

视觉电生理技术在青光眼早期诊断中的意义

张晓培, 苏秀明, 姚牧笛, 蒋沁, 曹国凡

作者单位: (210000) 中国江苏省南京市, 南京医科大学附属眼科医院

作者简介: 张晓培, 南京医科大学在读硕士研究生, 研究方向: 青光眼。

通讯作者: 曹国凡, 博士, 副院长, 硕士研究生导师, 研究方向: 青光眼. caoguofan587@163.com

收稿日期: 2016-07-27 修回日期: 2016-09-28

Significance of visual electrophysiological techniques in the early diagnosis of glaucoma

Xiao-Pei Zhang, Xiu-Ming Su, Mu-Di Yao, Qin Jiang, Guo-Fan Cao

Eye Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China

Correspondence to: Guo-Fan Cao. Eye Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 210000, Jiangsu Province, China. caoguofan587@163.com

Received: 2016-07-27 Accepted: 2016-09-28

Abstract

• Glaucoma is a group of diseases which can threaten and damage the optic nerve and its visual pathway, leading to visual impairment as a result. Glaucomatous optic neuropathy is a chronic disease accompanied by apoptosis of retinal ganglion cells (RGCs), visual field defect and cupping of optic nerve head. The gold standard in functional glaucoma evaluation is standard automated perimetry (SAP), but it is often limited to the subjective feelings of the patients. Still, visual electrophysiological techniques cannot replace the conventional inspection, but with its rapid development, it has provided a new strategy for the early diagnosis of glaucoma as a supplement because it can show changes in amplitude and latency before visual field defect. Here we review three special electroretinograms and multifocal focal visually evoked potentials in the early diagnosis of glaucoma.

• KEYWORDS: early glaucoma; pattern electroretinogram; photopic negative response; multifocal electroretinogram; multifocal visually evoked potentials

Citation: Zhang XP, Su XM, Yao MD, et al. Significance of visual electrophysiological techniques in the early diagnosis of glaucoma. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2016;16(11):2044-2047

摘要

青光眼是一组威胁和损害视神经及其视觉通路, 最终导致视觉功能损害的疾病。青光眼视神经损害以视网膜神经节细胞 (retinal ganglion cells, RGCs) 及其轴突数目进行性丢失、视盘凹陷、视野缺损为特征。静态自动视野计检查是评估青光眼病程进展的金标准, 但其结果往往受到患者主观因素的限制。近年来视觉电生理技术飞速发展, 虽还不能代替传统的视野检查, 但作为补充, 其能在青光眼视野缺损前即出现振幅及潜伏期的改变, 为早期青光眼的诊断提供了新的参考思路。本文主要对三种特殊类型的视网膜电图以及多焦视觉诱发电位在青光眼早期诊断中的意义进行综述。

关键词: 早期青光眼; 图形视网膜电图; 明视负波反应; 多焦视网膜电图; 多焦视觉诱发电位

DOI: 10.3980/j.issn.1672-5123.2016.11.15

引用: 张晓培, 苏秀明, 姚牧笛, 等. 视觉电生理技术在青光眼早期诊断中的意义. *国际眼科杂志* 2016;16(11):2044-2047

0 引言

青光眼是眼科除去糖尿病视网膜病变和老年性黄斑变性外的又一大不可逆性眼病, 正因为其导致的视功能损害不可逆, 其早期检测和早期诊断显得尤为重要。传统的青光眼诊断主要根据眼压、视野与视盘的改变, 但视野检查常受到患者主观性和个体变异性等因素的影响, 尤其是精神障碍的患者和检查不配合的儿童。因此眼科医师需寻求更为客观的诊断方法。视觉电生理技术是一种无创性的、能客观评价视觉功能的检查方法, 是体表电极所记录的经过眼部和枕叶视觉中枢的电反应。视觉电生理技术问世至今已有 50 多年历史, 目前已经成为眼科临床检查的重要手段之一。视觉电生理技术一般包括视网膜电图 (electroretinogram, ERG)、视觉诱发电位 (visually evoked potentials, VEP) 和视觉电图 (visual electro-oculography, EOG) 三个部分。随着视觉电生理技术的不断发展, 多焦技术等特殊类型电生理也逐渐走进临床工作。电生理技术广泛应用于临床, 能辅助诊断多种眼科疾病, 如小儿弱视、视神经炎、青光眼等。就视觉电生理技术对青光眼的早期诊断而言, 图形视网膜电图 (pattern electroretinogram, PERG)、明视负波反应 (photopic negative response, PhNR)、多焦视网膜电图及多焦视觉诱发电位等已经成为研究热点。不同的检查方法, 在实际临床检查中表现出各自不同的优缺点。

