

## De klinische betekenis van het elektroretinografisch onderzoek

DOOR DR. N. M. J. SCHWEITZER\*

*Dames en Heren,*

Dit kindje van enkele maanden oud (patiëntje A), dat zo te zien geen enkele oogheelkundige afwijking heeft, levert een typisch probleem op. De moeder vroeg namelijk om een volledig oogheelkundig onderzoek, zonder dat daarvoor een duidelijke aanleiding leek te bestaan. Het kind volgt handbewegingen met de ogen en kijkt niet scheel. De pupillen reageren vlot op licht, de oogjes zijn blank en er bestaat geen conjunctivitis. Bovendien lijken de lenzen normaal en heeft de fundus, globaal gezien, geen afwijkingen. Dus alles in orde? Waarvoor dan dit hele onderzoek? De moeder motiveerde na enige aarzeling haar verzoek als volgt: „Mijn man is de laatste jaren slechter gaan zien; het schijnt een erfelijke afwijking te zijn, die tot blindheid leidt. Onze vraag is of het kind die ziekte ook heeft, want dan zullen wij er nu al met de opvoeding rekening mee moeten houden.”

Technisch gezien is de situatie wel duidelijk. De vader van ons patiëntje lijdt aan dystrophia retinae pigmentosa (vroeger ook wel retinitis pigmentosa genoemd). De erfelijkheid van deze aandoening (soms recessief, soms dominant) is voldoende bekend. De ongunstige afloop eveneens. Bij betrekkelijk jonge mensen in het beginstadium van de aandoening kunnen de gebruikelijke onderzoeksmethoden te kort schieten voor het stellen van een diagnose, behalve één. Maar stel dat die éne methode de aanwezigheid van het pathologische gen aantoonde, zullen de moeder en haar kind dan gelukkig zijn met die wetenschap? Zal de moeder raad weten met het gevelde oordeel? Zijn er geen dingen die beter verborgen kunnen blijven tot de tijd rijp is voor hun openbaring? De moeder begreep onze aarzeling, maar stelde nadrukkelijk dat zij het weten wilde en in die omstandigheden is eromheen praten zinloos en ethisch onaanvaardbaar. Het onderzoek heeft inmiddels aangetoond dat het kind gezond is.

De onderzoeksmethode die wij hebben toegepast, is de elektroretinografie. Deze methode komt steeds meer in gebruik; het is misschien wel nuttig U iets te vertellen over de verdiensten en de beperkingen ervan.

Methodisch gezien gaat het bij de elektroretinografie om een vrij simpele zaak, waarmee onze landgenoot EINTHOVEN zich in 1908 al intensief heeft beziggehouden. Er worden twee elektroden geplaatst: één op de cornea, vastgezet in een contactglas, de andere wordt op het voorhoofd geplakt. Tussen deze twee elektroden bestaat een spanningsverschil: de rustpotentiaal van het oog. Laat men de hoeveelheid licht die op het oog

valt, variëren, dan verandert de hoogte van de rustpotentiaal; deze veranderingen zijn goed meetbaar. Men kan deze spanningsvariëaties in drie groepen indelen: *snelle* schommelingen van een milliseconde of korter, *langzame* die 20-250 millisecondes duren, en tenslotte de *zeer langzame* waarvan de duur in minuten wordt gemeten.

De *snelle* verschijnselen, samengevat onder de naam „vroege receptorpotentialen”, vertegenwoordigen de interactie tussen lichtkwanten en de voor de waarneming verantwoordelijke kleurstof in de buitenleden van kegeltjes en staafjes. Ze zijn zo snel dat ze met de gebruikelijke apparatuur niet geregistreerd kunnen worden; dit is een van de redenen waarom ze in het gangbare retinografie-onderzoek nog van weinig betekenis zijn. Een andere reden is dat er bijzonder hoge flitshelderheden nodig zijn om een meetbare potentiaal te verkrijgen.

De beschrijving van *zeer langzame* verschijnselen wordt op grond van historische feiten en de verschillende techniek van versterking in het algemeen samengevat onder de wat separatistisch aandoende naam elektro-oculografie (EOG). Verreweg de meeste aandacht hebben in de loop van de jaren de *langzame* verschijnselen gekregen; ze vormen dan ook het onderwerp van wat, in klinische studies tot nu toe, het elektroretinogram (ERG) wordt genoemd.

