

Pruebas electrofisiológicas: ¿qué, cuando, cómo y por qué?

J. Català Mora¹⁻³
M. Castany Aregall^{1,4}

¹Hospital Sagrat Cor
Institut Català
de Retina
²Institut Balear
d'Oftalmologia
³Hospital Sant Joan
de Déu
⁴Teknoftal

Resumen

Cada vez se solicitan más estudios electrofisiológicos y últimamente han experimentado una pequeña revolución tecnológica que permite una accesibilidad, sensibilidad, reproducibilidad y facilidad de uso muy superiores a hace unos años. Aun así se trata de unas pruebas en las que, para conseguir eficacia y rentabilidad diagnóstica, hace falta una orientación clínica muy clara.

En este artículo se analizarán las diferentes pruebas electrofisiológicas de una manera comprensible para el oftalmólogo general y se valorará qué podemos esperar de cada una de ellas. Hablaremos de Electro-oculograma (EOG), Electrorretinograma (ERG), Potenciales Evocados Visuales (PEV), Electrorretinograma Patrón (pERG) y Electrorretinograma Multifocal (mfERG).

Finalmente se propondrán unos protocolos de actuación frente a las situaciones clínicas más habituales.

Resum

Els estudis electrofisiològics són cada cop més sol·licitats i darrerament han experimentat una petita revolució tecnològica que permet una accessibilitat, sensibilitat, reproductibilitat i facilitat d'ús molt superiors a fa uns anys. Tot i així es tracta d'unes proves que, per aconseguir eficàcia i rendibilitat diagnòstica, cal tenir una orientació clínica molt clara.

En aquest article s'analitzaran ses diferents proves electrofisiològiques de manera comprensible per a s'oftalmòleg general i es valorarà què podem esperar de cada una d'elles. Parlarem de: Electro-oculograma (EOG), Electrorretinograma (ERG), Potencials Evocats Visuals (PEV), Electrorretinograma patró (pERG) i Electrorretinograma Multifocal (mfERG).

Finalment es proposaran uns protocols d'actuació davant de ses situacions clíniques més habituals.

Summary

Electrophysiological testing is more and more demanded and recently it has experienced a technological revolution allowing a better accessibility, sensibility, reproducibility and feasibility than years ago. Even though, to get efficacy and diagnostic profitability it is very important to have a good clinical orientation.

In this paper we will analyze the different electrophysiological tests in a comprehensive way and we will check what we can obtain from everyone. We will discuss about the Electro-Oculogram (EOG), the Electrorretinogram (ERG), the Visual Evoked Potential (VEP), Pattern Electrorretinogram (pERG) and Multifocal Electrorretinogram (mfERG). Finally we will propose guidelines for some of the most frequent topics in clinical practice.

Introducción

Para la mayoría de los oftalmólogos las pruebas electrofisiológicas son como una especie de jeroglífico egipcio y no es extraño: la complejidad de los estudios publicados así como la dificultad de acceso

y la poca generalización del uso de estos tests no facilita su manejo. Por otra parte el gran número de técnicas y variantes, juntamente con el hecho de que neurólogos, neurofisiólogos y oftalmólogos manejan diferentes aspectos de dichas pruebas han propiciado que no hubiera unos criterios de normalidad

claros y universales. Debido a la extensión del tema a tratar vamos a hacerlo en dos partes: en el primer artículo intentaremos analizar de una manera sencilla el electrooculograma, el electrorretinograma flash y el electrorretinograma multifocal y en la segunda entrega analizaremos el electrorretinograma patrón y los potenciales evocados visuales. Aunque cada laboratorio debe fijar unos valores de normalidad propios, veremos algunas pinceladas de los criterios para la realización de las pruebas propuestos por la Sociedad Internacional para Electrofisiología Clínica de la Visión (ISCEV)^{1,2} y, finalmente, estableceremos unos protocolos clínicos que, a modo de piedra Roseta, nos sirvan de guía ante las situaciones más frecuentes en la práctica diaria.

Conceptos fisiológicos y eléctricos

La excitación de las células visuales retinianas provoca unas reacciones bioquímicas que, a su vez, desencadenan los fenómenos eléctricos que propagan los influjos sensoriales a lo largo de las vías ópticas hasta la corteza occipital. Podemos clasificar la vía óptica en 3 grandes estructuras:

Estructuras de percepción

Células visuales: conos y bastones. Podemos dividir la retina visual en dos partes:

- *Retina macular o central* que contiene una gran densidad de conos.
- *Retina periférica*, con una superficie mil veces mayor, contiene un número de bastones mucho mayor que el de conos; la densidad de estos últimos va disminuyendo desde el centro hacia la periferia.

Estructuras de transmisión

Son tres neuronas:

- *Primera neurona o célula bipolar*.
- *Segunda neurona o célula ganglionar*. El cuerpo celular es intrarretiniano y establece uniones entre las células bipolares y el diencefalo formando el nervio, quiasma y cintillas ópticas.
- *Tercera neurona*. El cuerpo celular se encuentra en el cuerpo geniculado externo y conduce el estímulo visual desde el diencefalo hasta el córtex occipital a través de las radiaciones ópticas (Figuras 1 y 2).

Estructuras de percepción

La *mácula* se proyecta en el polo occipital del córtex y ocupa una superficie aproximadamente 10.000 veces mayor que la que ocupa en la retina y es prácticamente igual que la superficie ocupada por la *retina periférica*. La estimulación monocular desencadena potenciales de acción en los dos lóbulos occipitales.

El ojo humano ve las longitudes de onda comprendidas entre 400 y 750 nanómetros. La máxima sensibilidad del ojo es variable según esté adaptado a la luz o a la oscuridad y así hablamos de visión fotópica, visión escotópica y visión mesópica. Los conos son responsables de la visión fotópica, responsable de la visión de colores y de los detalles. Los bastones son responsables de la visión escotópica, acromática y muy sensible a bajos niveles luminosos.

