

Klinično elektrofiziološko testiranje vida: Pregled metod in indikacije za napotitev

Clinical electrophysiological testing of the visual system:
Review of the methods and indications for referral

Maja Šuštar, Marko Hawlina, Jelka Breclj

Očesna klinika,
Univerzitetni klinični
center Ljubljana,
Ljubljana, Slovenija

Korespondenca/ Correspondence:

Maja Šuštar, e: sustar.
majchi@gmail.com

Ključne besede:

elektrofiziološko testiranje
vida; elektrookulografija
(EOG); elektroretinografija
(ERG); vidni evocirani
potenciali (VEP)

Key words:

electrophysiological
examination of
the visual system;
electrooculography (EOG);
electroretinography (ERG);
visual evoked potentials
(VEP)

Prispelo: 18. 7. 2019

Sprejeto: 13. 11. 2019

Izvleček

Klinično elektrofiziološko testiranje vidnega sistema vključuje vrsto neinvazivnih testov, ki zagotavljajo objektivno oceno delovanja vidnega sistema. S snemanjem elektrookulografije (EOG), elektroretinografije (ERG) in vidnih evociranih potencialov (VEP) je mogoče ovrednotiti delovanje vidnega sistema od ravni retinalnega pigmentnega epitela, posameznih plasti mrežnice, vidnih živcev in vidne poti do primarne vidne skorje. Testiranje se izvaja po standardih Mednarodnega združenja za klinično elektrofiziologijo vida (ISCEV), ki je nedavno izdalo tudi smernice za napotitev na elektrofiziološko testiranje v oftalmološki praksi. Prispevek predstavlja metodologijo elektrofiziološkega testiranja ter povzetek najpogostejših diagnoz, pri katerih je bolnika smiselno napotiti na to testiranje.

Abstract

Clinical electrophysiological testing of the visual system includes a series of non-invasive tests that provide an objective assessment of the functioning of the visual system. The recording of the electrooculography (EOG), electroretinography (ERG) and visual evoked potentials (VEP) can evaluate the function of vision from the level of the retinal pigment epithelium, retinal layers, optic nerves and visual pathways to the primary visual cortex. Testing is performed according to the standards of the International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV), which recently issued guidelines for referrals to electrophysiological testing in ophthalmic practice. This paper presents the current methodology of electrophysiological testing and summarizes most frequent diagnoses for which a referral to electrophysiological visual testing is indicated.

Citirajte kot/Cite as: Šuštar M, Hawlina M, Breclj J. Klinično elektrofiziološko testiranje vida. Zdrav Vestn. 2020;89(7–8):378–97.

DOI: 10.6016/ZdravVestn.2975

1 Uvod

Klinično elektrofiziološko diagnosticiranje vidnega sistema zajema vrsto neinvazivnih in objektivnih preiskav, s katerimi testiramo delovanje vidnega sistema. Ob ustrezno nameščenih

snemalnih elektrodah in specifičnih svetlobnih dražljajih je mogoče oceniti delovanje vidnega sistema od ravni retinalnega pigmentnega epitela, posameznih plasti mrežnice, vidnih živcev in

vidne poti do primarne vidne skorje. Ker pa je klinično elektrofiziološko testiranje dolgotrajno in za bolnika lahko tudi zahtevno, je smiselno le pri specifičnih kliničnih indikacijah in to z natančno določenimi testi. Tudi rezultat testiranja je uporaben le, če ga vrednotimo v širšem kliničnem kontekstu. Namen članka je torej kratko opredeliti vrste elektrofizioloških testov in predstaviti indikacije za napotitev bolnikov na tovrstno testiranje vida. Članek je zasnovan na podlagi smernic Mednarodnega združenja za klinično elektrofiziologijo vida (*angl.* International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, ISCEV) (1) in opisuje osnove standardnih elektrofizioloških metod, najpogostejše diagnoze in simptome bolnikov ter prikaz elektrofizioloških primerov iz naše klinične prakse.

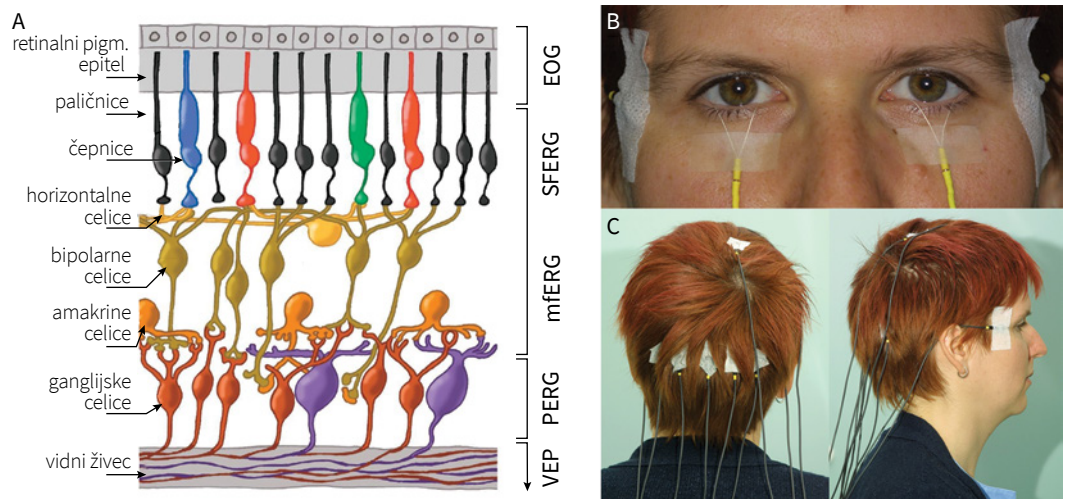
2 Standardne elektrofiziološke metode pri kliničnem diagnosticiranju vida

Standardi združenja ISCEV zajemajo priporočila za pravilno izvedbo vsake od elektrofizioloških metod, določajo potek snemanja in obravnave bolnika, vrste in postavitve elektrod, umerjanje in vrednosti parametrov svetlobnih dražljajev, zajem podatkov ter analizo dobljenega signala. Združenje ISCEV je izdalo smernice za naslednje elektroretinografske metode (Slika 1A): elektrookulografija (EOG) (2), skotopična in fotopična elektroretinografija (SFERG) (3), multifokalna elektroretinografija (mfERG) (4), slikovna elektroretinografija (*angl.* pattern electroretinography, PERG) (5) in vidni evocirani potenciali (VEP) (6). Metodologija temelji na opazovanju s svetlobo izzvanih sprememb električnega potenciala celic mrežnice oz. vidne

skorje, ki jo zaznajo ustrezno nameščene snemalne elektrode. Za snemanje elektroretinograma (SFERG, mfERG in PERG) namestimo na spodnjo večo aktivno elektrodo, referenčno elektrodo pa na kožo senčnega predela iste strani (Slika 1B). Poznamo več različnih tipov aktivnih ERG-elektrod. V Sloveniji smo razvili svojo neinvazivno HK-elektrodo, eno od treh nekornealnih elektrod, ki jih opredeljujejo standardi ISCEV in se uporabljajo v mednarodnem prostoru (7). Za snemanje EOG namestimo aktivno in referenčno kožno elektrodo ob zunanji in notranji kot očesne špranje (8). Za snemanje VEP (Slika 1C) namestimo aktivne kožne elektrode nad primarno vidno skorjo okcipitalnega režnja, referenčno pa frontalno (9). Poleg iskane električne aktivnosti struktur vidnega sistema elektrode beležijo tudi vrsto drugih bioelektičnih aktivnosti, od možganske in mišične aktivnosti do okoljskih шумov. Zato sta za zanesljivo meritev ERG in VEP nujni ponavljanje draženja ter povprečenje signala v času, s čimer se ponavljajoči se električni odziv struktur vidnega sistema izlušči iz naključnega okoljskega šuma. V nadaljevanju sledita opisa fiziološkega izvora odzivov in klinične uporabnosti navedenih standardnih metod.

2.1 Elektrookulografija (EOG)

Elektrookulografija je metoda za testiranje delovanja retinalnega pigmentnega epitela (RPE) in njegove interakcije s fotoreceptorji (2). Preiskava poteka tako, da preiskovanec odklanja zrkli pod kotom 30 stopinj desno in levo, najprej 15 minut v temi, nato 15 minut v svetlobi. Ob vsakem odklonu zrkla ustrezno nameščeni elektrodi zabeležita t. i. sakado, ki predstavlja napetostno razliko v dipolu med sprednjim in zadnjim delom očesa. Ta napetostna razlika, imenovana



Slika 1: A – Standardne elektrofiziološke metode, ki jih uporabljamo pri kliničnem oftalmološkem diagnosticiranju, in plasti mrežnice oz. vidnega sistema, iz katerega izvirajo. B – Postavitev snemalnih HK-elektrod pri snemanju elektroretinograma (SFERG, PERG, mfERG). C – Postavitev snemalnih elektrod pri snemanju VEP (fotografije: Barbara Klemenc; slika mrežnice, prirejena po: webvision.com).

tudi mirovni potencial očesa, je posledica razlike v napetosti med apikalno in bazalno membrano RPE. Odvisna je od metabolne aktivnosti med retinalnim pigmentnim epitelom ter fotoreceptorji. Zaradi mehanizmov, ki niso popolnoma znani, je mirovni potencial očesa, in s tem tudi amplituda sakade, nižji v temi in višji v svetlobi. Razmerje med najvišjim potencialom v svetlobi in najnižjim v temi se imenuje Ardenov indeks, ki pri normalnem delovanju RPE znaša okoli 175 % ali več. Mirovni potencial očesa pa ni odvisen zgolj od normalnega delovanja RPE, temveč zahteva tudi normalno delujočo fotoreceptorsko plast. Zato z EOG-preiskavo ni mogoče selektivno ovrednotiti delovanja RPE, če je pomembno okvarjeno tudi delovanje fotoreceptorske plasti mrežnice, kar je kar pogosto. EOG se zato ne izvaja rutinsko pri vseh distrofijah mrežnice. Ardenov indeks je značilno znižan pri Bestovi viteliformni distrofiji makule, pri kateri so SFERG-odzivi navadno normalni (8).

