

dc\_641\_12

# A LÁTÓRENDSZER VIZSGÁLATA ELEKTROFIZIOLÓGIAI MÓDSZEREKKEL

MTA doktori értekezés tézisei

*Dr. JANÁKY MÁRTA*



**Szegedi Tudományegyetem  
Általános Orvostudományi Kar  
Szemészeti Klinika  
Szeged  
2013**

## Bevezetés

A látópálya funkció vizsgálata sajnálatos módon eltörpült az anatómiai eltérések vizsgálata mellett, pedig az anatómiai „látható” elváltozások nagyon sokszor nem tükrözik a valódi látáskárosodás mértékét. A természetileg megállapítható anatómiai eltérés és az intracranialis okú anatómiai vagy egyéb betegség okozta látópálya lézió objektív kimutatása is nehézségekbe ütközik a rutin módszerek szubjektivitása miatt. A látásélesség vizsgálata, a látótér vizsgálata szubjektív módszerek, szükség volt tehát olyan objektív módszerek kifejlesztése, alkalmazására, amely a látórendszer bonyolult rendszerének minden részletéről objektív információt tud adni. Erre az elektrofiziológiai módszerek, az elektroretinográfia (ERG) és a látókérgi kiváltott válaszok (VEP) vizsgálata alkalmas.

Az ERG története hosszú távra nyúlik vissza. Humán elektroretinogram regisztrálhatóságáról már 1877 óta tudunk.

A technika fejlődésével a módszerek változtak, lehetőséget adva a retina különböző sejtjeinek, sejt rétegeinek funkcióját, illetve a „látásban” betöltött szerepét tisztázni.

Az emberi VEP (visual evoked potential) első leírása tudomásunk szerint Cruikshank nevéhez fűződik 1937-ből. Miután sikerült a szuperpozíciós és átlagolási technikával a spontán EEG-ből a látópályához tartozó elektromos aktivitást kinyerni, a látókérgi kiváltott válasz vizsgálatának is különböző módszereit lehetett kidolgozni. Tisztázódtak a különböző információt vivő pályák rendszerei, M és P pálya és azoknak az információ közvetítő szerepe a kéreg felé. A látás a külvilági információk legtöbbjét viszi a kéregbe. Nem elég csak a látásélességet és a látótérét vizsgálni. A látásérzethez hozzá tartozik a színek felismerése, kontrasztbeli különbségek felismerése, a térbeli látás, a látott tárgy értelmezése, felismerése, hogy csak néhányat említsek a látásról. Aki elveszti a látását, azt mondják „elveszti a szeme világát”.

Az „első” elektrofiziológiai vizsgálat az ERG volt, ami annyit mondott, hogy van-e értékelhető retinális funkció. Ennek a retinitis pigmentosa (RP) öröklöttségének kimutatásában volt szerepe. A mai modern módszerek lehetővé teszik retina dystrophiák differenciáldiagnosztikáját, irányt mutathatnak a genetikai háttér, a gén hiba tisztázásához is.

A különböző elektrofiziológiai módszerek egyre több információt nyújtanak a retina sejtípusainak funkciójáról, károsodásáról, illetve a látópálya léziók pontosabb megismeréséhez.

## Célkitűzések

1. Kutatásaink alapvető célja volt az elektrofiziológiai módszerek bevezetése és fejlesztése Magyarországon. Klinikai munkánk során sok esetben találkoztunk azzal a ténnyel, hogy a betegek látására vonatkozó panaszai és a szemfenéki kép, tehát a retina anatómiai eltérése nem egyeztethető össze és a látást, illetve a látótér kiesést vizsgáló módszerek szubjektivitása miatt sem mindig kapunk valós választ a felvetődő kérdésekre.

2. A látórendszernek nagyon sok feladatot kell megoldania. A centrális látás mellett a térlátás, a térbeli binocularis látás, a színlátás, a kontrasztkülönbségek felismerése, illetve feldolgozása, a szürkületben, sötétben való tájékozódás is látórendszerünk feladatai közé tartozik. Bonyolítja a helyzetet, hogy többféle látórost viszi a kéregbe az információt. Ezen funkciók jobb megismerését is célul tűztük ki, megvizsgáltuk, hogy van-e a két szem információ felvétele között különbség retinális szinten, és ha van oldaldifferencia, ez hogyan tükröződik a látókéregből elvezethető elektromos válaszokban. Milyen feladatot teljesít a magnocellularis és milyen a parvocellularis pályarendszer.

3. Az ERG oscillatoricus potenciáljai hullámkomponenseinek eredetét azon célból néztük, hogy a scotopicus és photopicus környezet milyen hatással van a hullámok alakulására. Kíváncsiak voltunk arra is, hogy hypoxia hatására kimutatható-e változásuk.

4. Gyermekkorban vizsgálatainkkal azokra a kérdésekre kerestük a választ, hogy az amblyopia kialakulása és annak kezelése milyen változást hoz létre a látókéregben, felfüggeszthető-e az amblyopiát okozó kérgi gátlás és meddig. Megközelíthető-e az amblyopia kezelése, a kezelés eredménye elektrofiziológiai módszereinkkel.

A kontraszt és kontúrintegritás szintén a látás minőségét befolyásolja, fejlődése, érése milyen ütemben történik.

Célul tűztük ki annak kimutatását, hogy a látópálya fejlődési rendellenességei, öröklődő betegségek, milyen mértékű funkciókárosodást okoznak és milyen lehetőség van egy jobb életvitel kialakítására ezekben az esetekben.

5. Célunk volt annak tanulmányozása, hogy a neurológiai kórképek, mint a sclerosis multiplex, kompresszió vagy vascularis eltérések hogyan változtatják meg a látókérgi kiváltott válaszok paramétereit. A papilla oedemak differenciáldiagnózisát segíti-e az elektrofiziológiai megközelítés.

6. A diabeteses retinopathia és neuropathia elkülönítésére, illetve a neuropathia kimutatására a terápia és az esetleges prevenció vonatkozásában kerestük az elektrofiziológiai vizsgálatokkal a lehetőséget.

### **Betegek és módszerek**

Tanulmányainkat a Helsinki Deklaráció és a helyi Klinikai Etikai Bizottság normáinak megfelelően végeztük. A betegeket a vizsgálatokról, az azzal járó esetleges kellemetlenségekről felvilágosítottuk. Aláírásukkal ezt elismerték és beleegyeztek a vizsgálatokba.

A klinikai vizsgálatokat megelőzte a laboratóriumunkban beállított módszerekkel készített normál értékek meghatározása. Nyugtatást, altatást kontroll értékek nyerése érdekében nem végeztünk. A kontroll értékek meghatározásánál - csecsemőknél - még a retina és a látópálya érési folyamatát is figyelembe kellett volna venni, ami befolyásolja a kiváltott válaszok paramétereit. A leletek értékelésénél féloldali elváltozás esetén az ép szemről kapott válaszok voltak az iránymutatók. Csecsemők és kisgyermek vizsgálatához ezért nem készítettünk kontrollt.

### **Eredmények**

- I. *E célkitűzések első lépése volt az elektrofiziológiai módszerek bevezetése Magyarországon.*

*VEP: Visual Evoked Potential (látókérgi kiváltott válasz)*

Első lehetőségünk a látókérgi kiváltott válaszok vizsgálatának kidolgozása és bevezetése volt a klinikai gyakorlatba. Kidolgoztuk a flash ingerlés, majd a mintaváltás ingerlés módszerét, bevezettük az átlagolási technikát a spontán EEG-ből a látópálya ingerlésére kapott látókérgi válasz kiszűrésére. Fehér, vörös és mintázott ingerekkel kiváltott látókérgi válaszokat regisztráltunk és összehasonlítottuk a retina központjának, perifériájának és a különböző természetű látópálya megbetegedéseknek a kiváltott válaszra gyakorolt hatását. A VEP a látótér középső részének kiesésére volt érzékeny. Ha az ok a látópályában volt, akkor a vörös fényinger volt különösen érzékeny a funkciókárosodásra. A mintázott ingerlés a látásélességgel mutatott párhuzamot.

### *ERG elektroretinográfia*

A nem-kontaktlencse típusú elektródák használhatóságát 1986-ban tanulmányoztuk főleg csecsemők és kisgyermek vizsgálatára. Ez és a technika fejlődése, átlagolás, erősítők lehetővé tették az ERG egyszerű, rutinszerű vizsgálatát.

### *Flash ERG*

Saját készítésű Ganzfeld ernyőre stroboszkóp lámpa fényét villantottuk. A stroboszkóp első részére különböző szűrőket lehetett helyezni, így kék, vörös, zöld fénnel is lehetett a retináról elektromos választ elvezetni. A fényfelvillanásra keletkezett választ 0,3 és 70 Hz között felerősítettük és egy KFKI gyártmányú NTA 512 amplitúdó analizátorba tápláltuk. A fényingerlő szinkron elektromos jele szolgáltatta az amplitúdó analizátor indító jelét. Az ingerlés frekvenciája 1,8 Hz volt és esetenként 60 választ átlagoltunk. Ezt a típusú ERG-t „színes” ERG-nek neveztük.

