

ПРИЛОЖЕНИЕ НА МУЛТИФОКАЛНА ЕЛЕКТРОРЕТИНОГРАМА ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, ЗАСЯГАЩИ РЕТИНАТА

К. Коев и Р. Георгиев

Клиничен център по спешна медицина, МУ – София,
Очна клиника, УМБАЛ „Александровска“

APPLICATION OF MULTIFOCAL ELECTRORETINOGRAM IN DISEASES AFFECTING THE RETINA

K. Koev and R. Georgiev

Clinical Centre of Emergency Medicine, MU – Sofia,
Clinical of Ophthalmology, UMHAT „Alexandrovskia“

Резюме: Мултифокалната електроретинограма (ЕРГ) е обективен еквивалент на зрителното поле при едновременното оценяване на приблизително 100 ретинни локализации. Мултифокалната ЕРГ обединява състоянието на най-съвременните стимули и технология за запис с мощни алгоритми за анализ. Основната сила на мултифокалната ЕРГ обаче е във факта, че локалните потенциали съдържат компоненти от всички слоеве на ретината. Способността за анализ на отделни компоненти от фоторецепторните ганглийни клетки представлява чувствителен диагностичен тест и потенциално мощен инструмент за оценка на ефикасността на лечението.

Ключови думи: мултифокална електроретинограма, ретинна локализация, лечение

Адрес за кореспонденция: Доц. д-р Красимир Коев, дм, Клиничен център по спешна медицина, МБАЛ „Царица Йоанна“, ул. „Бяло море“ № 8, 1527 София, e-mail: k0007@abv.bg

Summary: The multifocal electroretinogram (ERG) incorporates state-of-the-art stimulus and recording technology with powerful analysis algorithms. At the simplest level, the multifocal ERG provides an objective equivalent to the visual field by simultaneously assessing approximately 100 retinal locations. The ultimate power of the procedure, however, lies in the fact that the local responses contain components from all levels of the retina. The evolving capability of the analysis routines to separate photoreceptor from ganglion cell components is leading to an increasingly sensitive diagnostic test and a potentially powerful tool for evaluating treatment efficacy.

Key words: multifocal electroretinogram, retinal localization, treatment

Address for correspondence: Assoc. Prof. Krasimir Koev, MD, Clinical Centre for Emergency Medicine, UMHAT "Tsaritsa Yoanna", 8 Byalo more str., Bg – 1527 Sofia, e-mail: k0007@abv.bg

ВЪВЕДЕНИЕ

Ретинният потенциал може да бъде регистриран при всички гръбначни животни и при много безгръбначни.

За първи път той е идентифициран в окоето на жаба през 1865 г. от шведския физиолог Alarik Holmgren, който първоначално погрешно интерпретира възникването на вълната като акционен потенциал на зрителния нерв.

Въпреки обстоятелството, че James Dewar от Шотландия [1] регистрира този потенциал при хората рано, още през 1877 г., електроретинографията не намира широко клинично приложение до 1941 г., когато американският физиолог Lorrin Rigs [2] въвежда контактно-лещения електрод за приложение при човешкото око.

През 1945 г. Gosta Karre [3] съобщава за резултатите от проучването на 64 нормални и 87

болни човешки очи, създавайки принципа за клинично изследване.

Новаторско решение против ограничения на традиционната фокална електроретинограма (ЕРГ) е да се прави запис едновременно от много ретинни участъци. Тази сравнително нова технология е създадена от Erich Sutter, 1990 г., и е станала възможна чрез изработването на мощни компютри с висока интензивност. Стимултът за мултифокална ЕРГ е представен на видео монитор с голям брой налични редици. При даден момент около 50% в локализацията на редиците са с по-силно осветление (бели), а в другите локализации на редиците са с по-слабо осветление (черни).

Скоростта на стимулацията е броят стимули за секунда, които дисплеят променя. Съставено е от множество скорости на кадрите във видеомонитора (типично е 75 херца).

Всяка промяна на стимулацията, всеки елемент в редицата имат възможността да бъдат наполовина по брой светли и тъмни. Всеки елемент в редицата е стимулиран със същата произволна последователност на светло и тъмно – наречена максимум дължина на последователността – m . Обаче тази последователност е забавена в различни степени за всяка локализация.

