

Tuuli Ahonen

ERG DIABEETIKOILLA JA GLAUKOOMAPOTILAILLA

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2021

Tuuli Ahonen

ERG DIABEETIKOILLA JA GLAUKOOMAPOTILAILLA

Turun yliopisto, Silmätautien klinikka

Kevätlukukausi 2021

Ohjaaja: Silmätautiopin professori Eija Vesti

Tutkimusprojektin tarkoituksena oli selvittää, soveltuuko pieni käsikäyttöinen RETeval-ERG-laitte silmälääkärin käyttöön poliklinikkatoiminnan yhteydessä. Tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, toimiiko laite siten, miten laitetoimittaja esittää, ja soveltuvatko laitteen verkkokalvon gangliosolujen toiminnan mittaamiseen ja verkkokalvon hapenpuutteen arviointiin tarkoitettut ohjelmat glaukooman ja diabeettisen retinopatian arviointiin yliopistoklinikassa silmälääkärin vastaanoton yhteydessä.

Tutkimuksessa käytettiin RETeval-ERG-laitetta (LKC Tech. Inc., Gaithersburg, MD, USA). Tutkimukseen valittiin glaukoomaa ja diabeettista retinopatiaa sairastavia potilaita. Glaukoomapotilaita rekrytoitiin 12 ja diabeetikkoja myös 12. Glaukoomaa sairastaville potilaille tehtiin mittaus RETeval-laitteen PhNR-protokollalla, joka tutkii fotooppista negatiivista vastetta. Potilaille, joilla oli diabeteksen verkkokalvosairaus, tehtiin mittaus RETeval-laitteen diabeettisen retinopatian seulontaan suunnitellulla protokollalla.

Glaukoomapotilailla PhNR amplitudimittauksissa poikkeavia arvoja esiintyi ainoastaan keskivaikean ja pitkälle edenneen glaukooman ryhmissä, mutta suuri osa näidenkin ryhmien mittauksista oli viiterajoissa. Diabeetikoilla verkkokalvon hapenpuutetta kuvaava lukuarvo sai viirerajan ylittäviä arvoja eniten potilailla, joilla silmä, jossa tauti on edenneempi, sijoittui vaikeusasteeltaan vaikeimpaan, proliferatiivisen retinopatian ryhmään. Yksi arvo raportoitiin potilaalla, joka sijoittui kohtalaisen taustaretinopatian ryhmään. Lievän taustaretinopatian ryhmässä ei ollut viiterajat ylittäviä arvoja. Tulokset viittaavat siihen, että RETeval laitteen PhNR ohjelma ei ollut kovin herkkä havaitsemaan glaukoomaa, mutta vaikuttivat havaitsevan diabeettisen retinopatian muutoksia hieman paremmin. Tutkimuksessa ilmeni taudin vaikeusasteen ja PhNR-amplitudien välinen positiivinen korrelaatio. Retinopatian vaikeusaste vaikutti myös korreloivan laitteen tekemän mittauksen kanssa.

Tulosten luotettavuus on kuitenkin epävarma pienen otoskoon ja mahdollisten sekoittavien tekijöiden vuoksi, joita ei tässä tutkimuksessa otettu huomioon. Käytössä RETeval-laitte oli nopea ja helppokäyttöinen. Laitteen soveltuvuudesta glaukooman ja diabeettisen retinopatian seulontaan ja seurantaan silmälääkärin vastaanotolla tarvitaan vielä lisää tutkimuksia.

SISÄLLYSLUETTELO

1. JOHDANTO	2
2. KIRJALLISUUSKATSAUS.....	3
2.1. ELEKTRORETINOGRAFIA (ERG).....	3
2.2. GLAUKOOMA	4
2.2.1. <i>Glaukooman vaikeusasteen jaottelu</i>	4
2.2.2. <i>ERG ja glaukooma</i>	5
2.3. DIABEETTINEN RETINOPATIA.....	5
2.3.1. <i>Retinopatian luokittelu</i>	6
2.3.2. <i>ERG ja diabeettinen retinopatia</i>	6
2.4. RETEVAL -LAITE	7
2.4.1. <i>RETeval glaukoomassa</i>	8
2.4.2. <i>RETeval Diabeettisessa retinopatiassa</i>	9
3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS.....	11
4. AINEISTO JA MENETELMÄT	11
5. TULOKSET.....	13
5.1. GLAUKOOMA-AINEISTON TULOKSET	13
5.2. DIABETES-AINEISTON TULOKSET	14
6. PÄÄTELMÄT	17
7. LÄHTEET	18

1. JOHDANTO

Silmäsairauksien diagnostiikkaan ja seurantaan kehitetään jatkuvasti uusia menetelmiä ja laitteita. Yksi tutkimusmenetelmistä on elektroretinografia eli ERG. Se on verkkokalvon sähköistä toimintaa kuvaava tutkimus. Monet silmäsairaudet aiheuttavat muutoksia silmän verkkokalvolle, ja ERG:n avulla näitä muutoksia voidaan havaita. Siksi ERG:lla on useita käyttöindikaatioita eri silmäsairauksien diagnostiikassa ja seurannassa. Yleensä ERG-laitteet ovat olleet suuria ja tutkimuksen saatavuus rajoittunutta. Nyt markkinoille on tullut pieni käsikäyttöinen ERG-laite, joka mahdollistaa ERG:n tutkimisen myös lääkärin vastaanoton yhteydessä.

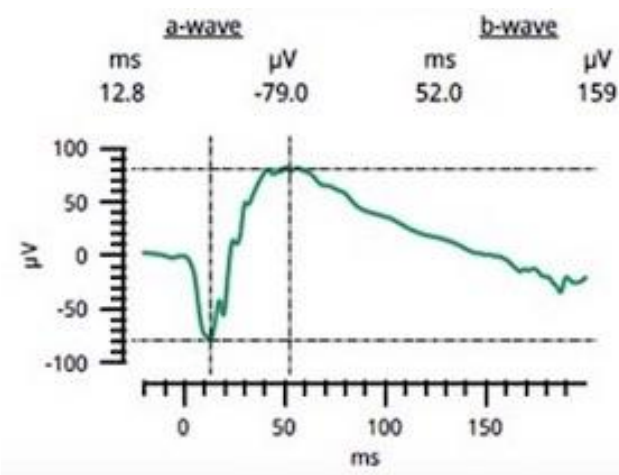
Tämän tutkimusprojektin tarkoituksena oli selvittää käsikäyttöisen ERG-laitteen soveltuvuutta silmälääkärin käyttöön poliklinikalla glaukooma- ja diabetespotilailla. Tutkimuksessa verrattiin potilailla tiedossa olevan glaukooman ja diabeettisen retinopatian vaikeusastetta käsikäyttöisen RETeval-ERG-laitteen antamiin tuloksiin. Opinnäytetyössä perehdytään ensin kirjallisuuskatsauksen muodossa elektroretinografiaan ja sen käyttöön glaukoomapotilailla ja diabeetikoilla. Lisäksi katsauksessa tutustutaan käsikäyttöiseen RETeval-ERG-laitteeseen.

2. KIRJALLISUUSKATSAUS

2.1. ELEKTRORETINOGRAFIA (ERG)

ERG on silmän verkkokalvon toimintaa mittaava tutkimus. Verkkokalvon solujen sähköistä vastetta valoärsykkeelle pystytään mittaamaan elektrodien avulla, jotka asetetaan tyypillisimmin silmän pinnalle. Vasteen perusteella piirtyy ERG-käyrä, jonka perusteella voidaan tehdä tulkintoja verkkokalvon toiminnasta.

ERG:n merkittävimmät komponentit ovat a-, b- ja c-aallot. Valoärsyksen antamisen jälkeen lyhyen latenssijan jälkeen piirtyy ensin negatiivinen a-aalto, jota seuraa positiivinen b-aalto ja sen jälkeen piirtyy positiivinen c-aalto. A-aallon on ajateltu edustavan ulomman verkkokalvon fotoreseptorien aktiviteettia, b-aallon olevan lähtöisin Müllerin soluista ja bipolaarisoluista ja c-aallon saavan alkunsa pigmenttiepiteelistä. Muita komponentteja, jotka voidaan havaita ERG-rekisteröinnissä, ovat mm. oskillatoriset potentiaalit (OP:t) ja d-aalto. ERG:n komponentteja on näkyvissä kuvassa 1.