Para provocar respuestas eléctricas de la retina y vías ópticas utilizamos básicamente 2 tipos de estímulos:

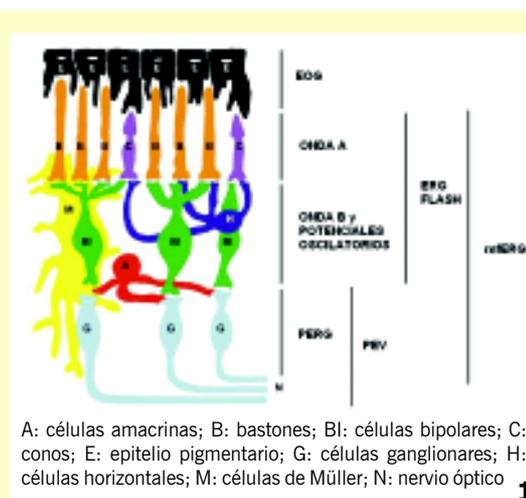
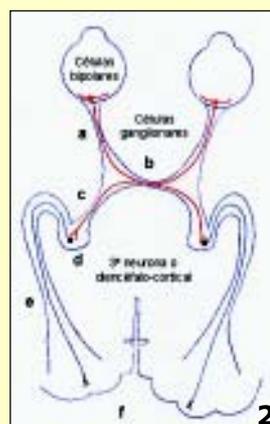


Figura 1.
Esquema que representa la aportación de las diferentes capas retinianas a cada una de las pruebas electrofisiológicas

Figura 2.
Trayecto de la vía óptica con representación de las estructuras de transmisión y percepción



Los *estímulos luminosos con flash*, que generan destellos de corta duración y podemos utilizar luz blanca o filtros de color rojo, azul o naranja.

Los *estímulos estructurados o pattern* son dameros, generalmente en blanco y negro.

El registro de las respuestas eléctricas se realiza mediante la colocación de electrodos y generalmente se usa un amplificador de la señal obtenida. Finalmente un sistema informático recibe y analiza las señales eléctricas provenientes de los electrodos:

Electrodos activos: se colocan en el globo ocular o en el cuero cabelludo. Pueden ser lentes de contacto, hilos de oro o plata, electrodo de fibra de carbono o de hidrogel.

Electrodos indiferentes y electrodo de masa: se colocan en el lóbulo de la oreja o en la frente. Pueden ser clips o cúpulas de plata.

Electro-oculograma (EOG)

Electrofisiología

El EOG mide la variación del potencial de reposo (unos 6 milivoltios) entre la córnea (positivo) y la parte posterior del ojo (negativo) en relación con los cambios de incidencia de la luz sobre la retina que se producen con los movimientos oculares. El coeficiente de Arden (1962) compara la variación de la amplitud de dicho potencial en condiciones de iluminación y oscuridad. El EOG explora la integridad del epitelio pigmentario (oscuridad) y el complejo fotorreceptores-epitelio pigmentario (iluminación).

Registro

Esta prueba se puede hacer con o sin midriasis y tiene una duración aproximada de unos 45 minutos. Se colocan 5 electrodos como se muestra en la Figura 3 y se deja al paciente 15 minutos de adaptación en condiciones de iluminación. Posteriormente y en oscuridad se coloca al paciente frente a una pantalla que contiene 1 punto de fijación central y otros 2 a cada lado que debe mirar alternativamente (Figura 4) mientras se miden las variaciones de potencial córneo-retiniano durante 15 minutos. Después se ilumina la pantalla y se recogen de nuevo los potenciales durante otros 15 minutos. Se requiere una agudeza visual suficiente para ver los puntos de fijación. En la oscuridad se obtiene el valor más bajo (DT) aproximadamente a los 12 minutos y el valor más alto (LP) en condiciones de iluminación entre los 8 y 10 minutos. El coeficiente de Arden (LP/DT) normal es superior a 1,85^{3,4} (Figuras 5 y 6)

Utilidad clínica

La sospecha de *enfermedad de Best* o *disco viteliforme macular* es la indicación princeps de esta prueba: aparece una considerable reducción del coeficiente de Arden tanto en pacientes enfermos como

Figura 3.
Colocación de los electrodos en el EOG

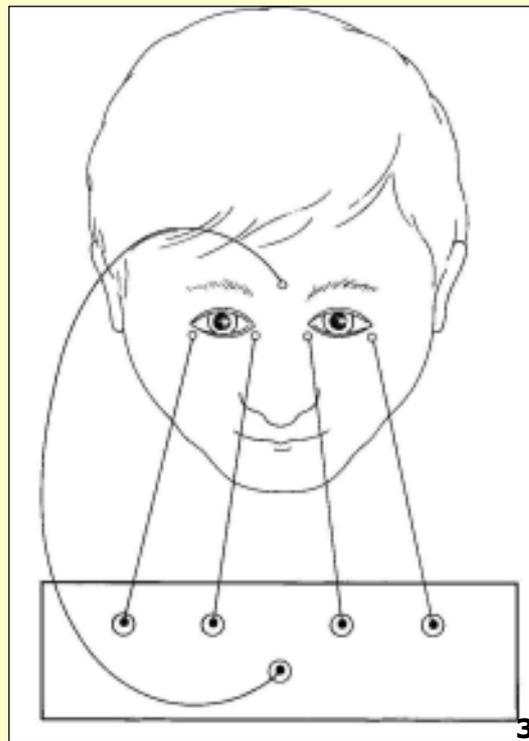
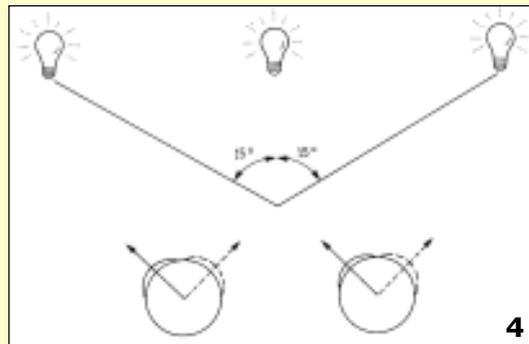


Figura 4.
Esquema de los puntos de fijación y de los movimientos oculares utilizados durante el registro del EOG



en portadores. En estos pacientes el ERG es normal. El EOG es útil para diferenciar la enfermedad de Best de las distrofias maculares en patrón, en las que el EOG es normal o moderadamente reducido.

El papel del EOG en el diagnóstico de otras *distrofias del epitelio pigmentario* y en las *distrofias de los fotorreceptores* es limitado debido a su variabilidad. En general el EOG se afecta en fases tardías de la enfermedad cuando la afectación retiniana es muy extensa.

El EOG puede ser de utilidad en el diagnóstico diferencial de los subtipos de *ceguera congénita estacionaria nocturna*.

