

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN  
CRAIOVA  
ȘCOALA DOCTORALĂ**

**TEZĂ DE DOCTORAT  
MODIFICĂRI ELECTRORETINOGRAFICE  
ÎN PATOLOGIA OFTALMOLOGICĂ  
-REZUMAT-**

Conducător de doctorat:  
**Prof. Univ. Dr. IANCĂU MARIA**

Student-doctorand:  
**CORÎCI CORNELIA ANDREEA**

**CRAIOVA  
-2017-**

# Cuprins

Cuprins .....	1
Introducere.....	2
Partea I – Stadiul cunoașterii.....	2
Partea a II-a –Contribuții personale.....	3
1.Scopul și obiectivele specifice studiului.....	3
2.Loturi și metode.....	3
2.1. Loturi .....	3
2.2 Aparatură utilizată și protocol de lucru .....	4
2.3 Analiza statistică a datelor rezultate din cercetări .....	4
3. Rezultate și discuții.....	4
3.1 Rezultate și discuții în urma testării lotului martor .....	4
3.2 Rezultate și discuții în urma testării subiecților diabetici.....	5
3.3. Rezultate și discuții în urma testării subiecților cu dezlipire posterioară de vitros .....	7
3.4. Rezultate și discuții în urma testării subiecților cu distrofii retiniene .....	7
4.Concluzii.....	9
5.Bibliografie.....	10

## Introducere

Integrarea organismelor în mediul înconjurător este dependentă de informațiile percepute din ambient, cea mai mare parte a acestora fiind recepționată prin analizatorul vizual. Astfel, vederea ocupă un rol major în orientarea spațială, menținerea echilibrului și în majoritatea activităților specific umane.

Conform statisticilor Organizației Mondiale a Sănătății, în anul 2014, 285 milioane persoane erau raportate ca având probleme vizuale, dintre care 39 milioane prezentau cecitate și 246 milioane scăderea moderat-severă a acuității vizuale. 82% dintre persoanele cu cecitate au o vârstă mai mare de 50 ani, iar 80% dintre acestea au o cauză care poate fi tratată sau prevenită.

În prezent, există o multitudine de mijloace terapeutice pentru persoanele cu tulburări de vedere sau cecitate. Cel mai frecvent, accentul testărilor se pune pe tehnicile morfologice, care în stadiile incipiente nu prezintă modificări. Metodele funcționale, precum electroretinograma, potențialele evocate vizuale sau electrooculograma, deși pot conduce la un diagnostic înaintea instalării modificărilor structurale, sunt rareori folosite, mai ales în țara noastră. Pornind de la aceste premise, cercetarea noastră își dorește să aducă în atenție importanța explorărilor electrofiziologice pentru un diagnostic precoce al afecțiunilor oftalmologice vasculare, degenerative și distrofice, având în vedere numărul mare de persoane cu tulburări de vedere și cecitate, ce rezidă din acestea.

**Cuvinte cheie:** retină, electroretinogramă, retinopatie diabetică, dezlipire posterioară de vitros, distrofia conuri, distrofia conuri-bastonaș

## Partea I – Stadiul cunoașterii

Cea mai mare parte a informațiilor din mediul exterior este recepționată prin intermediul analizatorului vizual. Ochiul este un receptor senzorial foarte complex, alcătuit din mai multe straturi sau tunici, care constituie aparatul optic și retina.

Retina este învelișul cel mai intern al ochiului, localizat între coroidă și vitros. Deși conține milioane de celule, este o membrană transparentă și subțire de aproximativ 0,15 mm.<sup>(1)</sup> Prin studii de microscopie electronică, la nivelul retinei s-au descris 10 straturi, structurate din diverse tipuri celulare. Deși anatomia și histologia retinei sunt cunoscute în amănunt de peste 100 ani, informația generată de aceasta și felul în care este prelucrată de diverse zone corticale specializate reprezintă subiecte încă incomplet elucidate.

Fiecare imagine, pe care ochiul uman o vede, este transformată în semnal electric. Cu ajutorul testelor electrofiziologice se înregistrează răspunsul electric al retinei, al nervului optic sau cortexului vizual. În acest studiu, pentru a evalua modificările funcționale retiniene în afecțiuni vasculare, distrofice și degenerative, am apreciat ca fiind utilă electroretinografia.

Răspunsul electric al retinei la un stimul luminos, înregistrat la nivelul corneei, reprezintă electroretinograma. În funcție de stimulii folosiți, de condițiile de înregistrare și de celulele retiniene care sunt studiate, s-au descris următoarele tipuri de electroretinogramă: ERG standard, ERG pattern, ERG multifocală, răspunsul negativ fotic, ERG a conurilor S

Dintre componentele electroretinogramei standard, unele „a”, „b” și potențialele oscilatorii reprezintă adevărate unelte în evaluare funcționalității retiniene.