Понеже m -последователностите са забавени в различни количества за всеки елемент в редицата, потенциалите, свързани с тези елементи, действено не се намират в съотношение, когато изоставанията са много по-големи, отколкото времетраенето на потенциала.

Локалният потенциал за всеки елемент в редицата е изчислен като кръстосана корелация между m -последователността и цикъла на потенциала.

Този потенциал като компонент от първи порядък може да бъде приет като среден потенциал от особена ретинна област, незасегната от стимулацията на някоя друга област, което е линейно приближаване на потенциала към малък ретинен участък.

Нелинейният потенциал като компонент от втори порядък представя взаимодействието по време между светванията, когато изоставанията са къси по отношение на трайността на потенциала. Традиционният капацитет от мултифокалният тест е топографско изложение на миниатюрни вълнови форми.

Макар и тези потенциали да носят повърхностна прилика спрямо цяло поле ЕРГ, показвайки и негативен, и позитивен връх, те не съответстват на цяло поле вълновата форма или на пиковата латентност на цяло поле ЕРГ стимулацията.

Това се дължи преди всичко на различията в стимулните параметри между двете процедури [4]. Средното време между последователните светвания при стандартната мултифокална процедура е 26,6 ms, съответстващи на фликер стойност от 37,5 херца.

При тези условия е налице пълна съгласуваност между формите на вълните (включително при осцилаторните потенциали) и пиковата латентност на мултифокалната ЕРГ и пиковата латентност на цяло поле ЕРГ.

Изглежда, че негативната вълна на мултифокалната ЕРГ отразява същите компоненти, както "а"-вълната на цяло поле ЕРГ, и клетъчната основа на позитивните вълни на мултифокалната ЕРГ, изглежда, е подобна на тези на позитивните компоненти на цяло поле ЕРГ.

1. ПРОЦЕДУРА НА РЕГИСТРИРАНЕ

Методите за регистриране на потенциала са сходни на тези за повечето традиционни ЕРГ. Обикновено зеницата е разширена и заземяващият електрод е прикрепен към челото. Другото око е затворено по отношение на напрежението на светлината, за да се спират миганията. Могат да се изследват едновременно и двете очи.

Преди поставянето на регистриращия (активния) електрод роговицата се анестезира с алкаин. Самият активен електрод е типична биполарна електродна контактна леща, въпреки че разнообразието в електродите е било успешно използвано, включително нишковидния електрод на Dawson-Trick-Litzkow (DTL), пръстеновидния склерален електрод на Hawlina-Konec (H-K) и златния листовиден (пластинков) електрод. Когато е необходимо, зрението на пациента може да бъде коригирано за по-добра зрителна острота чрез поставяне на леща с голям диоптър пред изследваното око преди осъществяването на записа.

Цялото време за регистриране на мултифокалната ЕРГ зависи от специфичната m -последователност и от скоростта на стимулацията. Осем минути е типичното времетраене (продължителност) на стимулацията.

Поради движения на очите, поради мигания и поради загуба на фиксация може да се наситят усилвателите (да се доведат до крайна степен) и напълно да се заличат малките фокални потенциали. Ето защо повечето изследователи използват множество застъпващи се сегменти на регистрацията с приблизително 30-секундна продължителност. Сегментите са отделени с къси периоди на спиране и са свързани offline (извън линията), за да се възстанови пълният цикъл от потенциалите към m -последователността.

Някои сегменти, съдържащи съществени артефакти, могат да бъдат изоставени и повторени.

2. НОРМАЛНИ СТОЙНОСТИ

Поради това че мултифокалният подход е новост, относително малко е публикувано за диапазона от нормални стойности и повторемостта на техниката на тестване.

Базирайки се на резултатите от 20 нормални лица, Parks и сътр. [5] съобщават, че разпространенето на нормалните стойности на мултифокалните амплитуди на ЕРГ е сравнимо с разпространението при цяло поле ЕРГ.

Percentile (или centile) се равнява на стойност на вариации, под които спада определен процент от наблюденията. Така например: 20-и

percentile – това е стойност, под която 20% от наблюденията може да бъде установено.