La *oclusión de la arteria carótida interna* y de la *arteria oftálmica* provocan una severa alteración del EOG. En la *obstrucción de vena central de la retina* se produce una disminución del coeficiente de Arden tanto mayor cuanto mayor es el grado de isquemia retiniana por lo tanto el EOG podría ser un elemento más a la hora de indicar una panfotocoagulación retiniana^{5,6}.

En las *enfermedades inflamatorias* difusas como la *retinocoroidopatía de Birdshot* y las *epitelitis* existe una correlación entre el grado de reducción del EOG y la extensión de la enfermedad^{7,8}.

No existe consenso entre los diferentes autores a la hora de valorar el papel del EOG en la *retinopatía por antipalúdicos de síntesis*. La tendencia actual es la de evaluar la visión cromática y la función macular cuya alteración sería previa a la afectación electrooculográfica⁹. La *didanosina* es un antiretroviral que produce retinopatía con lesión parcheada del epitelio pigmentario especialmente en niños. Algunos autores aconsejan la monitorización con EOG de los pacientes en tratamiento con este fármaco¹⁰. También se ha propuesto su utilidad junto con el ERG en el seguimiento de los pacientes en tratamiento con *vigabatrina* y *deferoxamina*.

Otra situación en la que se puede utilizar el EOG como un elemento más de seguimiento es en casos de sospecha de cuerpo *extraño metálico intraocular*, en los que podría alterarse antes que el ERG.

En conclusión el EOG es especialmente útil en el diagnóstico de la enfermedad de Best, siendo secundario en otras degeneraciones retinianas hereditarias. Puede ser un buen parámetro de seguimiento en las enfermedades inflamatorias difusas y en la oclusión de vena central de la retina así como en la monitorización del tratamiento con didanosina (Figura 7).

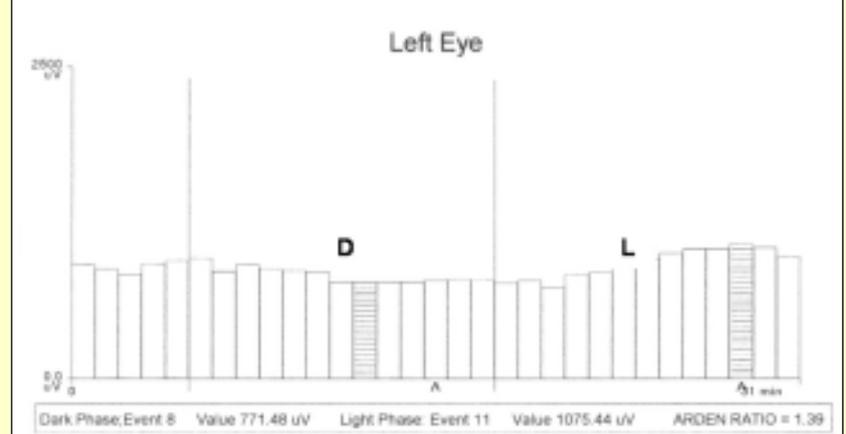
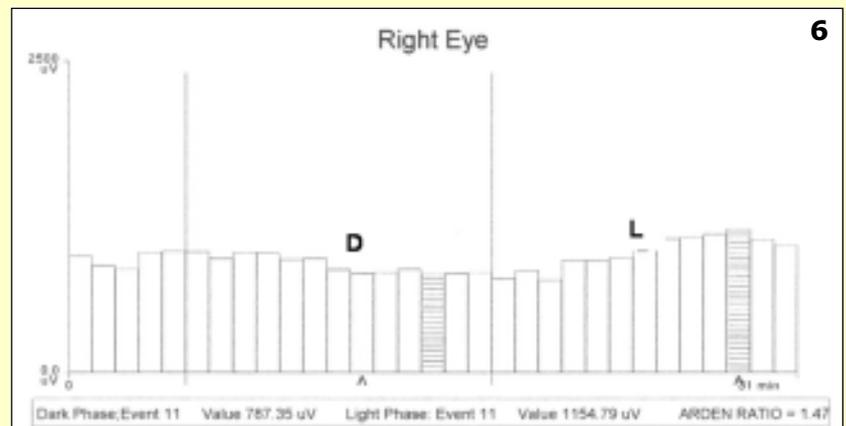
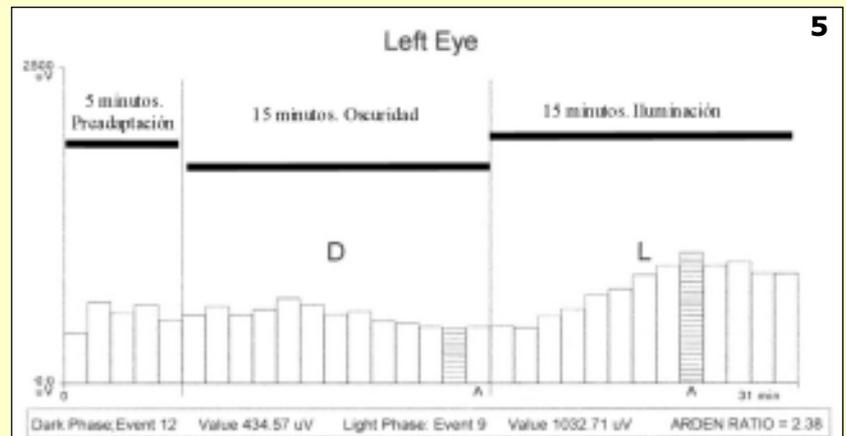


Figura 5. Esquema de un registro normal en el que se ve la disminución progresiva de la amplitud del potencial corneo-retiniano en la fase de oscuridad y su aumento progresivo en la fase de iluminación