### Aplicații ale electroretinografiei standard în patologia oftalmologică

**Diabetul zaharat (DZ)** reprezintă o cauză majoră de dizabilitate, deces și pierdere economică în întreaga lume, atât prin complicațiile acute, cât și prin cele cronice.<sup>(2)</sup> Cea mai frecventă complicație retiniană în DZ este **retinopatia diabetică (RD)**, considerată, clasic, o microangiopatie, care afectează celulele endoteliale și pericitele.<sup>(3)</sup> Studii mai recente arată că procesele neurodegenerative sunt prezente înainte ca modificările microcirculatorii să fie detectate la examinarea oftalmoscopică.<sup>(4)</sup> Astfel, testele electrofiziologice pot fi folosite

pentru identificarea gradului de afectare a funcției retiniene, într-un mod obiectiv. ERG reprezintă un test pentru evaluarea integrității retiniene la pacienții cu diabet zaharat, cu o sensibilitate la fel sau poate chiar mai mare decât investigațiile morfologice.

**Dezlipirea posterioară de vitros (DPV)** este definită ca o separare între hialoida posterioară a vitrosului cortical și membrana limitantă internă.<sup>(5)</sup> Majoritatea pacienților cu DPV sunt asimptomatici și nu necesită tratament<sup>(6)</sup>, iar cei simptomatici se pretează unei monitorizări atente. Sunt însă cazuri în care dezlipirea posterioară de vitros generează complicații la nivelul joncțiunii vitreo retiniene: membrana epimaculară, gaură maculară, sindrom de tracțiune vitreomacular, iar punctul de plecare îl reprezintă adeziunea reziduală vitreo-retiniană.<sup>(6)</sup>

Pentru a studia joncțiunea vitreoretiniană, atât din punct de vedere morfologic cât și funcțional, utilizarea tomografiei de coerență optică și a electroretinografiei poate aduce informații importante în diagnosticarea și monitorizarea acestor pacienți.

**Distrofiile retiniene** reprezintă boli cronice și progresive care afectează, într-o proporție variabilă, funcția vizuală prin alterarea fotoreceptorilor.

Electroretinograma standard reprezintă “tehnica de aur” în diagnosticul acestor maladii<sup>(7)</sup>, mai ales când pacienții sunt asimptomatici sau prezintă o simptomatologie nespecifică, iar aspectul fundului de ochi este normal.<sup>(8)</sup>

## **Partea a II-a – Contribuții personale**

### **1.Scopul și obiectivele specifice studiului**

Scopul principal al lucrării a fost evaluarea modificărilor electroretinogramei standard în afecțiuni retiniene și vitreoretiniene vasculare, distrofice și degenerative, evidențiind astfel rolul și importanța acestei investigații în diagnosticul și monitorizarea diverselor afecțiuni oftalmologice.

Pentru îndeplinirea scopului principal al studiului nostru, am formulat următoarele obiective specifice:

- stabilirea unei referințe de lucru pentru echipamentul folosit.
- investigarea electroretinogramei standard la pacienții cu diabet zaharat tip 2 , în diverse stadii de afectare retiniană.
- evaluarea electroretinogramei la pacienții cu dezlipire posterioară de vitros și diverse complicații ce derivă din această afecțiune, în paralel cu examinarea morfologică prin intermediul tomografiei de coerență optică.
- înregistrarea electroretinogramei la pacienții cu distrofia conurilor și distrofia conuri-bastonase, în două momente ale evoluției afecțiunii, în paralel cu examinare morfologică prin tomografie de coerență optică.

### **2.Loturi și metode**

#### **2.1. Loturi**

Obiectivele descrise anterior au fost realizate în două laboratoare, folosind echipamente diferite și loturi de subiecți distincte.Fiecare obiectiv a fost realizat după cum urmează:

- studiul REF ( de referință) a inclus un lot de 54 de subiecți sănătoși, cu vârste cuprinse între 20 și 80 ani;
- studiul DZ2 a fost efectuat la un lot de 44 pacienți cu diabet zaharat tip 2, grupați în patru subloturi, în funcție de severitatea retinopatiei diabetice și comparați cu 14 subiecți sănătoși;
- studiul DPV a fost realizat la un lot de 10 subiecți cu dezlipire posterioară de vitros și diverse complicații ale acestei afecțiuni;
- studiul DC/DCB a întrunit un lot de 8 pacienți cu distrofia conurilor și distrofia conuri-bastonase.

Studiile REF, DZ2 și DPV s-au desfășurat în cadrul compartimentului Ochiul Diabetic al SCJU Craiova și al Centrului de cercetare în Oftalmologie Ocularius, iar studiul DC/DCB a

fost realizat în Departamentul de Electrofiziologie a Vederii al Spitalului Universitar de Oftalmologie, Ljubljana, Slovenia.