По-ниската граница от нормалната (5%) в централната област е 27,5 nV/deg на квадрат (27,5 нановолта на градуси на квадрат) – сравнени със средната стойност от 55,8 nV/deg на квадрат.

Parks и сътр. също съобщават, че коефициентът на повторемост, базиращ се на две изследвания на даден субект, е в диапазон от 18% в централната област до 31% във външния пръстен на поредицата.

Тези резултати са в общо съгласие с второ проучване, според което средният коефициент на вариациите по хода на всички области е бил 22% [6].

Вариабилността на потенциалите в популацията (в дадено население) е преценена при 50 нормални очи [7]. Амплитудата на локалните потенциали показва спадане с ексцентрицитата подобно на профила на гъстотата на конусчетата в човешката ретина. При диапазон на популацията плюс-минус 2 SD (плюс-минус две стандартни отклонения) – гъстотата на потенциалите е 0,42 логаритмични единици, подобна на тази при стандартизираната цяло поле електро-ретинография [8].

Потенциалите, получени от очи с миопия, трябва да бъдат интерпретирани с предпазливост, защото намалените амплитуди и удължените пикови латентности на ЕРГ значително съвпадат с рефракционното отклонение.

3. МУЛТИФОКАЛНА ЕРГ ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, ЗАСЯГАЩИ ВЪНШНИТЕ РЕТИННИ СЛОЕВЕ

Мултифокалната ЕРГ има поне два възможни параметъра – амплитуда и пикова латентност, за сравняване профилната чувствителност на полето.

Hood и сътр. изтъкват, че увеличението на пиковата латентност може да корелира по-добре, отколкото намалението на амплитудата спрямо загубата на периметричната чувствителност под въздействието на някои условия.

Стойностите на чувствителност са получени чрез модифициране на анализаторите на Humphrey, така че тестови петна (точки) да се възприемат в центъра на 103 шестоъгълника в поредицата на мултифокалната ЕРГ.

Мултифокалните ЕРГ са типични за пациенти с пигментен ретинит единствено при запазено централно зрение. За много от тези пациенти ненормалната чувствителност на зрителното поле е свързана със значително намалена амплитуда.

Когато потенциалите от областите с намалена зрителна чувствителност могат да бъдат измерени, те винаги са забавени. Трябва да се отбележи, че централните потенциали имат нормално времетраене, въпреки че в цяло поле електроретинограмите са забавени. Този пример е представителен за находките при пациенти с пигментна дегенерация на ретината.

Пиковите латентности на конусчевата ЕРГ са типично забавени спрямо нормалните лица при периферните локализации, но с нормална пикова латентност в централната ретина [9-11]. Тези находки са в съгласие с предишните резултати от цяло поле електроретинограмите и фокалните ЕРГ.

Резултатите от втори пациент са: пациентът има сравнително голямо, но значително забавено цяло поле фликер ЕРГ. Отново областите с намалена чувствителност са винаги свързани със забавяне на пиковата латентност при мултифокалната ЕРГ, но две добавъчни находки са илюстрирани тук:

1) Областите с близка до нормата чувствителност могат също да покажат забавяния. Отбелязва се, че областта с близка до нормата чувствителност е по-голяма, отколкото областта с времетраене близо до нормата. Тези области с ненормално времетраене, с близка до нормата чувствителност имат склонност да бъдат близо до границите на участъците с нормална чувствителност, което внушава, че забавените мултифокални ЕРГ могат да бъдат индикатори за ранни локални местни увреждания.

2) Някои пациенти могат да имат мултифокални ЕРГ със сравнително големи амплитуди, макар и забавени в области с дълбоко потисната чувствителност.

Докато физиологичните основи на тези находки са неясни, това показва, че амплитудата на мултифокалната ЕРГ в определена област не е добър показател за периметричната чувствителност.

Заболявания като наследствената макулна дегенерация на Stargardt показват фокални участъци на макулата, където мултифокалната ЕРГ е неоткриваема. В по-периферните места ЕРГ потенциалите от пациенти с болестта на Stargardt се доближават до тези при нормалните лица и пиковите латентности не са забележимо забавени при някои оригинални случаи. Мултифокалната ЕРГ може да бъде регистрирана от отлепена ретина преди хирургичната интервенция и може да бъде използвана за оценка на функционалното възстановяване след коригиращата хирургия. За разлика от зрителната ост-

рота и чувствителността на зрителните полета, които се възстановяват след успешната хирургия на отлепването, то мултифокалната ЕРГ показва данни за пространствено обширна ретинна дисфункция.