### *LED ERG*

5 cm átmérőjű korongba épített 16 kis vörös fényt kibocsátó (NIC 107) diódával - amely csukott szemhéjon és nem tiszta törőközegeken is keresztül tud hatolni - főleg csecsemő, kisgyermekkorú gyermekeket vizsgáltunk. A LED ingerlést nemcsak a retina, hanem a látópálya funkciójának vizsgálatára is használtuk. A LED és VEP szimultán alkalmazása a nem tiszta törőközegek esetén műtéti indikációt is jelentett. 100-100 válasz átlagát értékeltük.

### *FLAG-ERG*

A módszer alapját az képezi, hogy érfal károsodás esetén a fluorescein kijut a retinába, illetve az üvegtestbe. Ha kék fénnel váltjuk ki az ERG-t, akkor az ERG „b” hulláma megnő, mert a kék fény hatására a fluorescein molekulákból emittálódó fény is ingerli a retinát. Az amplitúdó növekedés a kiszivárgott festék mennyiségétől függ. A módszert a vér-retina gát károsodásának kimutatására fejlesztettük ki.

### *PERG: pattern ERG (mintaváltással kiváltott ERG)*

Egyetemünk Élettani Intézetének mérnöke által kifejlesztett módszer lehetővé tette fekete-fehér sakktabla mintaváltás ingerlést TV készüléken megjeleníteni. Ekkor a VEP és PERG vizsgálatokat szimultán is tudtuk végezni. Amikor sikerült nemzetközi standardnak megfelelő készüléket vásárolni (2000 év eleje) a nemzetközi standard módszerét be tudtuk állítani.

*Standard ERG*

A beállított módszerrel 5 féle ERG-t értékelhettünk: a pálcikák és csapok válaszát, a belső retinális sejtek működését és a csapoknak az ingerlés frekvenciájára való érzékenységét tesztelhetjük.

A kontroll értékek meghatározására 31 egészséges, 1.0 látású kontroll személy kiváltott válaszait értékeltük. Meghatároztuk az átlag, a medián értékeket, a standard deviációt, és a válaszok variabilitását.

*mfERG: multifocalis ERG*

A fenti módszerek a retina egészét vizsgálják. A mfERG a centrális retina funkcióját térképezi fel. Megállapítható a centrális lézió kiterjedése és súlyossága, de a kezelés hatása is objektíven kimutatható. Saját laboratóriumi kontroll értékeket 21 személy vizsgálata alapján határoztuk meg.

*mfVEP: multifocalis VEP*

A standard, rutin vizsgálatokban használt látókérgi kiváltott válasz módszer mellett lehetőséget teremtettünk a látókéregbe befutó inger topográfiai analizisére.

*MGF: Mini-Ganzfeld ingerlő*

Az ingerlő alkalmas csecsemők és nem kooperáló kisgyermek flash VEP-jének és a felnőttek vizsgálatához hasonló standardizált ERG felvételére. Csecsemőket kontroll értékek nyeresére nem altattunk. A tapasztalatokat féloldali pathologia miatt végzett vizsgálatkor az ép szemről kapott válaszok alapján szereztük.

*HHPS: Hand-Held Pattern Stimulator (kézi mintázott ingerlő)*

Az ingerléssel a PERG és a VEP vizsgálható csecsemő és kisgyermek korban.

*Kontrasztérzékenység vizsgálata*

Statikus és dinamikus kontrasztérzékenységet Venus készülékkel vizsgáljuk (Neuroscientific Corporation USA).

A kontúrintegritást az erre kifejlesztett „Gabor-foltokat” tartalmazó táblákkal vizsgáljuk.

**A bevezetett módszerekkel végzett kutatások:***1. A mintázott elektroretinogram és a látókérgi kiváltott válasz paramétereinek interocularis különbsége*

Vizsgálatainkban 31 jó látású kontroll személy vett részt. A PERG-nél 200, a VEP-nél 100 választ átlagoltunk. Statisztikailag külön értékeltük a jobb és bal szemek ingerlésére kapott válaszok átlagát. Minthogy megfigyeléseink szerint az amplitúdók oldaldifferenciája nagynak tűnt, a „nagyobb” és „kisebb” kiváltott válaszokat külön csoportosítottuk és átlagoltuk. A statisztikai módszerek: t-próba és Mann-Whitney-próba voltak. A jobb és bal szem átlagolt válaszaiban nem találtunk különbséget. Az egyedi válaszokban az oldalkülönbség kiátlagolódt. Ha viszont a „nagyobb” és „kisebb” válaszok szerint csoportosítottuk a regisztrátumok paramétereit, akkor szignifikáns különbséget tudtunk kimutatni. A PERG P50 amplitúdó esetén ez a különbség  $2,16 \pm 1,76 \mu\text{V}$  az N95 hullámkomponens esetén  $2,82 \pm 2,44 \mu\text{V}$  volt. Ugyancsak szignifikáns volt ez az eltérés a VEP P100 és N135 amplitúdóknál:  $1,62 \pm 1,32 \mu\text{V}$  elektroretinogram, illetve  $2,49 \pm 2,3 \mu\text{V}$ .

A PERG-ben az oldaldifferencia oka lehet a csapok, illetve a ganglionsejteknek a szövettanilag kimutatott oldaldifferenciája. A vizsgálataink szerinti a szignifikáns oldalkülönbséget figyelembe kell venni a pathológiás esetekben, hiszen nagyobb csapsűrűségű oldalon egy károsodás enyhébbnek tűnhet, míg a kisebb csapsűrűségű oldalon súlyosabbnak.

*2. A multifocalis elektroretinogram oldaldifferenciája*

Harmincöt jó látású kontroll személy vett részt ebben a kísérletben. Megnéztük a monocularisan és binocularisan felvett válaszok átlagát és oldaldifferenciáját.

A monocularis és binocularis válaszok amplitúdó értékei nem különböztek szignifikánsan ( $P=0,57$ ). Az oldaldifferencia egyénekre lebontva viszont kifejezett aszimmetriát mutatott. Monocularis ingerlés esetén 22 esetben a jobb, 12-nél a bal szem felől elvezetett válaszoknak volt nagyobb az amplitúdója. Az oldaliság 16 esetben nem egyezett, tehát nem ugyanazon a szemén volt a válasz nagyobb a kétféle (monocularis illetve binocularis) ingerléskor. A statisztikai analízis (ANOVA) szerint az interocularis amplitúdó differencia nem érte el a szignifikancia szintet.

Az a tény, hogy monocularis és binocularis ingerlésre nem mindig ugyanazon

a szemén volt nagyobb a mfERG amplitúdója, arra utal, hogy a csapok oldalbeli differenciáján kívül más faktorok szerepét is keresni kell.

3. *Az oscillatoricus potenciálok vizsgálatának jelentősége*

Az oscillatoricus potenciálok a retina belső sejtrétegeiben keletkeznek.

A tanulmányba 18 kontroll személyt vettünk be. Világos és sötét adaptációban fehér és kék fényingerre kapott oscillatoricus potenciálokat értékeltünk. A fehér fény ingerlésekor az oscillatoricus potenciálok hullámkomponenseit jól meg lehetett különböztetni akár sötét, akár világos adaptált állapotban történt a vizsgálat. Sötétadaptációban az OP<sub>1</sub> és OP<sub>2</sub> szignifikánsan kisebb volt, mint fényadaptált állapotban. Az OP<sub>3</sub> és OP<sub>4</sub> viszont világos adaptációban volt kisebb. Sötétben kék fényingerlésre az OP<sub>2</sub> sokkal később jelent meg, mint fényadaptált állapotban. Ebből azt a következtetést vontuk le, hogy a fehér és kék fény más retinális mechanizmust ingerel. Az OP<sub>1</sub> fehér fényvel kiváltva nagy valószínűséggel a csapok funkciójáról ad információt, az OP<sub>3</sub> és OP<sub>4</sub> pedig nagy valószínűséggel pálcika eredetű.

4. *Hypoxia hatása a retina funkcióra*

A vizsgálatokat Kecskeméten a Magyar Honvédség Kecskeméti Repülőkórházában végeztük 5500 méter magasságot szimulálva. Standard ERG felvételeket készítettünk 14 egészséges pilóta jelölnél 20 perc sötétadaptáció után, majd 15 perc hypoxiás körülményeket követően 15 perc múlva (a sötétadaptáció 20 percét kivárva), majd a 3. felvétel szintén 20 perc múlva következett. A vizsgálat alatt a kamrában és a kamrán kívül folyamatosan monitoroztuk a vizsgáltak hemoglobinnal oxigén szaturációját, a szívritmust, az EKG-t, a vérnyomást. A vizsgáltak jól tolerálták a hypoxiás körülményt annak ellenére, hogy a hemoglobinnal oxigén szaturációja szignifikánsan csökkent. Az elektrofiziológiai eredmények statisztikai analízisére a Student-t tesztet alkalmaztuk. Csupán az OP<sub>1</sub> és OP<sub>2</sub>-ben találtunk átmeneti amplitúdó csökkenést a hypoxia hatására.

