

# Analiza czynności bioelektrycznej siatkówki w obszarze plamki u chorych na wysiękową postać zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem poddanych operacji zaćmy

Analysis of bioelectrical macular function in patients with exudative age-related macular degeneration after cataract surgery

Agnieszka Bogdan-Bandurska,<sup>1</sup> Małgorzata Figurska,<sup>1</sup> Janusz Sierdziński,<sup>2</sup> Marek Rękas<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Okulistyki CSK MON WIM w Warszawie; kierownik: płk prof. dr hab. n. med. Marek Rękas

<sup>2</sup> Zakład Informatyki Medycznej i Telemedycyny Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego; kierownik: dr hab. n. med. Wojciech Glinkowski

**Streszczenie.** Celem pracy jest ocena czynności elektrofizjologicznej siatkówki (jej układu czopkowego) w rejonie plamki za pomocą badania wieloogniskowej elektroretinografii w oczach z wysiękową postacią zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem poddanych operacji zaćmy. Materiał i metody. Do 12-miesięcznego prospektywnego, randomizowanego badania zakwalifikowano 50 oczu 49 chorych (średnia wieku  $78,94 \pm 5,54$  roku) z rozpoznaniem nieaktywnym wysiękowym zwyrodnieniem plamki i zaćmą, uprzednio leczonych doszkliskowymi iniekcjami preparatów blokujących czynnik wzrostu śródbłonna naczyń. Wyłoniono dwie grupy pacjentów: grupę I ( $n=25$  oczu) – chorzy, u których wykonano fakoemulsyfikację, i grupę II ( $n=25$  oczu) – chorzy obserwowani. W obu grupach oceniano parametry wieloogniskowej elektroretinografii: gęstość odpowiedzi, latencję i amplitudę fali P1. Wyniki. W obu grupach nie stwierdzono różnic w wartościach średnich gęstości odpowiedzi, latencji i amplitudy fali P1 w kolejnych przedziałach czasowych i pomiędzy grupami ( $p > 0,05$ ) Wnioski. Fakoemulsyfikacja nie powoduje zmian czynności bioelektrycznej siatkówki centralnej u chorych z nieaktywną postacią AMD.

**Słowa kluczowe:** wysiękowe zwyrodnienie plamki związane z wiekiem, fakoemulsyfikacja, wieloogniskowa elektroretinografia

**Abstract.** The aim of the study is to analyze the electrophysiological function of the retina (its cone system) near the macula, using multifocal electroretinogram in eyes with exudative age-related macular degeneration which underwent cataract surgery. Material and methods. A 12-month prospective, randomized study included 50 eyes of 49 patients (mean age  $78.94 \pm 5.54$  years) with diagnosed inactive exudative age-related macular degeneration and cataract, previously treated with intravitreal injections of vascular endothelial growth factor inhibitors. Two groups of patients were selected: group I ( $n = 25$  eyes) – patients who underwent phacoemulsification and group II ( $n = 25$  eyes) – patients who were observed. In both groups multifocal electroretinogram recordings, like: response density, latency and amplitude of P1 wave were observed. Results. In both groups and between them, final results of average response density, average latency and average amplitude of P1 wave showed no differences in subsequent time intervals. ( $p > 0.05$ ) Conclusions. Phacoemulsification does not affect the retinal bioelectrical function in patients with inactive exudative macular degeneration.

**Key words:** exudative age related macular degeneration, phacoemulsification, multifocal electroretinography

Nadesłano: 14.07.2017. Przyjęto do druku: 2.10.2017  
Nie zgłoszono sprzeczności interesów.  
Lek. Wojsk., 2017; 95 (4): 367–374  
Copyright by Wojskowy Instytut Medyczny

#### Adres do korespondencji

lek. Agnieszka Bogdan-Bandurska  
Klinika Okulistyki CSK MON WIM  
ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa  
tel. +48 261 816 575, fax +48 22 515 05 08  
e-mail: ab.bandurska@gmail.com