Am realizat aceste experimente ținând cont de principiile etice și deontologice ale Declarației Drepturilor Omului de la Helsinki. Fiecare subiect a fost informat despre scopul experimentului și modul de desfășurare al acestuia și și-a exprimat acordul pentru participarea voluntară, în condițiile menționate.

## **2.2 Aparatură utilizată și protocol de lucru**

Fiecare subiect participant la studii a fost supus următorului protocol:

1. Examen oftalmologic: măsurarea acuității vizuale; măsurarea tensiunii intraoculare; examinarea biomicroscopică a polului anterior; refractokeratometrie; test Ishihara; examinarea biomicroscopică a retinei

2. Înregistrarea electroretinogramei

Pentru înregistrarea electroretinogramei am folosit sistemul Metrovision MonPackOne (Metrovision, Perenchies, France), pentru realizarea studiilor REF, DZ2 și DPV și sistemul Espion Diagnosys în cazul studiului DC/DCB, conform protocolului Societății Internaționale de Electrofiziologie a Vederii.<sup>(9)</sup>

3. Fotografie de fund de ochi, cu ajutorul sistemului TopCon TRC-NW6S, pentru realizarea studiului DZ2 și a sistemului Heidelberg Spectralis HRA+OCT, în cazul studiului DC/DCB

4. Efectuarea tomografiei de coerență optică cu ajutorul sistemului TopCon 3D OCT-2000 și Optovue Ivue în cazul studiului DPV și a sistemului Heidelberg Spectralis HRA+OCT pentru studiul DC/DCB.

## **2.3 Analiza statistică a datelor rezultate din cercetări**

Prelucrarea statistică a datelor obținute în studiile din această cercetare a fost efectuată cu programul Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), împreună cu suita XLSTAT pentru MS Excel (Addinsoft SARL, Paris, Franța) și softul Vision Monitor integrat în sistemul Metrovision MonPackOne.<sup>(10)</sup>

Prelucrarea secundară a datelor, calcularea parametrilor statistici fundamentali, media și deviația standard, a raportului lor – coeficientul de variație, compararea datelor a fost efectuată cu ajutorul programului Excel, prin intermediul testelor ANOVA, post-hoc Fisher LSD și testului non-parametric Wilcoxon

Reprezentarea grafică a datelor a fost realizată cu programului Microsoft Excel, prin intermediul comenzilor Pivot Tables, Functions-Statistical, Chart și modulului Data Analysis, iar în studiul DC/DCB a fost folosit softul MedCalc.

## **3. Rezultate și discuții**

### **3.1 Rezultate și discuții în urma testării lotului martor**

În cadrul studiului REF am înregistrat 54 de electroretinograme standard, conform protocolului Societății Internaționale de Electrofiziologie a Vederii, la 54 subiecți sănătoși, 30 bărbați și 24 femei. Deoarece nu au existat diferențe semnificative între cei doi ochi, am folosit media dintre ochiul drept și ochiul stâng pentru fiecare subiect. De asemenea, nu au existat diferențe semnificative statistic între femei și bărbați, astfel s-a făcut prelucrarea statistică a datelor la cele cinci categorii de vârstă, nefiind separate în funcție de sex.

Pentru fiecare grupă de vârstă, am analizat latența următoarelor unde: „a” și „b” în înregistrarea Scotopic 0,01, Scotopic 3.0, Fotopic 3.0, Fotopic 30 Hz, și undele P1, P2 în înregistrarea Scotopic 3.0 potențiale oscilatorii;

Prin analiza variației latenței undei „a” în înregistrarea Scotopic 0.01, se observă o diferență semnificativă între subiecții încadrați în grupa de vârstă 19-29 ani, 30-39 ani și subiecții peste 40 ani.

În ceea ce privește variației latenței undei „b” în înregistrarea Scotopic 0.01, se observă o diferență semnificativă între toate grupele de vârstă, cu excepția grupelor 19-29 ani versus 30-39 ani și 50-59 ani versus subiecți peste 60 ani.

Analizând latența undei „a” în evaluarea răspunsului mixt bastonașe-conuri prin înregistrarea Scotopic 3.0, am obținut o diferență semnificativă între subiecții din grupele sub 40 ani ( 19-29 ani, 30-39 ani ) versus subiecții 40-49 ani, 50-59 ani și subiecții peste 60 ani.

Variației latenței undei „b” în înregistrarea Scotopic 3.0, înregistrează o diferență semnificativă statistic între toate grupele de vârstă, cu excepția subiecților din grupele 19-29 ani și 40-49 ani.

Din graficele variației latenței potențialelor oscilatorii în înregistrarea Scotopic 3.0 OPs, nu se observă nicio diferență semnificativă din punct de vedere statistic, pentru undele P1, P2, în niciuna din cele cinci grupe de vârstă.

