occhio destro di un soggetto di 18 anni affetto da glaucoma congenito bilaterale, la macchia nera in basso a destra determina la zona in cui il paziente non è riuscito a vedere lo stimolo.*

I soggetti che sono a maggior rischio per lo sviluppo di glaucoma sono le persone più anziane e quelle che hanno dei precedenti esempi di malattia in famiglia, oppure che hanno una miopia o ipermetropia elevata, ma anche per chi ha sostenuto terapie cortisoniche per molto tempo. Se il glaucoma è già presente alla nascita questo si definisce glaucoma congenito e nella maggior parte dei casi è bilaterale, ovvero interessa entrambi gli occhi; gli occhi del bambino appaiono più grandi del normale, questo perché l'aumento di pressione durante la formazione dell'occhio ha evitato il danneggiamento del nervo ottico, ma ha prodotto una deformazione del bulbo provocando una miopia importante, inoltre i bambini affetti da glaucoma presentano una lacrimazione eccessiva e fastidio alla luce e la cornea presenta diversi gradi di opacità. Attualmente il glaucoma può essere tenuto sotto controllo tramite terapie farmacologiche, quali colliri, o tramite interventi chirurgici: ciclofotocoagulazione, trabeculectomia oppure impianti di valvole per il drenaggio dell'umore acqueo; anche se questi non sono sempre efficaci. Per quanto riguarda il danno al nervo ottico questo attualmente risulta incurabile e dato che nella maggior parte dei casi l'aumento di pressione è asintomatico è quindi importante ricevere una diagnosi precoce per limitare i danni.



*Figura 1.3.2: rappresentazione della sequenza di eventi che a partire dall'aumento di pressione intraoculare arriva alla compressione del nervo ottico in un occhio con glaucoma.*

## 2 Segnali Elettrofisiologici per la Valutazione del Sistema Nervoso e Visivo

### 2.1 Elettroencefalogramma

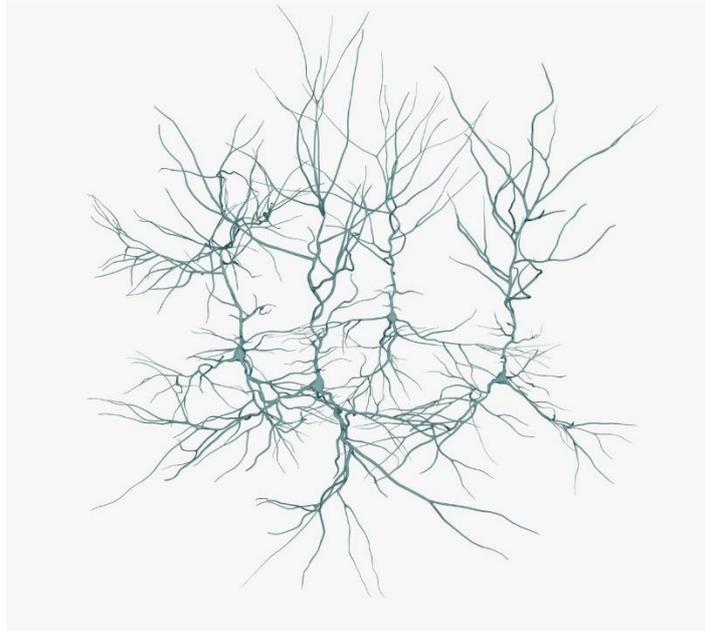
#### 2.1.1 Introduzione all'Elettroencefalogramma

Lo strumento principale nello studio del cervello, sia per l'ambito diagnostico sia per quello di ricerca, è l'elettroencefalografo. Quando il cervello elabora le informazioni in base a che tipo di operazioni vengono svolte si attivano determinate aree del cervello, ciò si manifesta con lo scatenarsi di potenziali d'azione e rilascio di neurotrasmettitori. Lo spostamento di queste cariche elettriche, provocano il formarsi di un campo elettrico variabile che, se pur di modesta intensità, è percepibile sulla superficie del cuoio capelluto. Tramite degli elettrodi, nella loro forma più basilare dischetti di argento e cloruro d'argento, posizionati sulla cute, è possibile convertire la corrente ionica determinata dalle funzioni cerebrali in corrente elettrica e di conseguenza trasmetterla ad una macchina che è in grado di elaborarla. Tale macchina si chiama elettroencefalografo che ci permette quindi di graficare l'attività cerebrale e tramite degli opportuni algoritmi decifrarla. Al contrario di altri strumenti che sfruttano sempre le correnti ioniche per determinare lo stato di un organo ad esempio: elettrocardiografo (ECG) ed elettromiografo (EMG) l'EEG deve essere costruito con particolare attenzione alla qualità dei componenti, questo perché il segnale dato dall'attività cerebrale sulla superficie cutanea ha un'ampiezza molto bassa circa qualche decina di microvolt ( $\mu\text{V}$ ) e di conseguenza il rapporto segnale/rumore è molto basso, per evitare questi problemi l'elettroencefalografo deve riuscire a ridurre il più possibile le interferenze e i rumori, questi possono essere dati da altre apparecchiature presenti nella stanza che provocano un'interferenza elettromagnetica oppure possono essere di disturbo altri segnali di natura fisiologica come artefatti da movimento dovuti ai muscoli o all'attività cardiaca. Per questo motivo lo strumento si dota di amplificatori per aumentare l'ampiezza del segnale e filtri per filtrare e far passare i segnali solo di una determinata banda, da 1 Hz a 100 Hz<sub>[4]</sub>. Dopo di che lo strumento è dotato anche di un sistema di stampa per poter dare al medico immediatamente qualcosa da analizzare, oltre al fatto che la strumentazione biomedica ha l'obbligo di refertare. Può capitare però che la carta da utilizzare sia molta, dato che le acquisizioni del segnale elettroencefalografico sono solitamente molto lunghe da un minimo circa di 30 minuti a più di 3 ore; l'elettroencefalografo è dotato quindi di un

microprocessore che gli permette di memorizzare il tracciato anche in forma digitale, inoltre il microprocessore serve a controllare l'apparecchiatura esterna collegata allo strumento che serve per stimolare sensorialmente il paziente come ad esempio lampade o segnali acustici. L'elettroencefalografo viene infatti utilizzato per: lo studio dei disturbi del sonno, analisi del funzionamento delle vie sensoriali a seguito di uno stimolo che può essere visivo come anche un cambiamento di temperatura, ma anche malattie legate propriamente al cervello tipo l'epilessia; inoltre è utilizzato durante le operazioni chirurgiche per determinare il livello di anestesia o ancora per diagnosticare il coma reversibile e la morte cerebrale.

### 2.1.2 Acquisizione del Segnale e Sistema Internazionale 10 – 20

Quando si acquisisce un segnale elettroencefalografico (EEG) questo è la somma dei vari potenziali scatenati dai neuroni; gli unici tipi di potenziali che gli elettrodi riescono a percepire sono quelli post-sinaptici. Essi si verificano quando viene rilasciato il neurotrasmettitore e sono caratterizzati da una bassa intensità in ampiezza ma hanno una durata da i 10 ms a i 100 ms; il motivo per cui gli elettrodi riescono a percepire i potenziali post sinaptici è legato al fatto che questi si verificano vicino a i dendriti, e nei neuroni piramidali (Figura 2.1.2.1), presenti nella corteccia, i dendriti sono tutti in parallelo gli uni a gli altri; ciò permette la somma dei potenziali post sinaptici e in aggiunta al fatto che i dendriti si trovano in posizione perpendicolare all'elettrodo ne rende più facile la registrazione. Al contrario i potenziali d'azione non sono utilizzabili per definire il tracciato EEG, se benne abbiano un'ampiezza maggiore e siano di durata più breve nel tempo (circa 1 ms), questi si verificano su gli assoni che però sono posizionati casualmente all'interno del cervello; ciò determina un annullamento dei loro effetti e quindi non sono percepibili dall'elettrodo di superficie. Al fine di rendere confrontabili e ripetibili i tracciati elettroencefalografici è stato ideato uno schema standard per il posizionamento degli elettrodi chiamato sistema internazionale 10 - 20; si tracciano delle linee immaginarie sullo scalpo del soggetto che vanno dal inion, parte più sporgente dell'osso occipitale, al nasion, piccola cavità che si trova sopra il naso, e un'altra linea che congiunge i due punti preauricolari; il sistema si chiama 10 - 20 perché gli elettrodi sono posizionati l'uno dall'altro ad una distanza che è pari al 10% o 20% della lunghezza delle linee immaginarie.