Keren wij terug tot ons patiëntje. Zou deze baby de retinale dystrofie geërfd hebben, dan zou het elektroretinogram slechts een vlakke lijn hebben getoond ten teken dat de elementen van de retina niet actief waren. Dat zou voldoende zijn geweest om de diagnose te stellen. Men kan zich nu afvragen of dit kind al visuele stoornissen heeft, bijvoorbeeld gezichtsveldafwijkingen of een stoornis in de donkeradaptatie, zoals men die bij volwassenen met dystrophia retinae pigmentosa geregeld vindt. Deze vraag kan hier natuurlijk niet beantwoord worden, omdat het kind te klein is om iets over zijn subjectieve waarnemingen mede te delen.

Sommigen menen namelijk dat, wanneer elektroretinografisch een afwijking aantoonbaar is, ook met behulp van psychofysische methoden een defect in de functie van het oog aangetoond moet kunnen worden. Dit zal misschien in de toekomst waar blijken te zijn, als de desbetreffende onderzoeksmethoden verder verfijnd zullen zijn, maar op het ogenblik ziet het er naar uit dat juist bij deze erfelijke afwijkingen het elektroretinogram eerder dan alle andere functies gestoord is.

Dystrophia retinae pigmentosa is de meest voorkomende van een groep retina-afwijkingen die van elkaar verschillen zowel in fundusbeeld als in de mate waarin ze progressief zijn. Ze komen echter in één punt over-

\*Thans hoogleraar te Groningen.

een: het elektroretinogram is een rechte lijn. Dit feit is zo belangrijk, omdat wij ook een serie van fundusbeelden kennen die heel moeilijk te onderscheiden zijn van de erfelijke afwijkingen: het zijn beelden die geclassificeerd worden onder de naam *retinitis pigmentosa acquisita*. Daartoe behoren voornamelijk ontstekingen ten gevolge van virussen (*mazelen, rubeola*), maar ook de syfilitische *chorioretinitis*. Ondanks het feit dat bij deze aandoeningen grove functionele stoornissen worden waargenomen, is het elektroretinogram dikwijls normaal of slechts weinig gestoord, vermoedelijk omdat zeer vele elementen aan de destructie ontkomen zijn. Elektroretinografie is hier een eenvoudige en veilige methode om te differentiëren tussen een erfelijke en progressieve afwijking enerzijds en de resttoestand van een ontsteking anderzijds. Dat neemt niet weg dat ook patiënten beschreven zijn met een ontstekingstoestand, bij wie het elektroretinogram uitgedoofd leek. Op de groep van de retinale dystrofieën (ook wel: tapetoretinale degeneraties) werd enkele jaren geleden nog eens bijzonder de aandacht gevestigd door een onderzoek van SCHAPPERT-KIMMIJSER, HENKES en VAN DEN BOSCH, en door het proefschrift van SCHAPPERT-KIMMIJSER. Het gaat daarbij om een erfelijke vorm van blindheid bij de pasgeborenen, *amaurosis congenita van Leber*, waarvan enkele honderden gevallen in ons land voorkomen. Ook hier is de afwezigheid (of extreme reductie) van de elektroretinografische „response” een goed criterium ten opzichte van andere vormen van congenitale blindheid.

De meest voor de hand liggende vraag van de clinicus is uiteraard: over welke soort van afwijkingen kan het elektroretinogram ons informatie verschaffen? Misschien is het goed, het antwoord eerst in negatieve zin te geven: het elektroretinogram — en hetzelfde geldt voor het elektro-oculogram — leert ons niets over veranderingen die in de ganglioncellenlaag van de retina of meer centraal daarvan gelegen zijn. Ergo: het elektroretinogram is geheel normaal bij hemianopische patiënten, bij patiënten met retrobulbaire neuritis, en zelfs bij patiënten met een voortgeschreden glaucoom, waarbij, gelet op de gezichtsvelduitval, een enorme verwoesting van de ganglioncellenlaag heeft plaatsgevonden. (Bij blindheid ten gevolge van glaucoom wordt het elektroretinogram in verloop van tijd een rechte lijn, vermoedelijk ten gevolge van secundaire degeneratie van de meer naar buiten gelegen lagen van de retina.)