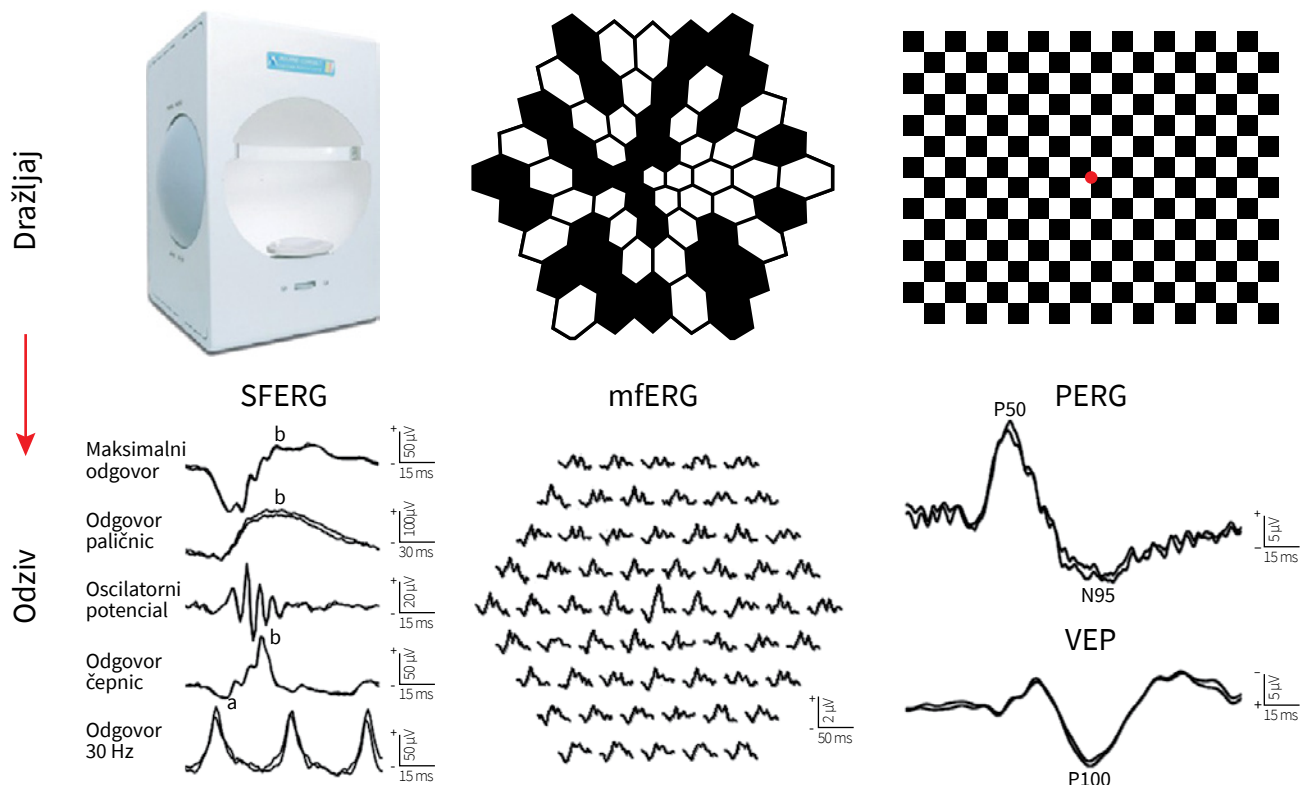
2.2 Skotopična in fotopična elektroretinografija (SFERG)

Najbolj razširjena in najpomembnejša klinična elektroretinografska metoda je SFERG, ki se v tuji literaturi imenuje tudi ‚full-field‘ ERG (3). Temelji na generaliziranih električnih odzivih mrežnice, ki nastanejo kot posledica draženja s serijami svetlobnih bliskov. Izraza skotopična in fotopična elektroretinografija zaznamujeta pogoje draženja (skotopični – v temi, fotopični – v svetlobi). Ob predhodnem 20-minutnem privajanju oz. adaptaciji na temo snemamo odziv sistema paličnic v skotopičnih pogojih, po 10 minutah privajanja na svetlobo pa sledi testiranje mrežničnega sistema čepnic v fotopičnih pogojih. Izraz ‚full-field‘ ponazarja, da svetlobni dražljaj enakomerno zajame celotno mrežnico. Snemanje poteka pri razširjenih zenicah, s čimer zagotovimo maksimalno osvetljenost mrežnice in znižamo variabilnost odziva med posamezniki oz. med posameznimi snemanji.

ISCEV-standard za skotopično in fotopično elektroretinografijo (3) določa snemanje petih odzivov, ki testirajo delovanje različnih plasti mrežnice (Slika 2). V skotopičnih pogojih poteka snemanje odgovora paličnic, kombiniranega (maksimalnega) odgovora paličnic in čepnic ter oscilatornih potencialov. Odgovor paličnic izvabljam z zelo šibkim svetlobnim dražljajem (0.01 cd s/m^2) na temnem ozadju, kar omogoča selektivno vrednotenje delovanja plasti bipolarnih celic sistema paličnic, ne vzdraži pa še sistema čepnic. Z intenzivnejšimi bliski (jakost 3 cd s/m^2 , ki se imenuje tudi standardni blisk) v skotopičnih pogojih poleg sistema paličnic vzdražimo tudi sistem čepnic in dobimo kombiniran odgovor obeh sistemov, imenovan tudi maksimalni odgovor. S tem testiramo delovanje vseh fotoreceptorjev (elektronegativno potekajoči val *a*) in vseh bipolarnih celic (elektropozitivno potekajoč val *b*), tako iz sistema paličnic kot tudi čepnic. Ker pa človeška mrežnica vsebuje kar 120 milijonov paličnic in le 6 milijonov čepnic, aktivnost sistema paličnic v tem odzivu prevladuje, zato se nepravilno delovanje čepnic, katerih gostota je najvišja v makuli, v maksimalnem odgovoru ne odslikava. Maksimalni odgovor zato omogoča predvsem vrednotenje okvar paličnic, kar se kaže kot znižanje vala *a* (ter posredno tudi znižanje vala *b*), ali pa okvaro bipolarnih celic sistema paličnic, ki jo označuje znižan val *b*. Ta pri normalnem fotoreptorskem delovanju in normalnem valu *a* tvori značilno elektronegativno izoblikovanost ERG. Oscilatorni potenciali, ki odslikavajo delovanje amakrinih celic, se ravno tako izzovejo s standardnim bliskom (3 cd s/m^2) v skotopičnih pogojih. Za njihovo lažje odčitavanje pa se signal filtrira s pasovnim filtrom, ki ohrani hitre oscilacije, odstrani pa valove s počasno frekvenco (kot sta vala *a* in *b*).

V fotopičnih pogojih poteka snemanje odgovora čepnic in odgovora 30 Hz. Oba odgovora izzovemo s standardnim bliskom (3 cd s/m^2) na svetlem ozadju (svetilnosti 30 cd/m^2), ki zavre sistem paličnic in zato omogoči selektivno vrednotenje delovanja sistema čepnic. Pri odgovoru 30 Hz si svetlobni bliski sledijo s frekvenco 30 Hz, ki ji sistem paličnic zaradi fizioloških omejitev ne more slediti. To poleg svetlega ozadja zagotavlja dodatno selektivnost prikaza delovanja sistema čepnic tudi pri motnih optičnih medijih. Odgovor 30 Hz izhaja večinoma iz sloja bipolarnih celic sistema čepnic, medtem ko ima odgovor čepnic jasno definirana dva vala, *a* in *b*. Val *a* izhaja iz samih čepničnih fotoreceptorjev, vendar z zaznavnim prispevkom čepničnih Off-bipolarnih celic. Val *b* tvorijo podobno kot odgovor 30 Hz predvsem aktivnost bipolarnih celic sistema čepnic. Poleg teh petih standardnih odgovorov združenje ISCEV priporoča snemanje dodatnih odzivov po razširjenem protokolu. Nekateri od teh odzivov so že standardizirani; npr. skotopični odziv na dražljaj višje intenzitete za natančnejšo opredelitev delovanja sistema paličnic (3), On-Off ERG za selektivno opredelitev delovanja čepničnih On- in Off-bipolarnih celic (10), fotopični negativni odgovor za opredelitev delovanja ganglijskih celic (11) ter skotopični odgovor na rdeče bliske za opredelitev delovanja sistema čepnic v skotopičnih pogojih (12). Nekateri odzivi, na primer odgovor S-čepnic za opredelitev delovanja sistema kratkovalovnih čepnic, so še v procesu standardiziranja, vendar klinično že uporabni tudi v našem laboratoriju (13).

SFERG omogoča odkrivanje generalizirane prizadetosti delovanja mrežnice ter opredelitev, ali je izraziteje prizadet sistem paličnic, sistem čepnic ali kar oba. Omogoča tudi opredelitev ravni okvare mrežnice (fotoreceptorji ali bipo-



Slika 2: Oblika dražljaja in elektrofiziološki odzivi zdravega preiskovanca. Preiskava SFERG poteka ob bliskovnem draženju v stimulacijski kupoli, ki zagotovi enotne svetlobne pogoje. Preiskave mfERG, PERG in VEP potekajo ob slikovnem draženju; dražljaj je prikazan na monitorju.

larne celice). Ob tem je treba poudariti, da SFERG večinoma vrednoti zgolj delovanje periferne mrežnice, medtem ko za vrednotenje delovanja makule uporabljamo druge elektrofiziološke metode, kot sta multifokalna in slikovna elektroretinografija, ki sta predstavljeni v nadaljevanju. Obe metodi se od SFERG razlikujeta glede na način draženja, kajti z uporabo slikovnega dražljaja stimulirano le osrednje področje mrežnice (Slika 2).

2.2.1 Multifokalni ERG (mfERG)

MfERG (4) omogoča vrednotenje delovanja sistema čepnic v osrednjem 30-stopinjskem območju mrežnice. Dražljaj je sestavljen iz mnogo šesterkotnih polj, njihova osvetlitev pa se ponavlja v navidezno naključnih vzorcih v

daljšem obdobju stimuliranja. Polja draženja so manjša v središču in večja proti obrobju, kar ustreza različni velikosti receptivnih polj mrežnice in omogoča izzivanje enakomerno visokih odzivov v vseh območjih draženja. Snemalna elektroda zabeleži odziv ob vsaki menjavi vzorca draženja. Ker pa je zaporedje draženja v času znano, algoritem naknadno izračuna lokalni odgovor za vsako od polj draženja. Gre za matematično sestavljeni odziv in ne za nativni odgovor, kakršnega dobimo pri drugih elektrofizioloških metodah. Lokalni odgovori so sestavljeni iz dveh komponent: iz negativne N1 in iz pozitivne P1. Prva izhaja iz fotoreceptorjev in bipolarnih celic sistema čepnic, druga pa samo iz bipolarnih celic sistema čepnic. Gre za podoben odziv, kot je odgovor čepnic pri SFERG, vendar je

ta razporejen v lokalizirane odgovore v 30-stopinjskem območju osrednje mrežnice. Na ta način je mogoče topografsko ovrednotiti delovanje posameznih majhnih področij osrednje mrežnice ter odkriti okvare delovanja fotoreceptorjev v makuli že v zelo zgodnji fazi, kar je zlasti pomembno pri diagnosticiranju makulopatij. V kombinaciji s SFERG je zato mogoče ovrednotiti, ali gre za generalizirano ali zgolj za makularno okvaro mrežnice oz. ali gre za ohranjeno makularno delovanje ob nepravilnem delovanju obrobni delov mrežnice. Ker mfERG ne zrcali aktivnosti ganglijskih celic, je ob sočasnem snemanju PERG mogoče nivojsko ovrednotiti, ali gre za okvaro makule v zunanjih ali v notranjih plasteh mrežnice oz. v ganglijski plasti.