*Figura 2.1.2.1: rappresentazione di un neurone piramidale in cui compaiono: il soma (a forma di piramide), i dendriti e l'assone.*

Vengono poi utilizzati 21 elettrodi di cui due (A1 e A2) sono posizionati sui lobi delle orecchie e fungono da riferimento neutro; gli altri 19 elettrodi sono posizionati 8 per lato sopra gli emisferi (Figura 2.1.2.2), gli elettrodi rimanenti sono posizionati sulla linea mediana (Figura 2.1.2.3). Gli elettrodi sono poi indicati da una sigla che ne descrive il loro posizionamento rispetto alla zona del cervello sottostante: prefrontale (FP), frontale (F), temporale (T), parietale (P) e occipitale (O); e da un numero che ne indica la distanza dalla linea mediana, dispari per l'emisfero sinistro e pari per quello destro, se l'elettrodo al posto del numero presenta la lettera 'z' vuol dire che si trova esattamente sulla linea mediana; con questo sistema, però, l'applicazione degli elettrodi può risultare difficoltosa quindi vengono utilizzate delle cuffie in cui sono già presenti gli elettrodi posizionati secondo il sistema internazionale 10 - 20 e quindi basta solamente bagnarle con il gel conduttivo ed applicarle al paziente. Un problema che può insorgere con l'utilizzo degli elettrodi standard è la bassa risoluzione spaziale, al disotto di ogni elettrodo sono presenti centinaia di neuroni e registrandoli tutti con un unico elettrodo si rischia di perdere dettagli importanti sullo stato del cervello; si utilizzano in questi casi degli elettrodi più piccoli, fino a 256 (Figura 2.1.2.4), che permettono di aumentare la risoluzione spaziale dell'elettroencefalogramma. L'EEG è però una misura relativa ovvero dipende dalla scelta degli elettrodi che si forniscono in ingresso allo strumento, dato che per la sua registrazione viene usato un amplificatore operazionale differenziale (OP-AMP); questo è un componente elettronico che riceve due segnali in ingresso e restituisce in uscita la differenza tra i due

ingressi, questo fa sì che le componenti del segnale che sono in comune ad entrambi gli ingressi vengono eliminate, questo ad esempio aiuta a ridurre il rumore se è presente in entrambi gli ingressi. L'OP-AMP riceve in ingresso il segnale da due elettrodi (figura 2.1.2.5), ciò vuol dire che l'uscita può essere: bipolare, se si fa riferimento a due elettrodi esploranti ovvero qualsiasi elettrodo che non siano A1 o A2, oppure monopolare nel caso l'amplificatore differenziale riceva in ingresso uno dei due elettrodi di riferimento (A1 o A2), dal momento che questi li consideriamo come potenziali di riferimento l'uscita dell'OP-AMP sarà completamente dipendente dall'elettrodo esplorante; ciò vuol dire che il tracciato EEG varia al variare della coppia di elettrodi che si utilizza per registrarlo, per questo motivo è buona cosa indicare gli elettrodi che si sono utilizzati per l'acquisizione (canale). Inoltre, gli elettroencefalografi sono dotati di particolari circuiti che servono a misurare la resistenza tra l'elettrodo e la pelle, questa è molto importante perché se la resistenza risulta elevata, superiore a  $5\text{ k}\Omega$ , il segnale non entrerà nello strumento ma si scaricherà sulla resistenza elettrodo/cute; fattori che possono alzare il valore di tale resistenza possono essere: un cuoio capelluto non adeguatamente pulito, un eventuale secchezza del gel conduttivo con il quale si spalmano gli elettrodi. Oppure il distacco dalla superficie di uno degli elettrodi che stiamo considerando.

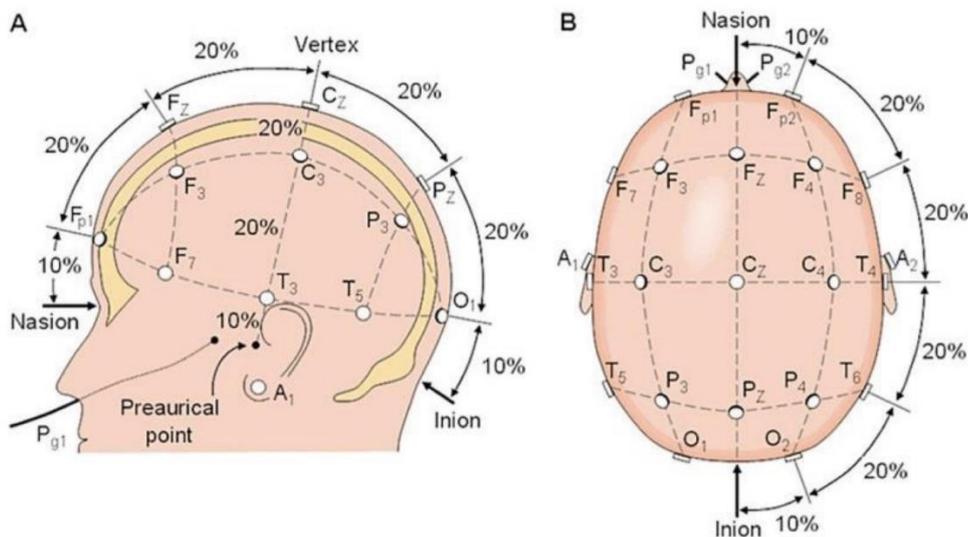


Figura 2.1.2.2: vista laterale del posizionamento degli elettrodi nel sistema internazionale 10 - 20, inoltre sono rappresentati anche il nasion e l'inion<sup>[5]</sup>.

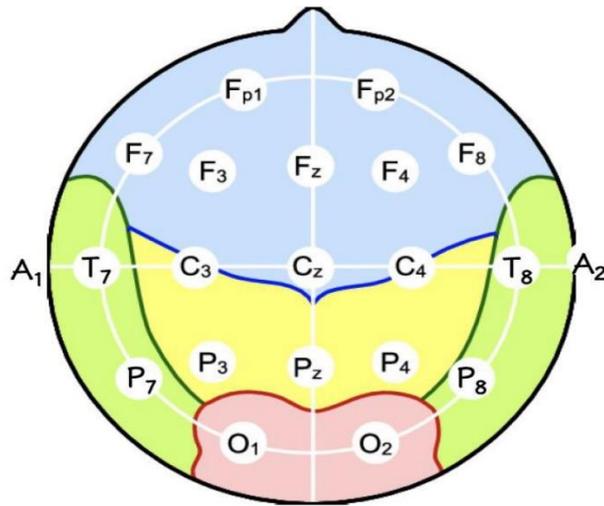


Figura 2.1.2.3: rappresentazione dall'alto degli elettrodi nel sistema internazionale 10 – 20<sub>[6]</sub>.

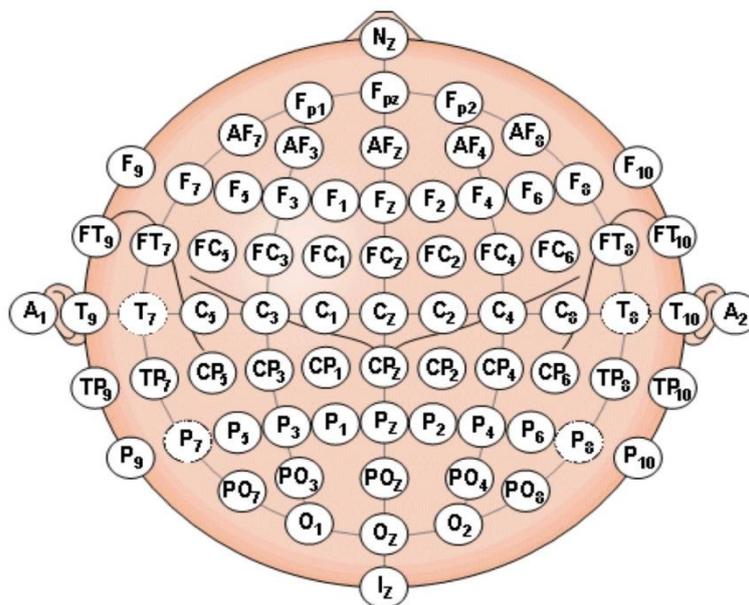
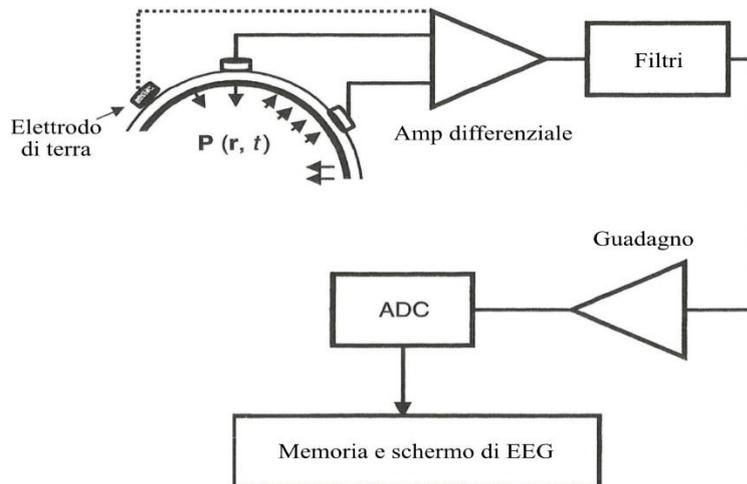


Figura 2.1.2.4: immagine contenente la cuffia con i 256 elettrodi per quando è necessaria una risoluzione spaziale maggiore.