1 视网膜电图 (electroretinogram)

1.1 图形视网膜电图 图形视网膜电图是后极部视网膜的综合电反应, 通常由亮度呈周期性变化的光栅或翻转的黑白棋盘格等图像刺激所诱发。光栅亮度改变的频率和棋盘格翻转的频率决定了 PERG 记录到的是瞬态反应 (每秒 < 6 次) 还是稳态反应 (每秒 > 10 次)。如果记录到瞬态

反应,PERG的波形则由一个正向的P50和负向的N95组成。P50可能起源于视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGCs)胞体或远离胞体的结构,而N95则是依赖于RGC所产生的动作电位。

1981年Maffei等^[1]发现PERG主要起源于视网膜神经节细胞层,认为其能够客观评价RGC的功能状态,因而有助于青光眼及高眼压症等眼病的诊断。Ganekal等^[2]通过对76名正常人和32名青光眼患者以及22名可疑青光眼患者进行PERG检查,发现青光眼组和可疑青光眼组P50和N95振幅均显著降低,其中P50的潜伏期明显缩短,该研究认为PERG的敏感性和特异性可达76.67%和88.57%。Banitt等^[3]等通过对青光眼患者和可疑青光眼患者视乳头周围视神经纤维层(retinal nerve fiber layer, RNFL)厚度和PERG振幅的纵向研究发现,PERG振幅最小的可疑青光眼患者RNFL厚度下降最快,这一结果进一步提示PERG有利于正常或接近正常视野的青光眼的诊断。此外,Mavilio等^[4]通过记录PERG振幅和变异系数的相位(coefficient of variation of phase, Cvphase)发现,与正常组相比,视盘形态异常组和早期青光眼组均出现了PERG振幅的明显下降和Cvphase的明显上升,因此推测Cvphase的上升可能会是可疑性青光眼患者RGC功能失调的一个信号。Karaskiewicz等^[5]通过药物治疗使得青光眼患者眼压下降,发现P50和N95的振幅随着眼压下降而升高,但停止药物治疗后,P50和N95的振幅又随之下降。此项研究表明,PERG不仅可以用于早期青光眼的诊断,也可以用来评估抗青光眼治疗的疗效。

但在临床工作中,由于PERG信号较小,且易受环境噪音等因素干扰,加之多数青光眼患者年龄较大,其本身可能就存在年龄相关性的视网膜功能下降,PERG的检查结果并不完全可靠。因此在PERG的实际操作中,需严格控制固视点、折光、刺激距离等因素^[6]。

1.2 明视负波反应 PhNR第一次由Viswanathan等^[6]记录到,是全视野视网膜电图b波之后的一个缓慢的负向波,很接近于RGC的起源,可以反映RGC的功能状态。PhNR通常由一致的全视野刺激引发,在进行检查之前需要给患者扩瞳。Machida^[7]采用焦点刺激技术来评估PhNR(a波和b波)的振幅与SD-OCT所测量出的节细胞复合体(the ganglion cell complex, GCC)厚度之间的关系,发现PhNR振幅与中心黄斑区GCC厚度密切相关,但与黄斑区之外的关系相对较小。因此他们推测在中心黄斑区RGC密度最高,PhNR最能反映此部位RGC的功能。Kirkiewicz等^[8]将青光眼患者分为早期、中期和晚期三组,通过PhNR检查发现PhNR振幅在此三期均有不同程度的降低,并与疾病的进展(即视野缺损的程度)正相关。在此之前,Preiser等^[9]就曾提出即使在视野前青光眼期,PhNR振幅的减少虽然不明显,但依旧可以被发现。显然,Kirkiewicz等的研究证实了这一说法,该研究进一步提示PhNR振幅的下降可能与视神经损伤引起的视野缺损有关,且RGC的功能随着视野缺损的程度而逐渐降低。