2.2.2 Slikovni ERG (PERG)

PERG (5) omogoča sočasno vrednotenje makularnega delovanja ter delovanja ganglijskih celic osrednje mrežnice. Izzivati ga je mogoče z visokokontrastrnim črno-belimi dražljajem v obliki šahovnice, pri katerem se črna in bela polja izmenjujejo nekajkrat na sekundo (t.i. dražljaj pattern reversal). Odziv je sestavljen iz dveh komponent. Pozitivni val P50 delno izvira iz ganglijskih celic, vendar vsebuje izrazit prispevek tudi iz makularnih bipolarnih celic, zato poenostavljeno rečemo, da vrednoti delovanje makule. Negativni val N95 izhaja izključno iz ganglijskih celic in njihovih aksonov, zato ovrednoti delovanje ganglijske plasti mrežnice. Slikovni ERG je zato v kombinaciji z drugimi testi pomembno orodje za odkrivanje ravni okvare. Kadar gre za vprašanje nepravilnega delovanja mrežnice, lahko ob sočasnem snemanju SFERG in PERG opredelimo, ali gre za makularno okvaro, ko je prizadet le PERG, ali za generalizirano mrežnično okvaro, ko sta prizadeta PERG in SFERG. Če gre za vprašanje

nepojasnjene izgube vida, nam sočasno snemanje PERG in VEP omogoča razmejiti, ali je izguba vida posledica makulopatije ali nevropatije oz. kortikalne okvare ali (če so odzivi normalni) gre za morebitne neorganske vzroke. Pri tem je treba poudariti, da lahko neustrezna refrakcija, neprosojnost optičnih medijev ali slabše fiksiranje preiskovanca bistveno vplivajo na izoblikovanost slikovnega ERG. Zato je vrednotenje odziva mogoče le ob zagotovljenih ustreznih pogojih snemanja.

2.2.3 Vidni evocirani potenciali (VEP)

Za oceno delovanja vidnih živcev in vidne poti do primarne vidne skorje uporabljamo preiskavo VEP (6). Po standardu ISCEV se za snemanje uporablja bodisi slikovni bodisi bliskovni dražljaj (,pattern reversal' in ,pattern onset'). Prvi, tj. ,pattern reversal' dražljaj, je najbolj občutljiv za odkrivanje okvare prevajanja po vidni poti. Komponenta, ki jo ob tem merimo, je val P100, torej pozitivni val, ki se ob normalnem prevajanju po vidni poti oblikuje z latenco približno 100 ms. Amplituda, latenca ter izoblikovanost vala P100 nam povedo, ali je prevajanje upočasnjeno (podaljšana latenca) ali oslabiljeno (znižana amplituda) ali oboje hkrati. Izoblikovanost vala P100 pa nam dodatno pove, ali so zajeta zgolj vlakna, ki izhajajo iz makularnega področja. Če ob snemanju nad vidno skorjo namestimo več snemalnih elektrod (t.i. ,multichannel' VEP, ki je nadgradnja standardnega protokola ISCEV), lahko z različnimi oblikami stimulacije (s celim poljem in polovicami polj) ocenimo tudi mesto okvare v vidni poti (vidni živec, kiazma, retrokiazmaična vidna pot oz. vidna skorja). Vendar za zanesljivo oceno prevajanja po vidni poti potrebujemo tudi informacijo o ohranjenosti mrežničnega delovanja, zato ob VEP hkrati

snemamo tudi PERG, za katerega uporabljamo enak dražljaj.

Poleg opisanega načina stimulacije 'pattern-reversal' uporabljamo tudi še t.i. dražljaj 'pattern-onset' in bliskovno stimulacijo. Ta dva načina snemanja VEP uporabimo zlasti, kadar stimulacija s klasičnim dražljajem 'reversal' ni mogoča, npr. ob nestabilnem fiksiranju zaradi nistagmusa ali ob slabšem sodelovanju bolnika. 'Onset'-VEP je uporaben za oceno ohranjenosti delovanja vida pri majhnih otrocih. Bliskovni VEP je uporaben za oceno integritete vidne poti ob ugotovljenih motnjah optičnih medijev. Primeren je tudi za oceno ravni nepravilnega delovanja vidnega sistema ob nepojasnjeni zelo hudi ali popolni izgubi vida. Poleg omenjenih preiskav v raziskovalne namene snemamo tudi multifokalni VEP (14). Gre za novo tehniko, ki v svetu še ni standardizirana, omogoča pa opredelitev lokaliziranih okvar vidnega živca in vidne poti. Omejitveni dejavnik za bolj razširjeno klinično uporabo

je visoka variabilnost odziva mfVEP v normalni populaciji.

3 Klinične indikacije za napotitev na vidno elektrofiziologijo

Opisujemo najpogostejše bolezni, simptome in klinična vprašanja, pri katerih je smiselno uporabiti elektrofiziološke preiskave, čemur dodajamo primere iz naše elektrofiziološke prakse. Tabela 1 poleg najpogostejših razlogov za napotitev opisuje tudi izbiro najbolj smotrne metode za razrešitev postavljenega kliničnega vprašanja. Treba je namreč poudariti, da so elektrofiziološki testi dolge in zahtevne preiskave. Zato lahko bolnikova utrujenost (ter s tem njegovo slabše sodelovanje) bistveno vpliva na njihov rezultat. Torej je pri bolnikih smiselno izvajati ciljne preiskave, ki glede na zastavljeno klinično vprašanje dajo ključno informacijo o delovanju določenega dela vidnega sistema. Ob nadaljnjih nejas-

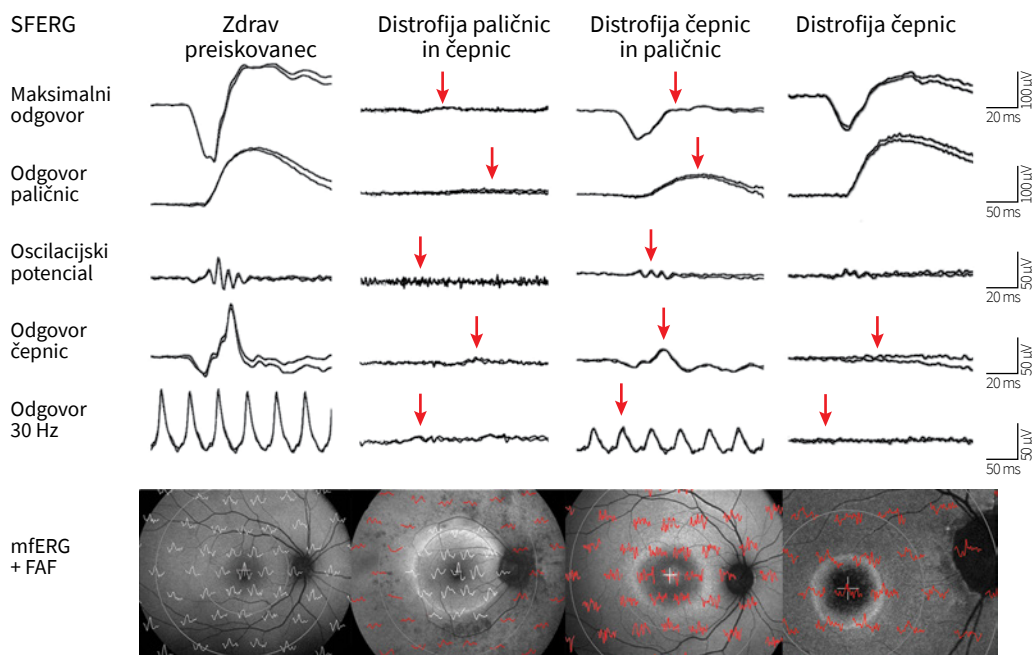
Tabela 1: Seznam najpogostejših indikacij za elektrofiziološko testiranje vida ter uporabljene elektrofiziološke metode (povzeto po 1 in 15). Gre za poenostavljeno shemo uporabe elektrofizioloških metod; natančnejšo shemo napotitev in pričakovanih rezultatov pri najpomembnejših napotnih diagnozah pa je mogoče najti v mednarodnih smernicah (1).

Klinično vprašanje	EOG	SFERG	mfERG	PERG	VEP
Distrofije in druge okvare mrežnice	×	+	+	+	
Optične nevropatije, intrakranialne spremembe				+	+
Nepojasnjene motnje oz. izguba vida		+	+	+	+
Toksične in nutritivne očesne bolezni		+	+	+	+
Ocena delovanja vidnega sistema pri otroku		+			+
Nistagmus		+			+

+ Najbolj indicirana preiskava.

× Preiskava, ki jo dodajamo ob sumu na Bestovo distrofijo.

* Posebna različica preiskave (razložena v nadaljevanju).

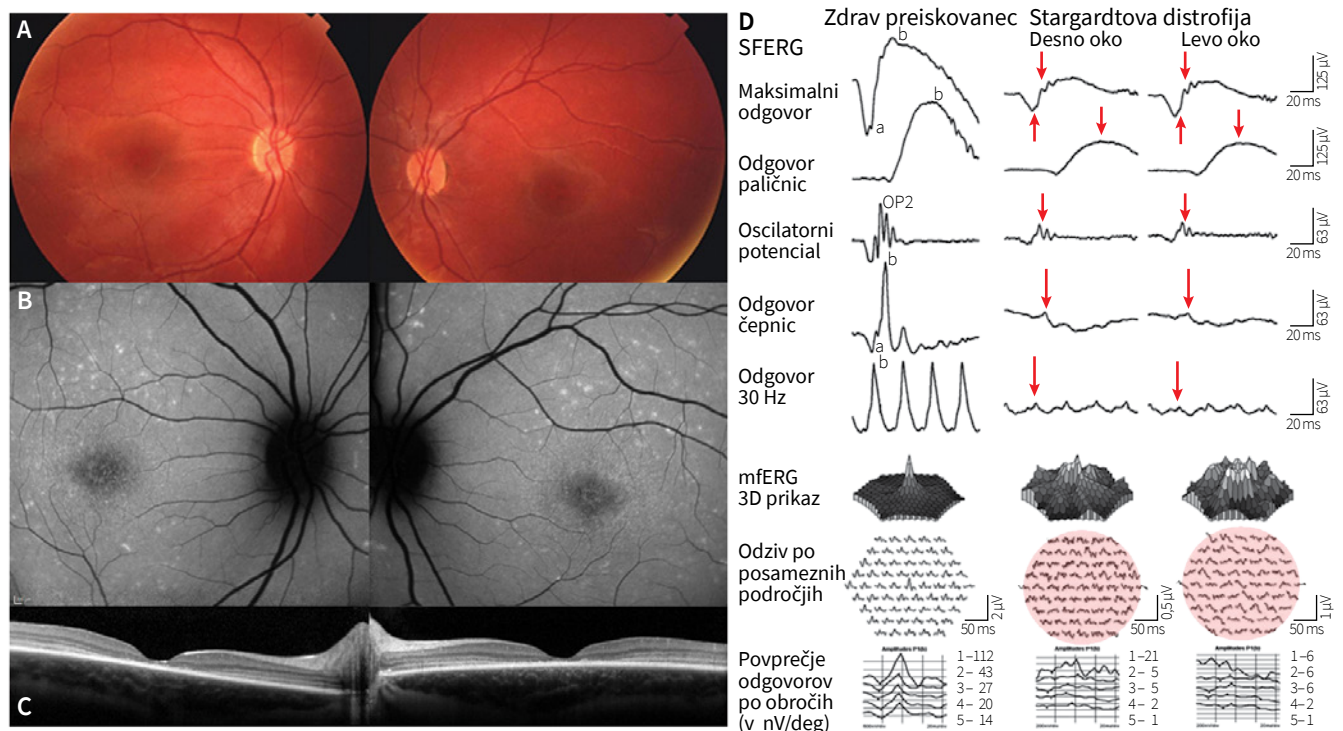


Slika 3: Izvid SFERG in mfERG (superponiran na sliko avtofluorescence očesnega ozadja – FAF) pri bolniku z distrofijo paličnic in čepnic (prikazan je primer napredovale oblike pigmentne retinopatije), bolniku z distrofijo čepnic in paličnic ter bolniku z distrofijo čepnic. Elektrofiziološke najdbe so bile obojestransko simetrične, prikazana so desna očesa. Pri distrofiji paličnic in čepnic se elektrofiziološko pokaže huda izguba delovanja periferne mrežnice z ohranjenim makularnim delovanjem (odsotni odzivi sistema paličnic in zgolj nakazano izvirni odzivi sistema čepnic pri SFERG, mfERG pa je v makuli normalno ohranjen). Pri distrofiji čepnic in paličnic je vzorec obraten: kaže se izrazito nepravilno delovanje makule, delovanje periferne mrežnice je še ohranjeno, vendar znižano (nenormalen mfERG, znižan SFERG). Pri distrofiji čepnic so odzivi sistema paličnic normalni, nenormalni pa so odzivi sistema čepnic periferne in centralne mrežnice (normalen odziv paličnic, odsotna odgovora čepnic in 30 Hz in nenormalen mfERG).