Wel zal men altijd afwijkingen in het elektroretinogram vinden bij aandoeningen die gelokaliseerd zijn in de laag van receptoren en bipolaire cellen. In het normale elektroretinogram leveren de receptoren de in het begin van deze les genoemde zeer snelle potentiaalschommeling en bovendien een langzame negatieve spanningsverandering. De bipolairen (en waarschijnlijk ook de horizontale cellen) veroorzaken echter de meest opvallende, langzame, component: de positief genoemde, enkele honderden microvolts hoge, b-golf, die, naar gelang de staafjes of de kegeltjes verantwoordelijk zijn voor de response, een eigen karakter toont.

Niet alleen de amplitudo en het al of niet bestaan van een elektrische reactie maar ook de vorm en de stabiliteit van de response zijn daarom bij de beoordeling van een elektroretinogram belangrijk.

Dat blijkt uit de ziektegeschiedenis van patiënt *B*, die zich, met de moed der wanhoop, toch nog eens op onze polikliniek liet zien, al hadden de door hem reeds geraadpleegde oogartsen hem gezegd dat er geen geneesmiddel voor zijn afwijking bestond. Hij heeft altijd slecht gezien en toont een nystagmus. Daarenboven is hij zo lichtschuw dat hij nooit zonder zonnebril durft buiten komen. Het oogspiegelonderzoek is voor hem een kwelling. Eigenlijk zijn deze symptomen al voldoende voor het stellen van de diagnose op een typisch geval van totale kleurenblindheid (*staafjesmonochromasie*), een afwijking waarbij de kegeltjes nauwelijks of in het geheel niet werkzaam zijn. Het elektroretinogram lijkt op het eerste gezicht normaal. De hoge, bij de staafjesfunctie behorende, b-golf domineert het beeld, maar met bepaalde kunstgrepen (*lichtadaptatie, gebruik van rood licht, snelle herhaling van de fliets*) is het toch mogelijk ook een kegeltjesresponse te krijgen. Dit antwoord is echter zo labiel dat een klein lampje in de onderzoekkamer de response geheel tot verdwijnen brengt. Deze inwerking op de response van de kegeltjes is dus veel sterker dan die welke dezelfde hoeveelheid licht in een normaal oog op de staafjesresponse zou hebben.

Uiteraard is de diagnose hier ook — en zelfs beter — te stellen via de anamnese en een kleurenzinonderzoek; de patiënt weet zelf heel goed dat hij geen enkele kleur als zodanig kan onderscheiden.

Het belang van dit elektroretinogram is dan ook, dat het aantoont dat de kegeltjesresponse niet, zoals de literatuur vermeldt, geheel verdwenen is bij onze patiënt, maar een verborgen en latent bestaan leidt. Dit voert tot de volgende vragen: zijn er toch nog kegeltjes aanwezig, en zo ja, zijn ze identiek aan de normale receptoren?

Behalve de erfelijke afwijkingen van de retina zijn er verworven aandoeningen waarbij het elektroretinogram van betekenis is voor het stellen van de diagnose.

De 30-jarige monteur *C* klaagt over slechter zien met zijn rechter oog sinds enkele weken of maanden: de duur weet hij niet precies. De anamnese is verder volkomen negatief; hij herinnert zich ook niet, iets in zijn oog te hebben gekregen.

De visus rechts is inderdaad verlaagd tot  $\frac{5}{50}$ . Het oog is volkomen blank. De pupilreactie is wat traag en er bestaat een lichte heterochromie: de rechter iris is iets bruiner gekleurd dan de linker. Spleetlamponderzoek bevestigt de trage en onvolkomen reactie van de pupil op licht en laat verder wat bruine pigmentstippen zien die als een kransje op de lensvoorzakke liggen. Het glasvocht is merkwaardig: het heeft een duidelijke fibrillaire structuur en is geheel vloeid: een vreemde bevinding bij deze jonge man. De fundus is ten gevolge van de glasvochttroubelingen

slechts wazig te zien, maar toont geen grove afwijkingen. Het linker oog is geheel normaal.