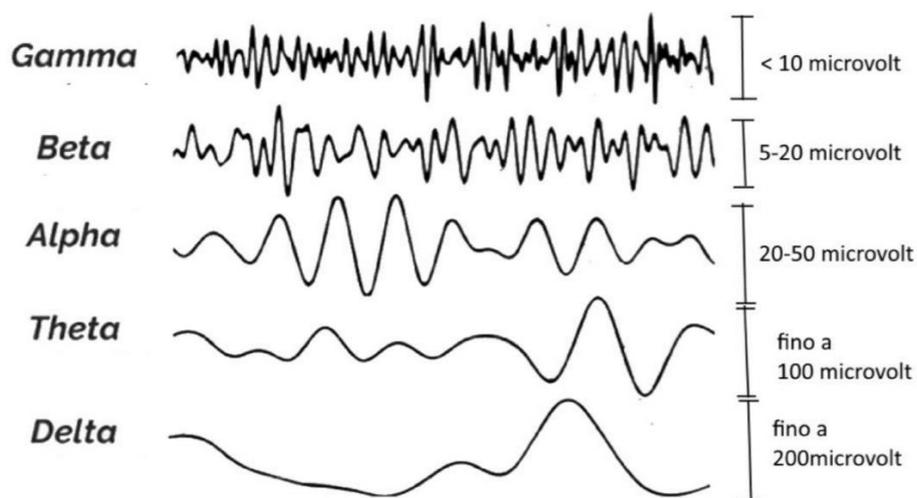


*Figura 2.1.2.5: schema semplificato di un elettroencefalografo in cui si possono notare: l'amplificatore differenziale, l'amplificatore di tensione (guadagno), l'elettrodo di terra, i filtri, il convertitore analogico/digitale (ADC) la memoria e lo schermo<sup>[7]</sup>.*

### 2.1.3 Caratteristiche del Segnale

Il segnale acquisito dall'elettroencefalografo e che descrive l'attività del cervello si chiama elettroencefalogramma. Il segnale EEG ha la particolarità di essere stocastico, ciò vuol dire che non è riproducibile e non sono presenti dei pattern nel tracciato che possono corrispondere a determinati fenomeni fisiologici del cervello. Il segnale EEG è influenzato dall'attività cerebrale nella sua interezza, ciò vuol dire che anche se uno stesso soggetto esegue un'acquisizione di un tracciato EEG in due condizioni completamente identiche, il tracciato risulterà differente per via dei pensieri del soggetto, anche soltanto sapere già cosa aspettarsi varia l'acquisizione. Per cercare di rendere più comprensibile il segnale elettroencefalografico esso solitamente si studia nel dominio della frequenza, nell'uso clinico si va solitamente dai 0,5 Hz fino ad un massimo di circa 50 Hz. Le onde vengono quindi definite da delle bande (ritmi), queste sono state poi associate a fenomeni che accadono nel cervello confrontando i tracciati EEG di numerosi soggetti, raggruppati in base al racconto delle loro esperienze soggettive, cercando di trovare pattern comuni tra i tracciati EEG. Il segnale EEG si divide in 5 ritmi (Figura 2.1.3.1); alle frequenze più basse, tra i 0,5 Hz e i 4 Hz, si trova il ritmo delta tipico del sonno profondo; salendo di frequenza, compreso tra i 4 Hz e i 8 Hz, è presente il ritmo teta caratteristico della fase fra il sonno e la veglia ed è associato al sogno, all'immaginazione e a forti

shock emozionali, è prevalente nei bambini; il ritmo alfa, tra 8 Hz e 12 Hz, è predominante durante la veglia quando il soggetto è rilassato, in particolare si nota quando si tengono gli occhi chiusi, nel momento in cui questi vengono aperti si passa dal ritmo alfa a quello beta, compreso tra 12 Hz e 30 Hz, tipico della concentrazione e dell'attenzione; alle frequenze più alte si trova il ritmo gamma che è tipico di un'elevata concentrazione mentale. Le onde alfa e beta si possono anche dividere in onde alfa di primo e secondo tipo e, analogamente, si possono distinguere le onde beta di primo tipo e le onde beta di secondo tipo, per far ciò si utilizza una frequenza intermedia alla banda, dipendentemente che si tratti del ritmo alfa o beta, le frequenze che si utilizzano per definire i ritmi non sono però assolute e servono più che altro a dare un riferimento, si possono trovare perciò dei lavori che utilizzano bande leggermente differenti.



*Figura 2.1.3.1: rappresentazione dei 5 ritmi presenti nel tracciato EEG.*

#### 2.1.4 Potenziali Evocati

Per valutare lo stato di nervi e determinate parti corticali si utilizzano i potenziali evocati (EP), questi rappresentano l'attivazione di determinate vie sensoriali data la somministrazione di specifici stimoli che possono essere: visivi, uditivi o somatici. Questi potenziali vengono registrati mediante EEG, ma la loro ampiezza risulta molto bassa e perciò non sono direttamente riconoscibili in un tracciato elettroencefalografico. Per rendere visibili gli EP nel tracciato quello che si fa solitamente consiste nel fornire al soggetto degli stimoli e fare molte prove dalle 100 a 1000 (più numerose sono migliore sarà il risultato), poi si esegue una media aritmetica tra tutte le prove; in questo modo il potenziale dovuto allo stimolo emerge dal resto del rumore cerebrale di fondo dato che l'operazione di media su un campione molto numeroso tende a far risaltare la componente che è in comune a tutti i tracciati, ovvero quella corrispondente allo stimolo. Tramite l'analisi dei potenziali evocati si può studiare lo stato delle vie sensoriali, una divergenza ad esempio nella latenza tra la presenza dell'onda e l'erogazione dello stimolo, eccetto alcuni ritardi fisiologici, può essere un indice di danneggiamento di nervi o zone corticali deputati a trasmettere ed elaborare quel determinato stimolo. Le onde risultanti dagli EP si presentano con delle componenti che prendono il nome della loro polarità, 'P' se positiva e 'N' se negativa, e da un numero che può rappresentare o la cardinalità della componente nel tracciato o dopo quanto tempo dall'erogazione dello stimolo compare la componente (Figura 2.1.4.1), ad esempio la componente P1 sarà la prima deflessione positiva del tracciato mentre la componente P100 sarà la componente che si presenta dopo 100 ms dalla somministrazione dello stimolo.

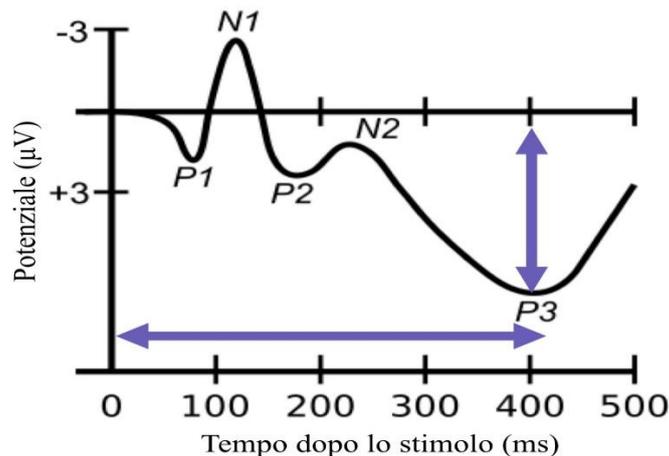


Figura 2.1.4.1: esempio di una risposta evocata da uno stimolo.

## 2.2 Potenziali Evocati Visivi

### 2.2.1 Test Elettrofisiologici

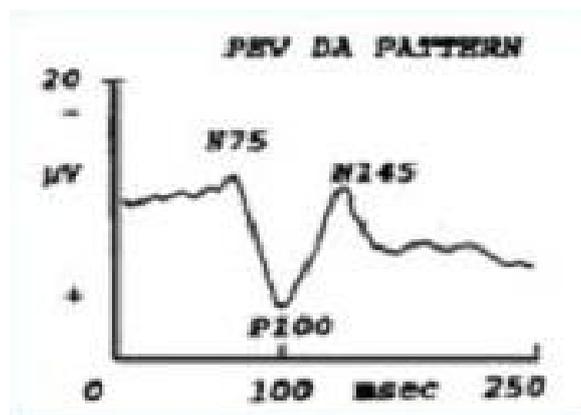
I test elettrofisiologici in campo oftalmico sono molto utili per poter investigare le varie patologie che colpiscono il sistema visivo, dato che sono oggettivi e non richiedono una grande collaborazione da parte del paziente. Per quanto riguarda la retina e le vie visive superiori questi tipi di esami sono non invasivi e sfruttano degli stimoli visivi per generare dei potenziali evocati al fine di monitorare lo stato delle diverse cellule. Un limite ai test elettrofisiologici è dato dal fatto che non sono in grado di distinguere singolarmente la patologia ma deve essere il medico a riuscire ad interpretare il risultato dell'esame sulla base della storia clinica del paziente (anamnesi). Il testo fornito dalla International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV)<sup>[8]</sup> fornisce delle indicazioni per l'implementazione dei test fisiologici più diffusi. Gli esami che si svolgono solitamente sono elettroretinogramma (ERG) e il test dei potenziali evocati visivi (PEV); i primi servono a studiare la funzionalità della retina ed esistono diverse varianti del test per poter discriminare le diverse patologie che possono colpire la retina, in generale un ERG che ha come stimolo una luce diffusa serve a determinare la funzionalità della retina nella sua interezza, mentre un ERG a pattern (PERG), che sfrutta come stimolo una scacchiera ad alto contrasto, viene utilizzato per distinguere una maculopatia da una retinopatia mentre il ERG multifocale aiuta a diagnosticare una retinite pigmentosa. Il PEV,

invece, serve a valutare la funzionalità delle vie visive superiori a partire dal nervo ottico fino alla corteccia visiva, prima di effettuare un PEV è necessario eseguire un test PERG per assicurarsi che il soggetto non abbia patologie retiniche dato che queste influenzerebbero il test PEV e nasconderebbero eventuali deficit correlati alle vie visive superiori. Questo tipo di test viene solitamente eseguito per determinare le condizioni del sistema visivo nei soggetti che abbiano subito delle lesioni al sistema visivo oppure soggetti con sclerosi multipla, ma anche per monitorare lo stato del nervo ottico in pazienti affetti da glaucoma.