nostih je smiselno opraviti druge elektrofiziološke teste. Vselej pa je treba vsa ugotovljena elektrofiziološka odstopanja primerjati s preostalimi kliničnimi dognanji ter morfološkimi in funkcijskimi testi.

Na elektrofiziološke preiskave v Enoto za vidno elektrofiziološko diagnostiko Očesne klinike, UKC Ljubljana letno napotijo od 600 do 700 bolnikov, največ specialisti s področja bolezni mrežnice, neuro-oftalmologije ter pediatrične oftalmologije, deloma pa tudi področni oftalmologi, nevrologi in specialisti drugih strok. Več kot polovica obravnavanih bolnikov so predšolski in šolski otroci. Najpogosteje jih napotijo v

sklopu diagnosticiranja prirojenega nistagmusa in zgodnjih bolezni mrežnice ter zaradi ocene delovanja vidnega sistema ob tvegani nevrološki simptomatiki. Pogosta je tudi napotitev otrok z ambliopijo, ki se ne popravlja kljub ustrezni optični korekciji in izvajanju ortoptičnih vaj. Najštevilčnejše napotitve odraslih bolnikov so zaradi diagnosticiranja nevropatije ter intrakranialnih vzrokov poslabšanja vida (približno 20 % napotitev). Sledijo napotitve zaradi diagnosticiranja bolezni mrežnice (približno 15 %) ter napotitve zaradi nepojasnjenih motenj vida (prav tako 15 %). Napotitve zaradi izključevanja toksičnih in nutritivnih očesnih bolezni so manj številčne



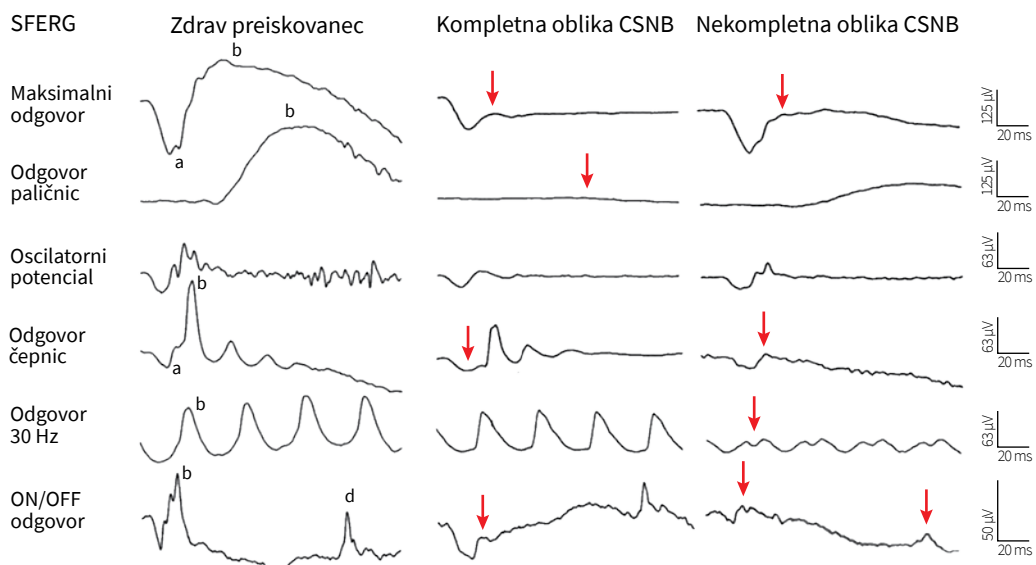
Slika 4: Slika očesnega ozadja (A), slika avtofluorescence očesnega ozadja (B), optična koherentna tomografija (OCT) makule (C) in izvid elektrofizioloških preiskav (D) pri 8-letni deklici z genetsko potrjeno Stargardtovo distrofijo, prisotno tudi pri starejši sestri. Elektrofiziološki izvid je pokazal prizadetost delovanja čepnic in paličnic periferne mrežnice (nenormalni tako skotopični in fotopični odzivi pri SFERG) ter prizadetost makularnega delovanja (nenormalen mfERG), kar je že v zgodnji fazi bolezni govorilo o hitro napredujoči Stargardtovi distrofiji tipa 3.

(do 5 %), nekaj pa je tudi drugih vzrokov napotitev, ki jih težje umestimo v zgornjo shemo.

3.1 Distrofije in druge okvare mrežnice

Distrofije mrežnice so zagotovo najpogostejši razlog za napotitev na elektrofiziološko testiranje. Preiskave, ki jih izvajamo ob tovrstni napotni diagnozi, so SFERG za opredelitev delovanja sistema paličnic in čepnic ter možnosti generalizirane mrežnične okvare, ter mfERG in/ali PERG za opredelitev makularne okvare. Na ta način lahko ločimo, ali gre za makularno distrofijo ali za generalizirano distrofijo fotoreceptorjev (Slika 3). Pri drugi lahko glede na vzorec spremembe ločimo značilne podtip

mrežničnih distrofij, pri katerih je bodisi bolj izražena okvara paličnic ali čepnic bodisi gre za mešano okvaro obeh vrst fotoreceptorjev v različnih razmerjih. Na Sliki 3 je prikazano nekaj tipov distrofij, pri katerih so bolj prizadete čepnice ali paličnice, česar klinično pogosto ni mogoče jasno razmejiti. Izvedba elektrofizioloških preiskav je v takih primerih smiselna, saj opredeli, ali gre za prevladujočo bolezen sistema čepnic ali sistema paličnic, hkrati pa elektrofiziologija objektivno opredeli obseg sprememb na mrežnici. Ena najpogostejše napotnih oblik dednih distrofij mrežnice je pigmentna retinopatija (RP), za katero je v zgodnji fazi značilna prizadetost sistema paličnic, medtem ko sta odziv čepnic in makularno delovanje ohranjena. Pri napredujoči obliki RP (kot je prikazano na



Slika 5: Tipične spremembe SFERG pri kompletni in nekompletni obliki prirojene nočne slepote. Za obe obliki je značilna elektronegativna izoblikovanost maksimalnega odgovora, ki ponazarja normalno ohranjeno delovanje fotoreceptorjev in izrazito prizadetost delovanja bipolarnih celic. Za kompletno obliko, pri kateri gre za popolno prizadetost On-bipolarnih celic, je odgovor paličnic popolnoma odsoten, saj so paličnične bipolarne celice zgolj tipa On. Odgovor čepnic in odgovor 30 Hz pa sta ohranjena, vendar spremenjena, ker manjka prispevek čepničnih On-bipolarnih celic. Ta sprememba je lepše razvidna pri snemanju On-Off ERG, ko je komponenta On-bipolarnih celic popolnoma odsotna (val *b*), komponenta Off-bipolarnih celic pa je normalna (val *d*). Pri nekompletni obliki nočne slepote gre za delno prizadetost delovanja obeh tipov bipolarnih celic. To se kaže kot še izziven, vendar znižan odgovor paličnic, znižana sta odgovor čepnic in odgovor 30 Hz, pri On-Off ERG pa sta znižana valova *b* in *d*, kar ponazarja prizadetost delovanja tako On- kot tudi Off-bipolarnih celic.

Sliki 3) tipično opazamo odsotnost odziva tako sistema paličnic kot tudi čepnic. Pri tem ostaja odziv makule (mfERG in PERG) ohranjen v sorazmerju z ohranjenostjo osrednjega dela vidnega polja. Pri dednih mrežničnih distrofijah je včasih smiselno elektrofiziološko testiranje bolnikovih družinskih članov, ki navajajo težave z vidom, tudi kadar na očesnem ozadju (še) ni jasnih kliničnih znakov.

Pomembna je tudi elektrofiziološka opredelitev bolnikov s Stargardtovo distrofijo, pri kateri na podlagi elektrofiziološke slike poleg ugotavljanja obsega okvare lahko dobimo tudi informacijo o pričakovanem napredovanju bolezni (Slika 4). Elektrofiziološko razločujemo tri fenotipske različice Stargardtove dis-

trofije (16): tip 1, pri katerem je okvarjeno zgolj makularno delovanje (nenormalna mfERG in PERG, normalen SFERG), tip 2, pri katerem gre za okvaro makularnega delovanja in generalizirano nenormalno delovanje čepnic (nenormalna mfERG in PERG, normalen fotopični ERG, normalen skotopični ERG) ter najhitreje napredujoči tip 3, pri katerem gre za generalizirano okvaro tako makule kot čepnic in paličnic periferne mrežnice (nenormalni so SFERG, mfERG, PERG). Pri bolnikih z viteliformno okvaro v makuli je ključna tudi izključitev Bestove makularne distrofije (8,17). Pomembna elektrofiziološka značilnost Bestove distrofije je nenormalno delovanje retinalnega pigmentnega epitela, ki

se zrcali skozi izrazito nenormalen EOG. Pomembno je dejstvo, da je nenormalen EOG prisoten v vseh fazah bolezni, še preden se na očesnem ozadju izrazi viteliformna sprememba. Glede na običajno avtosomno dominanten način dedovanja lahko testiranje EOG omogoči odkrivanje obolelih družinskih članov, še preden se izrazi bolezen. Obstajajo tudi drugačne oblike viteliformnih in psevdoviteliformnih degeneracij, ki se ne dedujejo avtosomno dominantno. Pri njih EOG ni nujno nenormalen (18).