## Wstęp

Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem (*age related macular degeneration* – AMD) jest przewlekłą, postępującą chorobą plamki, czyli centralnej siatkówki. AMD dotyka osób po 50. roku życia. Wyróżniamy dwie postaci AMD: suchą – łagodniejszą (ok. 85–90% przypadków) i wysiękową (ok. 10–15% przypadków), którą cechuje rozwój neowaskularyzacji śród- lub podsiatkówkowej, szybki postęp i znacznie gorsze rokowanie. Szacuje się, że w Polsce AMD dotyka około 1,2–1,5 mln osób [1]. Nierzadko wraz z AMD współistnieją inne patologie narządu wzroku związane z wiekiem, takie jak zmętnienie soczewki. Obowiązującą metodą leczenia wysiękowego AMD są powtarzalne doszkliskowe iniekcje preparatów blokujących czynnik wzrostu śródbłonna naczyń (*vascular endothelial growth factor* – VEGF), takich jak ranibizumab i bewacizumab (*off label*), oraz blokującego dodatkowo łożyskowy czynnik wzrostu (*placental growth factor* – PIGF) afliberceptu. Należy jednak pamiętać, że blokowanie VEGF jest czasowe, a nawracająca aktywność wysiękowego AMD wymaga stałego monitorowania i powtarzania leczenia. Ważnym czynnikiem wpływającym na czynność narządu wzroku jest wówczas stopień zaawansowania zaćmy w chorym oku. Fakoemulsyfikacja z implantacją sztucznego wszczepu tylnokomorowego jest powszechnie stosowaną metodą leczenia zaćmy. U chorych ze współistniejącym zwyrodnieniem plamki może poprawić widzenie, a także ułatwić diagnostykę i ocenę aktywności procesu chorobowego poprzez poprawę wglądu w dno oka.

W codziennej praktyce u chorych na AMD najczęściej jedynym stosowanym testem czynnościowym siatkówki jest badanie ostrości wzroku. Wciąż poszukuje się innych, bardziej obiektywnych metod ewaluacji czynności siatkówki. Jedną z nich jest wieloogniskowa ocena funkcji bioelektrycznej siatkówki (*multifocal electroretinogram* – mfERG), która odzwierciedla stan czynnościowy czopków i komórek dwubiegunowych siatkówki [2-6].

## Cel

Celem pracy jest ocena czynności elektrofizjologicznej siatkówki (jej układu czopkowego) w rejonie plamki za pomocą badania mfERG w oczach z wysiękową postacią AMD poddanych operacji zaćmy.

## Materiał i metody

Do prospektywnego 12-miesięcznego badania z randomizacją zakwalifikowano 49 chorych (50 oczu) w wieku  $78,94 \pm 5,54$  roku z wysiękowym AMD, uprzednio leczonych doszkliskowymi iniekcjami preparatów anty-VEGF

(ranibizumab i/lub bewacizumab). Projekt badawczy uzyskał zgodę Komisji Bioetycznej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie w 2013 roku. Chorzy włączeni do badania zostali poinformowani o możliwych działaniach niepożądanych przeprowadzanych procedur zabiegowych i diagnostycznych. Podpisali formularze świadomej zgody na udział w badaniu. Podstawą kwalifikacji był wiek powyżej 50. roku życia, brak aktywności procesu zwyrodnieniowego w plamce potwierdzony w badaniach optycznej koherentnej tomografii i angiografii fluoresceinowej oraz współistnienie z wysiękowym AMD zaćmy w stopniu przynajmniej NO2/NC2/C2/P2 wg skali LOCS III [7]. Pozostałymi miejscowymi kryteriami włączenia chorych do badania były:

- najlepsza skorygowana wyjściowa ostrość wzroku pomiędzy 34 a 74 liter na tablicach ETDRS (0,1–0,63 wg Snellena),
- wymiar całej zmiany wysiękowej nieprzekraczający 12 MPSG DA (wielokrotność średnicy tarczy n. II wg Macular Photocoagulation Study Group Disc Area) [8,9].

Kryteriami miejscowymi wyłączającymi z badania były:

- nieodwracalne uszkodzenie dołka (blizna podsiatkówkowa lub zanik geograficzny),
- wylew krwi w plamce zajmujący przynajmniej 50% zmiany,
- odwarstwienie siatkówki,
- przebyty zabieg witreoretinalny, przeciwjaskrowy, keratoplastyka,
- przebyta fotokoagulacja siatkówki w okresie krótszym niż jeden miesiąc,
- fotokoagulacja plamki w wywiadzie,
- nieuregulowana lub zaawansowana jaskra,
- czynna infekcja gałki ocznej lub aparatu ochronnego oka,
- przebyte lub aktywne zapalenie błony naczyniowej,
- znaczące zmiany degeneracyjne siatkówki obwodowej.

Kryteriami ogólnymi wyłączającymi z badania były:

- udar ośrodkowego układu nerwowego lub zawał serca w ciągu ostatnich 6 miesięcy,
- niestabilizowane nadciśnienie tętnicze i choroba niedokrwienna serca,
- padaczka jako przeciwwskazanie do wykonania mfERG.

Podczas randomizacji zostały wyłonione dwie grupy badawcze.

**Grupa I** – 25 oczu u 25 chorych w wieku  $80,04 \pm 4,47$  roku, w których wykonano operację usunięcia zaćmy metodą fakoemulsyfikacji z implantacją sztucznej soczewki tylnokomorowej. W grupie I było 15 kobiet (60%) i 10 mężczyzn (40%). 9 oczu było prawych (36%), a 16 lewych (64%). W 15 oczach (60%) stwierdzono typ I (postać

ukrytą), a w 10 (40%) typ II (postać klasyczną) wysiękowego AMD.