PhNR不仅可以提示青光眼视神经病变不同时期RGC功能的丧失,经证实,其还能反映眼压下降后RGC功能的改善。Niyadurupola等^[10]通过标准的临床治疗使青光眼患者眼压下降,发现在眼压下降不足25%时PhNR振幅没有任何改变,但当眼压下降超过25%时,PhNR振幅明显升高,这提示RGC功能可能得到了一定程度的恢复。

在临床工作中有一点需要注意,PhNR振幅以及PhNRb波振幅斜率在原发性开角型青光眼(primary open-angle glaucoma, POAG)患者患眼和正常人眼中存在一定程度的重叠。North等^[11]发现青光眼组相对对照组,PhNR振幅下降只有22%,这一数值并没有统计学意义。因此PhNR的临床实用性有待商榷,事实上拥有正常GCC厚度的患眼就很少检测到异常的PhNR振幅。

总之,PhNR是一项用于青光眼诊断的新技术,其客观性明显优于视野检查。但这一技术的有效性仍需要更大的患者样本量和更长时间的随访结果来验证。

1.3 多焦点视网膜电图 当同时对不同位置(可达上百个)的视网膜给予刺激,可在数分钟内记录到大量的视网膜局部电反应,即多焦点视网膜电图(multifocal electroretinogram, mfERG)。mfERG通常分为一阶反应(first order kernel, FOK)和二阶反应(second order kernel, SOK)。FOK是对单个输入信号的独立脉冲响应,主要起源于外层视网膜,反应视觉系统中的线性部分特征,由N1、P1和N2组成。SOK主要反应前后两次刺激之间相互作用的脉冲响应,主要起源于内层视网膜,反映视觉系统中的非线性部分特征,由P1、N1和P2组成。

目前,mfERG在青光眼中的应用越来越受关注,但其有效性在学术界仍存在很大的分歧。Kaneko等^[12]发现只有在距中心固视点15°~40°左右的视网膜上才会出现mfERG N2组分的选择性减少,伴或不伴随N1或P1组分的改变。同时,他发现即便是正常人,也同样可能有N2组分的减少,因而他认为mfERG的诊断缺乏敏感性。Wilsey等^[13]在其综述中指出,即便青光眼病程进入晚期视野缺损时,mfERG的振幅也只有轻微的降低,鉴于此,他们认为mfERG不适用于早期青光眼的诊断。但早在1998年Grahaml等^[14]就曾提出mfERG的FOK、SOK反应的改变均发生在视野缺损前,提出mfERG有助于早期青光眼诊断的说法。Golemez等^[15]发现在距中心固视点2°~5°的环形区内,与正常人相比,早期青光眼组患者的N2振幅下降和潜伏期延长均有统计学意义。他们推测mfERG在青光眼早期即有视网膜中心区N2组分振幅和潜伏期的改变,且这种改变会随着青光眼病程的进展而蔓延至整个视网膜。支持此结论的是Parisi等^[16]研究,其对POAG患者进行mfERG检查,发现在黄斑中心区N1-P1振幅明显降低,P1潜伏期明显延长,Parisi推测这种改变可能系黄斑功能障碍所致。Kato等^[17]研究表明,青光眼患者中全视网膜N2振幅均明显低于正常组。这些研究结果都提示,mfERG的N2组分可能来源于RGC的电活动,N2组分或许会是反映RGC功能的一项有效指标。