### 2.2.2 Esame dei Potenziali Evocati Visivi

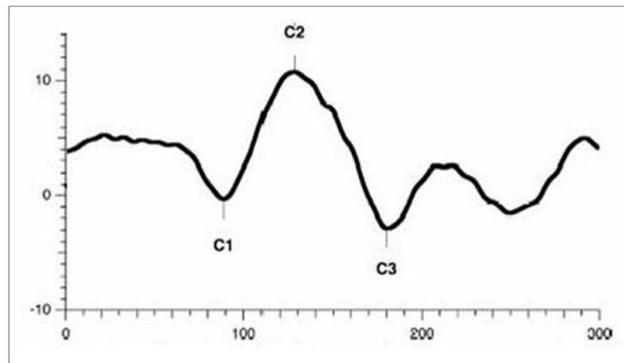
Per valutare la funzionalità delle vie visive superiori, a partire dal nervo ottico fino alla corteccia visiva, si utilizza il test del potenziale evocato visivo, questo esame consiste nel mostrare al paziente uno stimolo e tramite sei elettrodi posti sul cuoio capelluto in corrispondenza del lobo occipitale, che contiene la corteccia visiva, più un altro elettrodo di terra che può essere messo in qualsiasi parte del corpo, si registra il segnale proveniente dalle cellule del sistema visivo; ogni acquisizione dura da i 200 ms a i 500 ms<sub>[9]</sub> dall'erogazione dello stimolo. si possono utilizzare diversi stimoli per eseguire un test dei potenziali visivi, la scelta su quello più ottimale da utilizzare si basa su il grado di affidabilità che si vuole ottenere e la collaborazione del paziente. in genere questo tipo di esami dimostra una certa variabilità interpersonale ma restituisce una variabilità circa del 10% tra un occhio e l'altro dello stesso paziente; è il caso quindi che ogni laboratorio deputato ad eseguire esami del potenziale evocato visivo si doti di suoi valori di riferimento dato che questi possono variare in base alla strumentazione utilizzata e alle condizioni della stanza. Il test del potenziale evocato visivo restituisce risultati differenti in base allo stimolo che viene utilizzato, l'esame può essere quindi definito come: PEV pattern/reversal, PEV onset/offset e PEV flash. Il PEV pattern/reversal è definito come il gold standard in quanto è quello che presenta minore variabilità e quindi una misura più robusta, lo stimolo consiste in una scacchiera ad alto contrasto che viene invertita a 2 Hz, se però si vogliono registrare PEV in stato stazionario (SSPEV) si deve utilizzare una frequenza pari o superiore a 3 Hz, questa tecnica permette di valutare lo stato del nervo ottico richiede però da parte del paziente una buona acuità visiva e la capacità di mantenere lo sguardo fisso su un puntino rosso al centro dello schermo, ciò non è sempre possibile ad esempio nel caso di bambini molto piccoli o soggetti con nistagmo. Nel tracciato di un PEV pattern/reversal si possono notare tre zone principali (Figura 2.2.2.1), una componente negativa N75, una componente positiva P100 che consiste nella misura più

robusta e nuovamente una componente negativa N145 che risulta essere quella più variabile, i picchi di queste tre onde si presentano rispettivamente a: 75 ms, 100 ms e 145 ms dall'erogazione dello stimolo; gli intervalli di tempo con il quale si presentano i picchi delle onde sono soggetti ad una certa variabilità infatti si può considerare per un pattern/reversal una deviazione standard di 6 ms. la latenza del segnale rappresenta quanto il segnale impiega per percorrere il nervo ottico più si ha una latenza elevata più il nervo ottico risulta danneggiato, mentre l'ampiezza del segnale rappresenta quante cellule gangliari post retiniche lo stimolo è riuscito ad attivare. Se il paziente non riesce per qualsiasi motivo a mantenere lo sguardo fisso sul puntino rosso si possono utilizzare altri stimoli, ad esempio una scacchiera che viene accesa (onset) e spenta (offset) il tracciato di questo tipo di stimolo (Figura 2.2.2.2) presenta una componente positiva C1 a 75 ms dall'erogazione dello stimolo, una componente negativa C2 a 125 ms e una positiva C3 a 150 ms; oppure si può utilizzare come stimolo una lampada che emette luce diffusa (flash) il tracciato di questo tipo di stimolo (Figura 2.2.2.3) presenta onde multiple di cui le più significative sono la componente P2 a 120 ms, analoga alla componente P100 del PEV pattern/reversal, e una componente negativa N2 a 90 ms dall'erogazione dello stimolo.

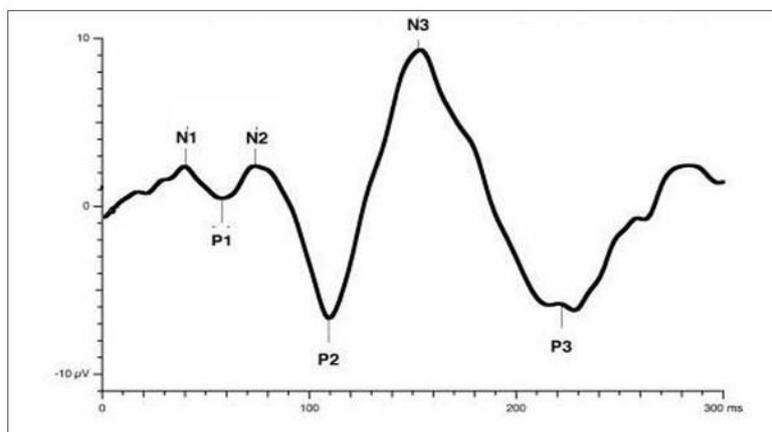


*Figura 2.2.2.1: esempio della risposta in condizioni fisiologiche normali di un esame PEV pattern/reversal.*

**PEV da pattern  
onset/offset**

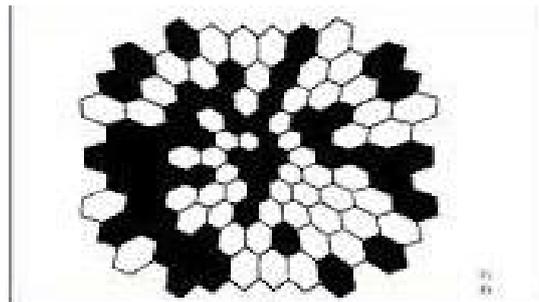


*Figura 2.2.2.2: esempio di un tracciato di un esame PEV onset/offset.*



*Figura 2.2.2.3: esempio di un tracciato ottenuto durante un esame PEV flash.*

Sia PEV onset/offset che PEV flash presentano lo svantaggio di avere una deviazione standard della latenza delle componenti maggiore, circa 10 ms, rispetto al PEV pattern/reversal. questo tipo di potenziali evocati visivi tengono conto principalmente delle vie centrali, quindi spesso non vengono percepite disfunzioni piccole e non tengono conto dello stato del campo visivo più periferico; per ovviare a questo problema si utilizza il potenziale evocato visivo multi focale (MFPEV) Erich Sutter è riuscito a creare un programma che riesce a simulare l'acquisizione del PEV da oltre 100 canali questo permette di individuare patologie che sarebbero altrimenti non rilevabili con un normale esame PEV per registrare un MFPEV bastano 4 elettrodi che vanno messi sullo scalpo nella zona corrispondente al lobo occipitale, il potenziale di terra può essere messo in qualsiasi parte del corpo, lo stimolo per questo tipo di esami consiste in un pattern a bersaglio diviso in 60 settori ciascuno con un motivo a scacchiera (Figura 2.2.2.4). Si riporta di seguito i dati di pazienti sani (tabella 2.2.2.1) acquisiti da un laboratorio di esami elettrofisiologici con i quali si confrontano i pazienti per verificare la presenza di una patologia, nella tabella sono riportate le latenze in millisecondi, considerando anche le deviazioni standard, e l'ampiezza della componente P100 misurata in microvolt ( $\mu\text{V}$ ); i valori sono suddivisi in base all'età del soggetto, se compresa tra i 15 e i 40 o superiore.



*Figura 2.2.2.4: esempio di un pattern utilizzato negli esami MFPEV.*

*Tabella 2.2.2.1; la tabella presenta i valori medi compresi di deviazione standard delle latenze in millisecondi per le componenti: N75, P100 e N145; di soggetti sani divisi per età per un PEV pattern/reversal di un laboratorio di test elettrofisiologici.*

VEP DA	ETA'	N75 (ms)	P100 (ms)	N145 (ms)
PATTERN	15-40	74,13+2,73	100,00+2,63	134,89+2,68
		75,86+2,63	102,33+2,73	138,04+2,63
		81,28+2,63	107,10+2,63	142,04+2,63
		91,20+2,63	120,23+2,63	158,49+2,73
	>40	75,73+2,68	102,55+2,99	136,89+2,73
		76,56+2,73	104,12+3,70	141,68+2,68
		83,27+2,73	108,93+3,10	144,59+2,99
		93,70+2,73	124,75+2,73	162,51+3,10