Prin analiza variației latenței undei „a” în înregistrarea Fotopic 3.0, nu am obținut nicio diferență semnificativă între cele cinci grupe de vârstă. Latenței undei „b” în înregistrarea Fotopic 3.0, a înregistrat o diferență semnificativă între subiecții din grupa 19-29 ani și toți subiecții din cele două grupe de peste 50 ani.

Analizând variației latenței undei „a” în înregistrarea Fotopic 30 Hz Flicker, nu am obținut nicio diferență semnificativă între cele cinci grupe de vârstă. Din graficul variației latenței undei „b” în înregistrarea Fotopic 30 Hz Flicker, am obținut diferențe între subiecții din grupa 19-29 ani și subiecții din grupele 50-59 și peste 60 ani.

Prin analiza latenței undelor „a” și „b”, la subiecți cu vârste cuprinse între 19 și 80 de ani, grupați pe cinci grupe de vârstă: 19-29 de ani, 30-39 de ani, 40-49 de ani, 50-59 de ani, > 60 de ani, am obținut diferențe semnificative statistic, atât la înregistrarea în condiții scotopice, cât și în cele fotopice.<sup>(11)</sup>

În studiul nostru, modificările latenței au fost mai mari în sistemul scotopic comparativ cu cel fotopic. Astfel, la subiecții cu vârste peste 50 de ani, în înregistrările scotopice, atât unda „a”, cât și unda „b” prezintă o creștere semnificativă statistic a latenței, dar doar unda „b” se caracterizează prin creșterea ei la grupul de subiecți cu vârste mai mari de 60 de ani.<sup>(11)</sup>

În ceea ce privește potențialele oscilatorii, niciunul dintre cele 4 vârfuri nu a înregistrat o creștere semnificativă statistic a latenței, în cele 5 grupe de vârstă.<sup>(11)</sup>

Astfel, rezultatele noastre arată o afectare mai precoce a celulelor cu bastonaș, comparativ cu celulele cu conuri.

### **3.2 Rezultate și discuții în urma testării subiecților diabetici**

În cadrul acestui studiu am evaluat oftalmologic și electroretinografic 44 subiecți diagnosticați cu diabet zaharat tipul 2 și diverse stadii de retinopatie diabetică, pe care i-am comparat cu 14 subiecți sănătoși.

În ceea ce privește valorile latenței electroretinogramei standard, am observat diferențe între ochiul stâng și drept, astfel am analizat fiecare ochi, studiul incluzând 88 ochi diabetici și 28 ochi sănătoși.

În urma comparării latenței undei „a” în înregistrarea scotopic 0.01, la cele cinci subloturi, cu ajutorul testului ANOVA, am constatat existența unor diferențe semnificative statistic ( $p=0,0333$ ), global. Pentru a decela perechile de grupuri între care s-au manifestat aceste diferențe, am apelat la testul post-hoc Fisher LSD. Astfel, modificări majore ale undei „a” au fost între subiecții sănătoși și cei cu retinopatie diabetică proliferativă și proliferativă.

În ceea ce privește unda „b” din înregistrarea Scotopic 0.01, am obținut o diferență globală înalt semnificativă, între subiecții din cele cinci grupuri. Principalele subloturi între care s-a manifestat această diferență au fost subiecții cu retinopatie diabetică proliferativă laser tratată și cu retinopatie diabetică proliferativă versus subiecții incluși în primele trei subloturi.

Prin analiza undei „a” în înregistrarea Scotopic 3.0, nici testul Anova, nici testul post-hoc Fisher LSD nu au arătat valori semnificative statistic.

În urma evaluării undei „b” din înregistrarea Scotopic 3.0, am identificat o diferență semnificativă globală ( $p= 0.006$ ).

Cu ajutorul testului post-hoc Fisher LSD, am observat că această diferență este dată, în special, de modificările latenței ce apar între subiecții din subplotul RDP-laser și subiecții din subploturile control și RDN.

Potențialele oscilatorii se caracterizează printr-o creștere globală, înalt semnificativă, a latenței, atât pentru unda P1, cât și pentru unda P2, cu valori ale „p” ANOVA de 0.000.

Prin analiza celor cinci subploturi, cu ajutorul testului post-hoc Fisher LSD, am observat că pentru unda P1 diferențele semnificative au apărut între subplotul cu retinopatie diabetică proliferativă și subiecții din subploturile control, diabet zaharat fără retinopatie diabetică și retinopatie diabetică neproliferativă, cât și între subplotul cu retinopatie diabetică proliferativă laser tratată și subploturile control și diabet zaharat fără retinopatie. În ceea ce privește unda P2, testul post-hoc Fisher LSD a arătat modificări majore între subplotul control și toate celelalte patru grupuri .