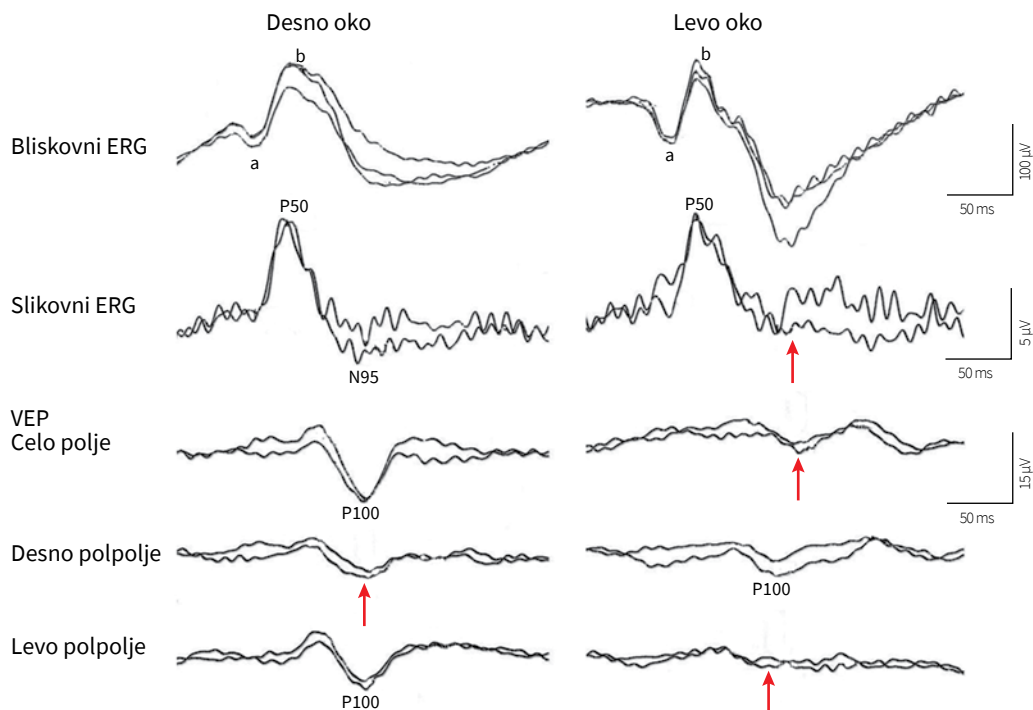
Pri določenih oblikah mrežničnih distrofij so elektroretinografske spremembe tako specifične, da je na podlagi elektrofiziološke slike poleg tipa retinalne distrofije mogoče opredeliti celo gen, ki je odgovoren za nastanek bolezni. Govorimo o t.i. patognomoničnih elektrofizioloških spremembah, ki so bile do zdaj opisane le za tri prirojene mrežnične bolezni: distrofija čepnic s supernormalnim skotopičnim ERG, ki ga povzroča mutacija v genu *KCNV2*, sindrom povečane aktivnosti S-čepnic (*angl.* enhanced S-cone syndrome, ESCS) z mutacijo *NR2E3* ter bradiopsija, pri kateri je mutiran gen *RGS9/R9AP* (19). Pri ESCS je poleg preiskave SFERG ključno snemanje dodatnih ERG-odzivov po razširjenem protokolu. Če mrežnico dražimo z modrim dražljajem na rumenem ozadju, selektivno izzovemo S-čepnični sistem. Gre za t.i. odgovor S-čepnic, ki je pri ESCS nenormalno povišan zaradi čezmerne aktivnosti sistema S-čepnic pri tej bolezni (20).

Poleg napredujočih mrežničnih distrofij so lahko bolnikove težave z vidom tudi posledica stacionarnih bolezni mrežnice. Pri bolnikih brez sprememb na očesnem ozadju je treba ob navedbi težav z nočnim vidom elektrofiziološko izključevati prirojeno stacionarno nočno slepoto (*angl.* Congenital Stationary Night Blindness, CSNB). Elektrofiziološko lo-

čimo med oblikami, ki se dedujejo avtosomno recesivno in na kromosom X vezano. Gre za t.i. Schubert-Bornscheinov tip CSNB, za katerega je značilna elektronegativna oblika ERG odziva, ki ponazarja okvaro delovanja bipolarnih celic mrežnice (Slika 5). Ob tem ločimo t.i. kompletno in nekompletno obliko Schubert-Bornscheinovega tipa CSNB (21). Za kompletno obliko CSNB je značilno nedelovanje On-bipolarnih celic mrežnice, za nekompletno pa le delno delovanje obeh tipov bipolarnih celic mrežnice. Poleg preiskave SFERG je za razločevanje med kompletno in nekompletno obliko CSNB treba izvesti snemanje On-Off ERG, s čimer ločimo, ali gre za kompletno prizadetost On-bipolarnih celic ali za delno prizadetost obeh tipov bipolarnih celic. Ločimo še avtosomno dominantno obliko CSNB, imenovano tudi Riggsov tip CSNB. Zanj je značilna popolna odsotnost aktivnosti paličnic in z njimi povezanih struktur, medtem ko sistem čepnic normalno deluje. Prirojena stacionarna bolezen, za katero je značilna fotofobija, je akromatopsija. Snemanje SFERG ob tem pokaže značilne spremembe z normalnim delovanjem sistema paličnic in neizzivnim delovanjem sistema čepnic. Če dodamo tudi snemanje odgovora S-čepnic, lahko izključimo še možnost S-čepničnega monokromatizma. Zanj so ravno tako značilni normalni skotopični odzivi in odsotni fotopični odzivi; za razliko od akromatopsije pa ima ta oblika mrežnične bolezni normalno ohranjen odziv sistema S-čepnic (22).

3.2 Optične nevropatije, intrakranialne spremembe

Kadar gre za okvare vida, katerih vzrok ni okvara mrežnice, je obravnava z elektrofiziološkimi metodami pomembna, zlasti če v kliničnem statusu ni oči-



Slika 6: Primer bolnika, ki je bil hospitaliziran zaradi atrofije papile vidnega živca na levem očesu, na katerem je poslabšanje vida zaznal naključno ob prekritju desnega očesa, na katerem ni bilo simptomov. Na levem očesu se je v soglasju z atrofijo papile kazalo nepravilno delovanje aksonov ganglijskih celic v smislu znižanja vala N95 slikovnega ERG. Na tem očesu je bil tudi VEP na draženje s celim poljem sorazmerno znižan in blago zapoznel v primerjavi z desnim očesom, kar je kazalo na delni blok prevajanja po vidnem živcu tega očesa. Hkrati se je na obeh očesih kazal delni blok prevajanja po križanih vlaknih vidnega živca, kar je bilo razvidno kot relativno znižanje na desnem očesu, ki je bilo brez simptomov, ob draženju z desnim polpoljem, na prizadetem levem očesu pa ob draženju z levim polpoljem. MRI glave, ki ga je bolnik opravil naknadno, je v soglasju z ugotovljenimi funkcionalnimi odstopanji pokazal adenom hipofize, ki je zajemal levi optični živec in kiazmo.

tne nenormalnosti na očesnem ozadju in izguba vida klinično ni pojasnjena. Kljub razvijajoči se OCT-diagnostiki in nevroradiološki diagnostiki delovanje vidne poti objektivno ocenimo le z elektrofiziološkimi metodami. Vzorec VEP-sprememb v kombinaciji s PERG ali mfERG namreč lahko nepravilno prevajanje po vidnem živcu oziroma vidni poti razlikuje od makulopatije, še preden so spremembe vidne v slikovnih preiskavah, omogoča pa tudi opredelitev stopnje nenormalnosti prevajanja po vidnem živcu, področju kiazme in po retrokiazemski vidni poti.

Pogost razlog za klinično napotitev na VEP je sum na prebolevanje vnetja vidnega živca. Vnetje vidnega živca se ob tipičnem poteku zrcali kot akutna izguba vidne ostrine z bolečino ob premiku zrkla. VEP-spremembi, ki ju opazimo ob tem, sta izrazito podaljšanje VEP-latenc, ki vztraja tudi po vrnitvi ostrine vida, ter pomembno znižanje amplitude ob samem zagonu vnetja. Vloga elektrofiziologije pri diagnosticiranju vnetja optičnega živca je objektiviziranje nepravilnosti delovanja v akutni fazi za oceno stopnje motnje v prevajanju po vidnem živcu. V fazi po zagonu je ele-

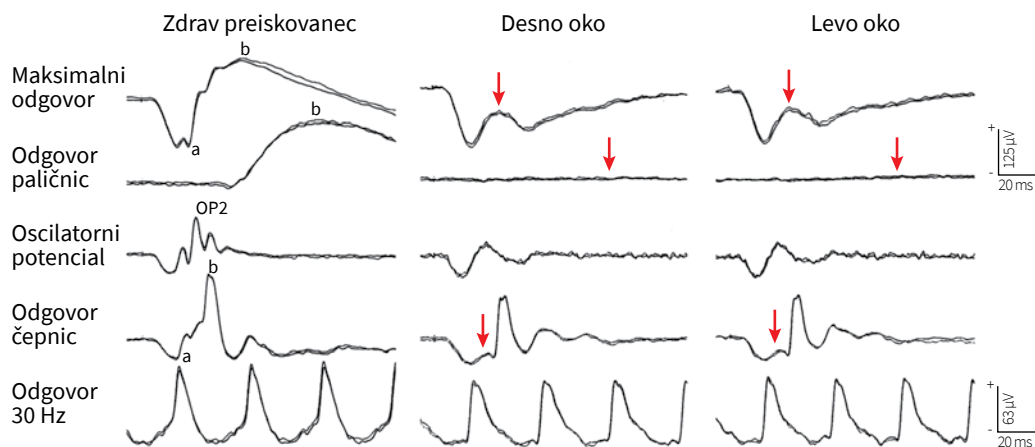
ktrofiziološka ocena pomembna zlasti, če pričakovanega izboljšanja ni, ko nas zanima, kolikšna je okvara prevodnosti po vidnem živcu kot posledica demielinizacije ali aksonske okvare, ter za spremljanje remielinizacije (23). Kadar se po pričakovani fazi okrevanja ostrina vida ne popravlja, kar je značilno zlasti za atipične oblike, povezane z aksonskimi okvarami (npr. pri bolezni neuromyelitis optica – NMO – ali pri Leberjevi hereditarni optični nevropatiji – LHON), je elektrofiziološko mogoče opredeliti obseg izgube vlaken vidnega živca in degeneracijo aksonov ganglijskih celic. Ta se kaže kot znižan val N95 slikovnega ERG (1,23). Podaljšane VEP-latence so lahko prisotne tudi pri bolnikih brez simptomov z multiplo sklerozo, pri kateri VEP-sprememba govori o subklinični demielinizaciji vidnega živca (1).

Nenadna in nepovratna izguba vida, ki je ne spremlja bolečina, je značilna za neareritično anteriorno ishemično optično nevropatijo (NAION). VEP-spremembe se v primeru, ko je ostrina vida še ohranjena, zrcalijo kot znižanje amplitude brez večjih odstopanj latence odziva. Pri arteritični anteriorni ishemični optični nevropatiji (AAION) je običajno izguba vida hujša. V skladu s tem je tudi VEP-odstopanje obsežnejše, zato pri tipičnih ishemičnih optičnih nevropatijah elektrofiziološko testiranje ne da pomembne dodatne informacije (1).

