

Strokovni prispevek/Professional article

SLIKOVNA ELEKTRORETINOGRAFIJA V PRIMERJAVI S KINETIČNO IN STATIČNO PERIMETRIJO IN VIDNO OSTRINO PRI PIGMENTNI RETINOPATIJI

PATTERN ELECTRORETINOGRAPHY IN RELATION TO KINETIC AND STATIC PERIMETRY AND VISUAL ACUITY IN RETINITIS PIGMENTOSA

Petra Popovič¹, Martina Jarc-Vidmar¹, Jelka Brecej², Marko Hawlina¹

¹ Očesna klinika, Klinični center, Zaloška 29, 1525 Ljubljana

² Inštitut za klinično nevrofiziologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2001-03-15, sprejeto 2001-06-15; ZDRAV VESTN 2002; 71: Supl. II: 119-24

Ključne besede: *retinitis pigmentosa; elektrofiziološke preiskave; distrofije mrežnice; vidno polje*

Izvleček – Izhodišča. Želeli smo oceniti vlogo slikovne elektroretinografije kot nove diagnostične metode pri bolnikih s pigmentno retinopatijo. Zanimalo nas je, kako je izvid slikovne elektroretinografije povezan z izvidi drugih funkcionalnih preiskav (vidnim poljem in vidno ostrino), ki jih pri vsakem bolnikovem obisku izvajamo rutinsko.

Metode. V raziskavo smo vključili 25 bolnikov obeh spolov s tipično obliko pigmentne retinopatije. Določili smo jim vidno ostrino. Občutljivost vidnega polja smo merili z računalniško podprtim perimetrom Octopus (program G2), kjer smo pri analizi rezultatov upoštevali kazalec povprečni odklon, in z Goldmannovim perimetrom (znački II/4 in V/4), s katerim smo izračunali povprečno širino še ohranjenega vidnega polja. Vsem preiskovancem smo opravili tudi bliskovno in slikovno elektroretinografijo v skladu z mednarodnimi standardi. Pri analizi rezultatov smo primerjali amplitude valov P50 in N95 slikovne elektroretinografije z izvidi vidnih polj, dobljenih s kinetično in statično perimetrijo. Ugotavljali smo tudi, v kolikšni meri vidna ostrina vpliva na amplitudo slikovnega elektroretinograma.

Rezultati. V skupini 25 bolnikov z RP z vidno ostrino med 0,16 in 1,0 so bili odzivi slikovne ERG ohranjeni dlje kot bliskovni ERG. 72% bolnikov je imelo ohranjene odzive slikovne ERG, pri bliskovni ERG pa je imelo 48% bolnikov ohranjene odgovore čepnic in le 32% maksimalne odgovore. Odgovori paličnic so bili ugasli pri vseh bolnikih. Tudi povprečne amplitude so bile mnogo višje pri slikovnih ERG (43,5%) kot pri odgovorih čepnic (22,5%) ali maksimalnih odgovorih (4,5%). Amplitude valov P50 in N95 slikovne ERG so bile močno povezane s povprečnim odklonom. Visoka je bila tudi povezava slikovnega ERG s povprečno širino vidnega polja, merjeno s kinetično perimetrijo, boljša za značko II/4 kot za V/4. Bolniki z dobro ohranjenimi ERG odzivi so imeli večinoma tudi dobro vidno ostrino. Pri vseh bolnikih z vidno ostrino pod 0,4 so bili odgovori tako bliskovne kot tudi slikovne ERG ugasli.

Key words: *retinitis pigmentosa; electrophysiology; retinal dystrophy; visual field*

Abstract – Background. This study was conducted to assess whether pattern ERG is a sensitive test in evaluating the retinal function in patients with retinitis pigmentosa. We wanted to determine how pattern ERG, reflecting the activity of inner retinal layers, is related to other psychophysical tests such as perimetry and visual acuity.

Methods. An analysis was performed on 50 eyes of 25 patients with typical rod-cone retinitis pigmentosa. The standard Snellen visual acuity was tested. Visual field sensitivity was measured with automated static perimetry (Octopus G2 program) where mean defect was taken as an index of visual field loss. In kinetic perimetry (Goldmann) the average radius of the visual field measured with target II/4 and V/4 was calculated. Transient pattern ERG and all five flash ERG responses were also measured according to ISCEV standards. Amplitudes of pattern ERG P50 and N95 waves were compared to results of visual acuity and visual field testing.

Results. In our group of 25 RP patients with visual acuity ranging from 0.16 to 1.0, PERG responses were preserved much better than full field ERGs. 72% of them had still recordable PERG responses, while 48% had cone and only 32% maximal responses. Scotopic rod responses were extinguished in all eyes. The normalized amplitudes of the PERG responses were also much higher (43.5%) than cone (22.5%) or maximal responses (4.5%). A strong correlation of both P50 and N95 amplitudes with Octopus mean defect index was found. In kinetic perimetry the correlation with PERG amplitudes was also high, but it was better with II/4 than with V/4 target. Patients with high preserved ERG responses had good visual acuity. In all patients with visual acuity less than 0.4 both flash and pattern ERG responses were already absent.