5. *A magnocelluláris pálya szerepét a látásban a scotopicus körülmények között kiváltott válaszok vizsgálatával közelítettük meg.*

A scotopicus kiváltott válaszok jelentősen eltértek a photopicus válaszokétól, minthogy a legnagyobb hullámának a látencia ideje 200 msec felett volt. A klinikai rutinban a módszer nem használható, nehezíti a sötétadaptáció elérése és annak fenntartása.

Ezután a statikus és dinamikus kontrasztérzékenységet vizsgáltuk a magnocelluláris pálya működésének megítélésére. A dinamikus kontrasztérzékenység vizsgálatának eredményét



(8,56 Hz frekvenciaváltás) a steady-state látókérgi kiváltott válaszokkal hasonlítottuk össze. Megállapítottuk, hogy az emberi scotopicus kontrasztérzékenységi függvény jelentős átfedést mutat a magnocelluláris rostok kontrasztérzékenységével. Ez a megfigyelés arra utalt, hogy a scotopicus látásunkban a magnocelluláris pályának van nagy valószínűséggel alapvető szerepe.

A kontrasztérzékenység és kontúrintegritás fejlődésének vizsgálatánál arra az eredményre jutottunk, hogy az alacsony térfrekvenciák esetén a kontrasztérzékenység és a kontúrintegritás érési folyamatában szignifikáns az érési folyamat szimultán fejlődésének menete. Ez a fejlődés a legkifejezettebb 5-8 éves kor között.

## *II. Gyermekkorban végzett elektrofiziológiai vizsgálatok*

### *Strabismus / amblyopia*

A VEP vizsgálatokkal amblyopiás gyermekeken arra a kérdésre kerestük a választ, hogy az amblyopiás és a normális szem felől kapott látókérgi kiváltott válaszok összehasonlítása mennyiben korrelál a kórkép súlyosságával, mennyiben segíti a prognózist a konzervatív és műtéti kezelés eredményének megállapításában. Húsz betegen végeztük el a VEP vizsgálatokat minta-megvilágítás ingerléssel, 3 különböző négyzetnagyságú sakktábla mintázattal.

A strabismusos betegeknél a kiváltott válaszok amplitúdói nagy variabilitást mutattak, volt amikor az amblyopiás szem felől, máskor az ép szem felől kapott válasz volt a rosszabb.

A későbbiekben, modernebb technikát alkalmazva visszatértünk e probléma megoldásához. Az esotropia ellenes műtét hatását a VEP amplitúdójára 10 gyermeknél vizsgáltunk. Eredményeinkből azt a következtetést tudtuk levonni, hogy a műtétnek kifejezetten jó hatása van a binocularis funkcióra még a kritikus 3-5 éves kor után is.

A retropozíciós műtét után rövid idővel létrejövő javulás arra utalt, hogy az amblyopiás szemben az amplitúdó csökkenés nem lehet csupán a látópálya neuronjain észlelt depriváció okozta degeneráció következménye, hanem ebben egyéb felfüggeszthető mechanizmusok is szerepet játszhatnak.

A monocularis ingerlés hatását 12 gyermeknél néztük meg. A kezelés hatására mindegyik gyermek látása javult, de az időben elkezdett kezelés nagyobb mértékű javulást hozott létre, mint 9-10 éves korban.

Megvizsgáltuk a binocularis interakciót (facilitációt) 20 amblyopiás hypermetropiás esotropiás gyermeknél. Az esetleges organikus léziót kizártuk. A vizsgálatokat monocularis és binocularis ingerléssel is elvégeztük. A két szem felől kapott kiváltott válaszok inkább az amblyopiás, mint az ép szem válaszaival álltak összefüggésben. Az amblyopiás gyermekek binocularis válaszai az esetek többségében nem haladta meg a monocularis válaszokat.

Ezt az eredményünket felhasználjuk az amblyopia diagnózisában: a binocularis facilitáció amblyopia ellen szól.

#### *Strabismussal járó egyéb eseteink:*

Az amblyopia kezelésére alkalmazott faciális oclusio a takart szem látásromlását okozhatja. Egyik kezelésünk alatt álló gyermeknél oly mértékű volt az „occlusiós amblyopia”, ami nem szokott előfordulni. A gyermek életkora miatt a látótér vizsgálat nem volt kivitelezhető. Az elvégzett VEP kóros látencia megnyúlást mutatott. A kivizsgálás pseudotumor cerebrit diagnosztizált. Ennek terápiája mellett folytattuk az oclusios kezelést. Sikerült a gyermek látását megmenteni és az amblyopiának a kialakulását megakadályozni.

Másik érdekes esetünkben a strabismus miatti szemfenék vizsgálatkor elhúzott papillát (mint ROP esetén) és a periférián pigment rögöket találtak. A gyermek nem volt koraszülött, az elváltozásokat chorioretinitis következményének tartották.

Elektrofiziológia vizsgálatra 8 éves korában került sor. A bal szemben a VEP és az ERG kóros volt, de nem állt arányban a szemfenéki kép súlyosságával. Az orthoptikai kezelésre a strabismus javult, az elektrofiziológiai eltérések csökkentek annak ellenére, hogy a szemfenéki kép lényegesen nem változott. Az anamnézisből kiderült, hogy a gyermek öröklődő megbetegedése az incontinentia pigmenti. Ebben a betegségben az irodalmi adatok felvetik a regresszió lehetőségét. Esetünkben a regressziót elektrofiziológiai vizsgálattal mutattuk ki.

#### *Öröklődő centrális retina dystrophiák*

Két év alatt 80 beteget vizsgáltunk macula lutea betegség gyanújával 1990-ben.

A Stargardt féle macula betegségben a VEP és PERG kóros, az ERG ép, vagy mérsékelten szubnormális volt. A nemhez kötötten öröklődő juvenilis retinoschisisben a negatív típusú ERG segíti a diagnózist még nem jellegzetes szemfenéki kép esetén is. Ebben a kórképben nem találtunk irodalmi adatot a VEP és PERG vizsgálatról, pedig a centrális retina funkció objektív megítélése és a progresszió ezekkel a módszerekkel lehetséges és az eltéréseknek differenciáldiagnosztikai jelentősége is van.

A nystagmus szemészeti okai kevésbé ismertek és a szemfenék vizsgálata is nehéz ezekben az esetekben. Vannak szemfenéki eltéréssel járó retina betegségek, mint például a ROP, toxoplasma fertőzés következtében kialakult macula heg, de vannak kezdetben szemfenéki tünet nélküli retinális dystrophiák, amelyek nystagmussal járnak. Ilyen a Leber-féle congenitalis amaurosis, achromatopsia, veleszületett nem progrediáló szürkületi vakság, a CSNB. Ilyenkor a funkciókárosodás mértékét és a betegségek diagnózisát az elektrofiziológiai vizsgálat alapján lehet meghatározni. Leber amaurosisban a VEP és az ERG kioltott, achromatopsiában a scotopicus ERG ép, CSNB-ben az ERG negatív típusú.

Albinizmusban a nystagmus a macula hypoplasiája miatt jön létre. Menkes betegségben a progresszív cerebrális degeneráció opticus atrophiát okozhat, ami szintén járhat nystagmussal. Incomplett achromatopsiás betegünknel a vörös, zöld és kék színszűrővel felvett ERG-vel meg tudtuk határozni a hiányzó csap fajtáját. A javasolt speciális fényvédő szemüveggel a fénykerülést csökkenteni tudtuk.

Enyhe ROP-esetén (33 gyermek: szemfenéki kép alapján I-III stádium) a komplex elektrofiziológiai vizsgálat sokszor súlyosabb funkciókárosodást mutatott, mint ami várható volt a szemfenéki kép szerint. Az elektrofiziológiai eltérések alapján lehetett dönteni a további vizsgálatokról, esetleg a társuló intracranialis károsodás kimutatás szükségességéről, hiszen az fokozhatja a látáskárosodást. Továbbá az is megjósolható, hogy a szigorú orthoptikai kezelésnek lehet-e eredménye.

A látóideg fejlődési rendellenességei esetén (másfél év alatt 82 gyermeknél diagnosztizáltuk) a látás lehet egész jó, vagy teljes vakság és nem mindig korrelál a szemfenéki tünetekkel. Ezekben a kórképben ritkán végeznek elektrofiziológiai vizsgálatot, pedig a kombinált vizsgálatokkal egyéb intracranialis eltérésre is fel lehet figyelni. Mi hydrocephalus meglétét találtuk a papilla fejlődési rendellenesség mellett. Jó elektromos aktivitás esetén orthoptikai kezelés szóba jöhet a látásjavulás reményében.