Analizând unda „a” în înregistrarea Fotopic 3.0, am decelat o diferență globală înalt semnificativă, dată de creșteri importante ale latenței între subploturile subiecților cu retinopatie diabetică proliferativă și retinopatie diabetică proliferativă laser tratată versus subiecții sănătoși și cei cu diabet zaharat, dar fără retinopatie diabetică. În ceea ce privește unda „b” din înregistrarea Fotopic 3.0, am observat o diferență colectivă înalt semnificativă. Aceasta este datorată creșterii majore a latenței în subplotul subiecților cu retinopatie diabetică proliferativă comparativ cu toate celelalte patru grupuri incluse în studiu.

Răspunsul celulelor cu conuri, evaluat cu ajutorul înregistrării Fotopic 30 Hz flicker a electroretinogramei standard, s-a caracterizat printr-o modificare semnificativă a latenței, atât pentru unda „a” ( $p=0.006$ ), cât și pentru unda „b” ( $p=0.002$ ). Pentru ambele unde, testul post-hoc Fisher LSD a arătat că această diferență globală se datorează creșterii latenței în subplotul subiecților cu retinopatie diabetică proliferativă laser tratată comparativ cu toate celelalte grupuri pentru unda „a”, iar în cazul undei „b”, cu subplotul control, subplotul DZ și subplotul RDP.

Studiul nostru, deși nu a inclus un număr foarte mare de subiecți, a urmărit și comparat aspectele funcționale în mai multe stadii de severitate ale retinopatiei diabetice.

Toți parametrii analizați în acest studiu au arătat o modificare globală semnificativă statistic, cu excepția undei „a”, din înregistrarea Scotopic 3.0 a electroretinogramei standard, care evaluează răspunsul mixt conuri-bastonașe.

Prima modificare electroretinografică identificată este reprezentată de creșterea latenței celei de-a doua unde a potențialelor oscilatorii, la subiecții diagnosticați cu diabet zaharat tip 2, fără retinopatie diabetică, comparativ cu subplotul control. <sup>(12)</sup>

În studiul nostru, între subiecții sănătoși și cei cu diabet zaharat fără retinopatie diabetică, nu am mai obținut altă modificare semnificativă statistic, decât cea semnalată la potențialele oscilatorii. Acest fapt, se datorează, probabil, excluderii diferențelor date de vârstă.

Odată cu evoluția afectării oculare, în testările noastre am obținut o creștere semnificativă a latenței undei „a” în înregistrarea scotopică. Astfel, la subiecții cu retinopatie diabetică neproliferativă, am observat o modificare a undei „a” a răspunsului celulelor cu bastonaș.

În ceea ce privește subplotul subiecților cu retinopatie diabetică proliferativă, principalele creșteri ale latenței au fost: unda „b” din răspunsul celulelor cu bastonaș și răspunsul mixt bastonașe-conuri și unda „a” din răspunsul celulelor cu conuri.

Evaluarea subiecților din subplotul cu retinopatie diabetică proliferativă și tratament laser a arătat o implicare predominantă a sistemului fotopic și anume a stimulării flicker.

### **3.3. Rezultate și discuții în urma testării subiecților cu dezlipire posterioară de vitros**

Dintre cei 100 pacienți , suspecți de dezlipire posterioară de vitros și complicații ale sale, care s-au prezentat în Clinică, în perioada iunie 2014- ianuarie 2015, nouă dintre aceștia au corespuns criteriilor de includere-excludere ale studiului nostru.

Astfel, prezentăm nouă cazuri non-consecutive, cu patologie a joncțiunii vitreo-retiniene, cu modificări evidente sau mai puțin evidențiate la examinarea oftalmologică uzuală, însă foarte bine relevată prin intermediul tomografiei de coerență optică. Aspectul electroretinogramei standard este variabil, în funcție de gradul de afectare retiniană.

Cei 9 pacienți incluși în studiul nostru au fost diagnosticați cu dezlipire posterioară de vitros și diverse complicații, după cum urmează: patru cu membrană epiretiniană cu sindrom de tracțiune vitreoretiniană, unul cu spații chistice intraretinane, doi cu gaură maculară lamelară, patru cu gaură maculară completă, iar unul dintre subiecți prezintă bursa premaculară.