Залепените ретинни части след успешна операция за отлепване на ретината имат много ниски ЕРГ потенциали, въпреки че показват почти нормална чувствителност към светлината, внушавайки че мултифокалната ЕРГ е крайно чувствителна към остатъчните функционални дефицити. Предполага се, че ниските мултифокални ЕРГ потенциали могат да бъдат свързани със съществуващите оплаквания от ненормално цветно и светлинно възприемане при тези пациенти.

Важността на вида на топографския анализ, възможно направен чрез мултифокалната ЕРГ, е очевидна при анализа на пациент с Enchanced S-Cone Syndrome (ESCS). ESCS е рядко ретинно заболяване, характеризиращо се със силна загуба на пръчицевата функция и големо-амплитудни S-конусчево опосредствани електрични потенциали, които доминират при светлинно адаптирана ЕРГ.

Има няколко проблема при прилагането на мултифокалната ЕРГ за пациенти с широко разпространено ретинно заболяване. Един от тези проблеми е, че изследването с общоприетите системи е ограничено в централните 50 градуса на ретината. Най-вече това покрива около 35% от цялата конусчева популация. По такъв начин е теоретично възможно пациент да има нормален тест за мултифокална ЕРГ въпреки наличната дегенерация в крайната периферия на ретината. Друг проблем е, че динамичният обхват на всеки потенциал може да бъде ограничен, правейки трудно регистрирането на потенциалите в периферната ретина при някои пациенти с пигментен ретинит. За пациенти с широко разпространено ретинно заболяване мултифокалната ЕРГ може да бъде с голяма клинична стойност при оценяване на фокална ретинна функция в задния полюс на око.

4. МУЛТИФОКАЛНА ЕРГ ПРИ ЗАБОЛЯВАНИЯ, ЗАСЯГАЩИ ВЪТРЕШНИТЕ РЕТИННИ СЛОЕВЕ

Може би най-добрите перспективи на мултифокалната ЕРГ са във възможността да бъде чувствителен диагностичен индикатор за скритото ретинно заболяване.

При глаукома ранните увреждания са ограничени в слоя на ганглийните клетки. Изследването на зрителното поле разкрива ограничени (фокални) области с повишени прагове, но загубата на

зрителното поле настъпва единствено след съществена загуба на ганглийните клетки [12].

При диабетна ретинопатия неоваскуларизацията и нейните усложнения вероятно произтичат от освобождаването на ангиогенни фактори от исхемичните области на ретината.

Слоят на ганглийните клетки и на аксоните на зрителния нерв е представен чрез мултифокалната ЕРГ и може да се окаже, че е с оценима стойност при разкриването и проследяването на ранните ретинни нарушения при пациенти с глаукома и диабет.

Приносителите за скритите ретинни заболявания са по-очевидни при компонента от втори порядък на мултифокалната ЕРГ.

При пациентите диабетици с ретинопатия амплитудите на компонент от втори порядък са значително по-ниски от тези на нормалните лица [13], а пиковата латентност е значително по-нараснала [14].

Установено е, че амплитудите на компонента от първи порядък са намалени при някои пациенти с непролиферативна диабетна ретинопатия, но като по-типично, амплитудите на локалните потенциали показват несъгласувано взаимоотношение спрямо ненормалностите на очното дъно.

От особен интерес е, че амплитудите на компоненти от втори порядък на мултифокалната ЕРГ (но това не се отнася за амплитудите на компоненти от първи порядък на мултифокалната ЕРГ) са били значително по-ниски, отколкото амплитудите при пациенти без ретинопатия.

Тези ненормалности на мултифокалната ЕРГ, предшестващи клинично изявената ретинопатия, вероятно отразяват промени на непродължителна динамика на вътрешните слоеве на ретината и стават преди забележими увреждания на външната ретина.