### **2.3 Linee Guida per Ricavare la Risposta Evocata**

Al fine di estrapolare informazioni di interesse fisiologico da un tracciato EEG è necessario elaborare il segnale. Quando si registra un segnale elettroencefalografico lo si campiona ad una frequenza di almeno 128 Hz che per il teorema di Shannon comporta una banda massima del segnale di 64 Hz, nella realtà per quanto riguarda l'EEG si tende a campionarlo ad una frequenza 4 volte superiore la sua banda massima. Durante l'acquisizione del segnale, però, lo strumento non registra solo l'attività cerebrale ma anche degli artefatti, ovvero segnali che non sono di interesse e riducono l'efficacia dell'EEG come strumento per il monitoraggio; questi artefatti possono essere di due origini: biologica o tecnica, i primi sarebbero dei segnali che il corpo umano produce naturalmente come; il battito cardiaco, la respirazione, il movimento oculare e lo sbattere delle palpebre; i secondi possono essere dovuti ad esempio; al distacco di un elettrodo, al segnale di alimentazione della strumentazione o ad accoppiamenti elettromagnetici tra i cavi o con altri macchinari presenti nella stanza. Per poter ricavare dal segnale dei parametri con significato fisiologico si deve prima attuare una fase di pre-processamento, questa consiste in una serie di operazioni che mirano a ridurre il più possibile gli artefatti. In prima istanza viene attuato un ricampionamento ovvero a partire dal segnale registrato con una certa frequenza di campionamento si utilizza una funzione matematica per sotto campionare il segnale, quindi simulare di aver acquisito il segnale ad una frequenza di campionamento più bassa; ciò viene fatto perché in questo modo due campioni della registrazione originale vengono mediati per

ridurre un unico campione nella nuova frequenza di campionamento, in questo modo si riduce l'entità degli artefatti. Si attua poi un referenziamento, ovvero si mediano tutti i segnali registrati dagli elettrodi in modo da determinare un elettrodo medio dopodiché tutti i tracciati acquisiti dagli altri elettrodi vengono riferiti a questo nuovo elettrodo medio; ciò viene eseguito perché se l'elettrodo neutro si trova in una zona del cervello molto attiva può portare ad un bias. Infine si utilizzano dei filtri, in questo modo si eliminano tutti gli artefatti che si trovano al di fuori della banda di interesse, che solitamente si trova tra i 0,5 Hz e i 50 Hz; tutto ciò dipende però dal tipo di studio che si sta eseguendo; ad esempio se si sta monitorando un soggetto durante il sonno, si può ridurre la frequenza di taglio del filtro passa basso, mentre se si monitora un paziente con un'attività cerebrale molto intensa si può alzare la frequenza di taglio del filtro passa alto. Si utilizza poi un filtro elimina banda per escludere la frequenza di rete dal tracciato EEG, questa si trova a 50 Hz in Europa mentre è a 60 Hz in America. A questo punto si può ritenere che il segnale sia abbastanza pulito, ma non si sono eliminati gli artefatti che compaiono con una frequenza tale per cui ricadono all'interno della banda di interesse, per eliminarli si utilizzano tecniche avanzate come l'analisi delle componenti indipendenti (ICA). Alla base dell'ICA è presente l'assunzione che il segnale registrato è il risultato della combinazione lineare di diversi componenti, che sono statisticamente indipendenti tra loro, moltiplicati per un'opportuna matrice; l'ICA ricava l'inversa di questa matrice, chiamata matrice di separazione, in questo modo si riesce a risalire alle componenti. La difficoltà principale nell'utilizzare l'ICA consiste nel fatto che in una componente possono essere rappresentate, in percentuali differenti, due o più sorgenti ad esempio; la prima componente può essere costituita al 55% dal segnale EEG e al 45% dal segnale elettrocardiografico; inoltre la stessa sorgente può comparire in più componenti, è quindi compito del programmatore selezionare le componenti che ritiene più significative e che quindi portano un contributo maggiore per lo studio che si sta eseguendo. A questo punto, se si sta eseguendo un'analisi del tracciato EEG nella sua interezza, si passa a studiare il segnale nel dominio della frequenza, si raggruppano le bande andando a costituire i ritmi (delta, teta, alfa, beta e gamma) e si calcola lo spettro di potenza, ovvero il quadrato dell'ampiezza dell'onda quindi la sua energia e viene espresso per unità di frequenza, e si grafica il tracciato mettendo sull'asse delle ascisse le frequenze e sull'asse delle ordinate la potenza; è quindi possibile in questo modo determinare il ritmo predominante. Invece per estrapolare un potenziale evocato da un tracciato EEG, dato che questi hanno un'ampiezza molto bassa, nell'ordine di qualche microvolt, si eseguono più prove, somministrando più volte lo stimolo; prima di poter estrapolare la risposta evocata si deve conoscere quando è stato erogato lo stimolo in base a ciò si riesce a determinare quanto dura la risposta all'evento e quindi definire delle finestre, dette epoche, che contengono la risposta evocata. A questo punto si deve rimuovere da tutte le epoche l'attività che precede l'evento, essa è definita come la finestra

temporale (di durata in genere 100 ms ) prima della somministrazione dello stimolo, che viene quindi sottratta al segnale; ciò ha l'unico effetto di far traslare il tracciato sull'asse delle ordinate e di conseguenza portare tutte le finestre sulla stessa scala. Infine possiamo isolare la risposta allo stimolo, ciò viene eseguito facendo semplicemente una media aritmetica tra tutte le epoche. A questo punto in base allo stimolo che è stato erogato si ottiene un pattern differente, si ricercano quindi le componenti di interesse e se ne calcola l'ampiezza, rispetto alla condizione di base, e la latenza, ovvero il tempo di comparsa della componente rispetto al momento di somministrazione dello stimolo.

## **2.4 Database ad Accesso Aperto per l'Analisi dei Potenziali Evocati Visivi**

Si presentano di seguito tre set di dati che possono essere utilizzati per lo studio dei potenziali evocati visivi, ognuno di questi si concentra su un particolare aspetto che può essere o il miglioramento dell'esecuzione dell'esame PEV o l'utilizzo di PEV in altre circostanze. I database sono stati trovati negli archivi online: Data in Brief, IEEE e Physionet; utilizzando come parole chiave 'VEP' e 'Visual Evoked Potential'. Nell'archivio Data in Brief sono state trovate delle acquisizioni di potenziali evocati visivi a canale singolo con elettrodi a secco<sup>[10]</sup>; la scelta di utilizzare questo tipo di elettrodi, quindi senza gel conduttivo, è stata fatta per studiare le acquisizioni EEG in modo più confortevole per l'utente che utilizzerà solamente un canale e quindi due elettrodi al posto della cuffia per EEG spalmata di gel, ciò è stato fatto per rendere più appetibile e quindi sviluppare le nuove interfacce cervello computer. Gli 11 volontari, tutti sani, con età compresa tra i 25 e 50 anni dovevano guardare per 16 s degli stimoli visivi, alternanza di quadrati bianchi e neri, su uno schermo da 15,6 pollici che si aggiornava ad una frequenza di 60 Hz posto ad una distanza di 70 cm dal volontario, e dopo ogni stimolo i soggetti si riposavano per 4 s. Gli stimoli sono stati somministrati a frequenze variabili ovvero: 8,57 Hz (1F), 10 Hz (2F), 12 Hz (3F) e 15 Hz (4F); i dati acquisiti tramite due elettrodi posti nella zona frontale-parietale e in quella occipitale, campionati a 250 Hz sono stati raccolti in dei file .CSV, uno per ogni partecipante, contenente sulle colonne le diverse frequenze: 1F, 2F, 3F e 4F; e sulle righe i campioni di tracciato EEG acquisiti. Nell'archivio IEEE è stato trovato un dataset di acquisizioni PEV già elaborate ottenute tramite due mezzi, uno strumento commerciale per il test del potenziale evocato visivo e degli smart glasses che tramite un'applicazione Android mostrano uno stimolo per PEV pattern/reversal <sup>[11]</sup>. I dati sono stati acquisiti da 20 soggetti sani, 12 maschi e 8 femmine di età compresa tra i 24 e i 28 anni campionati a 250 Hz, il file PRVEP.MAT contiene 4

matrici ciascuna con 20 colonne e 75 righe, ovvero i campioni; le matrici si dividono in base all'occhio del soggetto, se destro o sinistro, e in base a come è stato erogato lo stimolo, se tramite gli smart glasses o il dispositivo commerciale. Il file `OPENFILE.M` permette di importare i dati in matlab. Su Physionet si trova, pubblicato dall'Information Technologies Institute e alimentato da Mamem<sub>[12]</sub>, un dataset di 11 volontari sani con età compresa tra 24 e 39 anni di cui 8 maschi e 3 femmine, sottoposti a degli stimoli di luci tremolanti a frequenze di: 6,66 Hz, 7,5 Hz, 8,57 Hz, 10 Hz e 12 Hz. I volontari hanno eseguito 3 esperimenti ognuno costituito da 5 sessioni in tutti gli esperimenti l'acquisizione dell'EEG è avvenuta a 256 canali. La procedura della prima prova, campionata a 250 Hz, consisteva in; un periodo di riposo di 100 s seguito da un periodo di adattamento costituito da 8 finestre di sfarfallio di durata 5 s, ognuna di queste finestre è caratterizzata da una frequenza precisa, ogni finestra è intervallata da 5 s di riposo; dopo di che si ha un periodo di riposo di 30 s, seguono poi 3 finestre che costituiscono la prova principale e durano 5 s intervallate da periodi di riposo della medesima durata e infine si hanno 30 s di riposo; moltiplicando le finestre per ogni sessione si hanno 15 finestre o 23 se si considerano anche le 8 finestre del periodo di adattamento allo stimolo. Nel file `FREQUENCIES1.txt` sono presenti le frequenze sia del periodo di adattamento che quelle delle prove, ma i `.freq` hanno delle annotazioni più precise;

i file sono salvati con la dicitura `S0NNn` dove `NN` indicano il numero del soggetto e `n` rappresenta la sessione; questi file contengono: segnale della forma d'onda dell'EEG (`.dot`), il file di intestazione (`.i`), un file contenente le posizioni di ogni luce (`.flash`) e un file di annotazione sull'inizio e la fine delle finestre (`.win`). Se i canali utilizzati fanno riferimento al sistema internazionale 10 – 20 è specificato altrimenti sono contrassegnati con l'etichetta 'EEG'. nel secondo esperimento, campionato sempre a 250 Hz, le luci lampeggianti vengono somministrate contemporaneamente, prima e durante ogni finestra di stimolo, il punto su cui il soggetto si deve concentrare è contrassegnato da una freccia. Il soggetto è stato inizialmente sottoposto ad un periodo di adattamento in cui il volontario è esposto a 10 finestre di 5 s e da finestre di riposo della medesima durata. Prima di cominciare la sessione il soggetto è sottoposto ad un periodo di riposo di 100 s ed ogni sessione della durata di 30 s'è costituita da, una finestra di 5 s in cui tutte le luci lampeggiano e il volontario si concentra su quella contrassegnata, seguono poi 5 s di riposo. Escludendo quindi il periodo di adattamento iniziale si hanno 25 finestre di stimolazione per ogni sessione; tra una sessione e l'altra, esclusa l'ultima, ci sono 5 minuti di riposo. L'ordine delle frequenze scelte è sempre lo stesso in tutte le sessioni e sia quelle di stimolo che quelle del periodo di adattamento sono annotate nel file `FREQUENCIES2.txt`, i file presenti seguono lo stesso schema di quelli dell'esperimento 1 ma sono contrassegnati dalla dicitura `T0NNn` dove `NN` è sempre il numero del volontario e `n` indica la sessione