### *III. Retinitis pigmentosa és differenciáldiagnosztikája*

A retinitis pigmentosa (RP) a leggyakrabban előforduló perifériás retina dystrophia. Az ERG vizsgálata megadja a diagnózist: a betegség korai stádiumában kioltott. VEP és PERG vizsgálatot ebben a kórképben nem szoktak végezni, hiszen gyakran a centrális látás sokáig jó.

Az irodalmi adatok és saját tapasztalataink szerint macularis elváltozások, mint cystoid macula oedema, epimacularis vagy epipapillaris membránképződés gyakran előfordulnak

ebben a kórképben. A papilla szélénél megjelenő óriás drusen is jól ismert. Már csak ezek miatt is szükségesnek tartjuk a VEP és a PERG vizsgálatát.

Két év alatt 108 betegnél végeztük el az ERG mellett a VEP és PERG vizsgálatot RP gyanúja miatt. A betegség öröklöttségét 21 betegnél kizártuk. Ép látókérgi kiváltott választ 87 betegből csupán 30-nál találtunk. A PERG a legtöbb esetben szubnormális vagy kioltott volt.

Amikor rendelkezésünkre állt a nemzetközi standard készülék és módszer, ismételten elvégeztük a VEP és PERG vizsgálatokat 53 RP-s betegnél. Az eltéréseket 73 hasonló korú személy vizsgálatával kapott kontroll értékekhez hasonlítottuk. A kapott eredmények feldolgozására az ANOVA és a Newman-Keuls statisztikai módszereket alkalmaztuk.

Az 53 beteg mindegyikének volt reprodukálható látókérgi kiváltott válasza. A VEP eltérések alapján 3 csoportot lehetett kialakítani.

Szabályos hullámformájú VEP, megkettőzött hullámformájú, illetve elhúzott hullámformájú kiváltott válasz kifejezett amplitúdó csökkenéssel.

Az I. csoportban 14 szem esetén még volt szubnormális PERG, a II. csoportban 14 szem esetén reziduális PERG még volt, a III. csoportban csak 2 szemem volt elvezethető reziduális PERG.

Betegeinknél a PERG eltérés súlyosabb volt a VEP eltérésnél. A vakság prognózisában tehát a VEP vizsgálatának van nagyobb jelentősége.

A centrális retina funkciójának felmérésére mfERG vizsgálatot végeztünk 43 RP-s beteg 86 szemén. A vizsgált 83 szemből 42-nél a legjobb válasz nem volt centrálisan, hanem excentrikusan.

Ennek a megfigyelésnek az alapján 3 csoportot tudunk kialakítani: I. csoport: mindkét szemem centrális a fixáció, II. csoport: csak az egyik szemem centrális a fixáció, III. csoport: egyik szemmel sem tudott centrálisan fixálni a beteg.

Átnézve a mfERG válasz sorát, még a kioltott mfERG esetén is találtunk néhány jól működő kis retinális területet. Ennek az általunk „foltokban jelentkező” centrális degenerációnak a kimutatására a Goldmann perimetria nem alkalmas.

Kimutattunk nem a fotoreceptor károsodással magyarázható egyéb eltéréseket is RP-s betegeinknél: óriás drusen mellett arteria persistens is kimutattunk egy betegnél. Az irodalomban hasonló eset közlésével nem találkoztunk.

Ismeretesek RP-vel járó anyagcsere és neurológiai kórképek. A leggyakoribb az Usher szindróma.

Mi a Kearns-Sayre szindrómás betegek szemészeti és szisztémás betegségeire hívtuk fel a figyelmet a Magyar Szemorvos Társaság által meghirdetett pályamunka keretében.

A szindróma és a részét képező RP kimutatása mellett az egyéb szisztémás manifesztációkra is figyelni kell, hiszen egy nem felismert diabetes vagy szívprobléma a gyermek életét veszélyezteti.

A paraneoplasias szindrómák közül a MAR szindróma (bőr melanomával kapcsolatos retinopathia) tünetei hasonlíthatnak az RP tüneteihez: hirtelen megjelenő szürkületi vakság, fényjelenségek, fotopsziák, látótér beszűkülés jellemzi. Az ok a retina bipoláris sejtjei ellen termelődő antitestek. Elektrofiziológiai jele az ERG „b” hullámának csökkenése az úgynevezett negatív típusú ERG. Egy estünkben sikerült a bipoláris sejtek ellen képződött antitestek kimutatása, mely az irodalomban az első eset volt a MAR szindróma monocularis előfordulásáról.

A chorioidea sclerosis szemfenéki képe idősödő korban hasonlíthat a retinitis pigmentosa képéhez. Emiatt sok esetben nem gyógyítható betegégnak gondolják. E 2 betegség pathomechanismusa, progressziója és prognózisa különbözik, így lényeges a megkülönböztetésük. A szemfenéki pigment elváltozás okozza a differenciáldiagnosztikai problémát.

A chorioidea sclerosis 3 formája ismeretes: a centrális, peripapilláris és a diffúz forma.

Az atrophia gyrata szintén okozhat RP-re jellemző tüneteket, illetve látótér beszűkülést. A differenciáldiagnosztikai problémák megoldására szintén az elektrofiziológiai vizsgálatokat (VEP, PERG ERG) javasoljuk, illetve gyermekkori manifesztáció gyanúja esetén a szérum ornithin szint meghatározását.

Vizsgálatainkban egy 7 tagú család elektrofiziológiai vizsgálata alapján elemeztük a kórképet, illetve a differenciáldiagnosztikai lehetőségeket. A kórkép ismerete a prognózis és az esetleges terápia miatt lényeges.

IV. *Neuro-ophthalmologiai kórképek és differenciáldiagnosztikájuk.*

Sclerosis multiplex (SM) az a kórkép, melyben igen gyakori, sokszor az első manifesztációja a betegségnek a látóideg gyulladása. A VEP látencia megnyúlását Halliday mutatta ki először és ezután szinte egyenlőségi jelet tettek az SM és VEP látencia megnyúlás közé. Ma már bizonyossá vált, hogy sok más betegség is okozhatja a látóideg vezetési sebességének meglassúbbodását. Mi először a különböző VEP módszerek diagnosztikus értékét vizsgáltuk SM-ben. A mintaváltás ingerlésre kapott kiváltott választ találtuk a legértékesebbnek. Segítette a diagnózist az oldaldifferencia mellett a hullámforma torzulása és a megkettőzött hullámforma megjelenése is a regisztrátumainkban. Az a tény, hogy sok esetben nemcsak látencia megnyúlást, hanem amplitúdó csökkenést is találtunk, felhívta a figyelmünket arra, hogy nemcsak myelin károsodással, hanem axon vesztéssel is számolni kell ebben a kórképben.

Először ultrahang vizsgálattal próbáltuk az axon-vesztést kimutatni, de ez a módszer nem volt elég szenzitív.

Ezután a PERG vizsgálatokkal próbálkoztunk.

Negyvenkét SM és 27 izolált opticus neuritises beteg VEP és PERG vizsgálatával arra a következtetésre jutottunk, hogy az axon vesztés is alapvető az SM pathogenesisében. Az axon vesztésre jellegzetes PERG amplitúdó csökkenés opticus neuritis esetén korábban, 2 hónapon belül már kimutatható. Ha az első shub nem a n. opticust érinti, vagy nincs is a látásra panasz, akkor is 36 hónapon belül, vagy esetleg később az opticus rostok károsodásával számolni kell. A legújabb módszer az OCT (optical coherence tomography) már alkalmas a látóideg rostok elvékonyodásának kimutatására.

*A látóideg ischaemias kórképei*

A NAION (nem arteritises eredetű elülső ischaemias opticus neuropathia) differenciáldiagnosztikai kérdéseinek megoldására is alkalmaztuk az elektrofiziológiai vizsgálatokat. Ez a kórkép általában idős korban jelentkezik. Mi 3 fiatal korban előforduló esetet is találtunk. Mivel papilla oedema képében jelentkezik, differenciáldiagnosztikai problémát okozhat.

Tizenkét idősebb beteg VEP, PERG és ERG eltéréseit analizálva meghatároztuk a NAION elektrofiziológiai jellemzőit. A VEP minden betegnél kóros volt, még akkor is, ha a látótér kiesés nem érintette a centrumot. A PERG N95 hullámkomponense szubnormális volt, ami

kifejezte a retrográd axon degeneráció mértékét. Az ERG nem mutatott szignifikáns eltérést, ami arra utalt, hogy a chorioidea keringés intakt marad ebben a kórképben.

#### *A látóideg öröklődő megbetegedései*

A Leber-féle opticus atrophia fiatal felnőtt korban szintén papilla oedema képében jelentkezik. Emiatt differenciáldiagnosztikai problémát okozhat, melyet az elektrofiziológiai vizsgálat megoldhat. A kifejezetten szubnormális PERG jellegzetes ebben a kórképben. Egy családnál vizsgálatainkkal kizártuk az SM és a toxicus amblyopia megelőzően felállított diagnózisát.

#### *A látóideg kompressziós kórképei*

A látópálya kompressziós kórképeiben demonstráltuk, hogy az axon vesztést megelőzi a keringési zavaron alapuló funkciózavar, így időben végzett műtéttel, kezeléssel a látásvesztés megelőzhető.