**Grupa II** – 25 oczu u 24 chorych w wieku  $77,84 \pm 6,44$  roku, w których nie wykonano zabiegu operacyjnego z acymy pomimo jej stwierdzenia w stopniu co najmniej drugim w skali LOCS III. W grupie II było 13 kobiet (54%) i 11 mężczyzn (46%). 8 oczu było prawych (32%), a 17 lewych (68%). W 16 oczach (64%) stwierdzono typ I, a w 9 (36%) typ II wysiękowego AMD.

Badanie wieloogniskowej elektroretinografii wykonywano aparatem EP-1000 Pro firmy Tomey zgodnie z aktualnymi zaleceniami Międzynarodowego Stowarzyszenia Klinicznej Elektrofizjologii Widzenia (International Society for Clinical Electrophysiology of Vision – ISCEV) [10]. Przed rozpoczęciem badania podawano do obu oczu chorego mydriatyki: 1% tropikamid i 10% fenylefrynę. W trakcie preadaptacji chory przebywał w pomieszczeniu ze zwykłym oświetleniem przez minimum 15 minut. W aparacie uruchamiano opcję *multifocal ERG*. Następnie na głowie pacjenta fiksowano dwie elektrody skroniowe oraz, po uprzednim znieczuleniu worka spojówkowego kroplami (0,5% proksymetakiną, Alcaine), dwie elektrody rogówkowe (kontaktowe) TE-1000. Wszystkie elektrody zintegrowane były z hełmem kompatybilnym z aparatem ERG. Na płatku ucha lewego instalowano elektrodę uziemiającą. Po kontroli oporności elektrod (funkcja „impedancja”) proszono chorego o zajęcie wygodnej pozycji w odległości około 30 cm od monitora wyświetlającego sygnał w postaci heksagonów, który stymulował siatkówkę. Następnie ustalano punkt fiksacji w centrum pola widzenia, który był stale monitorowany i w razie potrzeby korygowany przed powtórzeniem sesji. Stymulacja siatkówki trwała od kilku do kilkunastu minut z podziałem na 15–30-sekundowe sekwencje. Po zakończeniu badania uzyskany zapis był utrwalany w bazie danych aparatu.

Analizie poddano parametry określające bioelektryczną reakcję siatkówki: gęstość odpowiedzi (V), latencję (L) oraz amplitudę fali P1 (A) z sześciu koncentrycznych pierścieni. Pierścienie obejmowały kolejne obszary plamki: nr 1 – od 0° do 3°, nr 2 – 4°, nr 3 – 5°, nr 4 – 7°, nr 5 – 9°, nr 6 – 13°. mfERG wykonywano na początku badania oraz po 6 i 12 miesiącach obserwacji. W każdej z grup parametry wyjściowe (V0, L0, A0) porównywano względem danych z kolejnych punktów kontrolnych po 6 (V1, L1, A1) i po 12 miesiącach obserwacji (VK, LK, AK). Grupy porównano pod względem wystąpienia istotnych różnic wartości parametrów V, L, A w poszczególnych przedziałach czasowych obserwacji oraz istotnych różnic w przebiegach czasowych parametrów.

Zabieg fakoemulsyfikacji z implantacją sztucznej soczewki tylnokomorowej AcrySoft IQ SN60WF (Alcon) wykonywany był w każdym przypadku przez tego samego doświadczanego chirurga za pomocą systemu Infinity® Vision System (Alcon). W przypadku nawrotu

aktywności zwyrodnienia (obecność płynu po siatkówką, obrzęku śródsiatkówkowego, progresja wymiarów odwarstwienia nabłonka barwnikowego) podawano dożylkowo preparaty anty-VEGF, zarejestrowane przez FDA i EMEA do leczenia wysiękowego AMD: ranibizumab (0,5 mg/0,05 ml) lub aflibercept (2 mg/0,05 ml). Leczenie prowadzono w odstępach miesięcznych do czasu wygaszenia aktywności neowaskularyzacji i stabilizacji ostrości wzroku.

## Wyniki

Materiał kliniczny został porównany poprzez wyznaczenie poziomów różnic statystycznych dla zmiennych grupy I i grupy II. Na podstawie porównania zmiennej płci wynika, że grupy nie różniły się istotnie ( $\chi^2=0,32$ ,  $p=0,57$ ). Nie wykazano również istotnych różnic dla zmiennych: oko prawe lub lewe ( $\chi^2=0,89$ ,  $p=0,76$ ), typ wysiękowego AMD – postać ukryta lub klasyczna ( $\chi^2=0,85$ ,  $p=0,77$ ), wiek (t-Student,  $t=1,40$ ,  $p=0,17$ ).