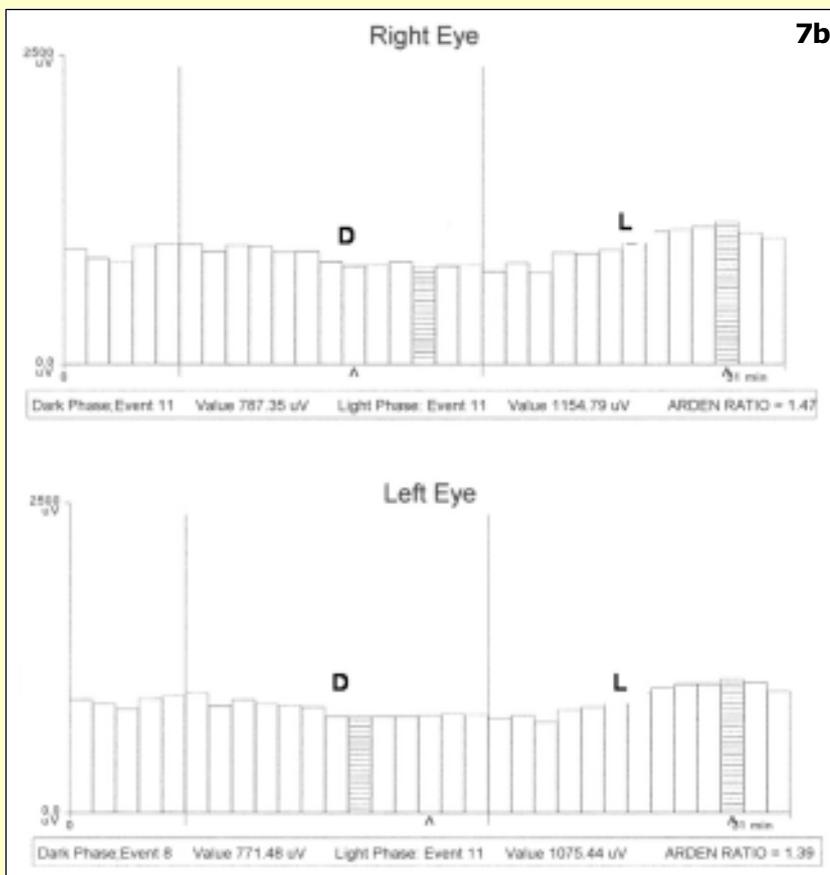
Figura 6. Gráfica de un EOG normal. Para el cálculo del coeficiente de Arden se utiliza el potencial más bajo de la fase de oscuridad (DT) y el más alto de la fase de iluminación (LP)

Electrorretinograma flash (ERG)

Electrofisiología

El Electrorretinograma flash (ERG) es el registro de la respuesta eléctrica en masa de los fotorreceptores

Figura 7.
Reducción del coeficiente de Arden en el EOG de un paciente con enfermedad de Best (a y b)



y células no neuronales de la retina inducida por estímulos luminosos difusos. La respuesta eléctrica retiniana se manifiesta como una onda cuyos principales componentes, por orden de aparición son: *la onda a* (negativa) que se origina en los fotorreceptores: conos y bastones y las *ondas b1 y b2* (positivas) con origen en las células de Müller y las células bipolares. Las *ondas e* o *potenciales oscilatorios* aparecen en la cresta ascendente de la onda b, se forman en las capas medias de la retina (células amacrinas) y se correlacionan con la irrigación de esta zona. Las células ganglionares no participan en el ERG flash. Mediremos la amplitud de las ondas a y b expresada en microvoltios y distinguiremos entre los tiempos de latencia y culminación en milisegundos. (Figura 8a y 8b) A la hora de valorar la morfología de las ondas hablaremos de trazado normal, hipernormal, subnormal y apagado o no detectable. También podemos comparar las ondas a y b y distinguiremos entre trazado negativo-positivo, negativo-negativo y electronegativo (Figura 9).

Se estima que en la retina humana existen unos 130 millones de bastones, un número unas 13 veces superior al número de conos. En la fóvea sólo hay conos y su número se reduce progresivamente hacia la periferia a la vez que aumenta el número de bastones. Para que una alteración retiniana sea detectada mediante el ERG requiere una extensión considerable por lo que, en general, no es una prueba adecuada para el estudio de maculopatías. La retina tiene capacidad dual y responde a la iluminación débil, blancos y grises con su sistema escotópico a través de los bastones y se expresa fundamentalmente con la onda b2. La luz más intensa y los colores son captados por el sistema fotópico, sustentado por los conos, que aportan las ondas a, e y b1.

Registro

En esta prueba el paciente debe estar en midriasis y tiene una duración de unos 60 minutos. Se colocan dos electrodos corneales y dos electrodos cutáneos de referencia. Se aconseja colocar al paciente ante una pantalla de Ganzfeld (Figura 10). Antes de iniciar la prueba se requiere una adaptación a la oscuridad de 20 minutos de duración. La ISCEV ha establecido un protocolo clínico que consta de 5 pasos: *respuesta de bastones*, *respuesta combinada* (antes respuesta máxima), *potenciales oscilatorios*, *respuesta de conos a flash único* y *respuesta flicker*. Los tres primeros se realizan en condiciones escotópicas y los dos últimos en condiciones fotópicas, tras un periodo de 10 minutos de adaptación a la luz para saturar los bastones (Figura 11).

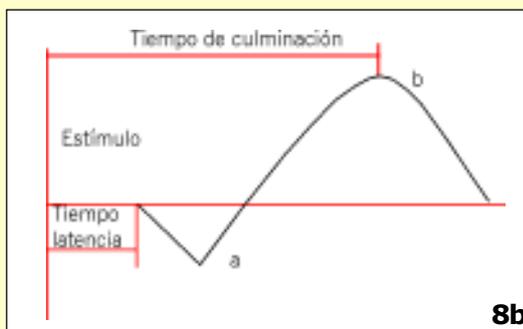
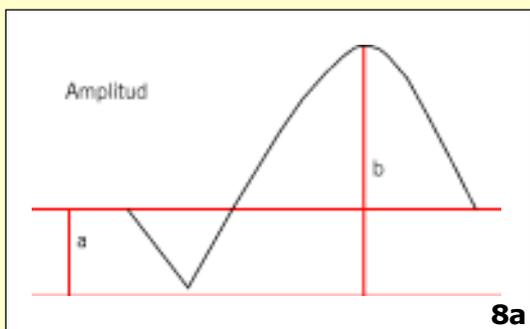
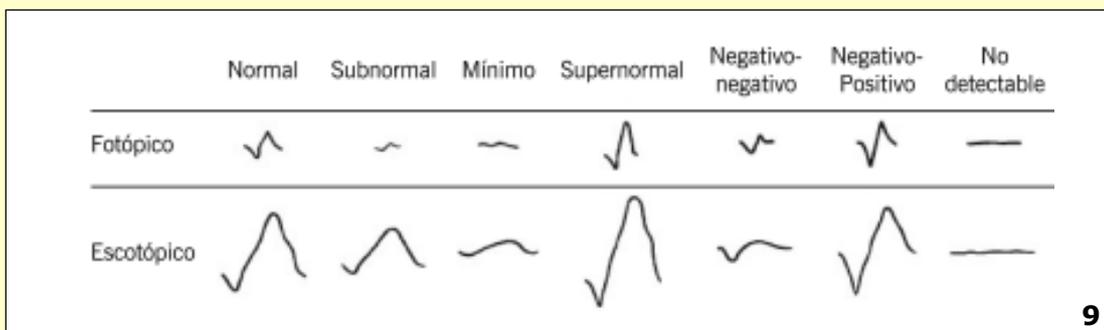