Conclusions. This study shows that pattern ERG is an objective and sensitive test in evaluating the functional visual loss in retinitis pigmentosa. Amplitudes of P50 and N95 responses

Zaključki. Rezultati kažejo, da je slikovna ERG občutljiva in zanesljiva elektrofiziološka preiskava, s katero lahko objektivno merimo funkcijo mrežnice pri bolnikih z RP. Amplitudi valov P50 in N95 se dobro ujemata z izvidom vidnih polj, boljše s statično kot kinetično perimetrijo. Vidna ostrina ima večji vpliv na slikovno kot na bliskovno elektroretinografijo.

Uvod

Pigmentna retinopatija (RP) je dedna očesna bolezen, ki se izraža z nočno slepoto, oženjem vidnega polja ter v napredovalih stadijih s prizadetostjo centralnega vida. Bolezen je genetsko in fenotipsko izredno heterogena. Ugotovljeno je, da so kljub številnim različnim genskim okvaram vedno najprej okvarjeni fotoreceptorji, kasneje pa okvara zajame tudi vse ostale sloje mrežnice (nevronske drugega in tretjega reda, glijo, žilje). Ravno zato, ker je bolezen tako heterogena, pri bolnikih z RP izvajamo celo vrsto preiskav, da bi z njimi opredelili napredovanje bolezni. Le-te so genetske, s katerimi opredelimo vrsto okvare, elektrofiziološke, ki so izrednega pomena pri postavitvi diagnoze in ker objektivno merijo delovanje določenega sistema v mrežnici, funkcionalne, s katerimi dobimo informacijo o ohranjenem vidu, kot ga dojema bolnik, ter na koncu še morfološke preiskave, s katerimi poskušamo povezati in razložiti vse prej dobljene informacije s patohistološko sliko mrežnice.

Slikovna elektroretinografija (pattern ERG, PERG) je sorazmerno nova preiskava, ki danes zavzema pomembno mesto v elektrofiziologiji vidnega sistema. Čeprav njeni eksperimentalni začetki segajo v leto 1964 (povzeto po 1), je preteklo skoraj 20 let, da so opredelili tudi njeno klinično uporabnost. Domnevo, da slikovni ERG zrcali aktivnost tretjega nevrona, to je ganglijskih celic, sta postavila Maffei in Fiorentini že leta 1981 (2), vendar pa znanstvenikom kljub intenzivnim temeljnim in histološkim raziskavam izvora slikovne ERG še ni uspelo v celoti pojasniti. Tudi na podlagi kliničnih izkušenj, pri katerih so ugotovili, da sta pri različnih bolezenskih procesih komponenti slikovnega ERG različno prizadeti, se je oblikovalo mnenje, da vsaj delno izvira v različnih slojih mrežnice. Izvor vala N95 naj bi bile ganglijske celice, val P50 pa naj bi zrcalil tudi aktivnost bolj distalnih plasti (3, 4).

O vlogi slikovne ERG pri pigmentni retinopatiji smo v literaturi našli malo podatkov. Iz leta 1974 ter kasneje še iz leta 1980 (povzeto po 5) obstaja podoben elektroretinografski opis dveh bolnikov z RP. Oba sta imela koncentrično zoženo vidno polje in dobro vidno ostrino in pri obeh je bil slikovni ERG dobro ohranjen, bliskovni ERG (flash ERG, FERG) pa ugasel. Hahlina je leta 1990 v preglednem članku o klinični uporabnosti elektrofizioloških metod (6) navedel prav bolnika z RP kot primer, kako lahko pri odsotnih bliskovnih ERG odzivih funkcijo še delujoče mrežnice ocenjujemo s slikovno ERG.

Pri kliničnem delu z bolniki z RP se pogosto sprašujemo, ali so izvidi funkcionalnih preiskav (perimetrije, vidne ostrine in elektrofizioloških meritev) med seboj kakorkoli povezani. Perimetrija in vidna ostrina dajeta informacijo o bolnikovem uporabnem vidu in sta subjektivni, elektrofiziološke preiskave pa povedo o lokaciji in obsežnosti okvare v mrežnici. Včasih dobimo vtis, da med njima ni povezave, saj so pogosto odzivi ERG že odsotni, vidno polje in vidna ostrina pa še dobro ohranjena (7, 8). V preteklosti je tako prevladovalo mnenje, da pri standardnem načinu snemanja amplitude ERG niso povezane z drugimi kliničnimi testi (9). Pozitivno zvezo z vidnimi polji pa so našli, kadar so selektivno dražili sistem paličnic in čepnic, torej z ločeno analizo skotopičnih in fotopičnih odzivov (pregled pri 10). Kasneje so z izpopolnjenimi tehnikami snemanja potencialov v več raziskavah med vidnim poljem in bliskovnimi ERG odzivi našli visoko povezavo (7, 11, 10). Ome-

are linearly related to the remaining functional retina. The agreement is more pronounced in static than kinetic perimetry. Visual acuity affects the pattern ERG more than flash ERG.

njene analize so bile narejene s kinetično perimetrijo, nismo pa zasledili podobne analize z izvidom računalniško podprte oziroma statične perimetrije.