è presente una 'x' se si tratta del periodo di adattamento. Nell'ultimo esperimento, campionato a 128 Hz, i volontari sono stati sottoposti ad un unico periodo di adattamento prima delle loro 5 sessioni, come nell'esperimento precedente. Il periodo di adattamento e le sessioni sono analoghe a quelle già riportate dall'esperimento 2, ma questa volta tra la dodicesima e la tredicesima finestra c'è un periodo di riposo di 30 s, sono quindi presenti 25 finestre di stimolo per ogni sessione escluse quelle del periodo di adattamento. Le frequenze sia del periodo di adattamento che delle finestre delle sessioni sono riassunte nel file FREQUENCIES3.txt, i file di questo esperimento sono catalogati come quelli degli esperimenti precedenti, ma sono nominati U0NNn dove NN indica sempre il numero del volontario e n la sessione, se è presente una 'x' si tratta del periodo di adattamento, inoltre il nome del file può terminare in 'I' se si riferisce alle prime 12 finestre oppure 'II' se si riferisce alle ultime 13. Sono presenti anche i file SUBJECTS che riassume i dati dei soggetti e il file CORR che contiene informazioni riguardo i canali utilizzati. Di seguito si presenta una tabella (Tabella 2.4.1) in cui sono riassunte le caratteristiche di ogni database.

*Tabella 2.4.1: nella tabella sono riassunti i dati principali dei database quali: riferimento bibliografico, numero di soggetti, età dei soggetti, tipo di segnale, frequenza di campionamento e la caratteristica principale del set di dati.*

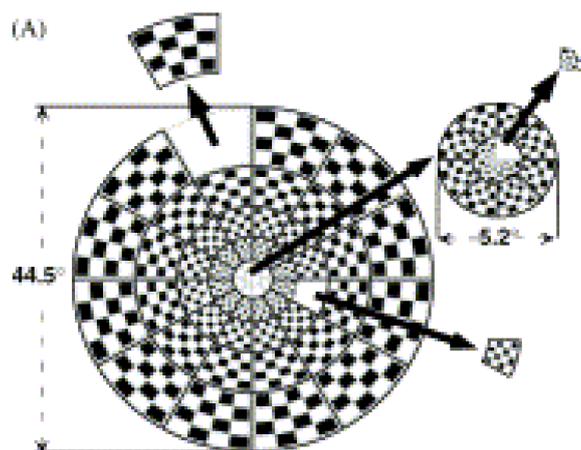
Riferimento bibliografico	Numero Soggetti	Età soggetti	Tipo di segnale	Frequenza di campionamento/ (Hz)	Caratteristica
10	11	25 - 50	EEG	250	Acquisizione tramite un solo canale senza gel conduttivo
11	20	24 - 28	PEV	250	Somministrazione dello stimolo tramite smart-glasses
12	11	24 - 39	EEG	250 e 128	Tre esperimenti in cui varia il metodo di somministrazione dello stimolo

## **3 UTILIZZO DEI POTENZIALI EVOCATI VISIVI NEL GLAUCOMA**

### **3.1 Utilizzo dei Potenziali Evocati Visivi per il Monitoraggio del Campo Visivo**

Nel glaucoma i parametri che si devono tenere sotto controllo sono la pressione intraoculare e lo stato delle cellule gangliari del nervo ottico. Per quanto riguarda il dato di pressione questo è facilmente acquisibile tramite un tonometro, per quel che riguarda invece lo stato delle cellule gangliari e di conseguenza del campo visivo, si utilizza la perimetria acromatica statica automatizzata (HVF) considerata il gold standard per la diagnosi e il monitoraggio del glaucoma. Il test del HVF consiste nel mostrare al soggetto delle luci che si accendono in modo casuale attorno ad un punto fisso centrale, il soggetto mantenendo lo sguardo al centro deve premere un pulsante ogni volta che vede comparire una luce, nel HVF i puntini luminosi sono della stessa grandezza e si trovano tutti a 6° l'uno dall'altro; questo esame permette di determinare quali sono le zone del campo visivo che il soggetto riesce a percepire. L'esame però richiede molto tempo per essere effettuato e occorre la completa collaborazione del paziente. Nel tentativo di trovare un esame che sia più oggettivo e meno influenzato dalla soggettività del paziente, alcuni studi tra cui "Clinical ability of pattern electroretinograms and visual evoked potentials in detecting visual dysfunction in ocular hypertension and glaucoma" di V. Parisi<sup>[13]</sup> hanno dimostrato che la componente P100 degli esami PEV pattern/reversal hanno una latenza superiore e ampiezza minore, rispetto ai valori ritenuti normali, negli occhi con glaucoma; il test PEV, però, dato che tiene conto solamente delle vie centrali non riesce a determinare il danno alle cellule gangliari; per cercare di superare questa limitazione lo studio "Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma"<sup>[14]</sup> propone un metodo per valutare lo stato del campo visivo tramite l'esame del potenziale evocato visivo multifocale, si ripropongono di seguito le idee principali. Nell'articolo viene utilizzato uno stimolo che consiste in un pattern nel quale i 60 settori non sono tutti della stessa grandezza, ma la loro dimensione aumenta più ci si avvicina ai bordi (Figura 3.1.1), ciò è necessario per far sì che le zone più periferiche del campo visivo forniscano una risposta di ampiezza sufficientemente elevata per poter fare delle conclusioni affidabili. Questo comporta però una discrepanza nel metodo che viene utilizzato per campionare il campo visivo tra HVF e MFPEV ciò rende le risposte dei due esami

non direttamente confrontabili. Nello studio è stato proposto di interpolare tra loro i valori di perdita di sensibilità, misurati in decibel (db), dell'HVF che ricadono all'interno dello stesso settore del pattern MFPEV in modo da associare ad ognuno di questi un valore di perdita di sensibilità; i valori interpolati dell'occhio sinistro vengono poi sottratti ai valori interpolati dell'occhio destro, in questo modo se il risultato è un numero positivo vorrà dire che l'occhio destro in quel settore avrà una sensibilità maggiore mentre se il risultato fosse negativo sarà il sinistro ad avere una maggiore sensibilità. Per quanto riguarda l'MFPEV viene preso il valore dell'ampiezza del segnale corrispondente alla regione di interesse, sia per l'occhio destro, che per il sinistro, e si calcola il valore efficace (RMS) questo perché il valore RMS è una misura più robusta e non dipende dalla forma d'onda; ricavati i valori di tensione, quindi d'ampiezza, efficaci per entrambi gli occhi si calcola il rapporto tra l'ampiezza dell'occhio destro e sinistro e infine si riporta il tutto in scala logaritmica in modo da poter confrontare i valori del MFPEV con quelli dell'HVF nella stessa regione. Finora si è discusso di confronti interoculari, ma se il danno glaucomatoso è bilaterale, ovvero coinvolge entrambi gli occhi, difficilmente verrà percepito dal MFPEV; per ovviare a questo problema si eseguono dei test monoculari e in particolare si utilizza il rapporto segnale rumore (SNR). In questo caso si registra una finestra del tracciato MFPEV, della stessa durata della finestra dello stimolo, nel quale si suppone essere presente soltanto rumore e se ne calcola il valore RMS, in questo modo abbiamo un valore medio del rumore; dopodiché si registra una finestra di segnale in cui è presente la risposta allo stimolo e se ne calcola il valore RMS, poi si ricava l'SNR. Si può notare che al numeratore si trova l'ampiezza della risposta sommata al livello di rumore che era presente nell'istante dell'acquisizione; se il soggetto non riesce a percepire lo stimolo proveniente da una certa regione del campo visivo, per quel settore non sarà presente il segnale di interesse e di conseguenza il SNR sarà un rapporto tra due valori di rumore e quindi varrà all'incirca 1,0; se invece il valore del rapporto segnale rumore è superiore a 0 db significherà che il soggetto riesce a percepire lo stimolo erogato nella zona di campo visivo che si sta considerando. Il medico può perciò far eseguire un test MFPEV quando ritiene che i risultati dell'HVF non corrispondano con l'anamnesi del paziente, in questo modo si riesce a determinare in modo oggettivo la funzionalità delle diverse zone del campo visivo. Il test MFPEV non è però sempre utilizzabile, se il paziente non riesce a mantenere lo sguardo fisso sul pattern, come accade anche nell'HVF, l'esame non riesce a restituire un risultato attendibile; inoltre le risposte evocate visive sono soggette ad un'ampia variabilità interpersonale, ciò implica che un soggetto può avere un'ampiezza del segnale MFPEV particolarmente bassa pur avendo una vista normale ed è quindi presente il rischio che venga classificato come malato anche se non lo è (falso positivo); inoltre alcuni soggetti, soprattutto giovani, presentano un'attività cerebrale tale per cui non si riesce a definire la risposta allo stimolo visivo. In conclusione, come non tutti i soggetti sono capaci



*Figura 3.1.1: rappresentazione dello stimolo utilizzato nello studio "Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma" [14].*

di fornire HVF affidabili non tutti i pazienti riescono a produrre MFPEV con risultati validi, spetta quindi al medico decidere caso per caso quand'è necessario eseguire un esame o l'altro.