Leberjeva optična nevropatija (LHON) se navadno odlikava kot konsekutivna obojestranska izguba vidne ostrine s spremembami barvnega vida, centralnimi skotomi in hiperemičnimi papilami, običajno brez izpuščanja barvila na papilah ob fluoresceinski angiografiji. Tipično elektrofiziološko odstopanje je lahko prisotno že v akutni fazi bolezni in se kaže kot znižanje vala N95 pri slikovnem ERG in kot izrazito spre-

menjen VEP P100, kar kaže na primarno nepravilno delovanje ganglijskih celic mrežnice (24).

Za kompresivne spremembe vidnih živcev oz. vidne poti so nevroradiološke preiskave vsekakor najprimernejša diagnostična preiskava. Vendar pa bolniki zaradi napredujoče izgube vida brez izrazitih morfoloških znakov povečanja spremembe za objektiviziranje napredovanja potrebujejo elektrofiziološke preiskave. To je pomembno tudi pri težjih oblikah ščitnične orbitopatije, pri kateri je nevroradiološka ocena kompresivne optične nevropatije otežena. Natančna elektrofiziološka umestitev spremembe zahteva uporabo multikanalnega VEP, ki se sicer že standardno izvaja v večini elektrofizioloških laboratorijev v Sloveniji, ni pa predpisan glede na standard ISCEV (6). Kadar tumor zajema vidni živec zgolj enega očesa in se ne dotika kiazme, elektrofiziološko opazamo znižanje VEP-amplitude in delno zakasnitev latence VEP odziva na tem očesu. Toda te spremembe ni mogoče razločiti od drugih vzrokov nevropatije. Kadar sprememba zajema kiazmo, opazamo značilna odstopanja, ki se imenujejo »navzkrižna asimetrija« (Slika 6). To pomeni, da se odstopanje desnega očesa kaže z nenormalnim VEP nad levo možgansko poloblo in obratno, VEP z levega očesa je nenormalen nad desno poloblo. Tvrstna odstopanja še jasneje zajamemo pri draženju s polpolji, za katera je značilno VEP-odstopanje na draženje s temporalno polovico polja (z njo dražimo križana vlakna vidnega živca), medtem ko je ob draženju z nazalno polovico polja signal normalen. Primer bolnika s tovrstnim vzorcem sprememb prikazuje Slika 6. Nepravilno prevajanje po retrokiazemski vidni poti povzroča »nenavzkrižno asimetrijo«, pri kateri VEP-odziv iz obeh oces odstopa nad isto možgansko poloblo (1,23).



Slika 7: Primer nepojasnjenega zoženja vidnega polja in motenj nočnega vida pri 31-letni bolnici. Izvid SFERG je pokazal izrazito elektronegativno obliko maksimalnega odgovora, val *a* je bil normalen, val *b* pa izrazito znižan pod raven izoliniije. Odgovor paličnic ni bil izziven in posamezni valovi oscilacijskih potencialov se niso oblikovali. Odgovor čepnic je bil izrazito spremenjene oblike – razpotegnjen val *a* in priostren val *b* sta nakazovala manjkajočo komponento On-bipolarnih celic sistema čepnic, vrednosti odgovora 30 Hz pa so bile v mejah normale.

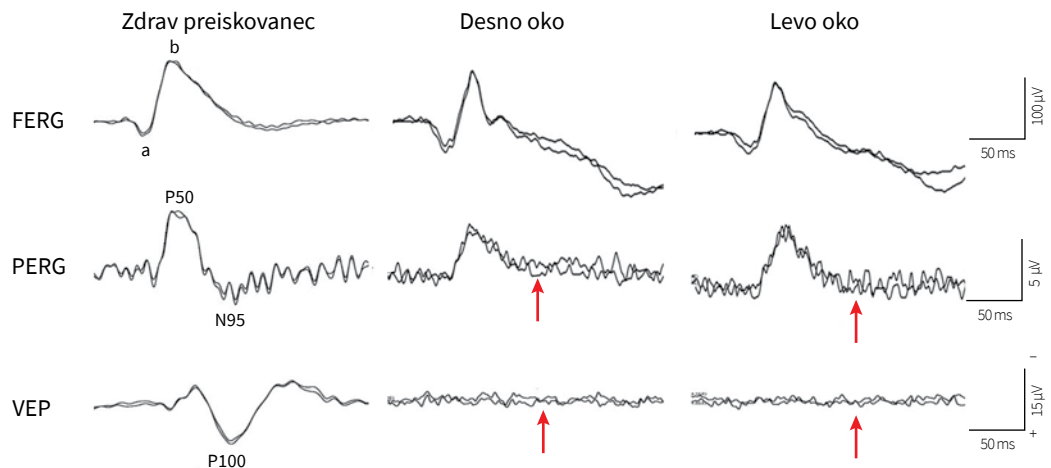
Značilne elektrofiziološke spremembe so prisotne tudi pri glavkomski optični nevropatiji, pri kateri zaradi propadanja aksonov ganglijskih celic opazamo nižanje slikovnega ERG (25). Značilno je tudi znižanje fotopičnega negativnega odgovora na začetku poteka bolezni (26), VEP-spremembe pa zaradi ohranjenosti osrednjega vidnega polja do poznih faz bolezni po navadi niso specifične. Zato je napotitev glavkomskih bolnikov na elektrofiziološke preiskave smiselna le, kadar izpad v vidnem polju ali poslabšanje vida ne sovпада s klinično sliko.

3.3 Nepojasnjene motnje oz. izguba vida

Kadar vzrok izgube vida ni pojasnjen, je napotitev bolnika na elektrofiziološke preiskave zagotovo pomembna, saj se subjektivne navedbe poslabšanja vida ne ujemajo s klinično sliko. Razlogi za tovrstna odstopanja so različni; lahko gre za intrakranialne vzroke okvare vida, lahko za zgodnje faze okvare, ki morfološko še

ni razvidna na očesnem ozadju (funkcionalna okvara se pogosto pojavi pred morfološko okvaro), včasih pa gre tudi za neorganske vzroke. Treba je omeniti, da normalen izvid pri nepojasnjenih motnjah vida še ne pomeni, da je izguba vida pri bolniku namišljena. S preiskavami zajamemo delovanje vidnega sistema zgolj do primarne vidne skorje, interpretiranje vidne informacije pa je naloga kompleksnejših možganskih procesov, zato normalen elektrofiziološki izvid ne izključuje njihove okvare.

Pomen elektrofiziologije pri diagnosticiranju nepojasnjene izgube vida je opredelitev ravni okvare. Najpogostejša nepojasnjena okvara je izguba ostrine vida, ob čemer moramo elektrofiziološko ločiti nepravilno delovanje makule od okvare vidnega živca. Pogosta indikacija za napotitev so tudi izpadi v vidnem polju. Pri koncentrični izgubi vidnega polja izključujemo okvaro mrežnice v smislu pigmentne retinopatije, pri izpadih v smislu hemianopsije pa izključujemo spremembe v kiazmi ali za njo. V



Slika 8: Primer bolnika z netipičnim potekom Leberjeve hereditarne optične nevropatije. Izvid elektrofizioloških preiskav je pri obeh očesih pokazal normalen bliskovni ERG in normalen val P50 slikovnega ERG, val N95 je bil dvignjen nad raven izolinije, VEP pa ni bil izziven.

nekaterih primerih lahko spremembe razkrijejo okvaro natančno določenega celičnega tipa v mrežnici ali vidni poti, kot je to prikazano v naslednjih dveh primerih.

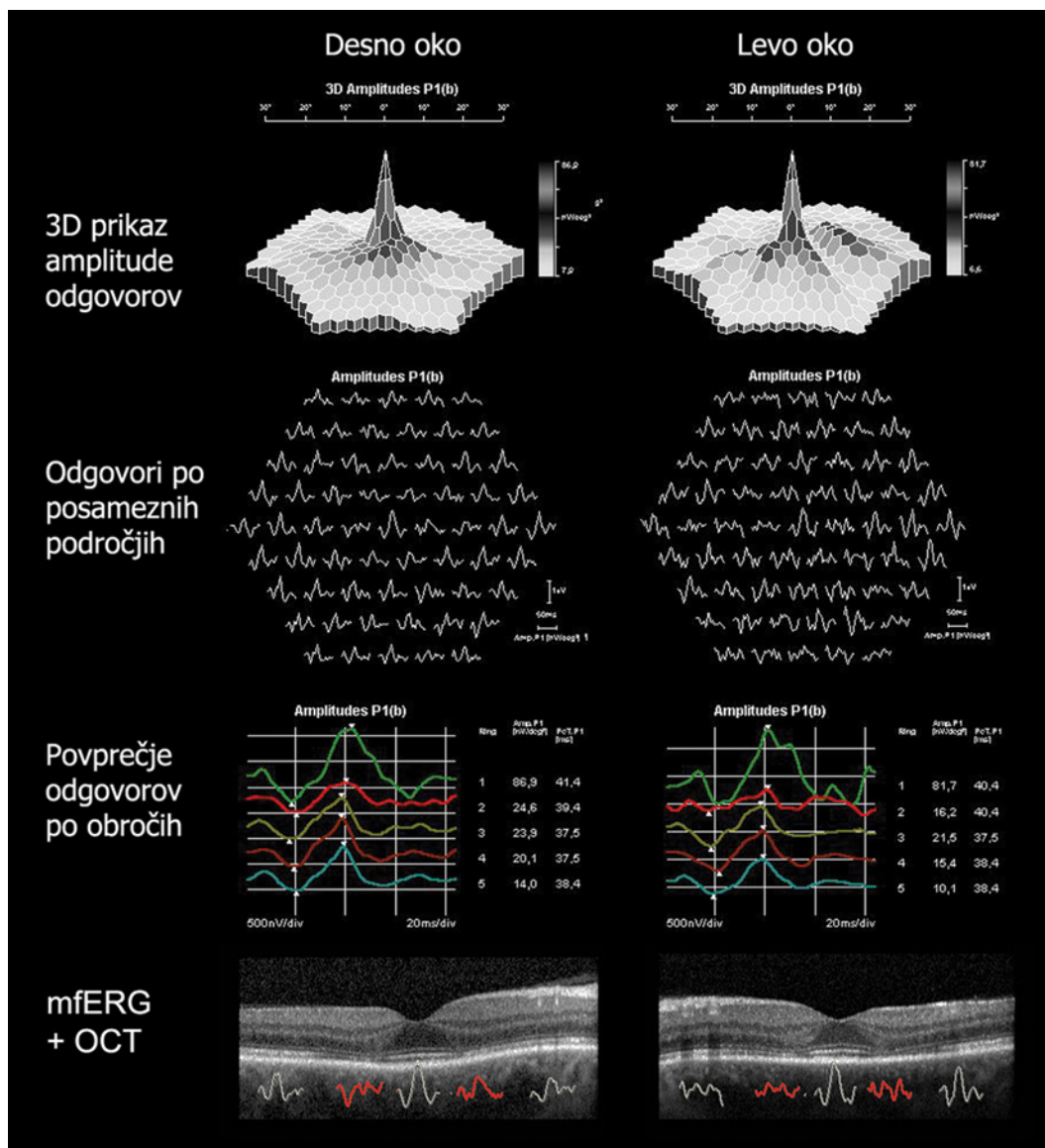
3.3.1 Primer nepojasnjenega zoženja vidnega polja in motenj nočnega vida