Namen našega dela je bil zato primerjati izvide treh pomembnih preiskav: vidne ostrine, perimetrije in elektroretinografije na izbrani populaciji bolnikov s pigmentno retinopatijo.

Preiskovanci in metode dela

V raziskavo smo vključili 25 bolnikov s tipično obliko pigmentne retinopatije vseh genetskih podskupin. Praviloma so bili to bolniki v zgodnjih stadijih bolezni z dobro ohranjeno vidno ostrino in vidnim poljem, za katere smo domnevali, da imajo še izjavljive elektrofiziološke odzive mrežnice. Vidno ostrino smo merili na standarden način s Snellenovimi tabelami na razdalji 6 m. Obseg vidnega polja smo najprej ocenjevali s perimetrom po Goldmannu, uporabili smo testni znački II/4e in V/4e. Pri statični perimetriji smo uporabljali računalniško podprt perimeter Octopus 101 (Interzeag AG, Švica), testni program G2 z normalno strategijo. Pri analizi smo upoštevali statistični kazalec povprečni odklon (mean defect, MD), ki je definiran kot povprečje odklonov izmerjenih vrednosti od normalnih.

Meritve bliskovne in slikovne ERG smo opravljali v skladu s priporočili Mednarodnega združenja za elektrofiziologijo vida (ISCEV) (12, 13). Beležili smo slikovni ERG in vseh 5 odzivov bliskovne ERG. V analizi smo upoštevali vrednosti amplitud značilnih valov (valov a in b pri bliskovni oziroma P50 in N95 pri slikovni ERG), ki smo jih označevali po priporočilih ISCEV (13). Kot aktivno elektrodo smo uporabljali elektrodo HK (14), kot referenčno in ozemljitveno pa kupičaste Ag/AgCl elektrode. Pri bliskovni ERG smo uporabljali dva stimulatorja: bliskovno luč Ganzfeld BS-02 pri snemanju odziva čepnic, paličnic, maksimalnega odziva in oscilatornih potencialov, bliskovno luč PS22 Grass, ki omogoča draženje mrežnice z visoko frekvenco bliskov, pa pri snemanju odziva 30 Hz. Za merjenje slikovnega ERG smo uporabili prosojni zaslon velikosti 32° vidnega polja, na katerega smo s pomočjo projektorja in vrtljivega zrcala projicirali vzorec šahovnice. Vzorec temnih in svetlih polj v šahovnici se je izmenjeval s frekvenco 2 Hz, pri tem je svetlost zaslona ostala enaka. Velikost posameznega kvadrata je bila 50', svetlost temnih polj 3 cd/m², svetlih pa 300 cd/m². Kontrast vzorca je bil tako 98%. Odzive smo ojačili in analizirali s pomočjo računalniškega sistema Nicolet SM 2000.

Statistične izračune smo opravili s pomočjo programskih paketov Origin (Microcal, ZDA, 1997) in Statistica (StatSoft Inc., ZDA, 1995). Normalnost porazdelitve smo testirali s testom Kolmogorov-Smirnov. Vrednosti spremenljivk, ki so se razporejale normalno, smo prikazali z aritmetično sredino in standardnim odklonom (SD), ostale pa z mediano in razponom. Povezavo med normalno razporejenimi spremenljivkami smo testirali s koeficientom korelacije po Pearsonu, povezavo med spremenljivkami, ki se niso razporejale normalno, pa s koeficientom korelacije po Spearmanu. Statistično značilnost dobljenih povezav smo nato preizkušali s testom *t*. Kadar je bila verjetnost *p* (tveganje) manjša od vnaprej predpisane kritične vrednosti 0,01, smo povezavo med dvema spremenljivkama imeli za statistično značilno.

Rezultati

Ohranjenost slikovnega ERG

V raziskavi je sodelovalo 25 bolnikov z RP, in sicer 12 moških in 13 žensk, starih od 12 do 73 let. Približno polovica bolnikov (12) je imela sporadično obliko bolezni, druga polovica (13) pa je pripadala družinam, v katerih so tudi drugi sorodniki oboleni za RP. Od teh je bila večina (11) avtosomno dominantnih, 2 pa avtosomno recesivni obliki. Vsi preiskovanci so imeli klasično, t.i. »rod-cone« obliko RP v sorazmerno zgodnjem stadiju bolezni.