### **3.2 Utilizzo Clinico dei Potenziali Evocati Visivi**

Normalmente gli esami PEV non hanno una grande applicazione in casi clinici, questo per via della difficoltà nell'interpretare il tracciato e per via della durata del test; infatti, l'esame può durare per molto tempo e il paziente può non essere in grado di mantenere la concentrazione sul punto centrale per tutta la durata dell'esame, oltre al fatto che è richiesto un personale esperto. Attualmente i progressi tecnologici permettono ai medici di eseguire esami del potenziale evocato visivo in modo più efficace; tramite un'acquisizione del segnale migliorata e mediante un algoritmo di post elaborazione che permette di avere una diagnosi più oggettiva, e per questo si riesce a diminuire la durata del test. Questo tipo di esami si definiscono potenziali evocati visivi transitori di breve durata e producono un risultato stampabile in pochi minuti e possono essere eseguiti da un assistente oftalmico. Il numero di elettrodi che viene utilizzato è minore rispetto ad un PEV convenzionale, ma i tipi di stimoli rimangono gli stessi del PEV classico, questo tipo di test è riuscito ad ottenere una sensibilità del 91,1% e una specificità del 93,3%<sub>[15]</sub> nel differenziare gli occhi affetti da glaucoma.

Alcuni studi, tra cui “Visual Evoked Potentials and Glaucoma”<sup>[15]</sup>, supportano l’ipotesi che il PEV possa diagnosticare la necrosi delle cellule gangliari, e quindi l’inizio dei danni dovuti al glaucoma, prima del HVF; infatti quest’ultimo si basa solamente sugli effetti diretti sul campo visivo mentre il MFPEV, essendo un esame elettrofisiologico riesce a percepire il danno delle cellule che può verificarsi anche anni prima dell’inizio della perdita di campo visivo. Per provare a individuare la malattia prima che questa causi danni importanti si è sviluppato il test del potenziale evocato visivo a controllo isolato (ICPEV). Questo test eroga uno stimolo ad alta frequenza temporale, ma bassa frequenza spaziale, ciò è ideale per attivare le cellule M della testa del nervo ottico che si ritiene essere le prime a venire interessate dal glaucoma; si ipotizza, quindi, che possano dare informazioni sullo stato dell’occhio prima che si verifichi un danno del campo visivo. Con questo esame, però, vengono meno le informazioni riguardanti proprio il campo visivo dato che si concentra sulla parte centrale della retina; solitamente l’intero processo richiede meno di 5 minuti e se il rapporto segnale rumore è maggiore di 1,0 si può ritenere di avere una risposta con un grado di confidenza del 95%. Uno studio<sup>[16]</sup> ha dimostrato che il test dell’ICPEV ha una sensibilità del 84% e una specificità del 80.4% oltre a una debole correlazione con il HVF.

### **3.3 Un Caso Patologico**

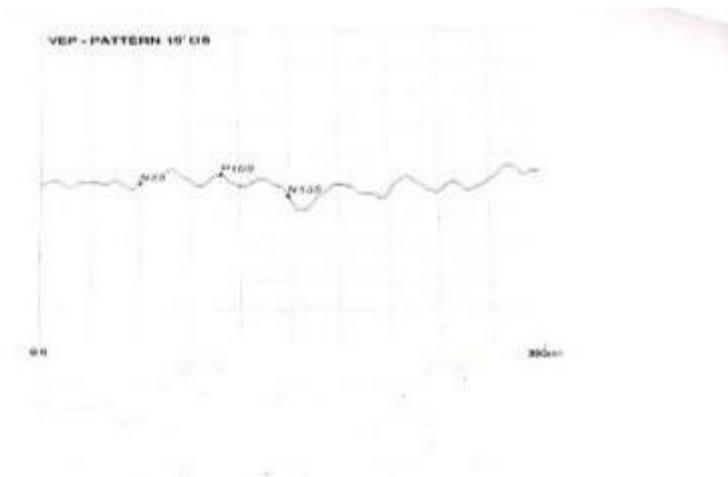
Sono stati considerati i dati sui PEV pattern/reversal di un soggetto di 15 anni affetto da glaucoma congenito bilaterale. Per tutto il periodo in cui il paziente è stato seguito, 9 mesi, l’occhio destro è rimasto stabile mentre il sinistro ha subito prima una trabeculectomia e 6 mesi dopo un’operazione di distacco di retina; dato che nel periodo intermedio per via della caduta di pressione causata dal primo intervento questa aveva perso l’adesione con il fondo dell’occhio. Il soggetto ha svolto tre esami PEV pattern/reversal ad entrambi gli occhi, uno il mese prima dell’intervento di trabeculectomia e l’altro dopo l’intervento di distacco di retina; è stato poi eseguito un altro esame su richiesta di un ulteriore medico nel periodo successivo al secondo intervento e i dati di quest’ultimo esame sono stati confrontati con i valori di riferimento presenti nella tabella 2.2.2.1, dato che le acquisizioni sono state eseguite nel medesimo laboratorio. Per fare in modo che il soggetto si possa concentrare sul riferimento in rosso nel pattern gli esami sono stati eseguiti con i suoi occhiali con questa correzione il paziente riesce a vedere 1/10 con l’occhio destro e 0/10 con il sinistro.

*Tabella 3.3.1: si rappresentano i valori di latenza, in millisecondi, della componente P100 sia per l'occhio destro che per il sinistro acquisiti all'inizio e alla fine del periodo di osservazione.*

	P100 OCCHIO DESTRO (ms)	P100 OCCHIO SINISTRO (ms)
Inizio osservazione	105,47	108,95
Fine osservazione	99,61	111,91

Sono inoltre riportate anche i tracciati PEV prima dell'operazione (figura 3.3.1, figura 3.3.2) e dopo (figura 3.3.3, figura 3.3.4).

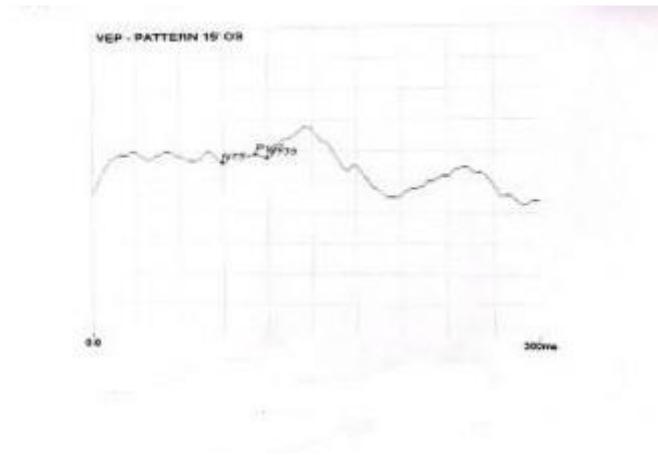
I dati riguardanti i primi due esami (tabella 3.3.1) riportano le latenze, misurate in millisecondi, della componente P100 del PEV; si può notare come prima dell'intervento di trabeculectomia i valori sono più alti del normale, alla fine del percorso per quanto riguarda l'occhio sinistro la latenza risulta più alta, mentre per l'occhio destro risulta più vicino al valore ideale; considerando che l'esame pattern/reversal ha comunque una deviazione standard di 6 ms possiamo concludere che comunque l'occhio destro si è sempre trovato all'incirca all'interno di valori fisiologici. Per quanto riguarda l'esame richiesto dal secondo medico e avvenuto alla fine del percorso di osservazione, si presentano i tracciati (figura 3.3.5, figura 3.3.6) e i dati numerici (tabella 3.3.2) che comprendono, per entrambi gli occhi, i valori delle latenze: N75, P100 e N145; e l'ampiezza, misurata in microvolt, dell'onda P100. Questi dati vanno riferiti alla tabella 2.2.2.1, dato che sono stati acquisiti nello stesso laboratorio. In accordo all'esame precedente si può notare che per la componente P100, la più stabile e significativa, l'occhio sinistro ha delle latenze maggiori rispetto al destro indipendentemente dalla frequenza di stimolazione, ed entrambe le latenze sono più alte rispetto alle latenze della componente P100 del campione di riferimento.