Alvorens verder te onderzoeken, werd het elektroretinogram opgenomen. Dit was links, zoals wij verwachtten, normaal, maar rechts ontbrak de grote golf en in de plaats daarvan vonden wij alleen een langzame negatieve component. Een gestoorde donkeradaptatiecurve en een concentrisch beperkt gezichtsveld bevestigden de diagnose: siderosis bulbi: een ijzervergiftiging van de receptoren ten gevolge van een intra-oculair corpus alienum. (De bruine pigmentstippen op de lens en de verkleuring van de iris werden door ijzerverbindingen veroorzaakt.) Bij gericht navragen herinnerde de patiënt zich ongeveer een jaar tevoren, nadat hij een vastzittende bout met een hamer bewerkt had, gevoeld te hebben dat er iets in zijn oog zat. Hij had er bijna geen last van en is er niet voor naar een arts gegaan.

Later bleek ons dat de splinter niet meer gelokaliseerd kon worden met behulp van röntgenfoto's. Ook met de elektrische splinterdetector gelukte dit niet. Een, overigens zonder veel vertrouwen op succes, boven het oog gebrachte magneet, trok geen vreemd lichaam meer aan: het ijzer was kennelijk al geheel geoxydeerd.

Deze patiënt levert een voorbeeld van een verworven degeneratie van receptorelementen: het pathologisch gevormde elektroretinogram is hier een hulpmiddel bij de diagnose.

Het lijkt onnodig de lijst van voorbeelden uit te breiden: de meest voorkomende ziekten waarbij het opnemen van een elektroretinogram belangrijk is, werden genoemd; bovendien zijn er vele andere, meestal zeldzame ziekten waarbij het elektroretinogram belangrijk is voor de diagnose en om een inzicht te krijgen in de aard van de stoornis.

Blijkt nu dat het elektroretinogram alleen van belang is bij relatief zeldzame afwijkingen? Is het mogelijk conclusies van algemeen praktisch belang te trekken uit de resultaten van het elektroretinografisch onderzoek? Leert bijvoorbeeld het elektroretinogram iets over aard of prognose van ablatio retinae, over de toestand van de retina achter een cataracteuze lens (een belangrijke vraag bij de indicatiestelling voor een cataractextractie), over de maculafunctie in engere zin (waarbij wij denken aan de verworven, bijvoorbeeld seniele macula-degeneratie), over kleurenzinstoornissen of over gezichtsscherpte?

Met het conventionele elektroretinogram lukt zulk een differentiatie niet. Er is dan ook wel gesproken over een impasse op het gebied van de elektroretinografie, omdat de methode niet voldaan zou hebben aan de hoge verwachtingen die men er in het begin van de jaren vijftig van had. Er lijken momenteel twee uitwegen te bestaan. Een mogelijkheid om verder te komen ligt in de uitbreiding van het onderzoek, door ook de snelle en de zeer langzame potentiaalschommelingen in de beschouwing te betrekken. De zeer snelle signalen zijn, zoals hierboven reeds werd gezegd, nog nauwelijks onderzocht op hun klinische betekenis.

Op het gebied van de zeer langzame verschijnselen (elektro-oculografie) is echter al betrekkelijk veel werk verricht.

Ofschoon de oorsprong van het elektro-oculogram nog helemaal niet duidelijk is (zowel de receptoren als het pigmentepitheel dragen hun aandeel erin bij), is in ieder geval gebleken dat intoxicaties met sommige geneesmiddelen, met name de chloroquinen, eerder uit het elektro-oculogram dan uit het elektroretinogram blijken. Het eenvoudig op te nemen elektro-oculogram is dan ook van belang geworden voor de reumatoloog die deze substanties soms in grote doseringen moet voorschrijven. Amplitudo-schommelingen van de elektro-oculografische (rust)potentiaal als gevolg van variaties in de belichtingssterkte duiden op een dreigende, en eventueel irreversibele, retina-beschadiging, die, tenslotte, ook in het „gewone” elektroretinogram zichtbaar wordt.