Figura 8. Métodos de medida de las ondas a y b en el ERG: amplitud (a), tiempo de latencia y tiempo de culminación (b)

Figura 9. Patrones de las ondas en el ERG en condiciones fotópicas y escotópicas



Utilidad clínica

Las *distrofias difusas de fotorreceptores* son las enfermedades en las que clásicamente se ha utilizado el ERG como prueba de diagnóstico y seguimiento. En la *retinosis pigmentaria* y síndromes asociados las alteraciones electrofisiológicas suelen preceder a los cambios en fundoscópicos y nos encontramos con trazados apagados en fases precoces evolucionando hacia no detectables (Figuras 12 y 13). En las *distrofias de conos y bastones* el cuadro clínico y el registro electrofisiológico es más estable que en la retinosis pigmentaria y, dependiendo de la afectación predominante hablamos de *distrofias de conos y bastones o de bastones y conos*. Las *distrofias de conos* cursan con una importante afectación de la visión central y cromática y una maculopatía atrófica o en ojo de buey; el ERG muestra una alteración del sistema fotópico con una respuesta escotópica normal (Figura 14).

En la *enfermedad de Stargardt* y en el *fundus flavimaculatus* el diagnóstico debe ser fundoscópico puesto que ERG y EOG presentan resultados muy variables.

Los distintos tipos de *ceguera nocturna congénita estacionaria* se clasifican según el aspecto del fondo

de ojo y los resultados de las pruebas electrofisiológicas como se resume en la Tabla 1.

Entre las *distrofias coriorretinianas* destacan la *atrofia gyrate*, enfermedad asociada a una alteración en el metabolismo de la ornitina en la que el ERG es subnormal o no detectable. La *coroideremia* es una enfermedad recesiva ligada al sexo en la que los enfermos presentan una afectación marcada del EOG, el ERG muestra una afectación primero de bastones y más tarde de conos.

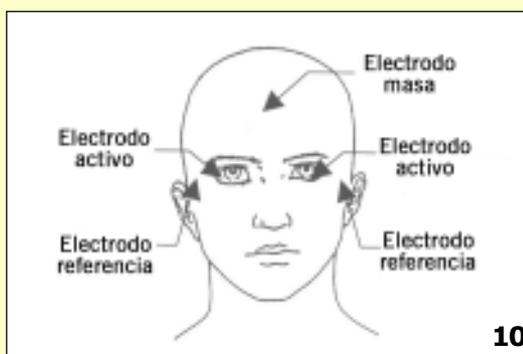
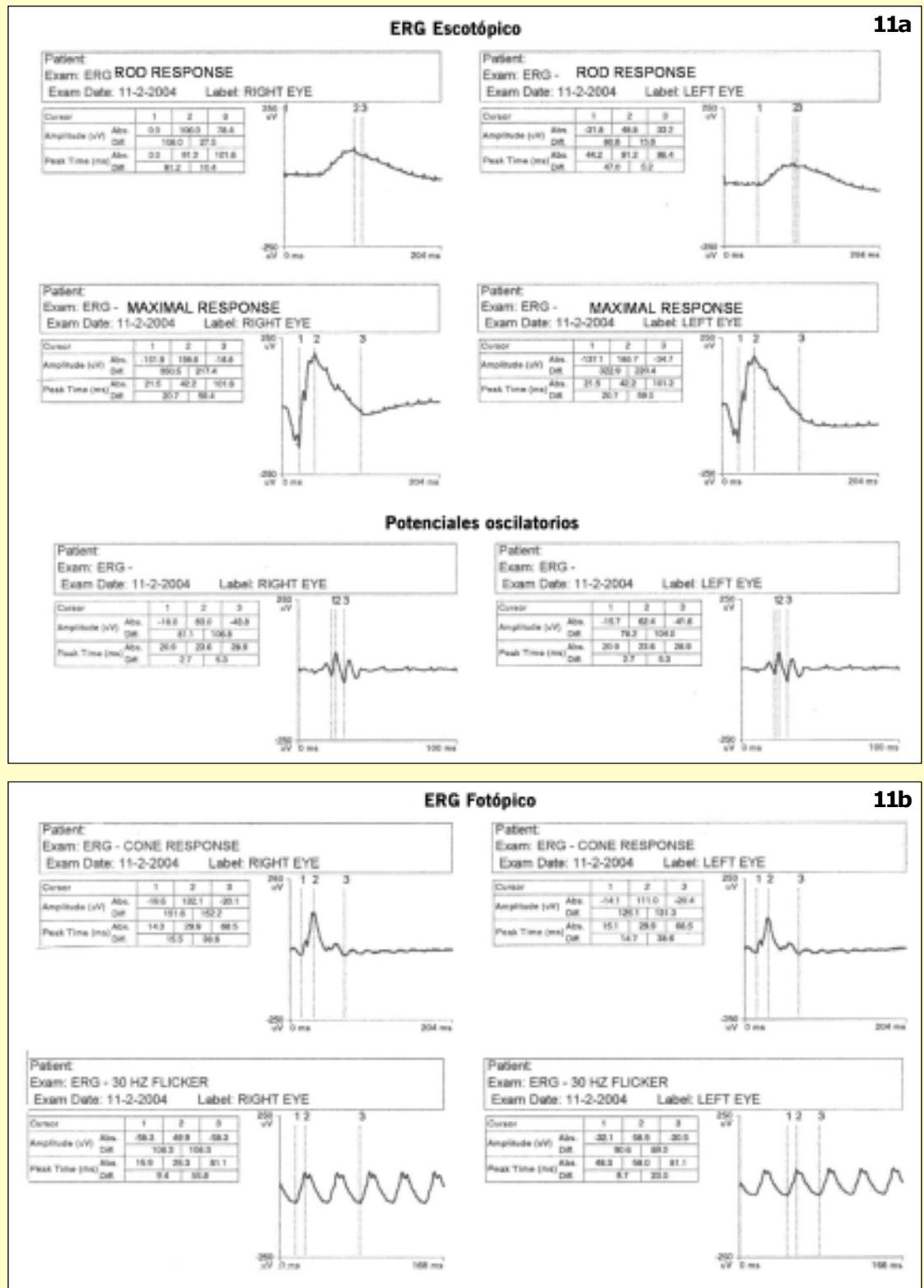
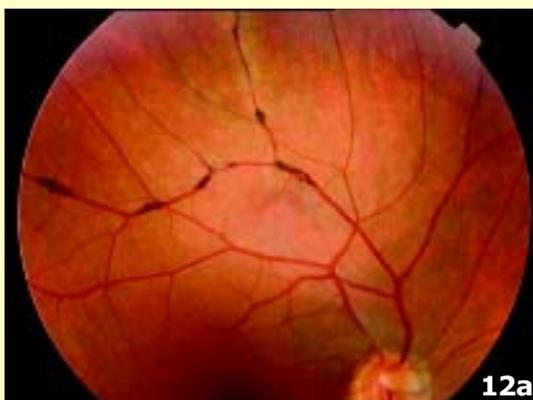