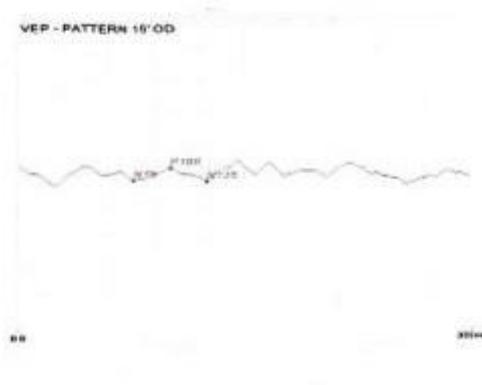
*Figura 3.3.1: tracciato della risposta all'esame PEV pattern/reversal dell'occhio sinistro prima dell'intervento di trabeculectomia.*



*Figura 3.3.2: tracciato della risposta all'esame PEV pattern/reversal dell'occhio destro all'inizio del periodo di osservazione.*



*Figura 3.3.3: tracciato della risposta al test PEV pattern/reversal dell'occhio sinistro dopo l'operazione di distacco di retina.*



*Figura 3.3.4: risposta all'esame PEV pattern/reversal dell'occhio destro alla fine del periodo di osservazione.*

Tabella 3.3.2: sono rappresentati i valori delle latenze, misurate in millisecondi, delle componenti: N75, P100 e N145; e l'ampiezza della componente P100, misurata in microvolt; a diverse frequenze di stimolazione per l'occhio sinistro (S) e destro (D).

PROTOCOLLO / ESEGUI	N75 (ms)	P100 (ms)	N145 (ms)	P100 $\mu$ V
S- Vep 1 can				
1	78,60	115,80	157,80	2,6
2	78,30	114,60	154,50	1,3
3	68,10	123,00	138,90	1,2
4	160,20	206,70	253,20	2,4
D- Vep 1 can				
1	81,60	99,60	120,90	0,79
2	72,90	100,80	121,50	0,87
3	86,10	115,80	146,10	3,0
4	141,00	187,80	215,10	1,3

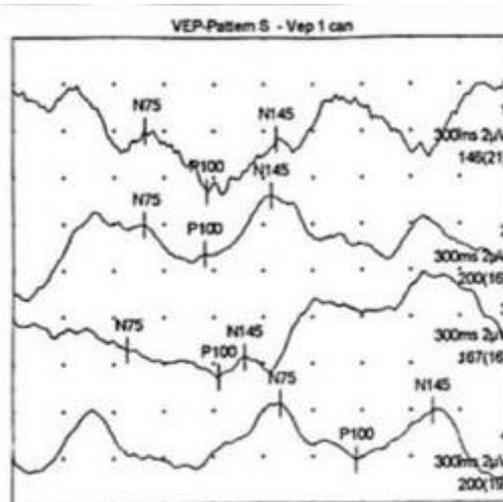
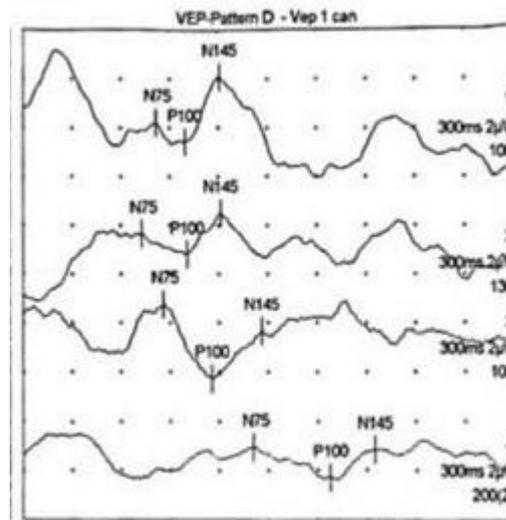


Figura 3.3.5: risposta all'esame PEV pattern/reversal, richiesto dal secondo medico, dell'occhio sinistro dopo l'intervento di distacco di retina.



*Figura 3.3.6: tracciato della risposta al test PEV pattern/reversal, richiesto dal secondo medico, dell'occhio destro alla fine del periodo di osservazione.*

## CONCLUSIONE

L'esame del potenziale evocato visivo ha le capacità di svolgere un ruolo importante nel monitoraggio del glaucoma e di diagnosticare la malattia in tempi utili ad intervenire preventivamente. Uno dei suoi più importanti pregi riguarda il fatto che fornisce una risposta oggettiva, è quindi indipendente da quanto il soggetto è collaborativo; inoltre ha la possibilità di poter essere eseguito in diversi modi, cambiando lo stimolo fornito al paziente è possibile monitorare diversi aspetti del sistema visivo. Ad esempio con il PEV a controllo isolato si è capaci, nella maggior parte dei casi, di diagnosticare il glaucoma prima che esso determini danni importanti del nervo ottico, con i PEV multifocali è possibile valutare lo stato delle cellule gangliari e quindi del campo visivo e mediante i PEV pattern/reversal è possibile tenere traccia dello stato del nervo ottico nella sua totalità, ad esempio può essere utile dopo degli interventi chirurgici o dopo periodi di scompensi di pressione per valutare quant'è stato danneggiato il nervo ottico. Inoltre, seppur perdendosi un po' di affidabilità è possibile utilizzare altri tipi di stimoli, che non richiedono al paziente di mantenere lo sguardo fisso sullo schermo, come i PEV onset/offset e i PEV flash che quindi permettono di monitorare anche i pazienti con nistagmo o bambini. Le difficoltà principali legate al test del potenziale evocato visivo sono da individuare nel fatto che alla base è presente l'acquisizione di un segnale elettroencefalografico, quindi si devono attuare una serie di accorgimenti quali: un valore accettabile della resistenza elettrodo cute, un'opportuna riduzione degli artefatti e un processo di elaborazione efficace per poter riuscire ad estrarre segnali che hanno un'ampiezza molto bassa, nell'ordine di qualche microvolt. Un altro aspetto critico degli esami PEV riguarda il fatto che questi non riescono a indicare univocamente la malattia, spetta quindi al medico riuscire a diagnosticare correttamente la patologia sulla base della storia clinica del paziente; gli esami del potenziale evocato visivo sono inoltre solitamente lunghi e soggetti ad una ampia variabilità interpersonale. È quindi necessario continuare a sviluppare algoritmi che riescano ad estrapolare il tracciato in modo sempre più efficiente e che permettano di trarre delle conclusioni sempre più oggettive, oltre che provare a migliorare le condizioni di acquisizione per rendere il test più rapido e semplice da svolgere.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] <https://www.fondazionebietti.it/patologie/glaucoma/>; Lunedì 25 Novembre 2024.
- [2] F. Martini, E.F. Bartholomew; Elementi di Anatomia, Istologia e Fisiologia dell'uomo; EdiSES Università; 2008; Prima edizione.
- [3] B.M. Koeppen, B.A. Stanton; Berne & Levy Fisiologia; Casa editrice Ambrosiana; 2019; settima edizione .
- [4] F. P. Branca; Fondamenti di Ingegneria Clinica; Springer-Verlag Italia Milano; 2000 - Ristampa 2005; Volume 1.
- [5] F. Sharbrough, G. Chatrian, R. Lesser, H. Luders, Nuwer, e T. Picton; American Electroencephalographic Society Guidelines for Standard Electrode Position Nomenclature; Journal of Clinical Neurophysiology; 1991.
- [6] D.P. Bos, D. Oude; "EEG-based emotion recognition." The influence of visual and auditory stimuli 56.3; 2006; 1-17.
- [7] A. Stefani; Analisi dinamica di tracciati EEG durante stimolazione luminosa intermittente; Relatore Prof. Alfredo Ruggeri; Correlatori Prof. Dott. Francesco Ferro Milone, Ing. Alessandro Pozzato; Università di Padova; Corso di Laurea Magistrale in Bioingegneria; Anno accademico 2012/2013.
- [8] A. G. Robson, J. Nilsson, S.Li., S. Jalali , A.B. Fulton, A.P. Tormene ; G.E. Holder e Scott E. Brodie; ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures; Documenta Ophthalmologica; 2018; volume 136; pagine 26; <https://doi.org/10.1007/s10633-017-9621-y>.
- [9] D. Creel; Visually Evoked Potentials; National Library of Medicine; 2012.
- [10] G. Acampora, P. Trinchese, A. Vitiello; A dataset of EEG signals from a single channel SSVEP based brain computer interface; Data in brief; 2021; volume 35; <https://doi.org/10.1016/j.dib.2021.106826>.
- [11] R. Terracciano; SUPPLEMENTARY MATERIAL FOR PATTERN-REVERSAL VISUAL EVOKED POTENTIAL ON SMART GLASSES; IEEE DATA PORT; 2022; <HTTPS://DX.DOI.ORG/10.21227/19WW-B324>.

- [12] V.P. Oikonomou, G. Liaros; Mamem SSVEP Database; 2016; [HTTPS://DOI.ORG/10.13026/C29591](https://doi.org/10.13026/C29591).
- [13] V. Parisi, S. Migliori, G. Manni; Clinical ability of pattern electroretinograms and visual evoked potentials in detecting visual dysfunction in ocular hypertension and glaucoma; National Library of Medicine; 2012; <https://doi.org/10.1016/j.optha.2005.10.044>.
- [14] D.C. Hood, V.C. Greenstein; Multifocal VEP and ganglion cell damage: applications and limitations for the study of glaucoma; Science Direct; 2003; Volume 22; Page 201-251; [https://doi.org/10.1016/S1350-9462\(02\)00061-7](https://doi.org/10.1016/S1350-9462(02)00061-7).
- [15] T.Y.T.Tai; Visual Evoked Potentials and Glaucoma; Science Direct; 2018; Volume 7; Page 352-355; <https://doi.org/10.22608/APO.2017532>.
- [16] V.M. Zemon; A Multi-Site Study of an Electrophysiological Test for Rapid and Objective Assessment of Glaucomatous Damage ; Arvo Journal; 2011; Volume 52.