În cazul subiectului cu bursa premaculară prezentă, am observat un aspect normal al fundului de ochi la examinarea oftalmologică, însă tomografia de coerență optică arată detașarea hialoidei posterioare în cadranele temporal și nazal, care rămâne însă atașată în regiunea foveolară, precum și un „spațiu gol” în zona premaculară, sugerând diagnosticul de dezlipire posterioară de vitros stadiul 2 și bursa premaculară. Electroretinograma standard arată o funcție normală retiniană.<sup>(13)</sup>

În ceea ce privește membrana epimaculară, aceasta a fost identificată la patru dintre subiecții incluși în lot. Tomografia de coerență optică reprezintă metoda cea mai utilizată pentru diagnosticul acestei structuri, cât și pentru a evidenția efectele sale asupra retinei: creșterea grosimii retiniene, tracțiune, edem macular, afectarea arhitecturii straturilor retiniene. Electroretinograma standard a fost normală la doi dintre cei patru subiecți , iar la ceilalți doi, răspunsul celulelor cu conuri a fost diminuat, însă aceștia prezentau și alte complicații, precum gaură maculară.<sup>(13)</sup>

Acest lucru sugerează că existența doar a membranei epiretiniene nu influențează suficient funcția retiniană încât să afecteze electroretinograma standard, cunoscut fiind faptul că aceasta prezintă modificări când mai mult de 20% din celulele retiniene sunt lezate.

Dintre cei 9 subiecți incluși în studiu, unul prezintă pseudochist intraretinian, doi gaură maculară lamelară și patru gaură maculară completă. Tomografia de coerență optică are un rol major în depistarea, monitorizarea, cât și în stabilirea indicației operatorii a găurilor maculare.

În ceea ce privește electroretinograma standard, aceasta a fost afectată doar în cazul subiecților care au prezentat gaură maculară completă și normală la cei care au fost diagnosticați cu gaură maculară lamelară sau pseudochist intraretinian. Modificarea electroretinogramei standard a constat în afectarea răspunsului celulelor cu con, cu răspuns normal al celulelor cu bastonaș.<sup>(13)</sup>

### **3.4. Rezultate și discuții în urma testării subiecților cu distrofia retiniene**

Studiul DC/DCB a inclus 8 subiecți, diagnosticați cu distrofia conurilor și a conurilor asociată cu cea a bastonașelor, care au fost evaluați oftalmologic și electroretinografic de cel puțin două ori, pentru a urmări, în dinamică, modificările morfologice și funcționale ce apar în aceste afecțiuni.

Rezultatele examinării oftalmologice au fost variabile. Aspectul fundului de ochi a variat de la normal până la aspectul caracteristic de maculopatie „în ochi de taur “. Șapte dintre cei opt pacienți incluși în studiu au fost miopi, dar niciunul nu a prezentat nistagmus.

În ceea ce privește testarea vederii cromatice prin testul Ishihara, aceasta a fost afectată la toți subiecții, cu excepția unui pacient cu distrofia conuri-bastonașe.

Rezultatele tomografiei de coerență optică au fost variabile, de la aspect normal până la atrofia stratului fotoreceptorilor.



Pentru efectuarea acestui studiu, am analizat electroretinogramele a 8 pacienți, realizate în cadrul a două examinări, la intervale medii de 6,3 ani pentru distrofia conurilor și 5,4 ani pentru distrofia conuri-bastonașe, alături de informațiile morfologice obținute prin fotografie de fund de ochi și tomografie de coerență optică a regiunii maculare.

Deoarece în multe cazuri a existat o diferență semnificativă între parametrii electroretinografici înregistrați la ochiul drept și ochiul stâng, am analizat fiecare ochi în parte. Astfel, pentru fiecare dintre cei 16 ochi am calculat latența și amplitudinea pentru undele: unda „b” în înregistrarea Scotopic 0,01 și Fotopic 30 Hz Flicker și undele „a” și „b” în înregistrarea Scotopic 3.0 și fotopic 30 Hz Flicker.

Prin analiza amplitudinii undei „a” în înregistrarea Scotopic 3.0, la pacienții cu distrofia conurilor și distrofia conuri-bastonașe, nu am obținut o diferență semnificativă statistic în ceea ce privește variația sa, între cele două examinări.

Variației latenței undei „a” între cele două examinări, în evaluarea răspunsului mixt conuri-bastonașe, nu a înregistrat o diferență semnificativă statistic, nici la subiecții cu distrofia conurilor, dar nici la cei cu distrofia conuri-bastonașe.

În ceea ce privește amplitudinea medie și latența medie a undei „b” în înregistrarea Scotopic 3.0, nici subiecții cu distrofia conurilor și nici cei cu distrofia conuri-bastonașe nu prezintă o evoluție semnificativă statistic între cele două examinări.

Analizând variația mediei amplitudinii și latenței undei „b”, pentru a evalua modificarea răspunsului celulelor cu bastonaș între cele două perioade de investigație, nu am obținut o diferență semnificativă statistic la niciunul dintre loturi, deși în cazul subiecților cu distrofia conuri-bastonașe valoarea medie a amplitudinii este scăzută, comparativ cu normativele laboratorului.

În urma evaluării undei „a” în înregistrarea Fotopic 3.0, doar amplitudinea medie, la subiecții cu distrofia conurilor s-a modificat semnificativ statistic între cele două examinări, pe când în cazul pacienților cu distrofia conuri bastonașe, acest parametru a rămas constant. De asemenea, media latenței nu prezintă o evoluție semnificativă statistic, deși valoarea sa este sub limitele laboratorului, la ambele perioade de investigație.