Figura 10. Colocación de los electrodos en el ERG flash, idéntica al mfERG

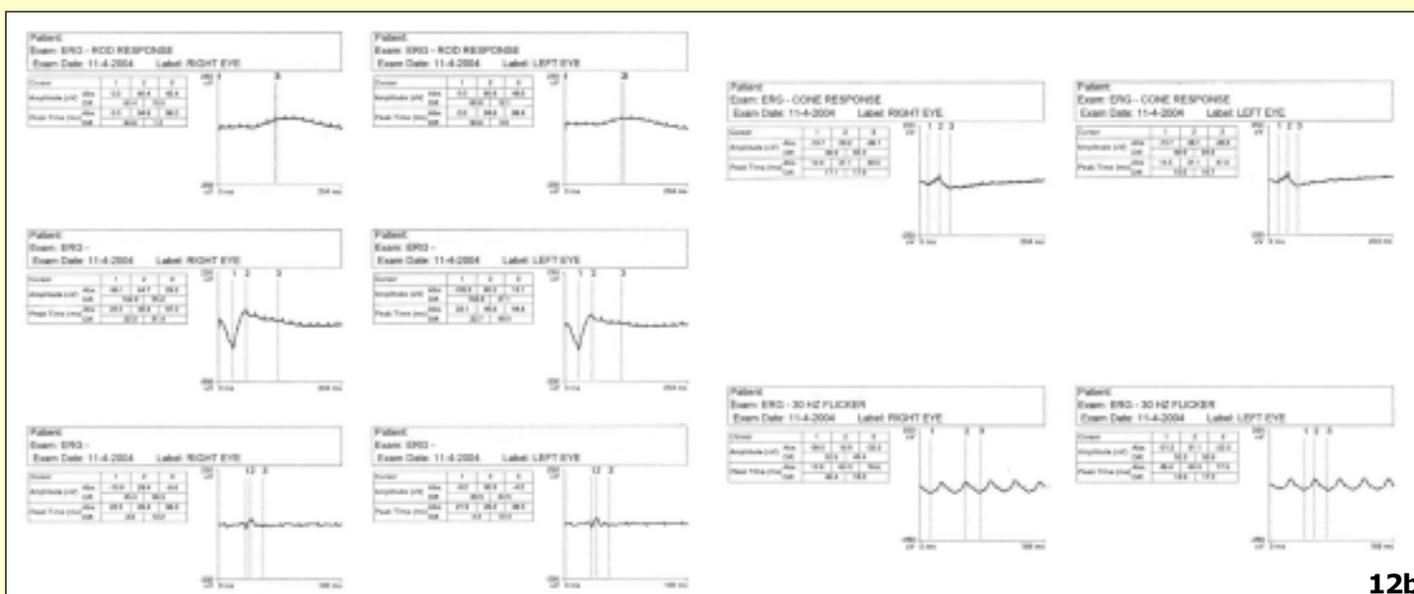
Figura 11.
Registro
electrorretinogràfic
normal. Sistema
escotòpic i potenciales
oscilatorios (a) y sistema
fotòpic (b)





12a

Figura 12.
Exploración
electrofisiológica apagada
en un paciente con
retinosis pigmentaria
inicial paravascular (a y b)



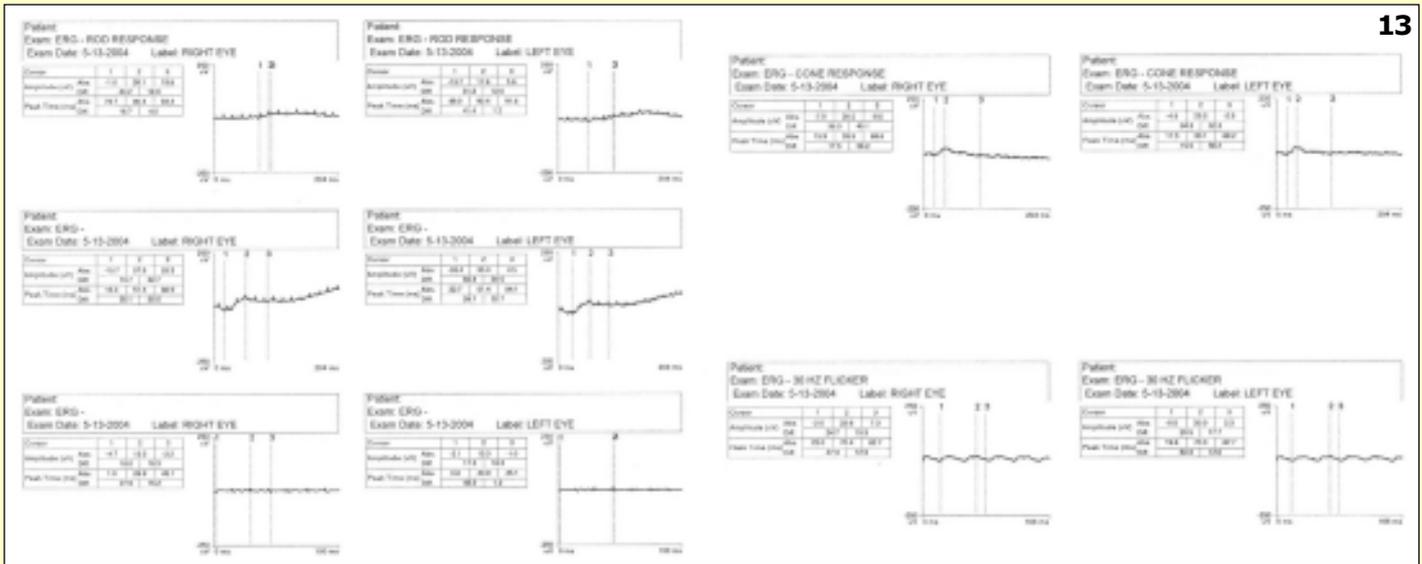
12b

Las *alteraciones vitreoretinianas hereditarias* que cursan con alteración del ERG son la *retinosquisis juvenil ligada al sexo* que muestra un ERG negativo por la afectación de las capas internas retinianas y el *síndrome de Goldmann-Favre*, enfermedad autosómica recesiva que cursa con nictalopia, retinopatía pigmentaria periférica, maculopatía quística, retinosquisis, opacidades subcapsulares en cristalino, bandas vítreas y un ERG no detectable.