Intracranialis hypertensio miatt végzett shunt műtétét hatását VEP vizsgálattal monitorozzuk.

#### *Látászavarok eredetének vizsgálata migrénben*

Migrénben gyakoriak és sokfélék a múló jellegű látászavarok. A látásélesség nem károsodik és VEP eltérést sem találtunk. A felvetődő kérdésre, hogy esetleg a magnocelluláris pálya működészavara okozza a tüneteket a rutin VEP nem ad információt, mert az főleg a parvocellularis funkciót vizsgálja. A magnocellularis pálya károsodását a kontrasztérzékenység vizsgálatával próbáltuk megközelíteni. Kimutattuk 15 beteg vizsgálata alapján, hogy migrénes betegeknél a térfrekvenciára való (spatialis) kontrasztérzékenység szignifikánsan károsodott. A károsodás főleg az alacsony térfrekvenciánál scotopicus környezetben jelentkezett. Photopicus környezetben a dinamikus kontrasztérzékenység csökkenése volt szignifikáns. Ez az eredmény támogatja azt a feltételezést, hogy migrénben a magnocelluláris pálya funkciójának a zavara lép fel.

#### *V. A diabetes szemészeti szövődményeinek vizsgálata*

FLAG-ERG vizsgálatát a szubklinikus, vagy enyhe retinopathia kimutatására dolgoztuk ki. A FLAG vizsgálatot összekötöttük az ERG vizsgálatával I. típusú diabeteses betegeknél (n=36). Kék fényel ingerelve a retinát az ERG „b” hullámának növekedését figyeltük meg a FLAG után. A retina ereiből a retina rétegei illetve az üvegtestbe jutó fluorescein molekulákból a kék fény hatására emittált fény megemelte a retinát ingerlő fény intenzitását, ami a kiáramló

festék mennyiségétől függően amplitúdó emelkedést okozott. Ezután az ERG vizsgálatokat 15 percenként megismételtük és megfigyeltük a festék eliminációját a retinából illetve az üvegtestből. Kimutatható amplitúdó emelkedés 60, illetve 90 perc múlva már nem volt.

További vizsgálatainkkal kizártuk a fluorescein toxikus hatását, az egy órás vizsgálat alatt feltételezhető adaptáció hatását és a fényképezésre használt flash káros hatását a retinára.

#### *VEP és PERG eltérés diabetesben*

Elektrofiziológiai vizsgálatokat végeztünk a diabeteses opticus neuropathia és retinopathia elkülönítésére. Kimutattuk, hogy amennyiben a VEP ép, vagy csak mérsékelten megnyúlt látenciájú, de a PERG kóros, akkor retinopathiaról van szó. Ha a PERG ép, a VEP kóros, akkor neuropathia okozza a látáscsökkenést. Ha a PERG és a VEP is kóros, akkor nagy valószínűséggel a retinopathia mellett neuropathia is van. A VEP és PERG kóros lehet manifeszt retinopathia nélküli esetekben is.

A diabeteses neuropathia kimutatására 40 I. típusú diabeteses 1.0 látásélességű beteget vizsgáltunk, akiknek nem volt manifeszt retinopathiajuk. Mind a 40 betegnél kóros volt a VEP, a PERG 12 betegnél szubnormális és kissé megnyúlt látenciájú. Ebből azt a következtetést vontuk le, hogy a diabeteses neuropathia megelőzheti a retinopathiát.

#### *A diabeteses neuropathia és a VEP*

További vizsgálataink arra irányultak az SZTE belgyógyászati klinikájának diabetológus orvosaival, hogy kimutatható-e korreláció a diabeteses betegek látóideg funkciója, az autonóm (vegetatív) és a szenzoros (érző) idegrendszer neuropathiaja között. Pozitív korrelációt találtunk az autonóm neuropathia és a VEP látencia között az 5 standard cardiovascularis teszt közül 3-nál (szívfrekvencia változás: mély be és kilégzésre, a Valsalva manőver hatására valamint a testhelyzetváltozásra). A szisztolés vérnyomás változása (testhelyzet- változásra és a kézizom feszítésre) és a VEP látencia között nem volt szignifikáns korreláció.

A kóros érzőideg funkció is pozitív korrelációt mutatott a VEP látenciával.

Ezek alapján kijelenthetjük, hogy a VEP eltérés korai jele lehet a diabeteses neuropathianak.

A vizsgálatokat 3 év múlva megismételtük a progresszió megítélésére. A légzésre bekövetkező szívfrekvencia válasz, a Valsalva hányados és az ortosztatikus szisztolés vérnyomásváltozás progressziót mutatott, a VEP eltérés nem progrediált, de az összefüggés a neuropathia súlyossága és a VEP látencia között 3 év után is kimutatható volt.



## Eredmények megbeszélése, összefoglalása

1. Magyarországon a mi munkacsoportunk dolgozta ki és vezette be a látópálya elektrofiziológiai vizsgáló módszereinek széles skáláját. Ezek a módszerek: Flash-ERG, LED-ERG, „színes ERG”, PERG, mfERG. A nem kontaktlencse típusú elektróda használata elősegítette a vizsgálatok rutinszerű elvégzését. A VEP vizsgálatnak is különböző módszereit vezettük be: FASH-VEP, LED-VEP, minta-megvilágítás ingerlés és mintaváltás ingerléssel kiváltott VEP. Csecsemők és kisgyermek vizsgálatára szolgáló kézi ingerlőkkel (MGF és HHPS) is csak mi rendelkezünk Magyarországon.

Dinamikus és statikus kontrasztérzékenységet és kontúrintegritást is csak mi tudunk végezni rutinszerűen. A módszereket a felvetődő problémák alapján választjuk ki, a vizsgálatokat kombináljuk annak eldöntésére, hogy retinális vagy intracranialis az ok.

2. A standard módszerekkel kapott kontroll értékek meghatározása során feltűnt a két szem elektromos aktivitásának különbsége. Az oldaldifferencia a PERG, a VEP és a mfERG-ben is szignifikáns volt. Ezt csak részben magyarázza a két szem csapsűrűségében szövettanilag kimutatott oldaldifferencia. Egyéb kérgi folyamatoknak is szerepe van nagy valószínűséggel.

3. Kimutattuk a retina belső rétegeinek funkcióját tükröző oscillatoricus potenciálok hypoxiára való érzékenységét egészséges kontroll személyek vizsgálatával. Ennek a diabeteses retinopathia szubklinikus kimutatásában lehet szerepe.

4. Kísérletet tettünk a parvocellularis és magnocellularis pálya működésének szeparált vizsgálatára, de a scotopicus VEP módszer olyan időigényes, hogy klinikai rutin vizsgálatra nem alkalmas. Helyette a statikus és dinamikus kontrasztérzékenység vizsgálata tűnik alkalmazhatónak. A scotopicus látásban a magnocellularis pályának a szerepét tudtuk bizonyítani.

5. Gyermekkorban a strabismusos amblyopia kimutatására, a kezelés, műtét hatásának megítélésére használjuk a VEP módszerünket. A binocularitás kialakulását a VEP amplitúdó növekedése mutatja (binocularis facilitáció).

A strabismusnak intracranialis okát és egyéb szisztémás betegség okozta strabismust is kiszűrtük vizsgálatainkkal.

A módszerek kombinált alkalmazásával az öröklődő szembetegségek, macula dystrophiák, nystagmus differenciáldiagnosztikáját segítettük, még nem jellegzetes szemfenéki tünetek esetén is. A papilla állapotának, színének megítélése nem tükrözi a valós funkciókárosodást, fejlődési rendellenességei is járhatnak jó vagy rossz vízussal. Objektív vizsgálatainkkal a terápiát, az orthoptikai kezelés hatását mérjük fel.

6. Vizsgálatainkkal PERG eltérést és 3 típusú VEP eltérést mutattunk ki RP-s betegeinknél. A mfERG-vel a centrális retinában lokális kieséseket találtunk, melyek a látótér vizsgálatával nem mutathatók ki. Ez az eredmény új adatot szolgáltatott a centrális fotoreceptorok dystrophiajának patomechanismusához. Rámutattunk, hogy RP-ben üvegtesti rendellenességek, macula táji elváltozások sem ritkák. Emiatt is van létjogosultsága a VEP és PERG alkalmazásának.

Paraneoplasias szindróma is okozhat RP-re utaló tünetet. Féloldali MAR szindrómát elsőként közöltünk. Felhívtuk a figyelmet az RP és a generalizált chorioidea sclerosis elkülönítésére.

7. Neurológiai kórképek esetén Sclerosis multiplexes betegeknél a PERG vizsgálattal axon degenerációt mutattunk ki a demyelinisatio mellett. Bár az OCT vizsgálattal is kimutatható a retina idegrost rétegének az elvékonyodása, a funkció és az anatómia nem mindig egyezik, az egyik módszer nem szorítja ki a másikat.