Oceniono parametry z wyjściowego badania elektrofizjologicznego. Grupy nie różniły się statystycznie między sobą pod względem tych parametrów. Rozkład obserwowanych parametrów w czasie wewnątrz grup przedstawiono w tabelach: dla grupy I – w tabelach 1., 3. i 5., dla grupy II – w tabelach 2., 4. i 6.

## Gęstość odpowiedzi fali P1

W obu grupach porównano średnie wartości gęstości odpowiedzi fali P1 siatkówki ze wszystkich pierścieni w kolejnych czasowych punktach kontrolnych (tab. 1.–2.). Analiza wariancji Anova dla powtarzanych pomiarów V wykonana testem F wykazała, że średnie wartości parametrów początkowych oraz z kolejnych punktów kontrolnych po 6 i 12 miesiącach nie różniły się istotnie między sobą (F=1,03 – pierścień I; F=1,59 – pierścień II; F=0,96 – pierścień III; F=1,52 – pierścień IV; F=0,78 – pierścień V; F=1,87 – pierścień VI). Poziomy istotności porównwanego parametru wynosiły odpowiednio: pierścień I (V1) –  $p=0,36$ , pierścień II (V2) –  $p=0,21$ , pierścień III (V3) –  $p=0,39$ , pierścień IV (V4) –  $p=0,22$ , pierścień V (V5) –  $p=0,46$ , pierścień VI (V6) –  $p=0,16$ .

## Latencja fali P1

W grupie I i grupie II porównano średnie wartości latencji fali P1 siatkówki z badanych pierścieni kolejnych czasowych punktach kontrolnych (tab. 3.–4.). Analiza wariancji Anova dla powtarzanych pomiarów L wykonana testem F Fishera wykazała, że średnie wartości parametrów wyjściowych oraz z kolejnych punktów kontrolnych nie różniły się istotnie między sobą (F=1,66 – pierścień I; F=2,25 – pierścień II; F=0,86 – pierścień III; F=0,88 – pierścień IV; F=0,88 – pierścień V; F=0,32 – pierścień

**Tabela 1. Rozkład średnich wartości parametru gęstości odpowiedzi fali P1 (nV/st.<sup>2</sup>) dla sześciu koncentrycznych pierścieni w poszczególnych czasowych punktach kontrolnych w grupie I. Porównanie względem wartości początkowych.**  
**Table 1. Distribution of mean values of P1 wave response density (nV/deg.<sup>2</sup>) for six concentric rings at different time points in group I. Comparison with initial values.**

nr pierścienia	punkt 0 x ±SD	porównanie względem punktu 0		porównanie względem punktu 0	
		6. miesiąc x ±SD	P	12. miesiąc x ±SD	p
V1	247,8 ±165,71	302,44 ±216,53	0,21	269 ±199,66	0,21
V2	103,4 ±53,58	92,56 ±56,58	0,66	103,88 ±82,92	0,66
V3	77,96 ±55,97	74,38 ±47,48	0,15	83,6 ±66,85	0,15
V4	30,8 ±13,7	37,42 ±14,4	0,47	36,16 ±24,55	0,47
V5	22,64 ±12,1	25,3 ±12,17	0,61	24,2 ±12,02	0,61
V6	14,96 ±7,1	17,16 ±11,98	0,69	15,32 ±6,42	0,69

Test Anova/Bonferronio; x – wartość średnia, SD – odchylenie standardowe

**Tabela 2. Rozkład średnich wartości parametru gęstości odpowiedzi fali P1 (nV/st.<sup>2</sup>) dla sześciu koncentrycznych pierścieni w poszczególnych czasowych punktach kontrolnych w grupie II. Porównanie względem wartości początkowych.**  
**Table 2. Distribution of mean values of P1 wave response density (nV/deg.<sup>2</sup>) for six concentric rings at different time points in group II. Comparison with initial values.**

nr pierścienia	punkt 0 x ±SD	porównanie względem punktu 0		porównanie względem punktu 0	
		6. miesiąc x ±SD	p	12. miesiąc x ±SD	p
V1	238,84 ±199,7	229,84 ±169,92	0,4	189 ±151,23	0,4
V2	117,36 ±114	117,16 ±102,72	0,51	92,88 ±82,62	0,51
V3	70,24 ±47,15	66,56 ±36,48	0,85	55,96 ±26,1	0,85
V4	32,76 ±21,38	31,96 ±17,13	0,51	30,4 ±15,74	0,51
V5	23,16 ±12,1	22,08 ±9,89	0,87	22,4 ±12,06	0,87
V6	16,24 ±9,11	15 ±7,62	0,23	13,6 ±7,85	0,23