De tweede mogelijkheid ligt in het verbeteren van de signaal-ruisverhouding. Lagere signalen, in de orde van 2-20  $\mu$ V, zoals die in de pathologisch veranderde, en ook in de normale retina voorkomen, gaan gemakkelijk verloren in allerlei onregelmatige potentiaalschommelingen die veroorzaakt worden door onrust van de patiënt, contracties van de oogleden, in storingen ten gevolge van een electrocardiogram dat „doorspreekt”, en tenslotte in de altijd aanwezige ruis van de versterker zelf. Om de kleine potentiaalschommelingen toch te kunnen herkennen, wordt in de laatste jaren gebruik gemaakt van speciale apparaten, die samengevat kunnen worden onder de naam van „average response computers”.

In zulk een toestel worden de signalen, die van de elektroden komen, bij elkaar opgeteld. Het essentiële is dat die optelling gesynchroniseerd is met het signaal, laten wij zeggen de lichtflits. Vanaf het tijdstip van de flits wordt telkens een nieuwe response gevoegd bij die, al in het geheugen staat. Omdat er relevante welke antwoorden van de retina komen op vaste tijdsafstand van het tijdstip van de flits, worden ze bij elkaar geteld. Artefacten liggen echter in het algemeen op willekeurige afstanden van het flitsmoment — en als ze van wisselend teken zijn, zullen ze elkaar uitdoven. Hetzelfde geldt voor de ruis, veroorzaakt door het systeem: oog - versterker. Naarmate nu het aantal bij elkaar getelde responses groter is, stijgt het signaal verder uit boven de ruis en de eventueel aanwezige artefacten, mits die weer niet te groot zijn. Om een goed signaal te krijgen, is de optelling van soms honderden antwoorden nodig. Dan gelukt het, signalen van slechts een of twee microvolt te herkennen.

De computermethode heeft ons een grote hoeveelheid nieuwe ervaringsfeiten over het elektroretinogram gebracht. Het bleek in ieder geval veel gecompliceerder dan men aanvankelijk vermoedde; zo is de betekenis van een aantal „subcomponenten” nog helemaal niet duidelijk. Publikaties daarover met een klinische inslag zijn zeldzaam, niet alleen omdat de apparatuur kostbaar is, maar vooral ook omdat een goed onderzoek zeer veel tijd kost. Intussen is bijvoor-

beeld al wel gebleken dat een groepje van zeer kleine golfjes (wavelets) die alleen met behulp van de computer goed zichtbaar gemaakt en gemeten kunnen worden, afwezig is in de vroege stadia van de diabetische retinopathie.

Dat het elektroretinogram ons ook voor geheel onverwachte problemen kan stellen, is gebleken bij een twaalfjarig jongetje met een onverklaarbare lage gezichtsscherpte. Het elektroretinogram leverde een in eerste instantie onwaarschijnlijk resultaat: de hoogte van de b-golf nam snel af bij toenemende helderheid van de flits. (Bij normale patiënten stijgt de amplitudo van de b-golf juist op een bepaalde, uit het onderzoek goed bekende, manier.) Bij nader onderzoek bleek dat een flits een secondenlange uitwerking had op de

retina zodat de response op de volgende flits enigszins onderdrukt werd. In een serie van flitsen was dit effect cumulatief. De jongen hield ons dus niet voor de gek, maar had een stoornis in het herstel van de gevoeligheid van de retina, vermoedelijk op het niveau van het receptorpigment. Het is natuurlijk belangrijk te weten, hoe de afwijking zich nog zal ontwikkelen en of het hier een geheel aparte ziekte betreft dan wel het beginstadium van een bekende afwijking die later ook op andere manieren te herkennen zal zijn.

Voor de onderzoeker zowel als voor de clinicus blijft de elektroretinografie een fascinerend gebied, dat maar juist begonnen is zijn geheimen prijs te geven. Hij twijfelt niet aan de vruchtbaarheid ervan.