Sutter и Bearse са изолирали компонент от вътрешните слоеве на ретината при мултифокалната ЕРГ, чиято пикова латентност се увеличава според разстоянието от папилата на зрителния нерв.

Възможно е да се повиши относителният принос на вътрешния ретинен компонент – при намаляването на контраста на стимула.

Има повече вариации във формата на вълната на мултифокалната ЕРГ в зависимост от разстоянието от папилата на зрителния нерв – при 50% стимулен контраст, отколкото при 100% стимулен контраст.

Предварителните данни внушават, че някои пациенти с ранни глаукоматозни увреждания показват намаления на този вътрешен ретинен

компонент и забавяне на пиковата латентност, дължащо се на промени във формата на вълната на мултифокалната ЕРГ [15]. Остава да се определи дали този подход може да се използва в клиниката за откриването на ранната диабетна ретинопатия и на глаукоматозното увреждане и дали подходът с мултифокална ЕРГ ще се окаже по-ефективен, отколкото съществуващите обичайни техники [16-18].

БИБЛИОГРАФИЯ

1. Dewar, J. The physiologic action of light. – *Nature*, **15**, 1877, 433-435.
2. Riggs, L. A. Continuous and reproducible records of the electrical activity of the human retina. – *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **48**, 1941, 204-207.
3. Karpe, G. The basis of clinical electroretinography. – *Acta Ophthalmol.*, 1945, Suppl. **24**, 1-118.
4. Hood, D. C. et al. A comparison of the components of the multifocal and full-field ERGs. – *Vis. Neurosci.*, **14**, 1997, 533-544.
5. Parks, S. et al. Functional imaging of the retina using the multifocal electroretinograph: a control study. – *Br. J. Ophthalmol.*, **80**, 1996, 831-834.
6. Aoyagi, K. et al. [Reproducibility and wave analysis of multifocal electroretinography]. – *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, **102**, 1998, 340-347.
7. Verdon, W. A. et G. Haegerstrom-Portnoy. Topography of the multifocal electroretinogram. – *Doc. Ophthalmol.*, **95**, 1998, 73-90.
8. Birch, D. G. et J. L. Anderson. Standardized full – field electroretinography: normal values and their variation with age. – *Arch. Ophthalmol.*, **110**, 1992, 110, 1571-1576.
9. Hood, D. C. et al. Assessment of local retinal function in patients with retinitis pigmentosa using the multifocal ERG technique. – *Vis. Res.*, **38**, 1998, 163-179.
10. Hood, D. et L. Li. A technique for measuring individual multifocal ERG records. – In: Yager, D., ed. *Noninvasive Assessment of the Visual System*. Washington, DC, Optical Society of America, 1997, 33-41.
11. Seeliger, M. W. et al. Implicit time topography of multifocal electroretinograms. – *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **39**, 1998, 718-123.
12. Quigley, H. A., G. R. Dunkelberger et W. R. Green. Retinal ganglion cell atrophy correlated with automated perimetry in human eyes with glaucoma. – *Am. J. Ophthalmol.*, **107**, 1989, 453-464.
13. Palmowski, A. M. et al. Mapping of retinal function in diabetic retinopathy using the multifocal electroretinogram. – *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **38**, 1997, 2586-2596.
14. Fortune, B., M. E. Schneck et A. J. Adams. Multifocal electroretinogram delays reveal local retinal dysfunction in early diabetic retinopathy. – *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **40**, 1999, 2638-2651.
15. Hood, D. C. et al. An attempt to detect glaucomatous damage to the inner retina with the multifocal ERG. – *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, **41**, 2000, 1570-1579.
16. Robson, A. et al. Cone dystrophy with supernormal rod electroretinogram: a comprehensive genotype/phenotype study including fundus autofluorescence and extensive electrophysiology. – *Retina*, **30**, 2010, 51-62.
17. Sang, J. K., S.-J. Song et H. G. Yu. Multifocal electroretinogram responses of the clinically normal retinal areas in diabetes. – *Ophthalm. Res.*, **39**, 2007, 282-288.
18. Sutter, E. E. et M. A. Bearse, Jr. The optic nerve head component of the human ERG. – *Vis. Res.*, **39**, 1999, 419-436.

Постъпила – 28 юни 2011 г.