En las *enfermedades inflamatorias* la afectación electroretinográfica suele correlacionarse con la extensión de la enfermedad y puede ser un parámetro útil en el seguimiento y cuantificación de la actividad inflamatoria. En la *retinocoroidopatía de Birdshot* se detecta una disminución de la amplitud y aumen-

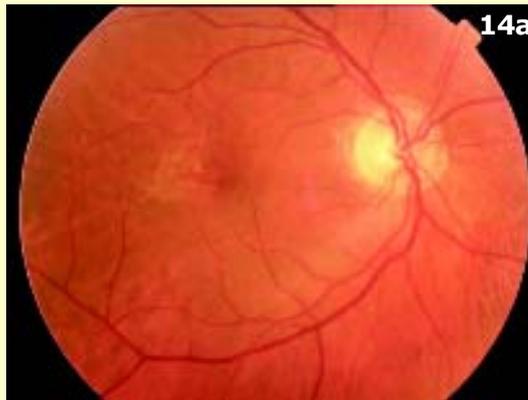
to del tiempo de culminación de la onda b con afectación más marcada del sistema escotópico así como una desaparición de los potenciales oscilatorios. En el *síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes* se produce una reducción de la amplitud de las ondas a y b en fase aguda que se recupera en su totalidad con la regresión del cuadro. En la *retinopatía externa zonal aguda (AZOOR)* se produce un aumento del tiempo de latencia de la respuesta flicker junto con una reducción del componente lumínico del EOG¹¹.

Las *alteraciones vasculares retinianas* provocarán alteraciones que en fases iniciales afectan especialmente al tiempo de culminación de los potenciales oscilatorios. En la *retinopatía diabética* este fenó-



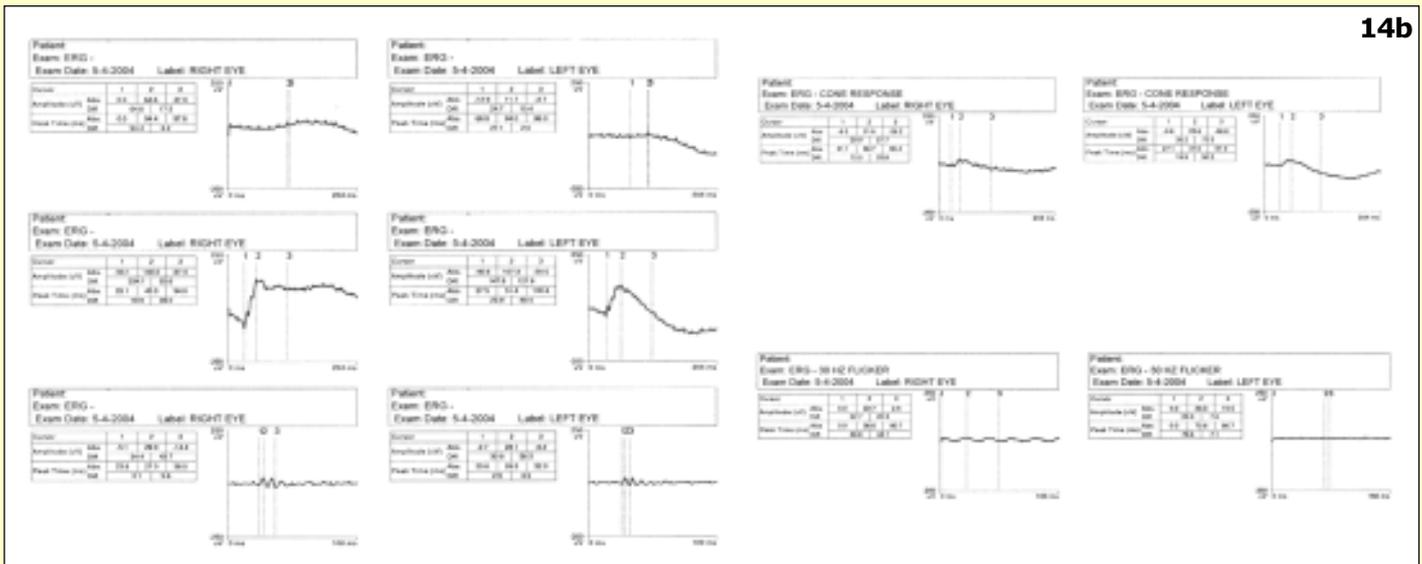
13

Figura 13.
ERG abolida o no detectable en una retinitis pigmentaria avanzada. Ver también las Figuras 20a y 20b



14a

Figura 14.
Marcada alteración del sistema fotópico en una distrofia de conos (a y b).



14b

Tipo	Fondo de ojo	Herencia	ERG escotópico	ERG fotópico
Nougaret tipo I	Normal	AD	Normal	↓ amplitud b ₁
Nougaret tipo II	Normal	AD	Ausencia b ₂ y ERG negativo-negativo	Normal o ↑ Tiempo culminación b ₁
Asociada a miopía	Normal	AR o ligado-X	ERG negativo-negativo. Ausencia pot. oscilatorios en ♀ portadoras	Normal
Schubert-Bornschein	Normal	? Asociado a miopía	Ausencia b ₂ y ERG negativo-negativo	↑ Tiempo culminación b ₁ ↑↑ amplitud flicker
Rigg	Normal	?	ERG subnormal	Normal
Enf de Oguchi	Mácula oscura y decoloración de periferia	AR	ERG negativo-negativo Recuperación b ₂ 2-12 h oscuridad	Normal o subnormal
Fundus albipunctatus	Puntos blancos dispersos con respeto macular	AR	ERG subnormal con recuperación tras oscuridad	Normal o subnormal
Manchas de Kandori	Manchas amarillentas en ecuador nasal	AR	ERG negativo-negativo	Normal o subnormal

Tabla 1.
Resumen de las características fundoscópicas, herencia y electrofisiología de los diferentes tipos de ceguera nocturna congénita estacionaria, que cursa con dificultades con la visión nocturna con exploración oftalmológica a veces normal

meno se asocia a un agravamiento de la enfermedad. En la *oclusión de arteria central de la retina* registraremos un ERG negativo-negativo por abolición de la onda b. La obstrucción de la vena central de la retina provocará también una reducción de la amplitud y aumento del tiempo de culminación de la onda b y estas alteraciones se correlacionan con el grado de isquemia y el riesgo de neovascularización^{12,13}. En la *obliteración de la arteria oftálmica* el ERG no es detectable.