Prin analiza mediei amplitudinii undei „b” în înregistrarea Fotopic 3.0, deși este sub valoarea normală atât pentru subiecții cu distrofia conurilor, cât și pentru cei cu distrofia conuri-bastonașe, încă de la prima examinare, variația sa nu este semnificativă statistic între cele două explorări. În ceea ce privește latența medie, aceasta rămâne constantă între cele două examinări, în ambele grupuri.

Din graficul mediei amplitudinii undei „b” din înregistrarea Fotopic 30 Hz Flicker, ce evaluează răspunsul conurilor, atât în cazul subiecților cu distrofia conurilor, cât și în cel al celor cu distrofia conuri-bastonașe, am obținut o evoluție semnificativă statistică între prima și a doua examinare.

Latența medie a fost mai mare decât valoarea normală a laboratorului în toate cazurile, însă am obținut o evoluție semnificativă statistic doar în cazul subiecților cu distrofia conuri-bastonașe, între cele două perioade de explorare.

În cazul subiecților cu distrofia conurilor, am obținut modificări doar în cazul înregistrărilor fotopice, cele scotopice fiind în limite normale.

Comparând media valorilor între cele două examinări, am obținut diferențe semnificative statistic pentru amplitudinea medie a undei „a” în înregistrarea Fotopic 3.0 și pentru amplitudinea medie a undei „b” în înregistrarea Flicker 30 Hz. Amplitudinea medie a tuturor undelor din înregistrările scotopice a fost în limite normale. De asemenea, pentru latența medie a tuturor undelor, atât în sistemul fotopic, cât și în cel scotopic, nu am obținut diferențe semnificative statistic între cele două examinări.

Toți subiecții cu distrofia conuri-bastonașe au prezentat o amplitudine scăzută a tuturor undelor, atât în condiții fotopice, cât și în condiții scotopice.

În ceea ce privește evoluția afectării funcției fotoreceptorilor, compararea valorilor medii ale amplitudinii și latenței undelor ERG a arătat o diferență semnificativă statistic în

înregistrarea Fotopic 30 Hz Flicker, cu scăderea amplitudinii și creșterea latenței. Deși scăzut, răspunsul celulelor cu bastonaș a rămas stabil între cele două examinări.

#### 4. Concluzii

- Electroretinografia standard reprezintă răspunsul electric al retinei la un stimul luminos și oferă informații importante despre integritatea funcției neuronilor retinieni în diverse afecțiuni oftalmologice și neuro-oftalmologice.
- Vârsta este unul dintre factorii care pot influența parametrii componentelor electroretinogramei standard, afectând, mai ales, funcția fotoreceptorilor.
- Celulele cu bastonaș sunt mai afectate funcțional, de către vârstă, decât celulele cu conuri, cu scăderea marcată a răspunsului lor la subiecții peste 50 ani. Celulele cu conuri sunt caracterizate printr-o alterare moderată a funcției la subiecții peste 60 ani.
- Activitatea sinaptică neuronală dintre celulele amacrine și orizontale retiniene nu este afectată de către vârstă, potențialele oscilatorii rămânând stabile.
- Sexul subiecților nu a influențat parametrii undelor ERG.
- Electroretinografia reprezintă o tehnică utilă în evaluarea funcționalității retiniene în toate stadiile evolutive ale retinopatiei diabetice.
- Subiecții cu diabet zaharat tip 2, dar fără modificări de retinopatie diabetică, prezintă o creștere a latenței potențialelor oscilatorii, fapt ce demonstrează o alterare precoce a activității neuronale a celulelor amacrine și orizontale retiniene.
- Odată cu instalarea leziunilor specifice retinopatiei diabetice neproliferative, apare alterarea funcției celulelor cu bastonaș, tradusă electroretinografic prin creșterea latenței unde „a” din înregistrările scotopice. Sistemul fotopic nu este afectat în stadiile incipiente ale retinopatiei diabetice.
- După apariția vaselor de neoformație, am observat o alterare marcată a sistemului scotic, cu lezarea straturilor retiniene interne (creșterea latenței unde „b”), dar și afectarea fotoreceptorilor din sistemul fotopic ( creșterea latenței unde „a”).
- Subiecții cu retinopatie diabetică proliferativă, care au fost supuși tratamentului laser, prezintă un răspuns alterat la stimularea flicker. Acest răspuns traduce afectarea cuplării neurovasculare, adică reducerea capacității vasodilatatoare a microcirculației retiniene, secundar atât distrugerii neuronilor retinieni, dar și microcirculației.
- Bursa premaculară, un punct de vulnerabilitate în vitrosul cortical premacular, a fost identificată prin intermediul tomografiei de coerență optică, care este o investigație morfologică, care s-a dovedit a nu avea o corelație strânsă cu electroretinograma.
- Membrana epimaculară este o structură a cărei apariție este strâns legată de dezlipirea posterioară de vitros, fiind foarte bine evidențiată prin tomografia de coerență optică, fără a influența funcționalitatea retinei, în studiul nostru.
- Gaura maculară este o complicație ce rezultă din dezlipirea posterioară de vitros. Tomografia de coerență optică, efectuată în studiul nostru, s-a dovedit a fi investigația ce are un rol major în depistarea acestei patologii, iar componentele electroretinogramei s-au caracterizat prin diminuarea răspunsului fotopic, în cazul găurii maculare complete, fără a prezenta modificări în cazul găurii maculare lamelare sau pseudochisturilor intraretiniene.
- În distrofia conurilor, am observat reducerea semnificativă a răspunsului fotopic, fără afectarea funcției celulelor cu bastonaș. Evolutiv, afecțiunea s-a caracterizat, prin diminuarea undelor din înregistrările fotopice, cu păstrarea integră a răspunsului scotic.
- În distrofia conuri-bastonașe, atât funcția celulelor cu conuri, cât și a celor cu bastonaș a fost afectată. Progresia bolii s-a caracterizat prin alterarea marcată a sistemului