KUVA 1 ERG-KÄYRÄ, JOSSA NÄKYVISSÄ NEGATIIVINEN A-AALTO (ENSIMMÄINEN PYSTYVIIVA) JA POSITIIVINEN B-AALTO (TOINEN PYSTYVIIVA). B-AALLON NOUSEVASSA OSASSA NÄKYVÄT VÄRÄHTELEVÄT AALLOT OVAT OSKILLATORISIA POTENTIAALEJA (OP).

Perinteisin ERG-rekisteröinnin tapa on koko kentän ERG (full-field ERG), jossa silmää stimuloidaan kirkkaalla valolähteellä koko näkökentän alueella, ja piirtyvä vaste syntyy laajalti koko verkkokalvon alueella. Kun sairaus affisioi vain pientä osaa verkkokalvosta, koko kentän ERG ei välttämättä ole riittävän tarkka havaitsemaan muutoksia. Silloin rekisteröidään multifokaalinen ERG, jonka avulla pystytään arvioimaan pienemmän verkkokalvon alueen aktiivisuutta.

ERG:hen vaikuttavia tekijöitä ovat mm. valoadaptaatio, valon intensiteetti sekä valostimuluksen väri ja taajuus. Valolle adaptoituneissa eli fotooppisissa olosuhteissa ERG kuvastaa tappisolujen toimintaa. Pimeäadaptoituneissa eli skotooppisissa olosuhteissa sen sijaan esille tulee sauvasolujen toiminta. Valostimuluksen väriin vaikuttamalla pystytään myös vaikuttamaan tappi- ja sauvasolujen aktivoitumiseen. Tyypillisimmin käytetään valkoista tai punaista ja sinistä valoa.

Valon intensiteetin kasvaessa aaltojen amplitudit kasvavat ja aallot ilmenevät nopeammin. Valostimuluksen taajuuden vaikutusta ERG:hen hyödynnetään flicker-ERG:ssä, jossa ERG rekisteröidään tietyllä taajuudella toistuvan valostimulaation aikana. (Perlman, 2001.)

2.2. GLAUKOOMA

Glaukooma on etenevä näköhermon sairaus, joka aiheuttaa vaurioita verkkokalvon hermosäikekerrokseen ja näköhermon päähän. Nämä vauriot aiheuttavat sairaudelle tyypilliset näkökenttäpuutokset nasaaliseen näkökenttään ja keskeiseen näkökenttään 30 asteen säteellä. Sairauden syy on silmäperäinen. Keskeisimpiä riskitekijöitä ovat kohonnut silmänpaine, ikä, eksfoliaatio eli mykiön hilsetys, diabetes, näköhermonpään vuoto, sukurasite ja likitaitoisuus (Glaukooma: Käypä hoito -suositus, 2014).

Glaukoomat jaotellaan kammiokulman avoimuuden perusteella ahdaskulmaglaukoomaan ja avokulmaglaukoomaan. Näissä ryhmissä tauti jaotellaan edelleen primaariseen glaukoomaan, joka ei aiheudu ulkoisesta syystä, ja sekundaariseen glaukoomaan, joka on ulkoisen tekijän, kuten vamman, muun silmänsairauden, lääkehoidon tai muun syyn, aiheuttama. Glaukooman luokittelu ja diagnostiikka perustuvat silmänpaineen mittaamiseen, kammiokulman tutkimiseen gonioskopiolla, näkökenttätutkimuksiin, sekä näköhermon pään ja verkkokalvon hermosäikekerroksen kuvantamistutkimuksiin.

Glaukooman hoidossa pyritään estämään uusien vaurioiden syntyä ja ehkäisemään näin glaukooman aiheuttamaa näkövammaisuutta. Jo syntyneitä vaurioita ei pystytä korjaamaan. Silmänpaineen laskeminen on toistaiseksi ainoa hoitomuoto, josta on todettu olevan hyötyä. Silmänpainetta laskevia hoitokeinoja ovat mm. lääkehoito silmätipoin, laserhoito ja leikkaushoito.

2.2.1. *GLAUKOOMAN VAIKEUSASTEEN JAOTTELU*

Glaukooman vaikeusasteen jaotteluun käytetään usein näkökenttävaurion astetta. Glaukoomassa näkökenttäpuutokset tulevat tyypillisesti keskeiselle alueelle, jonka säde on 30°. Paras ja toistettavin näkökenttätutkimuksen menetelmä on automaattiperimetria. Tutkimuksessa tutkitaan keskeisen 20°–30° säteellä valonerottamiskykyä 54 tai 59 testipisteessä. Tuloksena saatua herkkyyttä verrataan kussakin pisteessä saman ikäisiltä terveiltä verrokeilta saatuihin herkkyyksiin, ja eroista lasketaan keskiarvo, Mean Defect (MD). Terveellä MD on 0–2 dB. Varhaisvaiheen (Early) glaukoomassa MD on 2,1–6,0 dB, keskivaikeassa (Moderate) 6,1–12,0 dB ja pitkälle edenneessä (Severe) 12,0 dB tai enemmän (Susanna Jr. & Vessani, 2009).

Aiemman kokemuksen mukaan koko kentän ERG ei ole ollut hyödyllinen glaukooman diagnostiikassa, sillä sen vasteet tulevat pääasiassa distaalisen verkkokalvon fotoreseptoreista ja bipolaarisoluista, eivätkä verkkokalvon gangliosoluista, jotka ensisijaisesti vaurioituvat glaukoomassa. On kuitenkin osoitettu, että koko kentän ERG:sta voidaan mitata tiettyjä komponentteja, jotka ovat riippuvaisia verkkokalvon gangliosoluista ja näin myös hyödyllisiä gangliosoluja vaurioittavien sairauksien diagnostiikassa. Yksi näistä on fotooppinen negatiivinen vaste, (Photopic Negative Response, PhNR). Sen on osoitettu olevan tehokas ja objektiivinen testi määrittämään verkkokalvon gangliosolujen toimintaa näköhermon sairauksissa, kuten glaukoomassa. (Wilsey & Fortune, 2016.)

Kuvio-ERG (PERG) on vakiintunein ERG-tekniikka glaukoomadiagnostiikassa ja on todistetusti tehokas diagnostinen väline. PERG:ssa silmää stimuloidaan välkkyvällä kuviolla, tyypillisesti shakkiruudukolla. Testissä fotoreseptoreiden ja bipolaarisolujen vasteet kumoavat toisensa, jolloin testin vastetta hallitsee gangliosoluista tuleva vaste. PERG-tutkimus on herkkä ympäristön virhelähteille. Tutkimuksessa silmän taittovirheen tulee olla korjattu, silmässä ei saa olla vahvaa kaihia ja potilaan fiksaation tulee olla hyvä. (Wilsey & Fortune, 2016.)

PhNR on valoadaptoituneissa eli fotooppisissa olosuhteissa tehdyssä ERG:ssa nähtävä b-aaltoa seuraava hidas negatiivinen aalto. Vaste saa alkunsa verkkokalvolta gangliosolujen aktiviteetin seurauksena. Näin ollen verkkokalvon gangliosolujen toimintaan vaikuttavat sairaudet voidaan havaita PhNR:n avulla. Tutkimuksessa, jossa verrattiin toisiinsa PERG:a ja PhNR:a, todettiin molempien testien suoriutuvan yhtä hyvin glaukooman havaitsemisessa (Preiser et al., 2013).

Viswanathan et al. (2001) raportoivat ensimmäisenä, että ERG:ssa PhNR amplitudi on pienentynyt potilailla, joilla on primaarinen avokulmaglaukooma. He totesivat, että PhNR amplitudit ovat pienentyneet jo, kun näkökenttäpuutokset ovat lieviä, ja pienentyvät entisestään näkökenttäpuutosten edetessä. Tämä voisi luoda mahdollisuuden glaukooman aikaisen havaitsemisen lisäksi taudin seurantaan PhNR:n avulla.