Az opticus kompresszió estén bizonyítottuk, hogy a vascularis károsodás elsődleges, így idejében végzett műtéttel, kezeléssel az axonkárosodás megelőzhető.

Míthogy Leber-féle opticus atrophia manifesztációja papilla oedema képében jelentkezik, elkülönítése az SM-től és egyéb neuropathiaktól NAION-tól igen lényeges.

Kimutattuk, hogy migrén esetén a magnocellularis pálya funkciója károsodik.

8. Diabetesesek szubklinikus retinopathiajának kimutatása az általunk kidolgozott FLAG-ERG-vel lehetséges. A VEP és PERG vizsgálattal a diabeteses neuropathia és retinopathia okozta látásromlás elkülöníthető. Azt is kimutattuk, hogy a diabetesesek opticus neuropathiaja megelőzi a retinális angiopathiat.

## Hazai vonatkozású eredmények

1. Kifejlesztettük a látókérgi kiváltott válasz vizsgálatának különböző módszereit.
2. Bevezettük a nem-kontaktlencse típusú elektródák használatát és az átlagolási technikát az ERG vizsgálatára (Flash ERG, színes ERG, LED ERG, FLAG-ERG, PERG).
3. Bevezettük a nemzetközi standard elektrofiziológiai módszereket és meghatároztuk a saját laboratóriumi kontroll értékeket.
4. Lehetővé tettük a csecsemők és nem kooperáló kisgyermek vizsgálatát, mely jelenleg Magyarországon csak a mi laboratóriumunkban lehetséges.
5. A látásfunkciók vizsgálatára bevezettük a kontrasztérzékenység statikus és dinamikus formájának módszerét.
6. A strabismus és amblyopia okozta funkciókárosodás kimutatására tanulmányoztuk az oclusios és műtéti kezelés hatását az elektrofiziológiai eltérésekre.
7. A strabismust kiváltó intracranialis okokra és szisztémás betegségekre esetismertetésekkel hívtuk fel a figyelmet.
8. Öröklődő, centrális retinát érintő betegségek esetén vázoltuk az elektrofiziológiai vizsgálatok adta differenciáldiagnosztikai lehetőségeket.
9. A ROP és a fejlődési rendellenességek okozta szemfenéki kép eltérések esetén is felhívtuk a figyelmet a funkció és az anatómiai eltérés diszkrepanciájára.
10. Kimutattuk az üvegtesti fejlődési rendellenességek hatását a szem egyéb részeire és a látóideg a funkciójára és azt, hogy még a legenyhébb üvegtesti fejlődési forma esetén sem volt ép a látópálya funkciója.
11. A látóideg fejlődési rendellenességeinél felhívtuk a figyelmet az intracranialis fejlődési rendellenességek lehetőségére.
12. A látóideg fejlődési rendellenességeinél a funkció felmérése irányt mutathat az orthoptikai kezelés szükségességére, a következményes tompalátóság lehetőségének csökkentésére.
13. Kimutattuk a PERG és a VEP együttes vizsgálatának a szükségességét RP-s betegeknél. A látásvesztés prognózisában nem az ERG-nek, hanem a VEP-nek és a PERG-nek van szerepe.
14. Felhívtuk a figyelmet az üvegtesti fejlődési, rendellenességek jelentőségére RP-s betegek centrális látásromlásában.

15. Esetek bemutatásával felhívtuk a figyelmet az RP-vel járó szindrómákra, amelyek nem ismerete életveszélyt jelenthet.
16. Az atrophia gyrata fiatalkori, atípusos megjelenése esetén az elektrofiziológiai eltéréseket részleteztük.
17. Sclerosis multiplexben előforduló VEP látencia megnyúlás mellett felhívtuk a figyelmet az axon degeneráció lehetőségére, aminek a kimutatásában a PERG vizsgálatnak van jelentősége.
18. Részleteztük az SM differenciáldiagnosztikáját: a papilla oedemával járó kórképek jellegzetességeit: az SM, a Leber féle opticus neuropathia, a NAION elektrofiziológiai eltéréseinek különbözőségét.
19. A klinikai gyakorlat számára összefoglaltuk a VEP és a PERG amplitúdó és látencia eltérések okait, valamint az opticus neuritisek és neuropathiák differenciál-diagnosztikájának elektrofiziológiai jellegzetességeit.
20. A diabetes szemészeti szövődményeinek kimutatására kidolgozott FLAG-ERG módszerünk alkalmas a szubklinikus vasculopathia kimutatására.
21. Kimutattuk, hogy a PERG és VEP vizsgálatának szimultán elvégzése alkalmas a retinopathia és a neuropathia elkülönítésére.
22. Vizsgálataink szerint a diabeteses neuropathia megelőzi a vasculopathiat. A kóros VEP és ERG eltérések jelen vannak a retinopathia megjelenése előtt, kimutatásuk fenyegető jele lehet a retinopathia kialakulásának, ami a terápia módosításával esetleg elkerülhető. E lehetőség további vizsgálatokat igényel.

### **Nemzetközileg is elismert eredmények**

1. Kimutattuk az oscillatoricus potenciálok hullámkomponenseinek eredetét, és a hypoxia hatását az OP-ra.
2. Kimutattuk a magnocellularis pálya szerepét a scotopicus látásban.
3. Kimutattuk a kontrasztérzékenység és a kontúrintegritás fejlődését gyermekkorban.
4. Kimutattuk a VEP, a PERG és a mfERG-ben a két szem közötti oldaldifferenciát retinitis pigmentosában.
5. Kimutattuk az RP-s betegeknél a VEP eltérések különböző típusát és, hogy a PERG súlyosabban károsodik, mint a VEP.
6. Kimutattuk, hogy a rutin látótér vizsgálatok nem alkalmasak a centrális retina területén belül a „foltokban”, csoportokban, lokálisan jelentkező fotoreceptor degeneráció kimutatására, arra az mfERG ad információt.
7. Vázoltuk az RP differenciáldiagnosztikájában felmerülő problémákat. A tünetek alapján: MAR szindróma lehetőségét illetve elkülönítését az RP-től (esetünk az irodalomban az első monocularisan kialakuló, bizonyítottan MAR szindróma volt). A szemfenéki kép alapján: kimutattuk a chorioidea sclerosis elektrofiziológiai jellegzetességeit, illetve a differenciáldiagnosztikai jeleit.
8. Esetismertéseinkkel rámutattunk, hogy kompressziós kórképekben a vascularis lézió megelőzi az axon léziót, idejében kezdett terápia megőrizheti a látást. Az elektrofiziológiai módszerek alkalmasak az intracranialis hypertensio monitorozására.
9. Kimutattuk, hogy migrénben elsősorban a magnocellularis pálya károsodik.
10. Kimutattuk, hogy a diabeteses neuropathia részjelensége a diabeteses polyneuropathianak.

## **Köszönetnyilvánítás**

Köszönetet mondok Prof. Dr. Süveges Ildikó egyetemi tanárnak, aki támogatta tudományos munkásságomat és annak elismerését, a nemzetközi konferenciákon való bemutatását.

Prof. Dr. Kolozsvári Lajos egyetemi tanárnak köszönöm, hogy munkám végzését, mint korábbi tanszékvezető, segítette.

Külön köszönet jár jelenlegi tanszékvezetőmnek, Prof. Dr. Facskó Andreának, aki mindig segítette tudományos munkámat, lektorálása biztosította könyvem megjelenését és teljes segítséget és biztatást nyújtott, hogy doktori pályázatomat merjem benyújtani.

A Szemészeti Klinika összes dolgozójának köszönöm bizalmát, és segítségét e munka elvégzéséhez. Külön köszönet jár azoknak a szerzőtársaimnak, akik munkámban segítettek: Dr. Pelle Zsuzsanna főorvosnőnek, Dr. Szabó Ágnes tanárnőnek, Dr. Deák Andrea főorvosnőnek, akikkel összefogva állapítottuk meg a gyermekek látáskárosodásának valódi okát és a rendeltük el a megfelelő terápiát.

Külön köszönet jár Majer Tiborné Kati elektrofiziológiai asszisztensnek, akinek a precíz, hozzáértő, és sok-sok türelmet igénylő munkája nélkül lehetetlen lett volna az eredményeket, megfigyeléseket nemzetközi szinten is elfogadtatni.

Köszönetemet fejezem ki Jobbáné Szabó Enikőnek a doktori pályázat megírásában nyújtott technikai segítségéért.

Köszönetet kell mondanom a Szegedi Élettani Intézet munkatársainak, nemcsak a Látás Elektrofiziológiai Laboratórium dolgozóinak (vezetője: Prof. Dr. Benedek György), hanem mérnökének: Liszli Péternek is, aki anyagi juttatás nélkül biztosította a Szemészeti Klinika Elektrofiziológiai Laboratórium működését úgy, hogy egy nap kiesés sem jelentkezett munkánkban. Külön köszönet jár az intézet asszisztensének, Siposné Dósa Gabriellának segítségéért a tudományos munka nemzetközi szintű megjeleníthetőségéért. A statisztikai módszerek alkalmazásában nyújtott segítséget külön köszönöm Dr. Horváth Gyöngyi professzornőnek.