Ohranjenost elektrofizioloških odzivov in delež njihove povprečne amplitude glede na normalni odziv v celotni skupini preiskovancev podajamo v tabeli 1 ter prikazujemo na sliki 1. Čeprav smo v raziskavo vključili bolnike v zgodnji fazi bolezni, so imeli vsi odgovore paličnic že odsotne. Približno tretjina bolnikov (32%) je imela še izvljive maksimalne odgovore. Amplitude valov a in b, kadar so bili prisotni, so dosežale od 5% do 32% amplitude normalnega odziva. Kot normalen odziv smo upoštevali spodnjo mejo normale, ki je v naših normativih za elektrofiziološke odzive definirana kot srednja vrednost amplitud odgovorov zdravih preiskovancev minus 2,5 SD. Odgovore čepnic smo lahko zasledili pri slabi polovici bolnikov (48%). Pri njih smo zabeležili od 5-odstotne amplitude normalnega odziva vse do normale. Več kot dve tretjini bolnikov (72%) pa je imelo merljive odgovore slikovne ERG, z vrednostmi amplitud od 9% do normalnega odgovora. Vsi bolniki, pri katerih smo zabeležili odgovore bliskovne ERG, so imeli prisotne tudi odgovore slikovne ERG.

Tab. 1. Ohranjenost elektrofizioloških odzivov in njihove povprečne amplitude.

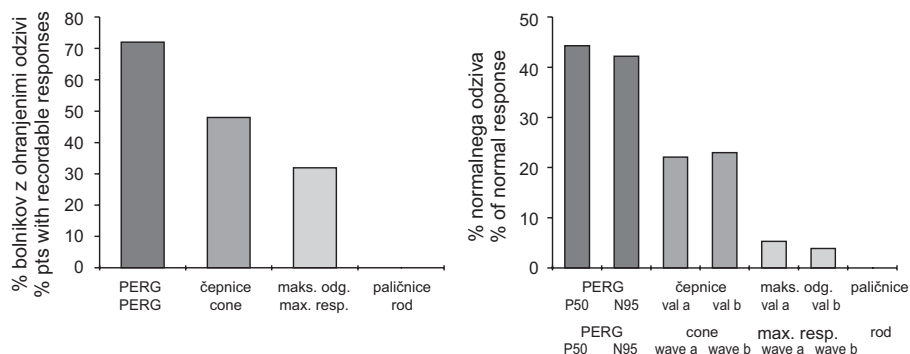
Tab. 1. Preserved electrophysiological responses and their mean amplitudes.

	% bolnikov z ohranjenimi odzivi % of patients with recordable responses	% normalnega odziva % of normal response
Odgovor paličnic Rod response	0	0
Maksimalni odgovor (val a) Maximal response (a wave)	32	5,3
Maksimalni odgovor (val b) Maximal response (b wave)	32	3,9
Odgovor čepnic (val a) Cone response (a wave)	48	22,1
Odgovor čepnic (val b) Cone response (b wave)	48	23,0
Odgovor PERG (val P50) PERG (wave P50)	72	44,3
Odgovor PERG (val N95) PERG (wave N95)	72	42,4

Povezave izvidov slikovne ERG z izvidi vidnih polj in vidno ostrino

V tabeli 2 najprej prikazujemo rezultate primerjave med amplitudama slikovne ERG in ohranjenostjo vidnega polja. Podani so korelacijski koeficienti (r) in njihove stopnje značilnosti (p) za obe vrsti perimetrije.

Amplitudi obeh odzivov slikovne ERG, P50 in N95, kažeta visoko povezavo s povprečnim odklonom, dobljenim s statično perimetrijo (sl. 2). Korelacijski koeficient za amplitudo P50 je bil $-0,80$, za N95 pa $-0,81$.



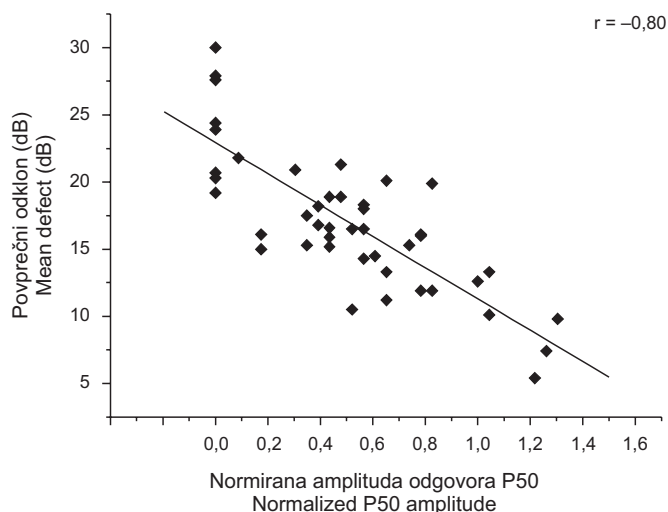
Sl. 1. Ohranjenost elektrofizioloških odzivov in njihove povprečne amplitude.

Fig. 1. Preserved electrophysiological responses and their mean amplitudes.

Tab. 2. Korelacijski koeficienti in stopnje značilnosti med izvodi vidnih polj in odzivi slikovne ERG.

Tab. 2. Correlation coefficients with p -value for visual fields vs. PERG.