31-letna gospa je bila napotena na elektrofiziološke preiskave zaradi nepredeljenih motenj vida. Nekaj mesecev pred obravnavo je imela ginekološki poseg v splošni anesteziji, po katerem je začela opazovati migetanje slike, ki je bilo prisotno po celotnem vidnem polju, težave so bile izrazitejšje ponoči oz. ob slabših svetlobnih pogojih. Pove, da pred tem z vidom ni imela težav. Ob kliničnem pregledu je bila ostrina vida obojestransko 1.0, ugotovljeno pa je bilo obojestransko koncentrično zoženo vidno polje. Drugih odstopanj, ki bi pojasnila navedene motnje vida, ni bilo. Opravila je preiskavo SFERG (Slika 7), ki je pokazala spremembe, značilne za prizadetost delovanja On-bipolarnih celic mrežnice. To je bilo razpoznavno iz elektronega-

tivne oblike maksimalnega odgovora, neizzivnega odgovora paličnic in značilno spremenjene oblike odgovora čepnic. Tovrsten vzorec sprememb je sicer značilen za popolno obliko prirojene stacionarne nočne slepote, od pridobljenih motenj pa tako stanje lahko sovпада s paraneoplastično retinopatijo, ki je v povezavi s kožnim melanomom (*angl.* Melanoma Associated Retinopathy, MAR) (27). Na podlagi elektrofizioloških sprememb se je odredilo nadaljnje klinično diagnosticiranje, vendar pri njej malignega procesa še niso odkrili.

3.3.2 Primer nejasne obojestranske izgube vida

57-letnega gospoda so napotili na elektrofiziološke preiskave zaradi nepojasnjenega obojestranske izgube vida. Zaradi stanja po cerebrovaskularni kapi je bil postavljen sum na kortikalno izgubo vida. Gospod je šele nekaj mesecev po poslabšanju vida prvič obiskal oftalmologa, ob diagnostičnem postopku je opravil CT in MRI glave: prisotni so bili znaki atrofije po infarktu desno okcipitalno in desno v talamusu (žilna levkopatija). Ob



Slika 9: Primer 54-letne bolnice, ki se je zaradi sistemskega lupusa eritematozusa 12 let zdravila s klorokvinom. Subjektivno ni opažala poslabšanja vida, vidna ostrina je bila na obeh očesih normalna (1.0 s korekcijo), na vidnem polju M2 TOP pa se je nakazovalo parafoveolarno znižanje občutljivosti. Multifokalni ERG je pokazal še primerno ohranjen odziv v področju fovee (prvi obroč v povprečju odgovorov) ter značilno znižanje parafoveolarno (drugi obroč povprečja odgovorov). Znižanje je sovpadalo z morfološko okvaro, prikazano z OCT, ko sta se v parafoveolarnem področju nakazovala stanjšanje notranje jedrne plasti mrežnice ter rarifikacija linije IS/OS.

zadnjem oftalmološkem pregledu so bili ugotovljeni zelo slaba ostrina vida (desno oko – prsti na 1.5 m, levo oko – prsti na 0.5 m), temporalno bolj blede papili in primerni makuli na očesnem ozadju ter temporalno znižanje ganglijskega sloja živčnih vlaken na OCT.

Elektrofiziološki izvid (Slika 8) je ob nenormalnem valu N95 slikovnega ERG pokazal znake obojestranske prizadetosti delovanja ganglijskih celic ter glede na neizziven VEP znake prizadetega prevajanja po vidnem živcu. Tovrsten vzorec spremembe je pokazal, da ne

gre za kortikalno prizadetost, temveč za obojestransko optično nevropatijo z okvaro ganglijskih celic. Ob nadaljnjem kliničnem spremljanju se je pokazala napredujoča atrofija vlaken vidnega živca na OCT. Zaradi sočasnih elektrofizioloških znakov nepravilnega delovanja ganglijskih celic je bil napoten na genetsko testiranje za Leberjevo optično nevropatijo. Ugotovili so pozitivno mutacijo v mitohondrijskem genomu (11778).

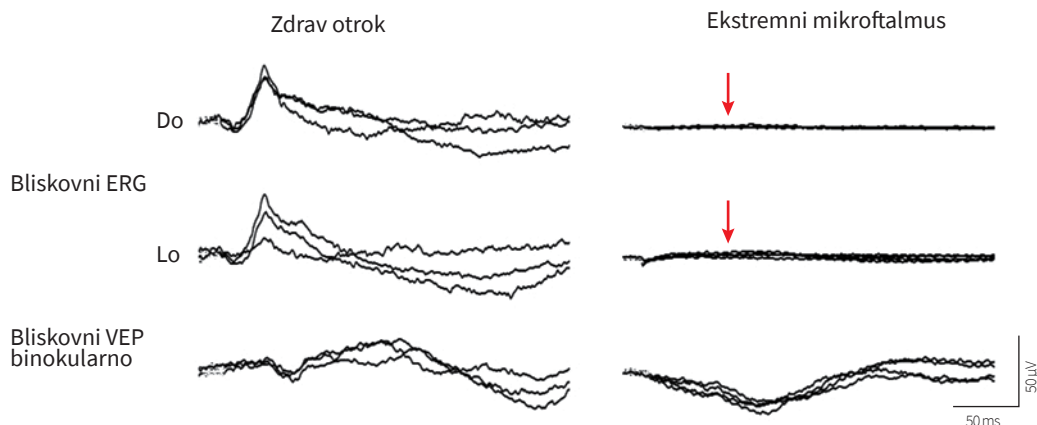
3.4 Toksične in nutritivne očesne bolezni

Napotitev na elektrofiziološke preiskave pri možnostih za toksične in nutritivne očesne bolezni je pomembna zlasti zaradi razmejitve, ali gre za toksično okvaro mrežnice ali okvaro vidnega živca, in zaradi opredelitve stopnje okvare ter objektivizacije funkcionalnega izpada. Drugo je zlasti pomembno v zgodnjih fazah bolezni, ko morfološka okvara še ni dovolj očitna, zato se lahko retinotoksični proces tudi prezre. V tovrstnem pogledu je pogosta napotitev bolnikov, ki prejemajo klorokvin ali hidroksiklorokvin za zdravljenje avtoimunskih bolezni. Multifokalni ERG je eden od natančnejših testov za zgodnje odkrivanje toksičnih sprememb na mrežnici (28). Ker je preiskava mfERG dolgotrajna in podobno natančna kot spektralna optična koherentna tomografija (SD-OCT), napotitev vseh bolnikov, ki se zdravijo s klorokvinom, pa po mednarodnih smernicah ni smiselna. Nujna pa je napotitev dvomljivih primerov, zlasti kadar je pri bolniku že nakazan izpad v vidnem polju, morfološka sprememba na mrežnici pa še ni očitna. V tako zgodnjih fazah bolezni je tipična slika, ki jo prikaže multifokalni ERG: znižanje signala v parafoveolarnem območju, ki ga zajema drugi obroč odzivov multifokalnega ERG (Slika 9). To spremembo najlažje

zajamemo na način, da izračunamo razmerje med obroči, s čimer lahko zanesljiveje ugotovimo relativna odstopanja signala v tem območju. Z elektrofiziološkimi preiskavami izključujemo retinotoksičnost tudi kadar bolnik prejema antiepileptično terapijo z vigabatrinom, ob terapiji karcinoma dojk s tamoxifenom ter pri drugih, manj pogostih oblikah terapije. Značilne spremembe delovanja mrežnice in vidnega živca lahko nastopijo tudi kot posledica zastrupitve z metilnim alkoholom. Retinopatija zaradi pomanjkanja vitamina A prav tako zahteva elektrofiziološko obravnavo. Elektrofiziološka slika, ki jo ob tem dobimo, pa je odsotnost odziva paličnic, podobno kot pri avtosomno dominantni obliki nočne slepote. Včasih pomanjkanje določene snovi prizadene tudi delovanje vidnega živca, kot je značilno za nutritivno optično nevropatijo zaradi pomanjkanja vitamina B12. Toksična etiologija optične nevropatije je lahko tudi posledica etambutola, v redkih primerih tudi toksičnosti tobaka ali kot posledica zdravljenja aritmije z amiodaronom (1).

3.5 Ocena elektrofiziološkega delovanja vidnega sistema pri otroku

Ena najpomembnejših vej vidne elektrofiziologije je elektrofiziološka ocena stanja vidnega sistema pri otroku. Ker so preiskave neinvazivne in objektivne, je z njimi mogoče oceniti delovanje vidnega sistema, hkrati pa dajejo posredno informacijo o ohranjenosti vida. To je zlasti pomembno pri dojenčkih in majhnih otrocih s tvegano simptomatiko oz. pri otrocih, ki še ne zmorejo opravljati psihofizičnih testov za oceno delovanja vidnega sistema, ker še ne govorijo (Slika 10). Zaradi možnosti slabšega sodelovanja zahteva elektrofiziološko snemanje otrok prilagojene metode in izurjeno



Slika 10: Primer 4-mesečnega dečka, napotenega na elektrofiziološko preiskavo zaradi opredelitve ohranjenosti delovanja vidnega sistema ob ugotovljenem ekstremnem mikroftalmusu in slabo prepoznavnih očesnih strukturah. Pri dečku nismo ugotavljali merljivega odziva z mrežnice, medtem ko je bil signal na bliskovno draženje nad vidno skorjo še izziven, kar je nakazovalo, da svetlobo še zaznava.

osebje (v Sloveniji izvajamo pediatrično elektrofiziologijo po tako imenovanem protokolu GOSH, ki smo ga uvedli v sodelovanju z londonsko bolnišnico Great Ormond Street Hospital). V svetu se sicer že oblikujejo smernice, pri katerih smo tudi sodelovali (29,30), vendar za zdaj enotnega standarda za elektrofiziološko snemanje pediatrične populacije še ni. Protokol GOSH za snemanje manjših otrok je v podrobnosti opisan drugje (31), medtem ko je preiskave po standardu ISCEV mogoče opravljati pri otrocih od 7. leta starosti dalje oz. ko so zmožni ustrezno sodelovati pri preiskavah. Izvedba preiskav lahko že zgodaj v razvoju otroka pomaga razjasniti vzrok slabega vidnega stika. Specifičen vzorec ERG-odstopanj omogoča pri sumu na mrežnično distrofijo oz. njeno nepravilno delovanje razmejiti različne tipe mrežničnih bolezni in pomaga opredeliti obseg okvare mrežnice. Ob sumu na prizadetost prevajanja po vidnih živcih oz. vidni poti lahko značilne VEP-spremembe razmejijo določene tipe prirojenega in pridobljenega nepravilnega delovanja vidnih živcev oz. vidne poti.