Test Anova/Bonferronio; x – wartość średnia, SD – odchylenie standardowe

**Tabela 3. Rozkład średnich wartości parametru latencji fali P1 (ms) dla sześciu koncentrycznych pierścieni w poszczególnych czasowych punktach kontrolnych w grupie I. Porównanie względem wartości początkowych**  
**Table 3. Distribution of mean values of P1 wave latency (ms) for six concentric rings at different time points in group II. Comparison with initial values.**

nr pierścienia	punkt 0 x ±SD	porównanie względem punktu 0		porównanie względem punktu 0	
		6. miesiąc x ±SD	p	12. miesiąc x ±SD	p
L1	47,42 ±10,61	49,22 ±9,08	0,14	50,84 ±11,19	0,14
L2	48 ±10,29	47,55 ±10,69	0,08	50,56 ±11,1	0,08
L3	48,83 ±10,47	50,37 ±9,84	0,16	52,17 ±11,48	0,16
L4	49,33 ±9,16	49,31 ±10,03	0,08	51,82 ±10,65	0,08
L5	50,08 ±10,88	49,92 ±11,25	0,39	51,78 ±11,25	0,39
L6	49,59 ±10,23	50,88 ±10,85	0,37	52,42 ±10,23	0,37

Test Anova/Bonferronio; x – wartość średnia, SD – odchylenie standardowe

**Tabela 4. Rozkład średnich wartości parametru latencji fali P1 (ms) dla sześciu koncentrycznych pierścieni w poszczególnych czasowych punktach kontrolnych w grupie II. Porównanie względem wartości początkowych**  
**Table 4. Distribution of mean values of P1 wave latency (ms) for six concentric rings at different time points in group II. Comparison with initial values.**

nr pierścienia	punkt 0 × ±SD	porównanie względem punktu 0		porównanie względem punktu 0	
		6. miesiąc × ±SD	p	12. miesiąc × ±SD	p
L1	52,96 ±9,88	53,29 ±8,81	0,47	52,25 ±9,96	0,47
L2	53,1 ±10,1	54,23 ±9,62	0,72	52,4 ±9,31	0,72
L3	52,99 ±9,95	53,65 ±9,22	0,32	53,27 ±9,92	0,32
L4	53,94 ±10,17	55 ±9,02	0,38	54,54 ±9,67	0,38
L5	52,5 ±10,61	53,86 ±9,88	0,77	52,51 ±10,66	0,77
L6	52,75 ±11,15	53,51 ±9,8	0,25	53,77 ±10,38	0,25

Test Anova/Bonferronio; × – wartość średnia, SD – odchylenie standardowe

**Tabela 5. Rozkład średnich wartości parametru amplitudy fali P1 (nv) dla sześciu koncentrycznych pierścieni w poszczególnych czasowych punktach kontrolnych w Grupie I. Porównanie względem wartości początkowych.**  
**Table 5. Distribution of mean value of P1 wave amplitude (nv) for six concentric rings at different time points in Group I. Comparison with initial values.**

nr pierścienia	punkt 0 × ±SD	porównanie względem punktu 0		porównanie względem punktu 0	
		6. miesiąc × ±SD	p	12. miesiąc × ±SD	p
A1	0,75 ±0,5	1,23 ±1,55	0,13	0,83 ±0,61	0,13
A2	0,38 ±0,2	0,34 ±0,2	0,5	0,39 ±0,3	0,5
A3	0,36 ±0,27	0,36 ±0,23	0,48	0,38 ±0,32	0,48
A4	0,2 ±0,11	0,24 ±0,1	0,36	0,22 ±0,17	0,36
A5	0,21 ±0,11	0,2 ±0,1	0,4	0,22 ±0,12	0,4
A6	0,33 ±0,58	0,21 ±0,1	0,48	0,2 ±0,08	0,48

Test Anova/Bonferronio; x – wartość średnia, SD – odchylenie standardowe

**Tabela 6. Rozkład średnich wartości parametru amplitudy fali P1 (nv) dla sześciu koncentrycznych pierścieni w poszczególnych czasowych punktach kontrolnych w grupie II. Porównanie względem wartości początkowych.**  
**Table 6. Distribution of mean value of P1 wave amplitude (nv) for six concentric rings at different time points in group II. Comparison with initial values.**

nr pierścienia	punkt 0 × ±SD	porównanie względem punktu 0		porównanie względem punktu 0	
		6. miesiąc × ±SD	p	12. miesiąc × ±SD	p
A1	0,75 ±0,59	0,73 ±0,49	0,11	0,6 ±0,44	0,11
A2	0,46 ±0,43	0,44 ±0,33	0,43	0,34 ±0,25	0,43
A3	0,37 ±0,24	0,34 ±0,17	0,73	0,29 ±0,15	0,73
A4	0,21 ±0,15	0,2 ±0,1	0,74	0,18 ±0,09	0,74
A5	0,25 ±0,14	0,23 ±0,12	0,8	0,23 ±0,13	0,8
A6	0,24 ±0,14	0,21 ±0,11	0,13	0,19 ±0,1	0,13

Test Anova/Bonferronio; × – wartość średnia, SD – odchylenie standardowe

VI). Poziom istotności porównywanego parametru wynosił odpowiednio: pierścień I (L1) –  $p=0,20$ , pierścień II (L2) –  $p=0,11$ , pierścień III (L3) –  $p=0,43$ , pierścień IV (L4) –  $p=0,42$ , pierścień V (L5) –  $p=0,42$ , pierścień VI (L6) –  $p=0,72$ .