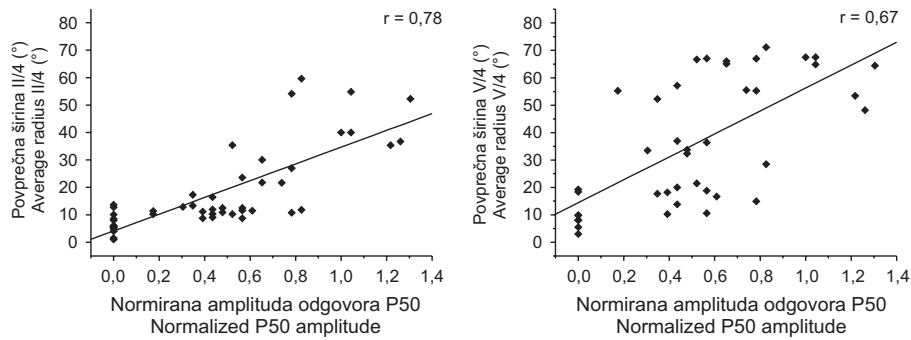
	amplituda vala P50 P50 amplitude		amplituda vala N95 N95 amplitude	
	r	p	r	p
Povprečni odklon Mean defect	$-0,80$	$<0,0001$	$-0,81$	$<0,0001$
Povprečna širina vid. polja II/4 Average radius II/4	$0,78$	$<0,0001$	$0,70$	$<0,0001$
Povprečna širina vid. polja V/4 Average radius V/4	$0,67$	$<0,0001$	$0,57$	$<0,0001$



Sl. 2. Primerjava slikovnega ERG (val P50) z vidnim poljem, merjenim s statično perimetrijo.

Fig. 2. PERG (wave P50) vs. visual field, measured with static perimetry.

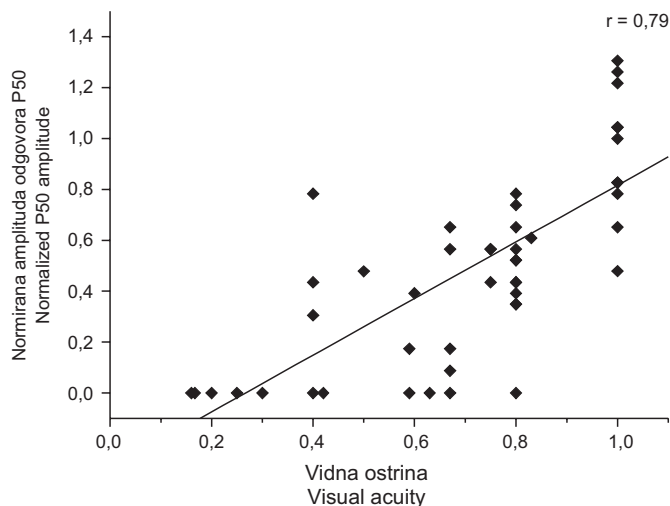
Nekoliko manjšo, vendar še vedno visoko povezanost smo našli tudi med povprečno širino vidnega polja, merjeno z Goldmannovim perimetrom z značko II/4, ter amplitudama slikovne ERG. Povezava je bila višja z valom P50 ($r = 0,78$) kot z valom N95 ($r = 0,70$). Tudi pri znački V/4 je analiza odnosa pokazala dokaj visoko povezavo, prav tako višjo za val P50 ($r = 0,67$) kot za val N95 ($r = 0,57$). Na sliki 3 prikazujemo odnos med valoma P50 slikovne ERG in širino vidnega polja, merjenega z značkama II/4 in V/4. Kljub nižji korelaciji med valoma



Sl. 3. Primerjava slikovnega ERG (val P50) z vidnim poljem, merjenim s kinetično perimetrijo z značkama II/4 in V/4.

Fig. 3. PERG (wave P50) vs. visual field, targets II/4 and V/4.

slikovne ERG in kinetično perimetrijo (v primerjavi s statično) pa je stopnja značilnosti ostala nespremenjena ($p < 0,0001$). Odnos med vidno ostrino in odzivi slikovne ERG prikazujemo na sliki 4. Za oba odziva slikovnega ERG obstaja približno enako visoka značilna povezanost (r za P50 je 0,79, r za N95 pa 0,77). Vidimo lahko, da imajo bolniki z dobro ohranjenimi odzivi slikovne ERG praviloma tudi boljšo vidno ostrino. Pri nobenem od bolnikov, ki je imel vidno ostrino manj kot 0,4, pa odzivov slikovne ERG nismo mogli registrirati. Ne velja pa to tudi obratno. Bolniki z dobro vidno ostrino (na primer 0,8) so imeli zelo širok razpon odgovorov, od ugaslih do praktično normalnih amplitud.



Sl. 4. Odnos med vidno ostrino in odzivom P50 slikovnega ERG.

Fig. 4. Visual acuity vs. PERG (wave P50).