此外,一些研究提出了mfERG检查中视神经乳头组分(optic nerve head component, ONHC)的概念,该组分主要起源于视乳头的视神经纤维和RGC轴索。Shimada等^[18]用全屏闪光刺激青光眼患者视网膜,发现ONHC组分增强,进而他们推测该组分可能有助于青光眼的早期诊断。Moon等^[19]对29例青光眼患者和30名正常人进行mfERG检查,发现相较于正常人,青光眼患者ONHC振幅显著降低,他们进一步通过分析得出ONHC的缺失与视野缺损的相关性高达71.4%。最近的报道中, Fortune等^[20]提出青光眼患者SOK震荡特性的选择性丢失可能与ONHC的缺失有关。或许,ONHC组分会成为mfERG诊断早期青光眼的又一指标。

总之,目前关于 mfERG 诊断青光眼的临床有效性还存在一定的争议,其结果不如 PERG 稳定,仍需要寻找 mfERG 反应中对 RGC 功能评价更早期、更敏感的指标。

2 视觉诱发电位

视觉诱发电位是用头皮电极记录枕叶视皮质对视觉刺激所产生的电活动的电生理技术,常用来评估外侧膝状体至视皮层的通路上 RGC 轴突是否具备携带视觉信号的能力^[21]。Baseler 等^[22]首先在视野中央一定范围内的多个区域内记录到了视觉诱发电位,后来其逐渐发展为可以同时检测视网膜多位点反应的技术,即多焦视觉诱发电位(multifocal electroretinogram, mfERG)。

mfVEP 常用棋盘格或六边形作为刺激图形,每个棋盘格或六边形单元包括相等数目的白格和黑格,检查时黑白格之间进行翻转。刺激单元的面积随离心度的增加而增大,因而每个刺激单元能够刺激大约等量的视皮质。mfVEP 是一项客观的视功能检查,可用于诊断和评估青光眼的病程。当 RGC 受损,其向视觉中枢传递的视觉信息量减少,表现为 mfVEP 的信号减弱,振幅降低。但对于这项技术,学术界两种观点相持不下。

Graham 等^[23]通过双眼间对比检查发现,约 18.2% 的可疑青光眼出现了 mfVEP 的异常,基于此他提出, mfVEP 在视野缺损前即能诊断出视功能早期的改变。Hood 等^[24]通过研究发现, mfVEP 振幅的下降和 RGC 的丢失存在线性关系,因此他们认为 mfVEP 可以反映青光眼早期的视野缺损。但其后 Goldberg 等^[25]又提出“视野有改变者 mfVEP 也可能正常”这一观点,这显然与 Hood 的看法相违背。同年, Bengtsson 等^[26]在其研究中提到,虽然 mfVEP 振幅在青光眼伴视野缺损和正常眼之间存在显著差异,但二者有相当大的重叠区, mfVEP 错误地将一定量的正常眼归为病眼,使得检查结果出现假阳性。Kanadani 等^[27]认为单眼和双眼间 mfVEP 对青光眼的诊断没有差异,其不赞成 mfVEP 用于青光眼视神经病变的早期诊断。Rodarte 等^[28]的看法与此类似,其将 50 例伴青光眼性视盘改变和视野缺损的患者纳入青光眼组,正常眼压和高血压患者各占一半,47 名正常人纳入对照组。通过对这些患者进行 mfVEP 检查, Rodarte 发现除了仅 1 例高血压青光眼患者的 mfVEP 潜伏期延长,其余患者与对照组相比, mfVEP 都没有任何的改变。

各学者在 mfVEP 诊断早期青光眼的有效性方面持有不同的看法, Hood 等^[24]认为这种 mfVEP 检查结果的不一多是由患者间视皮质解剖结构不同而引起。因而 mfVEP 在不同患者身上可表现出不同的振幅及峰时,这与 mfVEP 检查本身的敏感性与特异性无关。意识到这一点,学者们开始试图采用有效的数据分析方法来减少这种误差。Malmqvist 等^[29]认为采用对数信噪比(LogSNR)来分析 mfVEP 的各参数能有效降低 mfVEP 内部的变异系数。Mousa 等^[30]则通过半视野分析法(HAS)分析 mfVEP,发现了青光眼以及可疑青光眼患者的视野缺损,因此他提出 mfVEP 可以用来诊断青光眼。通过此类方法, mfVEP 检查在不同患者间的差异显著减小,因而在临床上 mfVEP 的应用还是较为普遍。