celulelor cu conuri. Răspunsul celulelor cu bastonaș, deși scăzut, a rămas stabil între cele două examinări.

Valoarea studiului nostru se validează tocmai prin efectuarea paralelă a testelor funcționale și morfologice în afecțiuni oftalmologice, evidențiind contribuția examinărilor electrofiziologice în depistarea precoce a aspectelor patologice, uneori chiar „subclinice”, oferind astfel posibilitatea instituirii unor tratamente chiar în fazele inițiale ale bolii, îmbunătățind considerabil evoluția și prognosticul îmbolnăvirilor din acest domeniu.

### 5. Bibliografie selectivă

1. Remington LA, Clinical Anatomy and Physiology of the Visual System, Third Edition, Elsevier Butterworth-Heinemann, 64-71,75-81.
2. Beaglehole R, Epping-Jordan J, Preventing chronic diseases, a vital investment, World Health Organization, 2005, 49-51, 75-77.
3. Lasta M, Pemp B, Schmidl D, Boltz A, Kaya S, Palkovits S, Werkmeister R, Howorka K, Popa-Cherecheanu A, Garhöfer G, Schmetterer L, Neurovascular dysfunction precedes neural dysfunction in the retina of patients with type 1 diabetes, Invest Ophthalmol Vis Sci. 2013 30;54(1):842-7.
4. Villarroel M, Ciudin A, Hernández C, Simó R, Neurodegeneration: An early event of diabetic retinopathy, World J Diabetes. 2010 15; 1(2): 57–64.
5. Johnson MW, Posterior vitreous detachment: evolution and complications of its early stages, Am J Ophthalmol. 2010 Mar;149(3):371-82.e1.
6. Fujimoto JG. Optical coherence tomography for ultrahigh resolution in vivo imaging. Nat Biotechnol. 2003;21:1361–1367.
7. Thiadens AA, Soerjoesing G, Florijn R, Tjiam A, Hollander A, Born I, Riemsdag F, A Bergen AB, Klaver CV, Clinical course of cone dystrophy caused by mutations in the RPGR gene, Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2011 Oct; 249(10): 1527–1535.
8. Hamel CP, Cone rod dystrophies, Orphanet J Rare Dis. 2007; 2: 7.
9. Marmor MF, Fulton AB, Holder GE, Miyake Y, Brigell M, Bach M, ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2008 update), Doc Ophthalmol (2009) 118:69–77.
10. Alexandru DO, Generarea și transmiterea informației la nivelul analizatorului vizual-evaluare electrofiziologică, model teoretic și software, Teză de doctorat, 2011, 77-80.
11. Corici CA, Alexandru DO, Corici OM, Puianu M, Iancu M, Stefanescu A, Variability of Normal Values of Electroretinogram Parameters Due to Aging in Healthy Individuals, Current Health Sciences Journal, Vol. 41, No. 1, 2015, 29-34.
12. Alexandru DO, Corici AC, Corici OM, Sas TN, Ștefănescu-Dima A, Iancu M, Temporal Aspects of Full-Field ERG in Patients with Diabetes without Diabetic Retinopathy, Fiziologia – Physiology, 2015.25.1(85) , 12-16.
13. Stefanescu-Dima AS, Corici CA, Manescu MR, Sas TN, Iancu M, Mocanu CL, Posterior vitreous detachment and macular anatomical changes - a tomographic-electroretinographic study, Rom J Morphol Embryol 2016, 57(2 Suppl):751–758.