Razpravljanje

Vloga slikovne ERG v diagnostiki RP

Dela, ki bi sistematično raziskala vlogo slikovne ERG na večji skupini bolnikov z RP, v literaturi nismo zasledili. Po naših podatkih je tako naša raziskava prva, s katero smo poskušali potrditi hipotezo, da je slikovni ERG uporaben test, s katerim objektivno merimo funkcijo mrežnice pri bolnikih z RP. Njegov pomen smo utemeljili z boljšo ohranjenostjo odzivov glede na druge elektrofiziološke odzive ter s primerjavo rezultatov z drugimi preiskavami (z izvidi vidnih polj in z vidno ostrino), ki so pri RP v kliničnih raziskavah dokaj dobro raziskane.

Analiza rezultatov na naši skupini bolnikov je pokazala, da je slikovni ERG pri RP res najdlje ohranjen elektrofiziološki odziv. Tako kot v literaturi (15, 16) smo tudi mi pokazali, da prvi ugasne odgovor paličnic. V naši skupini ga nismo mogli zaslediti pri nobenem preiskovancu, čeprav smo v raziskavo vključili bolnike v čim zgodnejšem stadiju bolezni. Nekateri od naših preiskovancev so bili še brez simptomov, klinični izvid in drugi psihofizični testi pa so bili prav tako v mejah normale. Z odsotnim odgovorom paličnic smo pri njih pravzaprav potrdili diagnozo bolezni. Za odgovorom paličnic so se postopoma nižali in izginili maksimalni odgovori. Maksimalni odgovor je v diagnostiki RP pomemben odgovor, saj z načinom draženja izvajamo odgovore celotne mrežnice. K njegovi amplitudi prispevata obe vrsti čutnic, vendar pa je prispevek paličnic dosti večji, največ četrtino odgovora prispevajo čepnice (17). Med bliskovnimi ERG je ostal najdlje ohranjen odgovor čepnic. Višine odgovorov bliskovne in slikovne ERG so imele podoben potek. Pri paličnicah jih nismo mogli meriti, ker so bili vsi odgovori ugasli. Pri maksimalnih odgovorih so bile amplitude izredno nizke, odgovori paličnic so v povprečju dosegali 22,5%, odgovora slikovne ERG pa 43,5%.

Ganglijske celice, ki naj bi bile izvor slikovne ERG, so šele tretji nevron v verigi prenosa optičnega dražljaja. Za normalen odgovor slikovne ERG bi torej pričakovali, da morata biti prva dva nevrona normalno delujoča. Rezultati meritev naših preiskovancev kažejo, da je sloj čutnic tako zelo okvarjen, da ne zasledimo več njegove aktivnosti. Odgovor na vprašanje, od kod potem vseeno dobimo odgovor slikovne ERG, si skušamo poiskati v nekaterih anatomskih in fizioloških značilnostih mrežnice in v naši zmožnosti snemanja njenih potencialov.

Menimo, da delovanje čutnic ni povsem ugaslo, ampak so odgovori prenizki, da bi jih s tehniko, ki nam je danes na voljo, lahko zaznali. Na svoji poti do možganov se svetlobni signali pretvarjajo v živčne impulze, ki se v zapletenem mrežju nevronov lahko izrazito spremenijo. Modificiranje in integriranje živčnih impulzov omogočajo zapletene vertikalne in horizontalne sinaptične povezave v obeh sinaptičnih slojih mrežnice. Že na nivoju čutnic se srečujemo z mehanizmom divergence in konvergence, ki vodita do povečanja občutljivosti vidnega sistema. Tudi povezave bipolarnih celic so urejene tako, da sodelujejo pri modificiranju živčnih dražljajev. Še pomembnejšo vlogo pri spreminjanju živčnih impulzov, preden prispejo do ganglijskih celic, pa imajo horizontalne in amakrine celice s svojimi daleč segajočimi podaljški in obsežnimi lateralnimi povezavami, ki omogočajo integracijo in s tem ojačanje živčnih signalov, ki izhajajo iz čutnic. Razlaga mehanizmov nastanka elektrofizioloških odzivov postane še toliko bolj zapletena, ko se spomnimo, da ganglijske celice, katerih delovanje odraža slikovni ERG, predstavljajo odgovor na stimulacijo njenih receptivnih polj in ne posameznih čutnic.

Možno je tudi, da je metoda slikovne ERG dosti bolj občutljiva od metode, s katero merimo aktivnost prvih dveh nevronov. Signal slikovne ERG je šibak signal, meri le nekaj μV . Da ga izmerimo, je potreben drugačen, tehnično zahtevnejši način meritve z uporabo tehnike računalniškega povprečevanja in filtriranja signalov. O občutljivosti elektrofizioloških metod imamo le nekaj podatkov. Znana je ocena, da mora biti učinek približno polovica čutnic, da to opazimo kot 50-odstotno znižanje amplitude ERG (17). Ne vemo pa še, kako občutljiva je metoda slikovne ERG, saj ni znano kritično število čutnic, ki mora še delovati, da posredno zasledimo njihovo aktivnost v slikovnem ERG.