3 展望

目前应用于青光眼早期诊断的几种视觉电生理检查各有侧重点,但尚缺乏特异性的指标。作为眼科临床工作者,一方面,我们需要更好地理解视觉电生理技术的原理,

并熟练掌握其操作方法。另一方面,对于检查时各种干扰因素的控制以及视觉电生理检查设备的进一步改善,技术的进一步更新也同样重要。

我们翻阅国内外报道发现,目前尚缺乏关于视觉眼电图(visual electro-oculography, V-EOG)用于青光眼诊断的报道。EOG 作为视觉电生理技术的一部分,能通过改变明暗适应来间接测量眼球静电位,主要反映视网膜色素上皮及光感受器复合体的功能。其波形为单位分钟内眼球静电位的平均数值所形成的电位时间函数,参数包括明暗适应期的振幅及峰时。学术界普遍认为视网膜缺血缺氧会引起视觉光感受器活动的降低。高眼压性青光眼患者在长期高眼内压的作用下是否同样能引起光感受器复合体的缺血缺氧,继而使得 EOG 在视野缺损前即表现出特征性的改变?鉴于这一猜想,日后 EOG 或许也可在青光眼的早期诊断中发挥一定的作用。

总之,相信通过视觉电生理技术基础性研究的不断进步,临床工作者操作技能的不断进步,视觉电生理技术有望成为自静态自动视野计检查之后的又一个诊断青光眼疾病的金标准。

参考文献

- 1 Maffei L, Fiorentini A. Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve. *Science* 1981;211(4485):953-955
- 2 Ganekal S, Dorairaj S, Jhanji V. Pattern Electroretinography Changes in Patients with Established or Suspected Primary Open Angle Glaucoma. *J Curr Glaucoma Pract* 2013;7(2):39-42
- 3 Banitt MR, Ventura LM, Feuer WJ, et al. Progressive loss of retinal ganglion cell function precedes structural loss by several years in glaucoma suspects. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(3):2346-2352
- 4 Mavilio A, Scrimieri F, Errico D. Can Variability of Pattern ERG Signal Help to Detect Retinal Ganglion Cells Dysfunction in Glaucomatous Eyes? *BioMed Res Int* 2015;2015:571314
- 5 Karaskiewicz J, Drobek - Slowik M, Lubiński W. Pattern electroretinogram (PERG) in the early diagnosis of normal-tension preperimetric glaucoma: a case report. *Doc Ophthalmol* 2014;128(1):53-58
- 6 Viswanathan S, Frishman LJ, Robson JG, et al. The photopic negative response of the macaque electroretinogram: reduction by experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40(6):1124-1136
- 7 Machida S. Clinical applications of the photopic negative response to optic nerve and retinal diseases. *J Ophthalmol* 2012;2012:397178
- 8 Kirkiewicz M, Lubinski W, Penkala K. Photopic negative response of full-field electroretinography in patients with different stages of glaucomatous optic neuropathy. *Doc Ophthalmol* 2016;132(1):57-65
- 9 Preiser D, Lagrèze WA, Bach M, et al. Photopic negative response versus pattern electroretinogram in early glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(2):1182-1191
- 10 Niyadurupola N, Luu CD, Nguyen DQ, et al. Intraocular pressure lowering is associated with an increase in the photopic negative response (PhNR) amplitude in glaucoma and ocular hypertensive eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(3):1913-1919
- 11 North RV, Jones AL, Drasdo N, et al. Electrophysiological evidence of early functional damage in glaucoma and ocular hypertension. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010;51(2):1216-1222
- 12 Kaneko M, Machida S, Hoshi Y, et al. Alterations of photopic negative response of multifocal electroretinogram in patients with glaucoma. *Curr Eye Res* 2015;40(1):77-86
- 13 Wilsey LJ, Fortune B. Electroretinography in glaucoma diagnosis. *Curr Opin Ophthalmol* 2016;27(2):118-124