2.3. DIABEETTINEN RETINOPATIA

Diabeettinen verkkokalvosairaus eli retinopatia on yksi yleisimmistä diabeteksen liitännäissairauksista. Hoitamattomana se voi johtaa näköä uhkaavaan verkkokalvon uudissuonitukseen ja makulaturvotukseen. Hyperglykemia aiheuttaa verisuonten endoteelin toimintahäiriön ja siten suonten tihkumista ja tukkeutumista. Verkkokalvolla ilmenee myös iskemiaa, joka johtaa uudissuonikasvuun. Hyvä verengluukoositasapaino hidastaa retinopatian muutosten ilmaantumista. Silmään kohdistuvia hoitokeinoja ovat silmän pohjan laserhoito,

lasiaisverkkokalvokirurgia ja injektiohoito, jossa lasiaiseen ruiskutetaan verisuonikasvutekijän vasta-ainetta ja kortikosteroidia.

2.3.1. RETINOPATIAN LUOKITTELU

Diabeettinen retinopatia luokitellaan löydösten perusteella viiteen eri vaikeusastetta kuvaavaan luokkaan:

1. Ei näkyvää retinopatiaa
2. Lievä taustaretinopatia
3. Kohtalainen taustaretinopatia
4. Vaikea taustaretinopatia (Preproliferatiivinen retinopatia)
5. Proliferatiivinen retinopatia

Taustaretinopatiassa löydöksinä voi olla mikroaneurysmia, verkkokalvon sisäisiä verenvuotoja, lipidikertymiä ja turvotusta, intraretinaalisia mikrovaskulaarisia muutoksia (IRMA), mikroinfarkteja ja venopatiaa. Proliferatiivinen retinopatia ilmenee uudissuonina tai niiden aiheuttamina lasiais- tai preretinaalisina vuotoina, fibrovaskulaarisina muutoksina tai verkkokalvon vetoirtaumana. (Diabeettinen Retinopatia: Käypä hoito -suositus, 2014.)

Muutoksia, jotka esiintyvät tarkan näkemisen alueella ja jotka uhkaavat näköä, kutsutaan makulopatiaksi. Makulopatiaa voi ilmetä kaikissa retinopatian vaiheissa. Useimmiten näön heikkeneminen makulopatiassa johtuu turvotuksesta. Makulopatian jako eri vaikeusasteisiin perustuu turvotuksen etäisyyteen tarkannäkemisen alueen keskipisteestä:

1. Ei makulaturvotusta
2. Lievä makulaturvotus
 - a. Verkkokalvo turvonnut tai lipidikertymiä temporaalisten suoniarkadien välisellä alueella, ei kuitenkaan lähellä makulan keskiosaa eli foveaa
3. Kohtalainen makulaturvotus
 - a. Verkkokalvon turvotusta tai lipidikertymiä, jotka lähenevät foveaa mutta eivät ulotu siihen
4. Vaikea makulaturvotus
 - a. Verkkokalvon turvotus tai lipidikertymät foveassa

2.3.2. ERG JA DIABEETTINEN RETINOPATIA

Diabeettisen retinopatian yhteydessä on usein raportoitu ERG:ssä aikaviiveitä ja amplitudien alenemista. Tyypillisimmin raportoituja muutoksia ERG:ssa ovat b-aallon amplitudin pieneneminen ja oskillatoristen potentiaalien (OP) väheneminen tai puuttuminen. OP:t ovat 4–6 värähtelevää

aaltoa, jotka ilmenevät ERG:ssa b-aallon nousevassa osassa tai sen huipulla. On raportoitu, että diabeettisen retinopatian alkuvaiheessa aikaviiveet ilmenevät herkemmin kuin amplitudin laskut. Retinopatian edetessä muutokset ERG-tutkimuksessa lisääntyvät. (Kim et al., 1997.)

ERG:n ajallisia ominaisuuksia kuvaamaan käytetään usein ”implicit aika” -käsitettä. Sillä tarkoitetaan aikaa valon välähdyksestä b-aallon huippuun. Joskus puhutaan myös a-aallon implicit ajasta, jolla viitataan aikaan valon välähdyksestä a-aallon huippuun. Implicit ajan pidentyminen ja amplitudin lasku multifokaali-ERG:ssa viittaa fotoreseptoreiden ja sisäisen retinan solujen, kuten bipolaarisolujen ja Mullerin solujen vaurioon. Viivästynyt implicit aika voi myös olla ennustava tekijä mikrovaskulaaristen vaurioiden kehittymiselle diabeettisessa retinopatiassa. Viive korreloi myös retinopatian vaikeusasteen kanssa. (Jonsson et al., 2016.)

ERG-muutoksia on havaittu myös 2-tyyppin diabeteksessa. Tuoreessa tyyppin 2 diabeteksessa, jossa havaittavaa retinopatiaa ei vielä ollut, pimeäadaptoidussa ERG-tutkimuksissa todettiin a-aallon implicit ajan viivästymistä, sekä 30 Hz flicker implicit ajan viivästymistä. (Tyrberg et al., 2011.)

Diabetes aiheuttaa häiriöitä myös autonomisen hermoston toimintaan. Silmässä se tarkoittaa heikentynyttä mustuaisen reaktiota kirkkaalle valolle. Tätä voidaan arvioida tutkimalla mustuaisen pinta-ala hämärässä ja kirkkaassa valossa (Fukuo et al., 2016). Mustuaisen supistumisnopeuden ja voimakkuuden on todettu korreloivan diabeettisen retinopatian vaikeusasteen kanssa (Maa et al., 2016). Retinopatian astetta voidaankin arvioida yhdistämällä ERG-rekisteröinti ja mustuaisreaktion tutkiminen.

2.4. RETEVAL -LAITE

RETeval -laite (LKC Tech. Inc., Gaithersburg, MD, USA) on kannettava käsi­käyttöinen ERG-tutkimuslaite. Elektrodina laitteessa käytetään ihoelektrodi, joka kiinnitetään tutkittavan silmän alaluomen iholle. RETeval-laite ja ihoelektrodit kuvattu kuvassa 2. ERG-tutkimuksia pystytään laitteella suorittamaan myös ilman mustuaisen laajentamista, sillä laite säätää automaattisesti luminanssia ja kompensoi muutoksia mustuaisen koossa. Laitteessa on useita eri ohjelmia erilaisten ERG-tutkimusten suorittamiseen. (Değirmenci et al., 2018.) Laitteisto sisältää kaikki kansainvälisesti hyväksytyt protokollat ERG:n mittaamiseen (ISCEV standardit). Laite sisältää protokollat diabeettisen retinopatian arviointiin sekä glaukoomassa vaurioituvien gangliosolujen toiminnan arviointiin.



KUVA 2 RETEVAL-LAITE JA IHOELEKTRODIT
([HTTPS://LKC.COM/PRODUCTS/RETEVAL-2/](https://lkc.com/products/reteval-2/)
(20.4.2021))

2.4.1. RETEVAL GLAUKOOMASSA

Glaukooman diagnostiikassa ja seurannassa käytetään PhNR-protokollaa (Kuva 3). Siinä annetaan stimulusena punaisia valonvälähdyksiä sinistä taustaa vasten. Mittaustuloksesta voidaan arvioida gangliosolujen toimintaa.

Kannettava RETEVAL-laite tuo useita etuja glaukoomadiagnostiikkaan. Näkökenttätutkimusten suorittaminen automaattiperimetrialla vaatii huomattavasti kooperaatiokykyä potilaalta, ja testaus saattaa olla hankalaa etenkin lapsilla, mutta myös iäkkäiden potilaiden kohdalla, joilla glaukooma on yleisempää kuin nuoremassa populaatiossa. Tavanomainen ERG-tutkimus taas vaatii laboratorio-olosuhteet, ja on jossain määrin invasiivinen, sillä siinä käytetään tyypillisesti sarveiskalvolle tai sidekalvolle asetettavia elektrodeja. Käsikäyttöinen RETEVAL-laite sen sijaan on helppokäyttöinen laite, jossa käytetään noninvasiivisia ihoelektrodeja, eikä tutkimus vaadi paljon kooperaatiota potilaalta.

Toisaalta RETEVAL-laite käyttää PhNR mittaukseen koko kentän stimulaatiota, minkä on osoitettu olevan huonompi selektiiviseen makulaariseen stimulaatioon verrattuna (Kita et al., 2020). Ihoelektrodeja käytettäessä mitatut amplitudit ovat myöskin 10–100 kertaa pienempiä kuin sarveiskalvolle asetettavia elektrodeja käytettäessä.