Dodatna možna razlaga, zakaj ostane odgovor slikovne ERG dalj prisoten, pa je njegova lastnost, da zrcali predvsem aktivnost osrednjega dela mrežnice, ki je v poteku RP prizadet najkasneje. Čutnic, katerih funkcijo merimo z bliskovno ERG, je v mrežnici okrog 120 milijonov, ganglijskih celic, katerih funkcijo merimo s slikovno ERG, pa le milijon. Konvergenca impulzov je iz paličnic, ki jih je 13-krat več kot čepnic, namreč mnogo bolj poudarjena (17). Polovica ganglijskih celic prenaša informacijo iz centralnih (makularnih) čepnic, polovica pa iz ostalih fotoreceptorjev iz obrobja. Zaradi tega, ker RP najprej in najbolj prizadene periferne dele mrežnice, je zato relativni upad ERG odzivov tega dela (bliskovni ERG) dosti večji od prizadetosti centra, zato so amplitude slikovne ERG lahko bolje ohranjene.

Klinične in elektrofiziološke domneve o boljši ohranjenosti ganglijskih celic glede na fotoreceptorje potrjujejo tudi rezultati histoloških raziskav. Pri analizi morfoloških značilnosti makul bolnikov z RP so pokazali, da so ganglijske celice prizadete šele v poznih stadijih bolezni (18). Kljub izrazitemu propadu fotoreceptorjev je njihovo število znižano manj, od 50–75% (19). Ti rezultati še dodatno utrjujejo naše prepričanje, da smo z uvedbo slikovne ERG pri RP dobili koristno metodo, s katero bomo s postreceptorskimi odzivi lahko ugotavljali funkcionalno stanje mrežnice tudi v stadijih bolezni, ko so odgovori fotoreceptorjev že odsotni.

Primerjava odzivov slikovne ERG z izvidi vidnih polj in vidno ostrino

Naši rezultati kažejo dobro povezavo med amplitudama slikovnega ERG odziva in obsegom vidnega polja. Amplitude so se zmanjševale z upadanjem perifernega vidnega polja, merjenega tako s statično kot kinetično perimetrijo. Trend je bil visoko statistično značilen in je bil bolj očiten za povprečni odklon in povprečno širino vidnega polja, merjeno z značko II/4 kot za značko V/4. Večjo razpršenost rezultatov pri kinetični perimetriji deloma lahko pojasnimo že z dejstvom, da je to subjektivna in zato bolj variabilna metoda. Rezultati meritev, opravljani pri bolnikih z RP v kratkem časovnem intervalu, se lahko razlikujejo tudi za 50% (20). Možno je tudi, da je na nelinearnost rezultatov kinetične perimetrije poleg še ne povsem razjasnjene poteka samega bolezenskega procesa vplival tudi način analize rezultatov vidnega polja. Parameter, ki smo ga upoštevali pri vrednotenju kinetične perimetrije, je bila povprečna širina ohranjenega vidnega polja. Pri tem smo zavestno naredili računsko napako, kajti kljub temu, da so izpadi pri RP večinoma koncentrični, so le redkokdaj pravilno okrogli. Nekateri avtorji so se temu približno izognili tako, da so površino ohranjenega vidnega polja merili s posebno napravo, ki to omogoča bolj natančno, to je s planimetrom (11), ki pa nam ni bil na voljo. Druga nenatančnost pri sami izvedbi kinetične perimetrije in s tem tudi naše analize pa je, da ne upošteva popačenja, ki nastane pri projekciji krogelne površine (kot je vidno polje) na ravnino (kot je diagram, kamor vpisujemo perimetrične podatke). Kot se je izkazalo tudi pri nas, je ta napaka izrazitejša pri večjih vidnih poljih (na primer pri V/4) (10). Poleg tega je pri večjih vidnih poljih večji tudi prostorski sumacijski učinek, ki nastane, kadar zaradi ne povsem točnih meritev izračunamo večjo vrednost vidnega polja, kot je dejanska površina delujoče mrežnice. Tej napaki se celo pri pazljivem in skrbnem testiranju vidnega polja težko izognemo.

Vidna ostrina oziroma funkcija centralnih čepnic nas zanima zato, ker je to pogosto edina merljiva funkcija, ki pri bolnikih z RP v poznih stadijih bolezni, ko je vidno polje že močno zoženo, še ostane. Rezultati primerjave odzivov slikovne ERG z vidno ostrino kažejo, da med tema metodama obstaja povezava. Bolniki z dobro ohranjenimi odzivi slikovne ERG imajo praviloma tudi dobro vidno ostrino. Nasprotno pa so imeli vsi

bolniki z vidno ostrino pod 0,4 odzive slikovne ERG odsotne ne glede na širino vidnega polja. Kasnejša analiza teh bolnikov je pokazala, da so imeli ti bolniki odsotne tudi odzive bliskovne ERG. Znižanih amplitud oziroma ugaslih odzivov ne moremo pripisati le slabši vidni ostrini oz. slabšemu kontrastu, temveč gre verjetneje tako slaba vidna ostrina kot odsotni slikovni ERG v sklop osnovnega bolezenskega procesa, ki se je razširil tudi v osrednje predele mrežnice. Izsledki novjših elektrofizioloških raziskav kažejo, da gre pri slabšanju vidne ostrine pri RP tudi za postreceptorsko okvaro (21). Pri slabi vidni ostrini gre torej za kombinacijo dveh vplivov: za zmanjšanje občutljivosti na receptorskem nivoju ter za motnjo v odgovoru notranjih mrežničnih plasti, katerih funkcijo odraža slikovni ERG.