Utrecht, oktober 1967

## OORSPRONKELIJKE STUKKEN

### Rubber, alcohol en eczeem

DOOR DR. W. G. VAN KETEL

Een 41-jarige sectiebediende bezocht de polikliniek wegens een sinds een jaar bestaand uitslag op de handruggen, de dorsale zijde der vingers, de polsen, een deel van de onderarmen en soms rondom de ogen. De diagnose werd gesteld op eczeem. Ondanks allerlei therapieën bleef dit stationair. Reeds dadelijk werd gedacht aan een contacteczeem door rubber, aangezien de patiënt een groot deel van de dag met rubber handschoenen werkte. Bij lapjesproeven met een reeks stoffen werd een sterk positieve reactie gevonden op de rubbersneller tetramethylthiuramdisulfide (TMTD) in 2 pct oplossing, alsmede positieve reacties op zowel de binnen- als de buitenzijde van de gebruikte rubber handschoenen. De patiënt bleef werken, tegen ons advies in. Allerelei maatregelen, o.a. het dragen van katoenen handschoenen onder rubberhandschoenen hielpen niet.

Op een dag dronk deze man, die bijna nooit alcohol gebruikte, één enkel glas bier. Na 20-30 minuten voelde hij zich ziek, hij was misselijk en moest overgeven; zijn gelaat en hals werden vuurrood en hij voelde zich kortademig, beverig en duizelig. Hij ging per taxi naar huis, en binnen enkele uren voelde hij zich weer normaal. Een dergelijke reactie heeft zich enkele malen herhaald na het drinken van — een overigens geringe hoeveelheid — alcohol. Thuis, tijdens het week-end, was de reactie op alcohol minder hevig. De verschijnselen zijn die welke wij kennen als disulfiram-reactie (o.a. bekend als Antabus-reactie. Disulfiram = Antabus = Refusal enz., is tetra-ethylthiuramdisulfide = TETD).

Behalve genoemde reactie ontstond er bij de patiënt tevens een haard-reactie van het eczeem. De ochtend na alcoholgebruik (dit is enige malen gebeurd) was het eczeem veel heviger en meer uitgebreid: gelaat en hals toonden het beeld van een acute dermatitis, terwijl het eczeem aan armen en handen exsudatief was geworden: er was dus een duidelijke eczeem-exacerbatie, en een reactie die eigenlijk alleen maar als een allergische kan worden beschouwd. De patiënt kreeg bovendien eens een ernstige exacerbatie van het eczeem in het gelaat, daags nadat zijn vrouw naar de kapper was geweest, die haar met alcoholische oplossingen behandeld

#### Samenvatting:

Bij een patiënt met eczeem door rubberhandschoenen, berustende op allergie voor tetramethylthiuramdisulfide (TMTD), ontstonden na alcoholgebruik verschijnselen zoals bij de disulfiram (Antabus, Refusal, tetra-ethylthiuramdisulfide)-reactie. Bovendien verergerde daarbij het eczeem. Bij drie andere patiënten met rubber (TMTD)-eczeem verergerden de huidafwijkingen na alcoholgebruik. Besproken wordt hoe men zich het mechanisme bij deze reacties kan voorstellen en welke de praktische consequenties zijn van de beschreven waarnemingen.

had. Lapjesproeven met „permanent“-vloeistoffen en spiritus ketonatus 60 pct waren negatief. Verder dient vermelding, dat de patiënt in zijn beroep zelden met alcohol in contact komt. Lapjesproeven met TETD 2 pct waren even sterk positief als die met TMTD.

Naar aanleiding van deze waarneming hebben wij drie huisvrouwen met eczema manuum door TMTD-allergie door gebruik van rubber handschoenen op een avond twee glaasjes jonge jenever laten drinken. De volgende dag was bij alle drie patiënten het eczeem verergerd, bij één patiënt uitgebreid en exsudatief. Twee van deze vrouwen hadden trouwens tevoren spontaan medegedeeld, dat zij géén alcohol dronken, omdat het eczeem erdoor verergerde. Vermeldenswaard is, dat bij géén van de drie vrouwen een disulfiram-effect ontstond. Bij alle drie waren lapjesproeven met TETD sterk positief.

Het is bekend dat het aan TMTD zeer nauw verwante TETD bij chronisch alcoholisme gebruikt wordt, en een dergelijke algemene reactie veroorzaakt als hierboven beschreven. Deze reactie kan zeer hevig zijn: na gebruik van 1 gram Antabus de vorige dag kan gebruik van 40 à 50 gram alcohol ernstige dyspnoe met stikgevoelens, daling van de bloeddruk, tot zelfs shocktoestand veroorzaken; zelfs zijn gevallen met do-