Köszönetem fejezem ki a társklinikák munkatársainak, akiknek a kooperációjával értékes új adatokat nyertünk a látópályát károsító szisztémás betegségekről: Dr. Bencsik Krisztina tanárnőnek a neuro-ophthalmologiai kórképek terén és Dr. Várkonyi Tamás docensnek a diabeteses polyneuropathia kimutatásában végzett munkájáért.

Külön köszönet jár családomnak, akik mindvégig mellettem álltak és segítették tudományos munkámat a nehéz körülmények között is, hiszen a klinikai munka, ügyeletek mellett a tudományos munka végzése a család együttlétének idejét fokozottan csökkentette.

**A disszertáció alapját képező közlemények**

1. **Janáky M.** Benedek Gy. A látókérgi kiváltott válaszok jelentősége a szemészeti diagnosztikában. Szemészet 1975;112:32-39.
2. **Janáky M.**, Benedek Gy, Juhász K. Látókérgi kiváltott válaszok vizsgálata amblyopiás betegeken. Szemészet 1977;114:26-30.
3. Bari F, Benedek G, Obal F jr, **Janáky M.** A low-cost checkerboard stimulator. Wiss Zeitschr Greifswald 1979;28:83.
4. Tari E, **Janáky M.**, Benedek Gy. Látókérgi kiváltott potenciálok alakulása amblyop gyermekek kezelése során. Szemészet 1980;117:236-242.
5. Tari E, **Janáky M.**, Alföldi P. Monokuláris és binokuláris ingerléssel kiváltott kérgi válaszok amblyop betegeken. Szemészet 1982;119:84-89.
6. **Janáky M.**, Benedek Gy, Heiner L. Látókérgi kiváltott válaszok diagnosztikus értéke sclerosis multiplexben. Ideggyógyászati Szemle 1983;36:529-534.
7. **Janáky M.** Látókérgi kiváltott válaszok a látórendszert károsító betegségekben  
Kandidátusi értekezés. 1985.
8. **Janáky M.**, Pelle Zs, Tari E. A Leber féle látóidegsorvadás diagnosztikai problémáiról. Szemészet 1986;123:161-165.
9. **Janáky M.** Új lehetőségek a klinikai elektroretinográfiában. Szemészet 1989;126:112-114.
10. **Janáky M.** Kombinált elektroretinográfiás és látókérgi kiváltott válasz vizsgálatok jelentősége a retinitis pigmentosa differenciáldiagnosztikájában. Szemészet 1989;126:203-208.
11. Coupland SG, **Janáky M.** ERG electrode in pediatric patients: Comparison of DTL fiber, PVA- gel, and non-corneal skin electrodes. Doc Ophthalmol 1989; 71: 427-433.
12. Szabó M, **Janáky M.** Vér-retinagát károsodásának vizsgálata juvenilis diabetesben. Szemészet 1989;126:85-90.
13. Dégi R, **Janáky M.**, Pelle Zs. Elektrofiziológiai vizsgálatok albinizmusban. Szemészet 1989;126:120-125.
14. Pelle Zs, **Janáky M.**, Szabó Á. Morfológiai és funkcionális elváltozások különböző típusú üvegtesti fejlődési rendellenességekben. Szemészet 1989;126:219-227.
15. **Janáky M.**, Benedek Gy. Elektrophysiologische Zeichen bei Maculakrankheiten. Fortschr Ophthalmol 1990;87:594-598.
16. Molnár K, Pálfi S, **Janáky M.** Látókérgi kiváltott válaszok vizsgálatának jelentősége a sclerosis multiplex diagnózisában. Szemészet 1990;127:13-17.

17. **Janáky M**, Pelle Zs. Elektrophysiologische Untersuchungsergebnisse bei Frühgeborenen Retinopathie (ROP I-III). *Spectrum Augenheilkd* 1991;5:158-161.
18. **Janáky M**, Pelle Zs. Elektrofiziológiai vizsgálatok jelentősége Stargardt-fundus flavimaculatusban. *Szemészet* 1991;128:128-130.
19. **Janáky M**, Pelle Zs, Deák A. Az X-hez kötött juvenilis retinoschisis klinikuma és elektrofiziológiai jellegzetességei. *Szemészet* 1991;128:49-52.
20. **Janáky M**, Benedek Gy. Visual evoked potentials during the early phase of optic nerve compression in the orbital cavity. *Doc Ophthalmol* 1992;81:197-208.
21. **Janáky M**, Sztriha L, Pelle Zs, Deák A, Benedek Gy. Gyermekkorban végzett szemészeti elektrofiziológiai vizsgálatok. *Gyermekgyógyászat* 1992;43:383-392.
22. **Janáky M**, Benedek Gy. A látórendszer elektrofiziológiai vizsgálatának gyakorlati jelentősége a szemészeti és neurológiai betegségekben. Differential diagnostical value of electrophysiological investigation in ophthalmological and neurological practice. *Ideggyógyászati Szemle* 1992;45:72-77.
23. Pelle Zs, **Janáky M**, Deák A, Pető T. A látóideg fejlődési rendellenességei gyermekkorban. *Szemészet* 1992;129:74-77.
24. Szűcs F, **Janáky M**. A retinitis pigmentosa délmagyarországi előfordulásának szocioepidemiológiája. *Szemészet* 1992;129:131-133.
25. **Janáky M**, Szabó Á, Benedek Gy. Elektrophysiologische und Ultraschall-Untersuchungen bei Neuritis retrobulbaris. *Spectrum Augenheilkd* 1993;7:140-144.
26. **Janáky M**, Pelle Zs, Szabó Á, Benedek Gy. Electrophysiological assessment of functional impairments in a spectrum of optic nerve coloboma. *Zdrav Vestn* 1993;62(Suppl 1):99-102.
27. Benedek Gy, **Janáky M**, Adamkovich N, Rubicsek Gy, Sály Gy. Scotopic pattern-reversal visual evoked potentials. *Clin.Vision Sci* 1993;8:47-54.
28. Sztriha L, **Janáky M**, Kiss J, Buga K. Electrophysiological and 99m Tc-HMPO-SPECT studies in Menkes disease. *Brain & Development* 1994;16:224-228.
29. Deák A, **Janáky M**, Sztriha L. Idiopathiás intracranialis hypertensio (pseudotumor cerebri) és strabizmus együttes előfordulása. *Szemészet* 1995;132:253-256.
30. **Janáky M**, Goupland SG, Benedek G. Human oscillatory potentials: components of rod origin. *Ophthalmologica* 1996;210:315-8.
31. Hári Kovács A, **Janáky M**. Óriás drusen és arteria hyaloidea persistens együttes előfordulása retinitis pigmentosában. *Szemészet* 1997;134:223-226.
32. **Janáky M**, Fülöp Zs, Benedek Gy. Fluorescein ERG, a sensitive method for the detection of vascular damage in diabetic patients. *Doc Ophthalmol* 1999;98:117-126.



33. **Janáky M**, Benedek K, Boros Á, Liszli P. Az oszcillatorikus potenciálok vizsgálatának klinikai alkalmazása. Szemészet 2000;137:87-91.
34. Kozma P, Deák A, **Janáky M**, Benedek Gy. Effect of late surgery for acquired esotropia on visual evoked potential. Pediatric Ophthalmology & Strabismus 2001;33:83-88.
35. **Janáky M**, Pálffy A, Kolozsvári L, Benedek Gy. Unilateral manifestation of melanoma-associated retinopathy. Arch Ophthalmol 2002;120:866-867.
36. Benedek K, Tajti J, **Janáky M**, Vécsei L, Benedek Gy. Spatial contrast sensitivity of migraine patients without aura. Cephalalgia 2002;22:142-145.
37. Várkonyi T, Pető T, Dégi R, Keresztes K, Lengyel Cs, **Janáky M** et.al. Impairment of visual evoked potentials. An early central manifestation of diabetic neuropathy? Diabetes Care 2002;25:1661-1662.
38. Benedek Gy, Benedek K, Kéri Sz, **Janáky M**. The scotopic low-frequency spatial contrast sensitivity develops in children between the ages of 5 and 14 years. Neuroscience Letters 2003;345:161-164.
39. Benedek G, Benedek K, Kéri S, Letoha T, **Janáky M**. Human scotopic spatiotemporal sensitivity: a comparison of psychophysical and electrophysiological data. Doc Ophthalmol 2003;106:201-207.
40. **Janáky M**, Pálffy A, Benedek G. Első tapasztalataink a multifocalis elektroretinográfia alkalmazásával. Szemészet 2004;141:425-431.
41. **Janáky M**, Pálffy A, Benedek Gy. Multifocalis elektroretinográfia (mfERG) a klinikai gyakorlatban. Szemészet 2004;141:419-424.
42. **Janáky M**, Pálffy A, Benedek K, Benedek Gy. Új fejezet a látókérgi kiváltott válaszok történetében: A multifocalis módszer alkalmazása. Idegyógyászati Szemle 2004;57:377-383.
43. **Janáky M**, Fülöp Zs, Pálffy A, Benedek K, Benedek Gy. Nonarteritic ischaemic optic neuropathy (NAION) in patients under 50 years of age. Acta Ophthalmol 2005;83:499-503.
44. Nagy N. **Janáky M**. Negatív típusú elektroretinogrammal járó kórképek. Szemészet 2005;142:167-170.
45. **Janáky M**, Fülöp Zs, Pálffy A, Benedek K, Benedek Gy. Electrophysiological findings in patients with nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy. Clin Neurophysiol 2006;117:1158-1166.
46. **Janáky M**, Pálffy A, Fülöp Zs, Szabó Á, Gyetvai T, Liszli P. A nem-arteritises eredetű elülső ischaemiás opticus neuropátia (NAION): differenciáldiagnosztikai problémák. Szemészet 2006;143:17-21.