### Amplituda fali P1

W obu grupach porównano średnie wartości amplitudy fali P1 siatkówki ze wszystkich pierścieni w kolejnych punktach kontrolnych (tab. 5.–6.). Analizę wariancji Anova dla powtarzanych pomiarów A wykonano analogicznie jak w przypadku powyżej opisanych parametrów. Obserwacja rozkładu amplitudy również wykazała, że zarówno uśrednione wyniki początkowe, jak i średnie wartości parametrów z kolejnych punktów kontrolnych nie różniły się istotnie między sobą ( $F=1,63$  – pierścień I;  $F=1,93$  – pierścień II;  $F=0,91$  – pierścień III;  $F=1,29$  – pierścień IV;  $F=0,56$  – pierścień V;  $F=0,66$  – pierścień VI). Poziom istotności porównywanego parametru wynosił odpowiednio: pierścień I (A1) –  $p=0,20$ , pierścień II (A2) –  $p=0,15$ , pierścień III (A3) –  $p=0,41$ , pierścień IV (A4) –  $p=0,28$ , pierścień V (A5) –  $p=0,57$ , pierścień VI (A6) –  $p=0,52$ .

### Omówienie

Za pomocą narzędzia diagnostycznego, jakim jest mfERG, można stworzyć mapę czynności elektrofizjologicznej siatkówki tylnego bieguna poprzez jednoczesną stymulację różnych obszarów do  $50\text{--}60^\circ$  kątowych od dołka. Do oceny czynnościowego statusu plamki najczęściej wykorzystywane są (jak w naszym badaniu): gęstość odpowiedzi, latencja i amplituda fali P1 z 2–6 koncentrycznych pierścieni obejmujących obszar centralnej siatkówki w zakresie  $1\text{--}13^\circ$  kątowych. Zmiany patologiczne w plamce przejawiają się najczęściej obniżeniem centralnego piku gęstości odpowiedzi z obszaru  $5^\circ$  kątowych, co zwykle koreluje z obecnością podsiatkówkowego płynu i obniżeniem ostrości wzroku [11,12]. Zaobserwowano także obniżenie amplitudy i wydłużenie latencji fali P w odpowiedzi czopkowej z dołeczka w oczach z bardzo wczesnym stadium AMD i/lub ze zmianami poprzedzającymi AMD [13,14]. Dane te inspirują do włączenia elektrofizjologii do puli badań diagnostycznych monitorujących stan siatkówki w przebiegu zmian zwyrodnieniowych plamki.

Wykorzystanie mfERG jako narzędzia oceniającego efektywność leczenia wysiękowej postaci AMD może się stać cennym źródłem informacji dla lekarza prowadzącego o stanie funkcjonalnym plamki. Z dotychczas opisanych badań wynika, że po leczeniu wysiękowego AMD niezależnie od metody w mfERG obserwowano zwiększenie gęstości odpowiedzi czopkowej lub też jej stabilizację w obszarze objętym patologią. Obserwowano

korelację tych wyników z poprawą widzenia oraz stanu anatomicznego centralnej siatkówki [6,15–18].

Obecność zaćmy może wpływać na wynik badania mfERG. Poprawa przezierności ośrodków optycznych po implantacji sztucznej soczewki nie ma wpływu na latencję fali P1, powoduje natomiast zwiększenie średniej amplitudy odpowiedzi fali P1 z centralnej części siatkówki z obszaru  $4^\circ$  kątowych, co stwierdzili Wordehoff i wsp. W grupie 18 oczu, w których wykonano badanie mfERG przed operacją zaćmy i po niej, odnotowali oni znaczące statystycznie różnice w amplitudzie fali P1 przed zabiegiem i po nim [19]. W naszym badaniu w grupie oczu poddanych zabiegowi tendencja do wzrostu średniej amplitudy była szczególnie widoczna w odniesieniu do obszaru obejmującego  $3^\circ$  kątowe (z pierścienia I) w pierwszym punkcie kontrolnym. Jednak nie były to różnice istotne statystycznie.