- 14 Grahanl SL, Klistomer A. Electrophysiology: a review of signal origins and applications to investigating glaucoma. *Aust N Z J Ophthalmol* 1998; 26(1):71–85
- 15 Golemez H, Yildirim N, Ahmeötzer . Is multifocal electroretinography an early predictor of glaucoma? *Doc Ophthalmol* 2016;132(1):27–37
- 16 Parisi V, Ziccardi L, Centofanti M, *et al.* Macular function in eyes with open-angle glaucoma evaluated by multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53(11):6973–6980
- 17 Kato F, Miura G, Shirato S, *et al.* Correlation between N2 amplitude of multifocal ERGs and retinal sensitivity and retinal nerve fiber layer thickness in glaucomatous eyes. *Doc Ophthalmol* 2015;131(3):197–206
- 18 Shimada Y, Li Y, Bearse MA Jr, *et al.* Assessment of early retinal changes in diabetes using a new multifocal ERG protocol. *Br J Ophthalmol* 2001;85(4):414–419
- 19 Moon CH, Han J, Ohn YH, *et al.* Local Relationship between Global-Flash Multifocal Electroretinogram Optic Nerve Head Components and Visual Field Defects in Patients with Glaucoma . *J Ophthalmol* 2015; 2015:397495
- 20 Fortune B, Bearse MA Jr, Cioffi GA, *et al.* Selective loss of an oscillatory component from temporal retinal multifocal ERG responses in glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(8):2638–2647
- 21 Chou TH, Tomarev S, Porciatti V. Transgenic mice expressing mutated Tyr437His human myocilin develop progressive loss of retinal ganglion cell electrical responsiveness and axonopathy with normal IOP. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014;55(9):5602–5609
- 22 Baseler HA, Sutter EE, Klein SA. The topography of visual evoked potential response properties across the visual field. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1994;90(1):65–81
- 23 Graham SL, Klistomer AI, Goldberg I. Clinical application of objective perimetry using multifocal visual evoked potentials in glaucoma practice. *Arch Ophthalmol* 2005;123(6):729–739
- 24 Hood DC, Zhang X. Multifocal ERG and VEP responses and visual fields: comparing disease-related changes. *Doc Ophthalmol* 2000;100(2–3):115–137
- 25 Goldberg I, Graham SL, Klistomer AI. Multifocal objective perimetry in the detection of glaucomatous field loss. *Am J Ophthalmol* 2002;133(1):29–39
- 26 Bengtsson B. Evaluation of VEP perimetry in normal subjects and glaucoma patients. *Acta Ophthalmol Scand* 2002;80(6):620–626
- 27 Kanadani FN, Mello PA, Dorairaj SK, *et al.* Frequency-doubling technology perimetry and multifocal visual evoked potential in glaucoma, suspected glaucoma, and control patients . *Clin Ophthalmol* 2014;8: 1323–1330
- 28 Rodarte C, Hood DC, Yang EB, *et al.* The effects of glaucoma on the latency of the multifocal visual evoked potential. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(9):1132–1136
- 29 Malmqvist L, De Santiago L, Fraser C, *et al.* Exploring the methods of data analysis in multifocal visual evoked potentials . *Doc Ophthalmol* 2016;133(1):41–48
- 30 Mousa MF, Cubbidge RP, Al – Mansouri F, *et al.* Evaluation of Hemifield Sector Analysis Protocol in Multifocal Visual Evoked Potential Objective Perimetry for the Diagnosis and Early Detection of Glaucomatous Field Defects . *Korean J Ophthalmol* 2014;28(1):49–65