Kita et al., (2020) tutkivat RETEVAL-laitteen tarkkuutta erottaa glaukoomaa sairastava terveestä verrokista, ja korrelaatiota glaukooman vaikeusasteeseen. He totesivat, että ainakin keskivaikeassa ja vaikeassa taudissa RETEVAL-laite oli hyödyllinen glaukooman havaitsemisessa. Wu et al. (2016) tutkivat PhNR-mittauksen toistettavuutta eri olosuhteissa ja useiden mittauskertojen välillä RETEVAL-laitteella. He tulivat siihen tulokseen, että PhNR:aa voi luotettavasti mitata kliiniseen ja tutkimustarkoitukseen tällä käsikäyttöisellä laitteella, ja mittaukset olivat johdonmukaisia käyntien välillä ja tutkijan vaihtuessa.

Device Information

RETEval™

Serial number: R000837

Test protocol: PhNR 3.4 Hz Td Long

Manufacturer: LKC Technologies, Inc.

Firmware version: 2.9.5 Reference data: 2018.21 9a54517

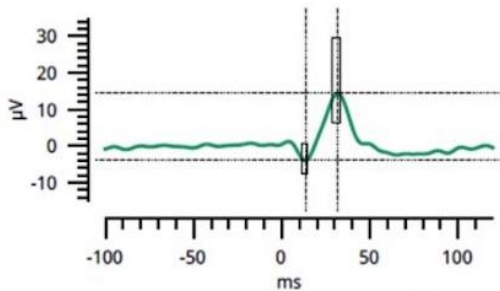
Electrodes: Sensor Strips



Test #1: Flash: (R,G,B) (38, 0.0, 0.0) Td-s at 3.4 Hz Background: (R,G,B) (0.0, 0.0, 380) Td

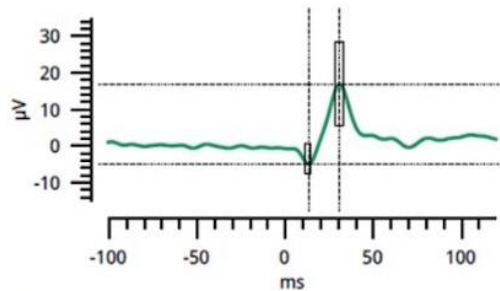
Right Eye (Pupil 2.5 mm)

a-wave		b-wave	
ms	μV	ms	μV
11.0 ↔ 14.4	0.69 ↔ -7.5	28.2 ↔ 33.2	10.3 ↔ 33.4
13.3 (82%)	-3.9 (49%)	31.6 (83%)	18.3 (46%)



Left Eye (Pupil 2.9 mm)

a-wave		b-wave	
ms	μV	ms	μV
11.0 ↔ 14.4	0.69 ↔ -7.5	28.2 ↔ 33.2	10.3 ↔ 33.4
13.2 (78%)	-4.9 (73%)	30.7 (56%)	21.7 (67%)



Photopic Negative Response

PhNR at 72 ms			PhNR at minimum			PhNR at 72 ms			PhNR at minimum		
μV	P-ratio ¹	ms	μV	W-ratio ¹		μV	P-ratio ¹	ms	μV	W-ratio ¹	
2.1 ↔ -11.0	-0.15 ↔ 0.80	56 ↔ 100	0.20 ↔ -12.1	0.85 ↔ 1.40		2.1 ↔ -11.0	-0.15 ↔ 0.80	56 ↔ 100	0.20 ↔ -12.1	0.85 ↔ 1.40	
-2.1 (34%)	0.15 (35%)	65 (28%)	-2.4 (23%)	0.92 (13%)		-0.13 (11%)	0.01 (12%)	70 (36%)	-0.37 (4%)	0.79 (2%)	

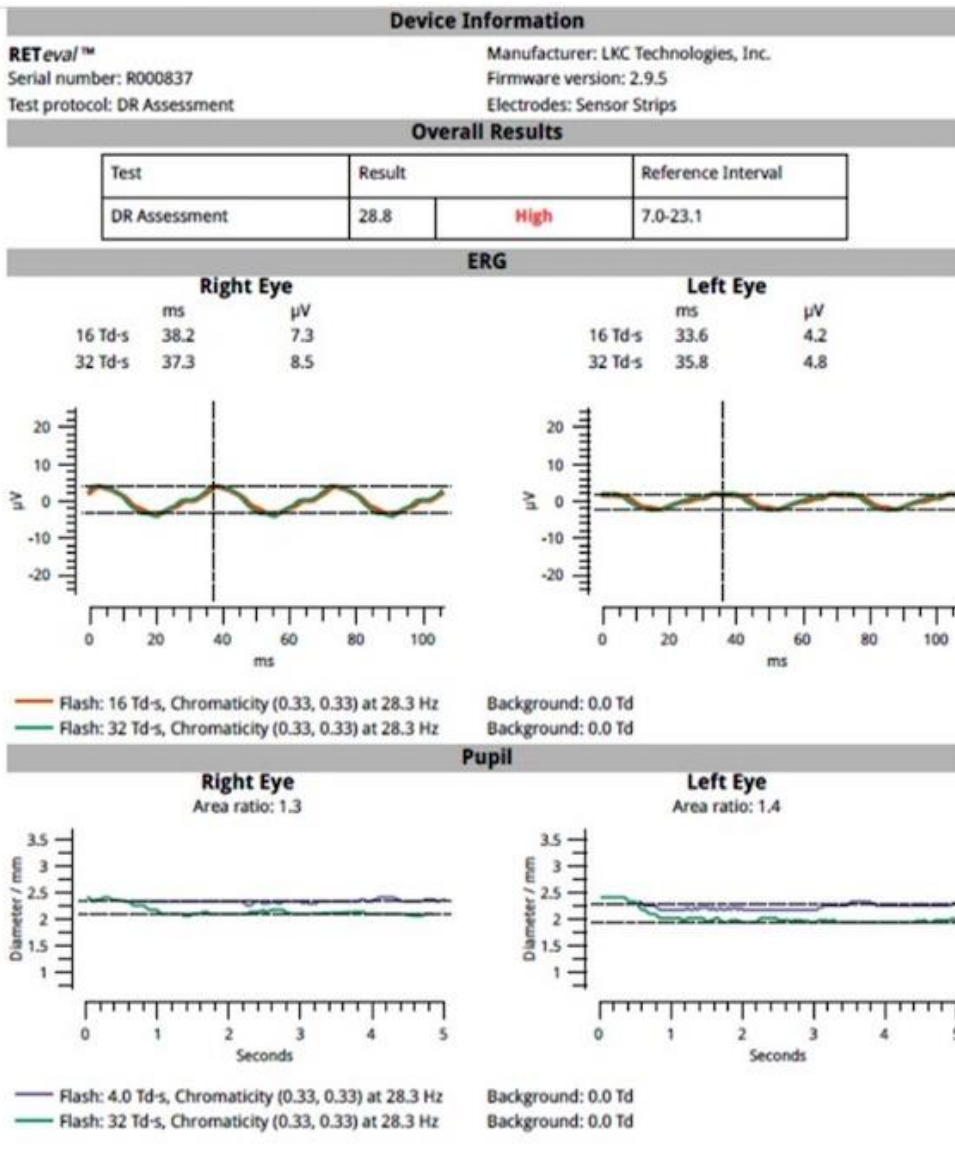
¹P-ratio = $-p_{72}/b$ as described in Preiser (2013)
W-ratio = $(b - p_{min}) / (b - a)$ which is the reciprocal of "PTR" as described in Mortlock (2010)
where a, b, p_{72} , and p_{min} are the voltages relative to baseline defined as
a: a-wave peak, b: b-wave peak, p_{72} : voltage at 72 ms, and p_{min} : the minimum of the PhNR wave.

KUVA 3 RETEVAL-LAITTEEN PHNR-OHJELMA. ERG-REKISTERÖINTI GLAUKOOMAPOTILAALTA, JOLLA OIKEASSA SILMÄSSÄ NÄKÖKENTTÄ ON VIELÄ NORMAALI, MUTTA VASEMMASSA SILMÄSSÄ SELKEÄT GLAUKOOMAN AIHEUTTAMAT NÄKÖKENTTÄPUUTOKSET.