Pri slabovidnih otrocih lahko elektrofiziološko testiranje razkrije razlog, zakaj se oko kljub izvajanju ortoptičnih vaj in rednemu pokrivanju boljšega očesa ne odziva na obravnavo. Pri starejših otrocih je lahko vidna elektrofiziologija koristna pri diagnosticiranju vzrokov glavobola, pri sumu na neorganske vzroke izgube vida ali pri toksičnih učinkih določenih zdravil, npr. vigabatrina.

3.6 Nistagmus

Pomen elektrofizioloških preiskav pri diagnosticiranju nistagmusa je podrobneje opisan drugje (32). Glede na vzorec elektrofizioloških sprememb pa na kratko lahko opredelimo, ali gre za idiopatski, senzorični ali nevrološki nistagmus. Ob normalni klinični in elektrofiziološki sliki sklepamo na prirojeni idiopatski nistagmus. Kadar beležimo spremembe ERG in/ali VEP, govorimo o senzoričnih vzrokih prirojenega nistagmusa. Ob ugotovljeni okvari mrežnice so lahko spremembe ERG tako specifične, da na njihovi podlagi razmejimo določene oblike mrežničnih distrofij in drugih

okvar mrežnice. Najpogostejši razlogi so Leberjeva kongenitalna amavroza, prirojena nočna slepota in akromatopsija (33). Kadar ob normalnem ERG opazimo spremenjeni VEP, govorimo o postretinalnih vzrokih senzoričnega nistagmusa. Mednje spadajo hipoplazija vidnega živca, očesni albinizem in akiazmija (34). Nevrološki nistagmus se pojavlja v sklopu nevroloških bolezni, v povezavi s kromosomskimi nepravilnostmi in določenimi sindromi. Kadar gre za pridobljeni nistagmus v okviru nevrološke motnje, je pomembna tudi objektivna ocena vidnega sistema, zlasti elektroфизиološko testiranje z VEP. S tem izključimo morebitno prizadetost prevajanja po vidni poti zaradi kompresivnih sprememb, demielinizacijskih bolezni ter drugih vzrokov (35). Treba je omeniti, da diagnosticiranje vzrokov za nistagmus, ne glede na to, ali gre za otroka ali odraslega bolnika, zahteva, da priredimo protokol preiskav. Bolniki z nistagmusom namreč niso sposobni ustreznega fiksiranja dražljaja, zato preiskav z multifokalnim in slikovnim ERG ter klasičnim VEP ni mogoče izvajati. Delovanje mrežnice lahko zato pri teh bolnikih opredelimo le s preiskavo SFERG (oz. pri majhnih otrocih s prirejenim protokolom bliskovnega ERG, merjenega s

kožno elektrodo), stanje vidne poti pa s preiskavama bliskovni in t.i. 'onset' VEP.

4 Zaključek

Klinično elektroфизиološko testiranje vidnega sistema omogoča objektivno oceno delovanja vidnega sistema od retinalnega pigmentnega epitela do primarne vidne skorje. Testiranje lahko poda pomembno informacijo pri diagnosticiranju nekaterih očesnih bolezni. Izvajanje omenjenih metod je smiselno le ob specifičnih kliničnih indikacijah, za vrednotenje rezultatov pa je elektroфизиološko stanje vselej treba vpeti v širšo klinično sliko.

5 Zahvala

Avtorji se za sodelovanje zahvaljujejo prof. dr. Branki Stirn Kranjc, prof. dr. Barbari Cvenkel, doc. dr. Manci Tekavčič Pompe, doc. dr. Martini Jarc Vidmar, dr. Petri Popović, dr. Almi Kurent in dr. Ani Fakin, ki so aktivno pomagale pri razvoju elektroфизиološke stroke v Sloveniji, ter elektroфизиološkim asistentkam Mariji Jesenšek, Ani Jeršin, Heleni Lindič in Andreji Bozovičar za elektroфизиološko snemanje in obravnavo bolnikov.

Literatura

1. Robson AG, Nilsson J, Li S, Jalali S, Fulton AB, Tormene AP, et al. ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. *Doc Ophthalmol.* 2018;136(1):1-26.
2. Constable PA, Bach M, Frishman LJ, Jeffrey BG, Robson AG; International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. ISCEV Standard for clinical electro-oculography (2017 update). *Doc Ophthalmol.* 2017;134(1):1-9.
3. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, et al. ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol.* 2015;130(1):1-12.
4. Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, et al.; International Society For Clinical Electrophysiology of Vision. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol.* 2012;124(1):1-13.
5. Bach M, Brigell MG, Hawlina M, Holder GE, Johnson MA, McCulloch DL, et al. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Doc Ophthalmol.* 2013;126(1):1-7.
6. Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Mizota A, et al.; International Society for Clinical Electrophysiology of Vision. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update). *Doc Ophthalmol.* 2016;133(1):1-9.
7. Hawlina M, Konec B. New noncorneal HK-loop electrode for clinical electroretinography. *Doc Ophthalmol.* 1992;81(2):253-9.

8. Jarc-Vidmar M, Popovič P, Hawlina M, Breclj J. Elektrookulografija in slikovna elektroretinografija v diagnostiki Bestove viteliformne distrofije. *Zdrav Vestn.* 2002;71:11-109-18.
9. Breclj J. Vidni evocirani potenciali in elektrofiziološko ocenjevanje vidne poti. *Med Razgl.* 1994;33(3):339-59.
10. Sustar M, Holder GE, Kremers J, Barnes CS, Lei B, Khan NW, et al. ISCEV extended protocol for the photopic On-Off ERG. *Doc Ophthalmol.* 2018;136(3):199-206.
11. Frishman L, Sustar M, Kremers J, McAnany JJ, Sarossy M, Tzekov R, et al. ISCEV extended protocol for the photopic negative response (PhNR) of the full-field electroretinogram. *Doc Ophthalmol.* 2018;136(3):207-11.
12. Thompson DA, Fujinami K, Perlman I, Hamilton R, Robson AG. ISCEV extended protocol for the dark-adapted red flash ERG. *Doc Ophthalmol.* 2018;136(3):191-7.
13. Sustar M, Hawlina M, Breclj J. Electroretinographic evaluation of the retinal S-cone system. *Doc Ophthalmol.* 2011;123(3):199-210.
14. Hood DC, Odel JG, Winn BJ. The multifocal visual evoked potential. *J Neuroophthalmol.* 2003;23(4):279-89.
15. ISCEV: A Guide To Procedures. [cited 2019 Dec 22]. Available from: <http://www.iscev.org/standards/proceduresguide.html>
16. Lois N, Holder GE, Bunce C, Fitzke FW, Bird AC. Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(3):359-69.
17. Glavač D, Jarc-Vidmar M, Vrabec K, Ravnik-Glavač M, Fakin A, Hawlina M. Clinical and genetic heterogeneity in Slovenian patients with BEST disease. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(8):e786-94.
18. Boon CJ, Klevering BJ, Leroy BP, Hoyng CB, Keunen JE, den Hollander AI. The spectrum of ocular phenotypes caused by mutations in the BEST1 gene. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28(3):187-205.
19. Vincent A, Robson AG, Holder GE. Pathognomonic (diagnostic) ERGs. A review and update. *Retina.* 2013;33(1):5-12.
20. Sustar M, Perovšek D, Cima I, Stirn-Kranjc B, Hawlina M, Breclj J. Electroretinography and optical coherence tomography reveal abnormal post-photoreceptor activity and altered retinal lamination in patients with enhanced S-cone syndrome. *Doc Ophthalmol.* 2015;130(3):165-77.
21. Sustar M, Stirn-Kranjc B, Breclj J. Children with complete or incomplete congenital stationary night blindness: ophthalmological findings, standard ERGs and ON-OFF ERGs for differentiation between types = Otroci s prirojeno stacionarno nočno slepoto : oftalmološke značilnosti, standardni ERG ter ON-OFF ERG razlikovanje med kompletno in nekompletno obliko. *Zdrav Vestn.* 2012;81:16-28.
22. Gouras P, MacKay CJ, Lewis AL. The blue cone electroretinogram isolated in a sex-linked achromat. In: Drum B, Verriest G, eds. *Color Vision Deficiencies IX.* Dordrecht: Kluwer; 1989. pp. 89-93. ;52.
23. Breclj J. Visual electrophysiology in the clinical evaluation of optic neuritis, chiasmal tumours, achiasmia, and ocular albinism: an overview. *Doc Ophthalmol.* 2014;129(2):71-84.
24. Jarc-Vidmar M, Tajnik M, Breclj J, Fakin A, Sustar M, Naji M, et al. Clinical and electrophysiology findings in Slovene patients with Leber hereditary optic neuropathy. *Doc Ophthalmol.* 2015;130(3):179-87.
25. Hawlina M, Strucl M, Stirn-Kranjc B, Finderle Z, Breclj J. Pattern electroretinogram recorded by skin electrodes in early ocular hypertension and glaucoma. *Doc Ophthalmol.* 1989;73(2):183-91.
26. Cvenkel B, Sustar M, Perovšek D. Ganglion cell loss in early glaucoma, as assessed by photopic negative response, pattern electroretinogram, and spectral-domain optical coherence tomography. *Doc Ophthalmol.* 2017;135(1):17-28.
27. Hawlina M, Šket-Kontestabile A, Breclj J, Holder G. Paraneoplastične retinopatije. *Zdravn Vestn.* 2005;74(10):643-7.
28. Marmor MF, Kellner U, Lai TY, Melles RB, Mieler WF; American Academy of Ophthalmology. Recommendations on Screening for Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinopathy (2016 Revision). *Ophthalmology.* 2016;123(6):1386-94.
29. Fulton AB, Breclj J, Lorenz B, Moskowitz A, Thompson D, Westall CA; ISCEV Committee for Pediatric Clinical Electrophysiology Guidelines. Pediatric clinical visual electrophysiology: a survey of actual practice. *Doc Ophthalmol.* 2006;113(3):193-204.
30. Pompe MT, Liasis A, Hertle R. Visual electrodiagnostics and eye movement recording - World Society of Pediatric Ophthalmology and Strabismus (WSPOS) consensus statement. *Indian J Ophthalmol.* 2019;67(1):23-30.
31. Breclj J, Stirn-Kranjc B. Vidna elektrofiziologija pri otroku. *Zdrav Vestn.* 2005;74:631-41.
32. Breclj J, Stirn-Kranjc B. Vloga elektrofiziologije vida v pediatrični oftalmologiji. Tečavčič Pompe M, Stirn-Kranjc B, Cvenkel B, Globočnik Petrovič M, Vidović Valentinčič N. *Otroška oftalmologija: izbrana poglavja iz oftalmologije.* Ješetov dan. marec 2019; Ljubljana. Ljubljana: Univerzitetni klinični center, Očesna klinika; 2019.
33. Kurent A, Stirn-Kranjc B, Breclj J. Electroretinographic characteristics in children with infantile nystagmus syndrome and early-onset retinal dystrophies. *Eur J Ophthalmol.* 2015;25(1):33-42.
34. Kurent A, Breclj J, Stirn-Kranjc B. Electroretinograms in idiopathic infantile nystagmus, optic nerve hypoplasia and albinism. *Eur J Ophthalmol.* 2018;30(1):147-54.
35. Breclj J, Stirn-Kranjc B. Visual electrophysiological screening in diagnosing infants with congenital nystagmus. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(2):461-70.