Podnoszona jest również kwestia wpływu nie tylko operacji zaćmy, ale również samego rodzaju implantu na przebieg zmian zwyrodnieniowych w plamce. W tym celu w ramach oceny czynności siatkówki podejmowane są próby wprowadzania elektroretinografii wieloogniskowej. Łąk i wsp. poddali analizie przebieg AMD w zależności od zastosowanego wszczepu. U 40 chorych w 20 oczach zastosowano implant soczewkowy AcrySoft Natural SN 60 AT (Alcon) posiadający filtr światła niebieskiego ( $400\text{--}500$  nm), a w 20 oczach towarzyszących wszczepiono soczewkę bez filtra – AcrySoft Natural SA 60 AT (Alcon). Po 18 miesiącach obserwacji zauważono istotne pogorszenie gęstości i amplitudy fali P1, ale tylko w oczach z soczewką AcrySoft Natural SN 60 AT (Alcon) [20]. W naszym badaniu u wszystkich chorych zastosowano ten sam wszczep soczewki tylnokomorowej, aby wyeliminować potencjalny wpływ rodzaju implantu na zmiany zachodzące w plamce oraz wyniki badania elektrofizjologicznego.

Stwierdzona w naszej pracy stabilizacja parametrów czynności bioelektrycznej czopków i komórek dwubiegunowych plamki wykazała, że fakoemulsyfikacja z implantacją sztucznej soczewki nie miała na nie istotnego wpływu w rocznym okresie obserwacji.

Jak już wspomniano, w badaniu brali udział chory uprzednio leczeni doszkliskowymi preparatami anty-VEGF. Piśmiennictwo sugeruje początkową poprawę elektrofizjologicznych parametrów funkcjonalnych u niektórych chorych leczonych z powodu wysiękowego AMD, a następnie ich stabilizację. Takiej obserwacji dokonali Szmatoch i wsp. Badanie przeprowadzono w grupie 31 oczu z wysiękowym AMD poddanych doszkliskowej terapii bewacizumabem. Ocenie podlegała między innymi gęstość odpowiedzi fali P1 i jej latencja. Choć nie stwierdzono statystycznie znamiennych różnic pomiędzy wynikami mfERG uzyskanymi na początku badania oraz po 6 i 12 miesiącach terapii, zauważono tendencję do poprawy parametru gęstości odpowiedzi fali P1

w jednym z dwóch analizowanych pierścieni [2]. Również Moschos i wsp. oceniali parametry mfERG u chorych leczonych bewacizumabem. Ich wyniki sugerują stabilizację parametrów czynności bioelektrycznej siatkówki z niewielką tendencją do poprawy. Ograniczeniem tego badania był krótki czas trwania – 3 miesiące [18]. W badanych przez nas grupach chorych nie zaobserwowano istotnych zmian wartości parametrów bioelektrycznych siatkówki, co świadczy o tym, że terapia anty-VEGF (stosowana w przypadku nawrotu aktywności błony neowaskularnej) nie miała na nie znaczącego wpływu w okresie 12-miesięcznej obserwacji. Należy podkreślić, że nasi chorzy z wysiękowym AMD kontynuowali leczenie po fazie początkowej terapii przed włączeniem do badania, która dała wygaszenie aktywności choroby.

Istotny jest fakt, że chociaż badanie ERG jest obiektywne, to jednak ma ograniczoną możliwość zastosowania u chorych z bardzo zaawansowanymi zmianami chorobowymi w płamce i małą ostrością wzroku (poniżej 34 liter na tablicach ETDRS, poniżej 0,1 na tablicach Snellen). Czynniki te utrudniają utrzymanie fiksacji dołkowej, która jest niezbędna do prawidłowego wykonania badania mfERG. W związku z powyższym monitorowanie fiksacji podczas zapisu, jak i interpretacja wyników powinny być wykonywane z ostrożnością, zwłaszcza u pacjentów ze znacznie obniżoną ostrością wzroku [21]. Z drugiej strony u chorych, którzy spełniają warunki prawidłowego wykonania badania mfERG, istnieje możliwość dokładniejszej oceny stanu funkcjonalnego centralnej siatkówki, poza rutynowo wykonywanym badaniem ostrości wzroku. Wyniki badań elektrofizjologicznych prowadzonych u chorych na wysiękowe AMD mogą wpływać na postępowanie terapeutyczne i określenie rokowania, kiedy uwzględni się wyjściowy stopień uszkodzenia siatkówki spowodowany chorobą. Wymaga to kontynuowania prowadzonych analiz na podstawie obserwacji w dużych grupach chorych.

## Wnioski

Na podstawie przeprowadzonych przez nas badań można stwierdzić, że fakoemulsyfikacja z implantacją sztucznej soczewki przy kontynuacji leczenia wysiękowego AMD w przypadku nawrotu aktywności choroby nie wpływa istotnie na parametry bioelektryczne siatkówki, takie jak gęstość odpowiedzi fali P1, jej latencja i amplituda. mfERG wykazuje potencjał narzędzia diagnostycznego, wspomagającego w sposób obiektywny monitorowanie progresji zmian zwyrodnieniowych centralnej siatkówki.