2.4.2. RETEVAL DIABEETTISESSA RETINOPATIASSA

Diabeettisen retinopatian seulontaan kehitetty protokolla RETeval-laitteessa yhdistää implicit ajan, amplitudin ja mustuaisen reaktion (Değirmenci et al., 2018). Silmää stimuloidaan väläyttämällä kirkasta valoa kahdella eri voimakkuudella. Ihoelektrodien avulla mitataan ERG ja samanaikaisesti tutkimuslaitteessa oleva pieni kamera mittaa mustuaisen kokoa ja reagointia välkkeelle. Näistä kahdesta mittauksesta ohjelma muodostaa lukuarvon, joka kertoo verkkokalvon toiminnasta ja mahdollisesta hapenpuutteesta (Kuva 4).

Maa et al., (2016) totesivat tutkimuksessaan, että näköä uhkaavan diabeettisen retinopatian seulonnassa voidaan saavuttaa 83 % herkkyys, 78 % tarkkuus sekä negatiiviselle tulokselle 99 % ennustearvo. Değirmenci et al., (2018) tutkivat RETeval-laitteen sopivuutta diabeettisen retinopatian seulontaan, ja tutkimuksen tulokset viittaavat siihen että RETeval olisi hyödyllinen laajamittaisessa seulonnassa.



KUVA 4 RETEVAL-LAITTEEN
 DIABEETTISEN RETINOPATIAN
 ARVIOINTIIN TARKOITETTU OHJELMA.
 ERG-REKISTERÖINTI 1 TYYPIIN
 DIABEETIKOLTA, JOLLA SILMÄNPOHJA
 LASERHOIDETTU PROLIFERATIIVISEN
 RETINOPATIAN VUOKSI.
 MITTAUSHETKELLÄ TAUDIN TILANNE
 RAUHALLINEN KUMMASSAKIN
 SILMÄSSÄ.

3. TUTKIMUKSEN TARKOITUS

Tutkimuksen tarkoituksena oli selvittää, soveltuuko pieni käsikäyttöinen RETeval-ERG-laitte silmälääkärin käyttöön poliklinikkatoiminnan yhteydessä. Tutkimukseen valittiin glaukoomaa ja diabeettista retinopatiaa sairastavia potilaita. Tutkimuksessa pyrittiin selvittämään, toimiiko laite siten, miten laitetoimittaja esittää, ja soveltuvatko laitteen verkkokalvon gangliosolujen toiminnan mittaamiseen ja verkkokalvon hapenpuutteen arviointiin tarkoitettut ohjelmat glaukooman ja diabeettisen retinopatian arviointiin yliopistoklinikassa silmälääkärin vastaanoton yhteydessä.

4. AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimuksessa käytettiin RETeval-ERG-laitetta (LKC Tech. Inc., Gaithersburg, MD, USA). Laitetta käytti työn ohjaaja, silmätautien erikoislääkäri, prof. Eija Vesti. Tutkimuspaikkana oli TYKS silmätautien klinikka. Tutkimukselle saatiin Varsinais- Suomen sairaanhoitopiirin tutkimuslupa (T126/2020). Mittaukset suoritettiin poliklinikkakäyntien yhteydessä. Vastaanotolla kerrottiin potilaalle mahdollisuudesta silmän sähköisen toiminnan mittaamiseen käsikäyttöisellä RETeval-laitteella, ja käytiin läpi mittauksen kulku. Keskustelun jälkeen tutkimuksesta kiinnostuneille tehtiin mittaus.

Glaukoomaa sairastaville potilaille tehtiin mittaus, jossa tutkittiin fotooppista negatiivista vastetta. Testi tehtiin RETeval-laitteen PhNR-protokollalla, jossa sinipunavalo ärsyttää glaukoomassa ensin vaurioituvia gangliosoluja. Glaukoomapotilaita testattiin 12. Potilaiden keski-ikä oli 66 vuotta (vaihteluväli 48–82 vuotta). Potilaiden silmistä 3 (12,5 %) oli terveitä silmiä, 12 (50 %) diagnoosi oli primaarinen avokulmaglaukooma, 4 (16,7 %) normotensiivinen glaukooma, 3 (12,5 %) eksfoliaatioglaukooma, 1 (4,2 %) kortisonin aiheuttama sekundaariglaukooma ja 1 (4,2 %) korkea silmänpaine ja eksfoliaatio.

Mittaukset tehtiin kaikilta potilailta kummastakin silmästä ja molemmat mittaukset otettiin mukaan tutkimukseen. Tietyissä tilanteissa laite teki silmästä automaattisesti toisen mittauksen, jolloin tutkimuksessa käytettiin näiden mittausten keskiarvoa.

Tutkimuksessa verrattiin näkökenttätutkimuksen perusteella määritetyn glaukooman vaikeusastetta laitteen mittaamiin PhNR arvoihin. Potilaista oli tiedossa kummastakin silmästä tehdyt näkökenttätutkimukset, joiden perusteella tapaukset jaettiin glaukooman vaikeusasteen mukaan neljään ryhmään: ei glaukoomavauriota, varhaisvaiheen glaukooma (Early), keskivaikea glaukooma (Moderate) ja pitkälle edennyt glaukooma (Severe). Tapauksista 6 (25 %) sijoittui Ei glaukoomavauriota -ryhmään, 8 (33 %) Early-ryhmään, 7 (29,2 %) Moderate-ryhmään ja 3 (12,5 %) Severe-ryhmään.

Potilaille, joilla oli diabeteksen verkkokalvosairaus, tehtiin mittaus RETeval-laitteen diabeettisen retinopatian seulontaan suunnitellulla protokollalla. Siinä kahdella eri voimakkuudella välkkyvä valo aiheuttaa mustuaisen supistumisen ja toiminnan verkkokalvolla, ja näistä laite muodostaa verkkokalvon hapenpuutetta kuvaavan lukuarvon. Diabeetikkoja tutkittiin 12. Potilaiden keski-ikä oli 54 vuotta (vaihteluväli 33–82). Tyyppin 1 diabeetikkoja oli 8 (66,7 %) ja Tyyppin 2 diabeetikkoja 4 (33,3 %). Silmänpohjan laserhoitoa oli aineistossa annettu 12 silmään (50 %), ja makulalaser 3 silmään (12,5 %).

Mittaukset tehtiin myös diabeetikoilta kummastakin silmästä, paitsi yhdellä potilaalla, jolla mittaus onnistui vain oikeasta silmästä. Molempien silmien mittauksista laite muodosti potilaskohtaisen verkkokalvon hapenpuutetta kuvaavan tuloksen.