47. Várkonyi T, Börcsök É, Tóth F, Fülöp Zs, Takacs R, Rovo L, Lengyel Cs, Kis J G, **Janáky M** et al. Severity of autonomic and sensory neuropathy and the impairment of visual evoked potentials and auditory-evoked potentials in type I. diabetes. Is there a relationship? *Diabetes Care* 2006;29:2325-2326.
48. **Janáky M**, Pálffy A, Deák A, Szilágyi M, Benedek Gy. Multifocal ERG reveals several patterns of cone degeeration in retinitis pigmentosa with concentric narrowing of the visual field. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:383-389.
49. **Janáky M**, Grosz A, Toth E, Benedek K, Benedek Gy. Hypobaric hypoxia reduces the amplitude of oscillatory potentials in the human ERG. *Doc Ophthalmol* 2007;114(1):45-51.
50. **Janáky M**, Fülöp Zs, Várkonyi T. A diabéteszes retinopátia és neuropátia elkülönítése elektrofiziológiai módszerekkel. *MAKIT Szemészeti szekciójának kiadványa* 2007;5:21-26. HU ISBN 97896371260602.
51. **Janáky M**, Pálffy A, Horváth Gy, Tuboly G, Benedek Gy. Pattern reversal electroretinograms and visual evoked potentials in retinitis pigmentosa. *Doc Ophthalmol* 2008;117:27-36.
52. **Janáky M**. A retina és látóideg betegségei *Differenciáldiagnosztika*. Medicina Könyvkiadó, 2008. ISBN 978-963-2261-959
53. **Janáky M**, Fejes I. Opticus neuritisek elektrofiziológiai differenciáldiagnosztikája In: Hammer H. A sclerosis multiplex szemészeti vonatkozásai. *MAKIT Szemészeti szekciójának kiadványa* 2008;6:23-32. HU ISBN 978-963-7126-0735
54. Abonyi A, **Janáky M**. Az incontinentia pigmenti szemészeti manifesztációja. *Szemészet* 2008;145:121-126.
55. Lesh B, Szabó V, Kánya M, Somfai GM, Vámos R, Varsányi B, Pámer Zs, Knézi K, Salacz Gy, **Janáky M**, Ferencz M, Hargitai J, Papp A, Farkas Á. Clinical and genetic findings in Hungarian patients with X linked juvenile retinoschisis. *Molecular Vision* 2008;18:14:2321-2332.
56. Fejes I., B. Tóth B., Dégi R., **Janáky M**. A generalizált chorioideasclerosisról. *Szemészet* 2008;145:101-109.
57. Regdon Sz, Fejes I, **Janáky M**. Inkomplett acromatopsia klinikai és elektrofiziológiai jellegzetességei - esetismertetés. *Szemészet* 2009;146:147-152.
58. Fejes I, **Janáky M**. A mintázott elektroretinográfia és a látókérgi kiváltott válaszok paramétereinek interocularis különbsége. *Szemészet* 2009;146:139-142.
59. Varga G, Fejes I, Papp F, **Janáky M**. Atípusos atrophia gyrata- esetismertetés. *Szemészet* 2009;146:147-153.

60. **Janáky M**, Horizons in Neuroscience Research. Volume 1 Eds: Andres Costa and Eugenio Villalba Chapter 11. Hereditary Choroidal Dystrophies, pp. 323-339. Horizons in Neuroscience Research 2010. ISBN 978-1-60692-068-8
61. Benedek K, **Janáky M**, Braunitzer G, Rokszin A, Keri S, Benedek Gy. Parallel development of contour integration and visual contrast sensitivity at low spatial frequencies. Neuroscience Letters 2010;472:175-178.
62. Pálffy A, **Janáky M**, Fejes I, Horváth G, Benedek Gy. Interocular amplitude differences of multifocal electroretinograms obtained under monocular and binocular stimulation conditions. Acta Physiol Hung 2010;97:326-331.

**A disszertációban fel nem használt saját közlemények**

1. Szabó M, **Janáky M**. Hypermetropiához társuló maculáris rendellenességek. Szemészet 1982;119:19-23.
2. Tari M, **Janáky M**, Benedek G. Age dependency of visual evoked potential parameters in children. Doc Ophthalmol Proc Ser 1984; 40: 279-286.
3. Tari E, Deák A, **Janáky M**. Bifokális szemüveg alkalmazása gyermekkori esotropiák kezelésében. Szemészet 1985; 122: 33-38.
4. Nyíri S, **Janáky M**. Dominánsan öröklődő gyermekkori opticus atrophia. Szemészet 1986;123:83-88.
5. László A, Bozóky B, **Janáky M**, Pelle Zs, Oroszlán Gy. Ultrastrukturális investigatiónok a késői infantilis ceroid lipofuscinosis (Jansky-Bielschowski) esetén. Acta Ped Hun 1991;31(4):433-442.
6. Hammer H, **Janáky M**, Süveges I. Vogt-Koyanagi-Harada Szindróma. Acta Ophthalmologica Scand. 1993;71:711-713.
7. **Janáky M**, Deák A, Pelle Zs, Benedek Gy. Electrophysiological alterations in patients with optic nerve hypoplasia. Doc Ophthalmol 1993;86:247-257.
8. Hammer H, **Janáky M**, Süveges I. Vogt-Koyanagi Harada szindróma. Lege Artis Medicinae 1995;5:1017-1018.
9. Benedek K, Vörös E, **Janáky M**, Antal A, Elek P, Vécsei L. Látópálya-elváltozások empty sella szindrómában. Ideggyógyászati Szemle 2000;53:267-268.
10. Szabó Á, **Janáky M**, Kiss K, Martonyi E. Sclerosis tuberosa, ritka esete: astrocytoma retinae mint kórjelző tünet. Szemészet 2001;138:203-207.
11. **Janáky M**, Pálffy A, Deák A, Gallyas É, Benedek Gy. Myopiával járó öröklődő betegségek elektrofiziológiai szűrése. Szemészet 2002;139:217-222.
12. Bencsik K, Rajda C, Seres E, Vörös E, **Janáky M**, Dibó Gy, Járdánházy T, Vécsei L. Familial multiple sclerosis: case study of three affected siblings. Acta Neurol Scand 2002;106(6):392-395.
13. Pálffy A, Gyetvai T, **Janáky M**, Palkó A, Kolozsváti L. Emlőcarcinoma kétoldali szemizom – metasztázisa - esetismertetés és irodalmi áttekintés. Szemészet 2003;140:259-262.
14. Dégi R, Szabó Á, **Janáky M**. A látóidegfő-melanocytoma tizenhárom éves követésével szerzett tapasztalataink/ Experience in 13-year follow-up of a melanocytoma of the optic nerve head. Magyar Onkologia 2005;49:31-34.

15. Smeller L, **Janáky M**, Sohár N, Kolozsvári L. A féloldali exophthalmus differenciáldiagnosztikai problémái: Melkersson-Rosenthal szindróma Esetismertetés. Szemészet 2006;143:97-98.
16. Fejes I, Pálffy A, Végh M, **Janáky M**. Periorbitális erysipelas necroticans krónikus lymphoid leukaemiában. Esetismertetés. Szemészet. 2007;144:196-201.
17. Nagy H, Bencsik K, Rajda C, Benedek K, **Janáky M**, Beniczky S, Kéri S, Vécsei L. Lateral interactions and speed of information processing in highly functioning multiple sclerosis patients. Cogn Behav Neurol. 2007 20:107-12.
18. Takács R, Várkonyi T, Lengyel Cs, Fülöp Zs, **Janáky M**, Kempler P, Wittmann T. A diabeteszes neuropathia és a vizuálisan kiváltott válasz követése 1-s típusú diabetesben. Diabetologia Hungarica 2008;3:275-280.
19. Fejes I, Szabó Á, **Janáky M**. A szilikonolaj hosszú távú hatása a retina és látóideg funkciójára egy eset kapcsán. Szemészet 2011;148:30-34.

**Összesített impakt faktor: 45,3**

**Összes idézettség: 186 (ebből független idézés: 164)**