## Piśmiennictwo

1. Stankiewicz A, Figurska M. Zwyrodnienie plamki związane z wiekiem – przewodnik diagnostyki i terapii. TerMedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2010; 7
2. Szmatoch K, Lubiński W. Analiza funkcji bioelektrycznej systemu czopkowego regionu plamki u chorych na wysiękową postać zwyrodnienie plamki związanego z wiekiem leczonych dośzklistkowymi iniekcjami bewacizumabu (Avastinem). Okulistyka, 2014; 4: 44–50
3. González-García E, Vilela C, Navea A, et al. Electrophysiological and clinical tests in dry age-related macular degeneration follow-up: Differences between mfERG and OCT. Documenta Ophthalmologica, 2016; 133 (1): 31–39
4. Shetty R, Pai SA, Vincent A, et al. Electrophysiological and structural assessment of the central retina following intravitreal injection of bevacizumab for treatment of macular edema. Documenta Ophthalmologica, 2008; 116 (2): 129–135
5. Lipski A, Bornfeld N. Multifocal electroretinography in patients with exudative AMD and intravitreal treatment with pegaptanib sodium. Retina, 2007; 27 (7): 864–872
6. Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. Retina, 2006; 26 (3): 270–274
7. Chylack L, Wolfe J, Singer D, et al. The Lens Opacities Classification System III. Arch Ophthalmol, 1993; 111 (6): 831–836
8. Chamberlin JA, Bressler NM, Bressler SB, et al. The use of fundus photographs and fluorescein angiograms in the identification and treatment of choroidal neovascularization in the Macular Photocoagulation Study. The Macular Photocoagulation Study Group. Ophthalmology, 1989; 96 (10): 1526–1534
9. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol, 1991; 109 (9): 1242–1257
10. Hood DC, Bach M, Brigell M, et al. ISCEV Standard for clinical multifocal electroretinography (2011 edition). Doc Ophthalmol, 2012; 124: 1–13
11. Torres-Soriano ME, Cubas-Lorenzo V, Garcia-Aguirre G, et al. Multifocal Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. Retina, 2012; 32: 972–976
12. Jurklics B, Weismann M, Hüsing J, et al. Monitoring retinal function in neovascular maculopathy using multifocal electroretinography – early and long-term correlation with clinical findings. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2002; 240 (4): 244–264
13. Li J, Tso MO, Lam TT. Reduced amplitude and delayed latency in foveal response of multifocal electroretinogram in early age related macular degeneration. Br J Ophthalmol, 2001; 85 (3): 287–290
14. Feigl B, Brown B, Lovie-Kitchin J, Swann P. Cone and rod-mediated multifocal electroretinogram in early age-related maculopathy. Eye, 2015; 19: 431–441
15. Mozolewska-Piotrowska K, Lubiński W, Gostawski W, et al. Evaluation of retinal function after photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularisation in patients with age-related macular degeneration. Ann Acad Med Stetin, 2007; 53 (Suppl 1): 16–21
16. Moschos MM, Panayotidis D, Theodossiadis G, Moschos M. Assessment of macular function by multifocal electroretinogram in age-related macular degeneration before and after photodynamic therapy. J Fr Ophtalmol, 2004; 27 (9): 1001–1006
17. Karanjia R, Eng KT, Gale J, et al. Electrophysiological effects of intravitreal Avastin (bevacizumab) in the treatment of exudative age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol, 2008; 92 (9): 1248–1252
18. Moschos MM, Brouzas D, Apostolopoulos M, et al. Intravitreal use of bevacizumab (Avastin) for choroidal neovascularization due to ARMD: a preliminary multifocal-ERG and OCT study. Multifocal-ERG after use of bevacizumab in ARMD. Doc Ophthalmol, 2007; 114 (1): 37–44
19. Wördehoff UV, Palmowski AM, Heinemann-Vernaleken B, et al. Influence of cataract on the multifocal ERG recording—a pre- and postoperative comparison. Doc Ophthalmol, 2004; 108 (1): 67–75
20. Łąk D, Lubiński W, Sylwestrzak Z, et al. Ocena porównawcza przebiegu zwyrodnienia plamki związanego z wiekiem u pacjentów po operacji zaćmy

metodą fakoemulsyfikacji z wszczepieniem soczewek Acrysoft SN 60 AT i Acrysoft SA 60 AT. *Ann Acad Med Stetin*, 2007; 53 (Suppl 1): 43–48

21. Pedersen KB, Sjølie AK, Vestergaard A H, et al. Fixation stability and implication for multifocal electroretinography in patients with neovascular age-related macular degeneration after anti-VEGF treatment. *Graefe's Archive Clin Experimental Ophthalmol*, 2016; 254 (10): 1897–1908