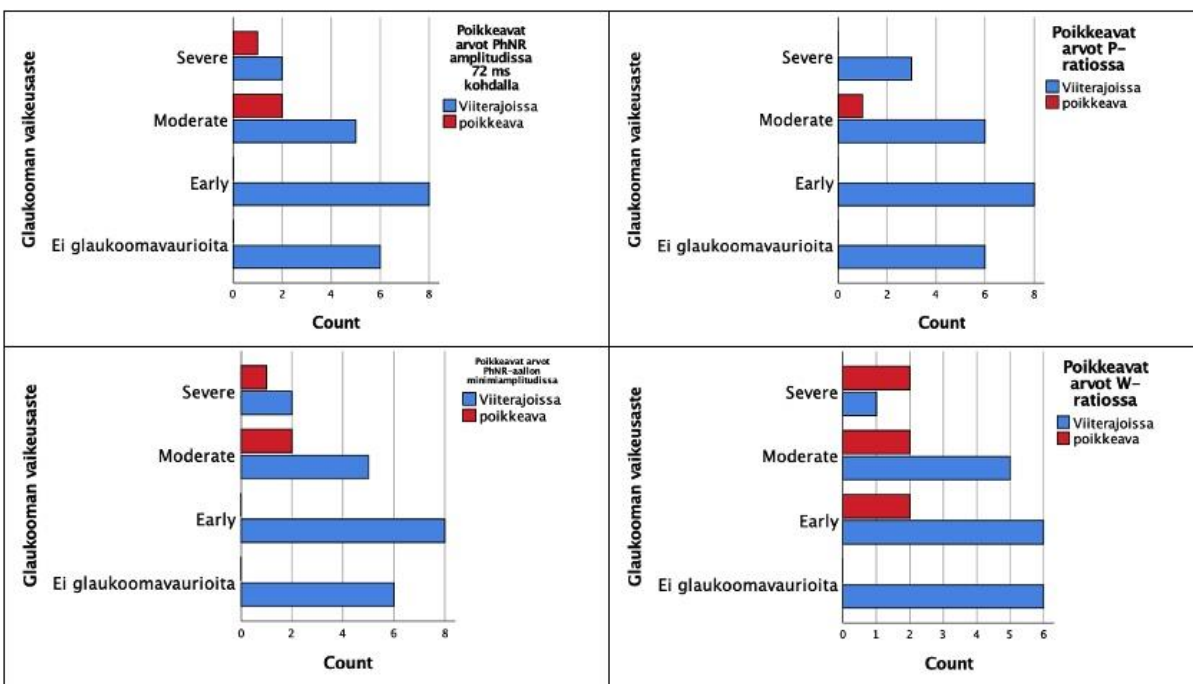
Diabeetikoilta oli tiedossa aiemmin tutkittuja taudin vaikeusastetta kuvaavia tekijöitä. Kummastakin silmästä oli tiedossa retinopatian vaikeusaste, makulopatian vaikeusaste taudin alkuvaiheessa sekä makulaturvotuksen määrä tutkimushetkellä. Retinopatian vaikeusaste luokiteltiin kolmeen ryhmään: lievä taustaretinopatia (4 tapausta, 16,7%), kohtalainen taustaretinopatia (8 tapausta, 33,3 %), aiempi tai tämänhetkinen proliferatiivinen retinopatia (10 tapausta, 41,7 %). Yhdeltä potilaalta puuttui tieto molempien silmien retinopatian vaikeusasteesta. Makulopatian vaikeusaste alkuvaiheessa luokiteltiin neljään ryhmään: ei makulopatiaa (12 tapausta, 50 %), lievä (3 tapausta, 12,5 %), kohtalainen (5 tapausta 20,8 %), vaikea (4 tapausta, 16,7 %). Makulaturvotus tutkimushetkellä luokiteltiin myös 4 luokkaan: ei turvotusta (11 tapausta 45,8 %), lievää turvotusta (7 tapausta 29,2 %), kohtalainen turvotus (5 tapausta 20,8 %) ja makulareikä (suljettu vitrektomiolla) (1 tapaus, 4,2 %).

5. TULOKSET

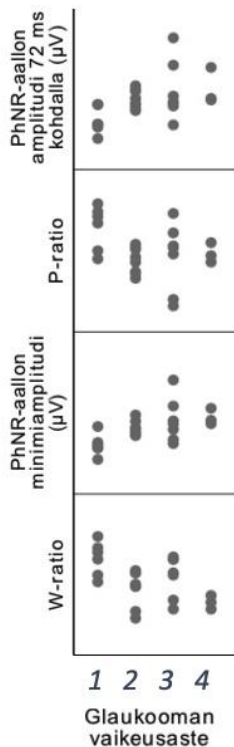
5.1. GLAUKOOMA-AINEISTON TULOKSET

Glaukoomapotilailla käytetyssä PhNR-ohjelmassa RETeval-laite mittasi potilaiden ERG:sta yhdeksän eri muuttujaa: A-aallon implicit ajan, A-aallon amplitudin, B-aallon implicit ajan, B-aallon amplitudin, PhNR-aallon amplitudin 72 ms kohdalla, P-ration, PhNR-aallon minimiamplitudin, W-ration ja ajan, jossa PhNR-aalto oli minimissään. P-ratio määriteltiin kaavasta $-p_{72} / b$ ja W-ratio määriteltiin kaavasta $(b - p_{\min}) / (b - a)$, joissa a: A-aallon huippu, b: B-aallon huippu, p_{72} : amplitudi 72 ms kohdalla ja p_{\min} : PhNR-aallon minimi. P-ratio on tarkemmin kuvattu Preiser et al., (2013) tutkimuksessa, ja W-ratio Mortlock et al., (2010) tutkimuksessa. Erityisesti tutkimuksessamme meitä kiinnosti fotooppinen negatiivinen responsi, eli PhNR-amplitudit, sekä P-ratio ja W-ratio.

Laitteen ohjelmassa oli määritelty viitearvot kaikille muuttujille, ja laitteen antamassa tuloksessa värikoodattu viitearvoista poikkeavat tulokset punaisella värillä sekä viitearvojen reunoja lähestyvät tulokset keltaisella värillä. Aika, jossa PhNR-aalto on minimissään, oli viiterajoissa kaikissa tapauksissa. PhNR amplitudi 72 ms kohdalla sai viitearvojen ulkopuolelle jääviä arvoja kolme: 2 tapausta Moderate-ryhmässä, eli 28,6 % ryhmästä ja 1 tapaus Severe ryhmässä, eli 33,3 % ryhmästä. PhNR-minimiamplitudi sai identtisesti 3 viiterajoista poikkeavaa arvoa: 2 tapausta Moderate-ryhmässä (28,6 % ryhmästä) ja 1 tapaus Severe ryhmässä (33,3 % ryhmästä). P-ratio jäi viitearvojen ulkopuolelle vain yhdessä tapauksessa. W-ratio sai poikkeavia arvoja 6: Early ryhmässä 2 (25 % ryhmästä), Moderate-ryhmässä 2 (28,6 % ryhmästä) ja Severe ryhmässä 2 (66,7 % ryhmästä). Poikkeavat arvot glaukooman vaikeusasteen suhteen kuvattu kuvassa 5.



KUVA 5 PUNAISILLA POIKKEAVAT ARVOT PHNR AMPLITUDISSA 72 MS KOHDALLA, P-RATIOSSA, PHNR MINIMIAMPLITUDISSA JA W-RATIOSSA GLAUKOOMAN VAIKEUSASTEEN SUHTEEN. TULOKSET OVAT 24 GLAUKOOMASILMÄN AINEISTOSTA.



Silmämääräisesti arvioituna aineisto näyttäisi viittaavan siihen, että PhNR-aallon amplitudi pienenee glaukooman edetessä, kuten kirjallisuudessa on aiemmin kuvattu (Kuva 6). Glaukooman vaikeusasteen ja PhNR-amplitudien välisen korrelaation, sekä vaikeusasteen ja P- ja W-ratioiden välisten korrelaatioiden selvittämiseksi suoritettiin Spearman's rank korrelaatio -testit. Aineistossa esille tuli tilastollisesti merkittävä ($p < 0,05$) korrelaatio glaukooman vaikeusasteen ja 72 ms kohdalla mitatun PhNR-aallon amplitudin välillä ($r_s(24) = 0,560$, $p = 0,004$), sekä vaikeusasteen ja PhNR-aallon minimiamplitudin välillä ($r_s(24) = 0,646$, $p = 0,001$). Myös vaikeusasteen ja W-ration välillä havaittiin tilastollisesti merkitsevä korrelaatio ($r_s(24) = -0,424$, $p = 0,039$). Glaukooman vaikeusasteen ja P-ration välillä sen sijaan ei tullut esille tilastollisesti merkitsevää korrelaatiota ($r_s(24) = -0,257$, $p = 0,226$).

KUVA 6 PHNR AMPLITUDI 72 MS KOHDALLA, P-RATIO, PHNR MINIMIAMPLITUDI JA W-RATIO GLAUKOOMAN VAIKEUSASTEEN SUHTEEN. 1=EI GLAUKOOMAVAUURIOITA, 2=EARLY, 3=MODERATE JA 4=SEVERE. TULOKSET OVAT 24 GLAUKOOMASILMÄN AINEISTOSTA.