Zaključki

Pokazali smo, da je slikovni ERG tisti elektrofiziološki odziv mrežnice, ki je pri bolnikih s pigmentno retinopatijo ohranjen najdlje.

Amplitude obeh valov slikovnega ERG so bile z vidnim poljem povezane skoraj linearno. Ujemanje je bilo boljše s statično kot kinetično perimetrijo.

Vidna ostrina dobro korelira s slikovno ERG. Podatek o vidni ostrini je ključnega pomena pri usmerjanju bolnikov na preiskavo slikovne ERG (nad 0,4).

Glede na dobro korelacijo slikovnega ERG z omenjenimi psihofizičnimi testi lahko zaključimo, da je slikovna ERG občutljiva objektivna metoda za ocenjevanje funkcije mrežnice bolnikov s pigmentno retinopatijo. Njeno klinično uporabnost vidimo predvsem v stadijih bolezni, ko so odgovori fotoreceptorjev že ugasli in na njihovo delovanje sklepamo iz postreceptorskega odziva.

Literatura

1. Heckenlively JR, Arden GB eds. Principles and practice of clinical electrophysiology of vision. St. Louis: Mosby, 1991.
2. Maffei L, Fiorentini A. Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve. *Science* 1981; 211: 953–5.
3. Fishman GA, Sokol S. The electroretinogram in retinal disease. In: *Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve and visual pathway*. American Academy of Ophthalmology, 1990: 25–7.
4. Holder GE. Significance of abnormal pattern electroretinography in anterior visual pathway dysfunction. *Brit J Ophthalmol* 1997; 71: 166–71.
5. Dodt E. The electrical response of the human eye to patterned stimuli: Clinical observations. *Doc Ophthalmol* 1987; 65: 271–86.
6. Hawlina M. Clinical application of retinal and cortical evoked potentials. *Neurologija* 1990; 39: Suppl I: 211–24.
7. Fahlle M, Steuhl KP, Aulhorn E. Correlations between electroretinography, morphology and function in retinitis pigmentosa. *Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology* 1991; 229 (1): 37–49.
8. Yagasaki K, Jacobson SG, Apathy PP, Knighton RW. Rod and cone psychophysics and electroretinography: Methods for comparison in retinal degenerations. *Doc Ophthalmol* 1988; 69: 121–30.
9. Niemayer G, Gurewitsch K. Variabilität von Visus, Dunkeladaptation und Elektroretinogramm bei Retinitis pigmentosa. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1982; 180: 401–4.
10. Iannaccone A, Rispoli E, Vingolo EM, Onori P, Steindl K, Rispoli D, Pannarale MR. Correlation between Goldmann perimetry and maximal electroretinogram response in retinitis pigmentosa. *Documenta Ophthalmologica* 1995; 90 (2): 129–42.
11. Sandberg MA, Weigel-DiFranco C, Rosner B, Berson EL. The relationship between visual field size and electroretinogram amplitude in retinitis pigmentosa. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 1996; 37 (8): 1693–8.
12. Marmor MF, Zrenner E. Standard for clinical electroretinography. *Documenta Ophthalmologica* 1995; 89: 199–210.
13. Marmor MF, Zrenner E. Pattern ERG – ISCEV standards. *Documenta Ophthalmologica* 1995/1996; 91: 291–8.
14. Hawlina M. Pattern Electroretinography with the New HK-Loop Electrode. *Chibret International Journal of Ophthalmology* 1993; 9 (3): 51–8.
15. Berson LE. Retinitis pigmentosa. The Friedenwald Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34: 1659–76.
16. Pagon RA. Retinitis pigmentosa. Major review. *Survey Ophthalmol* 1988; 33: 137–77.

17. Berson EL. Visual function testing: clinical correlations. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1994; 11 (5): 472-81.
 18. Stone JL, Barlow WE, Humayun MS, de Juan E Jr., Milam AH. Morphometric analysis of macular photoreceptors and ganglion cells in retinas with retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol* 1992; 110 (11): 1634-9.
 19. Santos A, Humayun MS, de Juan E Jr., Greenburg RJ, Marsh MJ, Klock IB, Milam AH. Preservation of the inner retina in retinitis pigmentosa. A morphometric analysis. *Arch Ophthalmol* 1997; 115 (4): 511-5.
 20. Grover S, Fishman GA, Anderson RJ, Alexander KR, Derlacki DJ. Rate of visual field loss in retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 1997; 104 (3): 460-5, 1997 Mar.
 21. Falsini B, Iarossi G, Porciatti V, Merendino E, Fadda A, Cermola S, Buzzonetti L. Postreceptoral contribution to macular dysfunction in retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1994; 35: 4282-90.
-