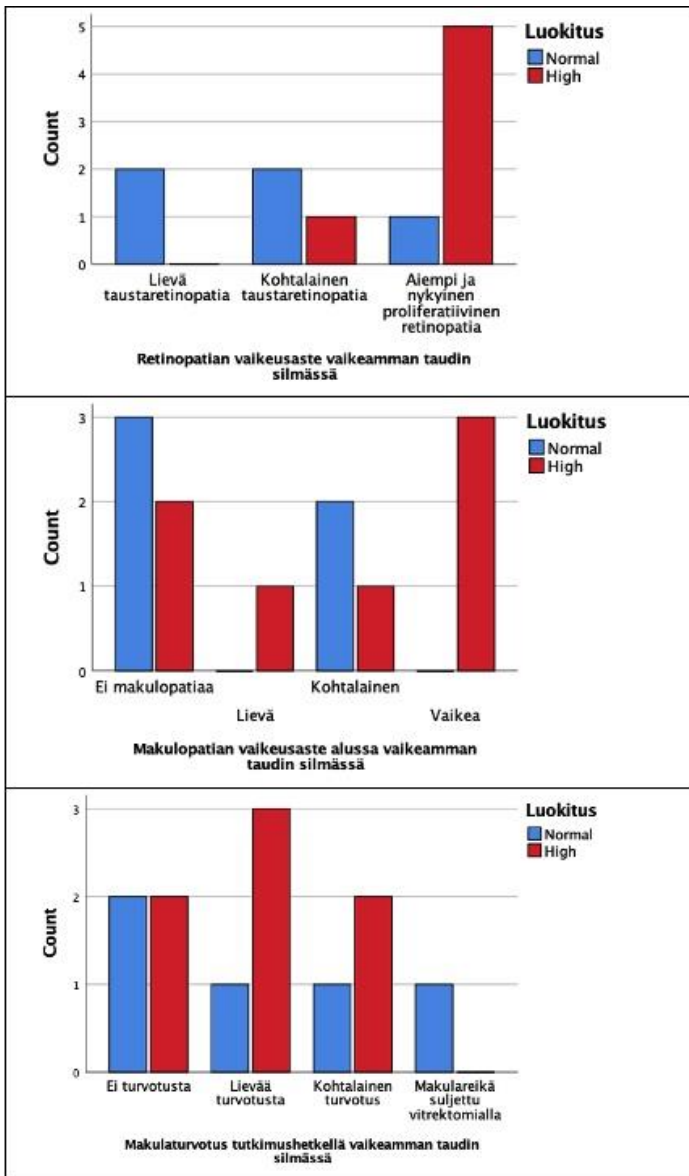
5.2. DIABETES-AINEISTON TULOKSET

Diabeetikoilla käytetyssä retinopatian seulontaan tarkoitettussa protokollassa RETeval-laite mittasi kummastakin silmästä viittä eri muuttujaa: B-aallon implicit aikaa ja amplitudia kahdella eri valovoimakkuudella (16 Td's Flash ja 32 Td's Flash), sekä pupillin area ratiota, joka kuvaa pupillin pinta-alan muutosta silmää stimuloitaessa kahdella eri valovoimakkuudella (4,0 Td's Flash ja 32,0 Td's Flash). Näiden perusteella laite määritteli lukuarvon, jonka normaali viiteväli oli 7,0 – 23,1.

Käsiteltäessä laitteen verkkokalvon hapenpuutetta kuvaavaa lukuarvoa (Tulos), jonka laite antaa kummallekin silmälle yhteisesti, päädyttiin valikoimaan luokittelusta se silmä, jossa taudin aste oli vakavampi. Normaalin tuloksen sai potilaista 5 (41,7 %) ja viiterajan ylittävän tuloksen 7 potilasta (58,3 %). Viiterajan ylittävistä arvoista 5 raportoitiin potilailla, joilla ainakin toinen silmistä (silmiä, jossa tauti on edenneempi) sijoittui vaikeusasteeltaan proliferatiivisen retinopatian ryhmään. 1 arvo raportoitiin potilaalla, jolla ainakin toinen silmistä sijoittui kohtalaisen taustaretinopatian ryhmään. Lievän taustaretinopatian ryhmässä ei ollut viiterajat ylittäviä arvoja. Viiterajan ylittävät arvot luokiteltuna retinopatian vaikeusasteen, lähtökohtaisen makulopatian ja tämänhetkisen makulaturvotuksen mukaan on kuvattu kuvassa 7.

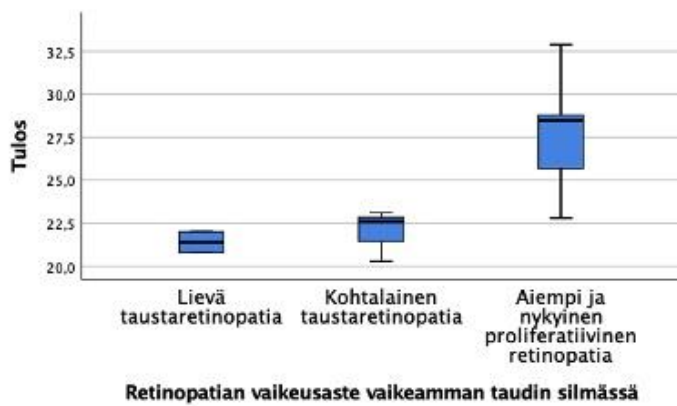
Kuvasta 8 arvioiden Tulos-arvon ja retinopatian vaikeusasteen välillä näyttäisi olevan positiivinen suhde, taudin vaikeusasteen lisääntyessä lukuarvo on myös korkeampi. Mahdollisen korrelaation havaitsemiseksi tehtiin Spearman's rank korrelaatio -testit. Aineistossa esille tuli tilastollisesti

merkittävä korrelaatio laitteen antaman hapenpuutetta kuvaavan lukuarvon (Tulos) ja retinopatian vaikeusasteen välillä ($r_s(11)=0,809$, $p=0,003$). Silmämääräisesti makulamuutosten ja laitteen antaman tuloksen välillä ei ole monotonista suhdetta (kuva 8).

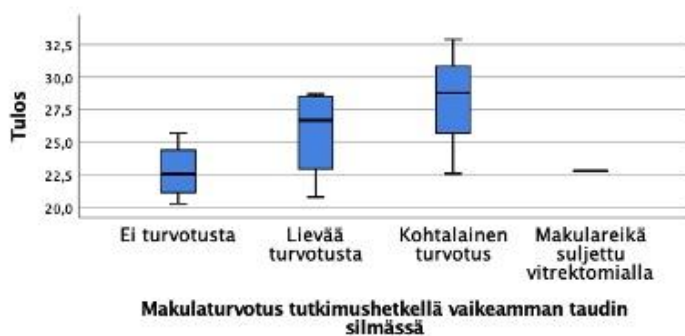
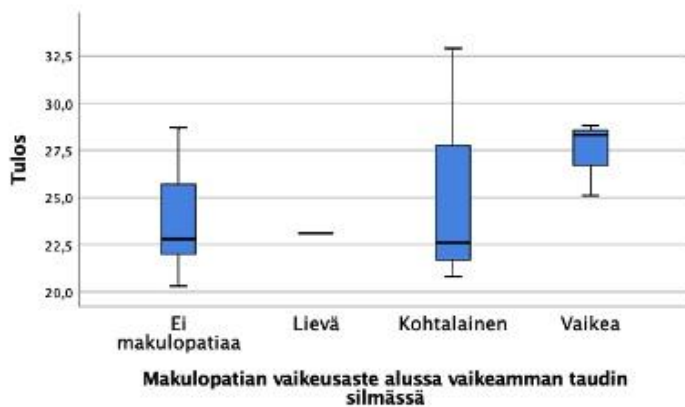


RETeval laitteen mittaamista yksittäisistä arvoista implicit ajoilla vaikuttaisi silmämääräisesti olevan eniten mahdollista korrelaatiota taudin vaikeusastetta kuvaavien ennalta mitattujen tekijöiden kanssa. Mahdollisen korrelaation havaitsemiseksi tehtiin Spearman's rank korrelaatio -testit. Aineistossa esille tuli tilastollisesti merkittävät korrelaatiot implicit aika 16 Td's voimakkuudella ja retinopatian vaikeusasteen ($r_s(21)=0,520$, $p=0,016$), makulopatian lähtökohtaisen vaikeusasteen ($r_s(23)=0,655$, $p=0,001$) sekä tämänhetkisen makulaturvotuksen välillä ($r_s(23)=0,644$, $p=0,001$). Tilastollisesti merkittävät korrelaatiot havaittiin myös implicit aika 32 Td's voimakkuudella ja makulopatian lähtökohtaisen vaikeusasteen ($r_s(23)=0,784$, $p=0,000$) sekä tämänhetkisen makulaturvotuksen välillä ($r_s(23)=0,740$, $p=0,000$). Implicit aika 32 Td's voimakkuudella ja retinopatian vaikeusasteen välillä merkittävää korrelaatiota ei havaittu ($r_s(21)=0,305$, $p=0,179$).

KUVA 7 PUNAISELLA VIITERAJAN YLITTÄVÄT ARVOT RETINOPATIAN JA MAKULOPATIAN VAIKEUSASTEEN SEKÄ MAKULATURVOTUKSEN SUHTEEN 12 DIABEETIKON AINEISTOSSA.



KUVA 8 HAPENPUUTETTA KUVAAVA LUKUARVO (TULOS) KUVATTUNA RETINOPATIAN JA MAKULOPATIAN VAIKEUSASTEEN SEKÄ MAKULATURVOTUKSEN SUHTEEN 12 DIABEETIKON AINEISTOSSA.



6. PÄÄTELMÄT

Glaukoomaa arvioitaessa käytännön työssä lääkärin vastaanotolla oleellisin tieto, joka mittauksista nähdään, on värikoodatut poikkeavat arvot. Tutkimuksessa PhNR amplitudimittauksissa poikkeavia arvoja esiintyi ainoastaan keskivaikean ja pitkälle edenneen glaukooman ryhmissä. Kuitenkin suuri osa näidenkin ryhmien mittauksista oli viiterajoissa. Tulos viittaisi siis siihen, että RETeval-laitteen PhNR-ohjelma ei ollut kovin herkkä havaitsemaan glaukoomaa. Pienen otoskoon vuoksi tulos on kuitenkin epävarma. Pienen otoskoon vuoksi korrelaatiotestien luotettavuuskaan ei ole yhtä hyvä kuin suuremmassa aineistossa. Muutoinkin tutkimuksessa ilmenneellä taudin vaikeusasteen ja PhNR-amplitudien välisellä korrelaatiolla ei ole käytännön potilastyön kannalta suurta merkitystä, jos viitevälit ovat suuret ja laite ei siksi tulkitse ja värikoodaa mittauksia poikkeaviksi.

Pienestä aineistostamme sai sen kuvan, että RETeval-laitteella tehdyt mittaukset vaikuttivat havaitsevan diabeettisen retinopatian muutoksia hieman paremmin. Retinopatian vaikeusaste vaikutti korreloivan laitteen tekemän mittauksen kanssa. Tuloksen luotettavuus on kuitenkin epävarma pienen otoskoon ja mahdollisten sekoittavien tekijöiden vuoksi, joita ei tässä tutkimuksessa otettu huomioon. Etenkin silmänpohjan laserhoidolla saattaisi olla vaikutusta tulokseen, mutta sitä ei pystytty analysoimaan, eikä vaikutusta myöskään poistamaan.

Tutkimuksen selkeä heikkous on pieni otoskoko. Tutkimuksessa ei myöskään otettu huomioon useita muita, mahdollisesti mittaustulokseen vaikuttavia tekijöitä, kuten potilaan muita sairauksia tai potilaalle annettuja hoitoja.

Käytössä RETeval-laite oli nopea ja helppokäyttöinen. Erikoissairaanhoidon glaukooma- ja diabetespoliklinikoilla laitteella ei ehkä tule olemaan kovin suurta käyttöä, mutta se voisi soveltua hyvin esimerkiksi seulontaan, etenkin diabeettisen retinopatian kohdalla. Laitteen soveltuvuudesta glaukooman ja diabeettisen retinopatian seulontaan ja seurantaan silmälääkärin vastaanotolla tarvitaan kuitenkin vielä lisää tutkimuksia.

7. LÄHTEET

- Değirmenci, M. F. K., Demirel, S., Batioğlu, F., & Özmert, E. (2018). Role of a mydriasis-free, full-field flicker ERG device in the detection of diabetic retinopathy. *Documenta Ophthalmologica*, 137(3), 131–141. <https://doi.org/10.1007/s10633-018-9656-8>
- Diabeettinen retinopatia. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Silmälääkäriyhdistyksen ja Diabetesliiton lääkarineuvoston asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2014 (viitattu 23.03.2021). Saatavilla. (2014). *Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin*, 122(11), 1388–1401.
- Fukuo, M., Kondo, M., Hirose, A., Fukushima, H., Ikesugi, K., Sugimoto, M., Kato, K., Uchigata, Y., & Kitano, S. (2016). Screening for diabetic retinopathy using new mydriasis-free, full-field flicker ERG recording device. *Scientific Reports*, 6(November), 1–8. <https://doi.org/10.1038/srep36591>
- Glaukooma. (2014). *Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin, Suomen Silmälääkäriyhdistys ry:n ja Suomen Glaukoomaseura ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2014 (viitattu 23.03.2021). Saatavilla internetissä: www.kaypahoito.* 1–22.
- Jonsson, K. B., Frydkjaer-Olsen, U., & Grauslund, J. (2016). Vascular Changes and Neurodegeneration in the Early Stages of Diabetic Retinopathy: Which Comes First? *Ophthalmic Research*, 56(1), 1–9. <https://doi.org/10.1159/000444498>
- Kim, S. H., Lee, S. H., Bae, J. Y., Cho, J. H., & Kang, Y. S. (1997). Electroretinographic evaluation in adult diabetics. *Documenta Ophthalmologica*, 94(3), 201–213. <https://doi.org/10.1007/BF02582979>
- Kita, Y., Holló, G., Saito, T., Momota, Y., Kita, R., Tsunoda, K., & Hirakata, A. (2020). RETeval portable electroretinogram parameters in different severity stages of glaucoma. *Journal of Glaucoma*, 29(7), 572–580. <https://doi.org/10.1097/IJG.0000000000001509>
- Maa, A. Y., Feuer, W. J., Davis, C. Q., Pillow, E. K., Brown, T. D., Caywood, R. M., Chasan, J. E., & Fransen, S. R. (2016). A novel device for accurate and efficient testing for vision-threatening diabetic retinopathy. *Journal of Diabetes and Its Complications*, 30(3), 524–532. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.12.005>
- Mortlock, K. E., Binns, A. M., Aldebasi, Y. H., & North, R. V. (2010). Inter-subject, inter-ocular and inter-session repeatability of the photopic negative response of the electroretinogram recorded using DTL and skin electrodes. *Documenta Ophthalmologica*, 121(2), 123–134. <https://doi.org/10.1007/s10633-010-9239-9>
- Perlman, I. (2001). *The Electroretinogram: ERG. 2001 May 1 [updated 2007 Jun 27]. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, editors. Webvision: The Organization of the Retina and Visual System [Internet]. Salt Lake City (UT): University of Utah Health Sciences Center; 1995–. PMID: . 1–43.*
- Preiser, D., Lagrèze, W. A., Bach, M., & Poloschek, C. M. (2013). Photopic negative response versus pattern electroretinogram in early glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 54(2), 1182–1191. <https://doi.org/10.1167/iovs.12-11201>
- Susanna Jr., R., & Vessani, R. M. (2009). Staging Glaucoma Patient: Why and How? *The Open Ophthalmology Journal*, 3(2), 59–64. <https://doi.org/10.2174/1874364100903020059>
- Tyrberg, M., Lindblad, U., Melander, A., Lövestam-Adrian, M., Ponjavic, V., & Andréasson, S. (2011). Electrophysiological studies in newly onset type 2 diabetes without visible vascular retinopathy.

Documenta Ophthalmologica, 123(3), 193–198. <https://doi.org/10.1007/s10633-011-9298-6>

Viswanathan, S., Frishman, L. J., Robson, J. G., & Walters, J. W. (2001). The photopic negative response of the flash electroretinogram in primary open angle glaucoma. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 42(2), 514–522.

Wilsey, L. J., & Fortune, B. (2016). Electroretinography in glaucoma diagnosis. *Current Opinion in Ophthalmology*, 27(2), 118–124. <https://doi.org/10.1097/ICU.0000000000000241>

Wu, Z., Hadoux, X., Hui, F., Sarossy, M. G., & Crowston, J. G. (2016). Photopic negative response obtained using a handheld electroretinogram device: Determining the optimal measure and repeatability. *Translational Vision Science and Technology*, 5(4). <https://doi.org/10.1167/tvst.5.4.8>