Muchos *fármacos y sustancias tóxicas* pueden provocar alteraciones electroretinográficas. Los *antipalúdicos de síntesis* sólo afectan al ERG cuando los cambios degenerativos alcanzan la periferia. El ERG de fluorescencia es eficaz en la detección precoz de la toxicidad de estos fármacos, sin embargo su complejidad ha limitado la generalización de su uso. Los *aminoglucósidos*, especialmente en administración intravítrea, pueden provocar una marcada reducción en la amplitud del ERG. La *vigabatrina*, asociada a reducciones concéntricas del campo visual, produce una reducción de la amplitud junto con aumento del tiempo de culminación de la onda b de los conos así como una reducción de los potenciales oscilatorios¹⁴. El *sildenafil* parece provocar alteraciones reversibles de la amplitud y tiempos de culminación de la respuesta escotópica. Algunos autores han asociado el *hexafluoruro de azufre* (SF₆) y el *aceite de silicona*, especialmente la silicona pesada, con reducciones en la amplitud de las ondas a y b. Los *cuerpos extraños intraoculares de hierro o de cobre* inicialmente pueden dar un ERG hipernor-

mal con una reducción progresiva de la onda b hasta su abolición. Otras sustancias como la clorpromazina, tioridazina, indometacina, quinina, metanol, cisplatino, deferoxamina, etc. pueden alterar la respuesta ERG.

La *avitaminosis A* afecta especialmente al sistema escotópico y se produce una recuperación electroretinográfica tras la administración de vitamina A. Las *lesiones del nervio óptico y células ganglionares* generalmente no afectan al ERG flash. En el *desprendimiento de retina* la reducción de las ondas a y b es proporcional a su extensión. La *retinopatía asociada al cáncer (CAR)* (pulmón y endometrio) provoca una destrucción de los fotorreceptores con un ERG subnormal o no detectable mientras que la *retinopatía asociada al melanoma cutáneo (MAR)* produce una afectación predominante de las células bipolares con lo que el ERG es electronegativo con una onda b abolida (Tabla 2).

Electrorretinograma multifocal (mfERG)

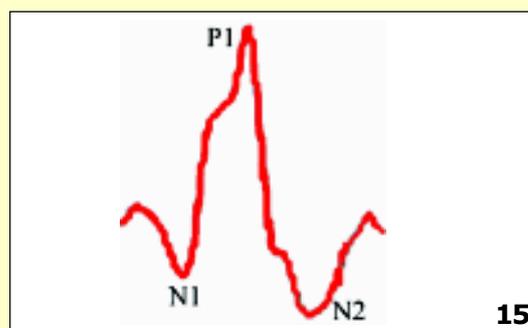
Electrofisiología

El mfERG fue introducido por Sutter y Tran en 1992 y consiste en la estimulación simultánea de diferentes áreas de la retina central permitiendo la obtención un mapa topográfico de la respuesta de los 30 a 50° centrales de la retina¹⁵.

Tabla 2.
Tabla resumen con las patologías más comunes y la alteración del ERG, EOG y evolución característica

Enfermedad	ERG escotópico	Potenciales Oscilatorios	ERG fotópico	EOG	Evolución
Coroideremia	Subnormal		Normal inicialmente	↓	Abolición ERG
Enfermedad de Best	Normal	Normal	Normal	Muy alterado	
Distrofia en patrón	Normal	Normal	Normal	Subnormal	
Epitelitis	Normal-subnormal		Normal	↓	Recuperación
Retinosis pigmentaria	↑ culminación onda b		Normal inicialmente	↓ tardía	Abolición
Desprendimiento retina	Subnormal ± extensión			Normal	Puede recuperarse
Enfermedades inflamatorias	Subnormal ± extensión	Alterados (Birdshot, Takayasu)	Menor afectación	Normal o ↓	Puede recuperarse
Retinosquiasis juvenil	Reducción onda b		Normal o ↓ tardía	Normal	Abolición
Obstrucción arteria oftálmica	No detectable	No detectable	No detectable	No detectable	Extinción
Obstrucción arteria central retina	Negativo-negativo	↓	Negativo-negativo	Normal	Abolición
Obstrucción vena central retina	↑ culminación y ↓ amplitud onda b ± isquemia	↓ según isquemia	Afectación más tardía	↓ según isquemia	Puede recuperarse
Retinopatía diabética		↑ culminación			↓ amplitud
Avitaminosis A	Abolición		Subnormal	Normal	Puede recuperarse
Vigabatrina	Normal	↓	↑ culminación	Normal	Puede recuperarse
Sildenafil	↑ culminación y ↓ amplitud onda b		Normal	Normal	Recuperación 5 horas
Metalosis	Hipernormal inicialmente		Hipernormal inicialmente	Normal	Abolición onda b
CAR	No detectable		No detectable	Normal	Puede recuperarse
MAR	Negativo-negativo		Negativo-negativo	Normal	Puede recuperarse
Hipertiroidismo	↑		↑	Normal	Normal resolución exoftalmos
Enf. de Cushing	↑		↑		

Figura 15.
Respuesta de primer orden en el mfERG. Onda N₁, P₁ y N₂



Registro

La Sociedad Internacional de Electrofisiología Clínica para la Visión (ISCEV) no ha establecido todavía un patrón estándar para realizar esta prueba, sin embargo ha publicado unas recomendaciones generales¹⁶ con el objetivo de obtener resultados reproducibles e interpretables y para minimizar los artefactos (Figura 10).

El estímulo se presenta en una pantalla de luminancia constante dividida en 61, 103 o 241 hexágonos, de mayor superficie cuanto más periféricos, que alter-

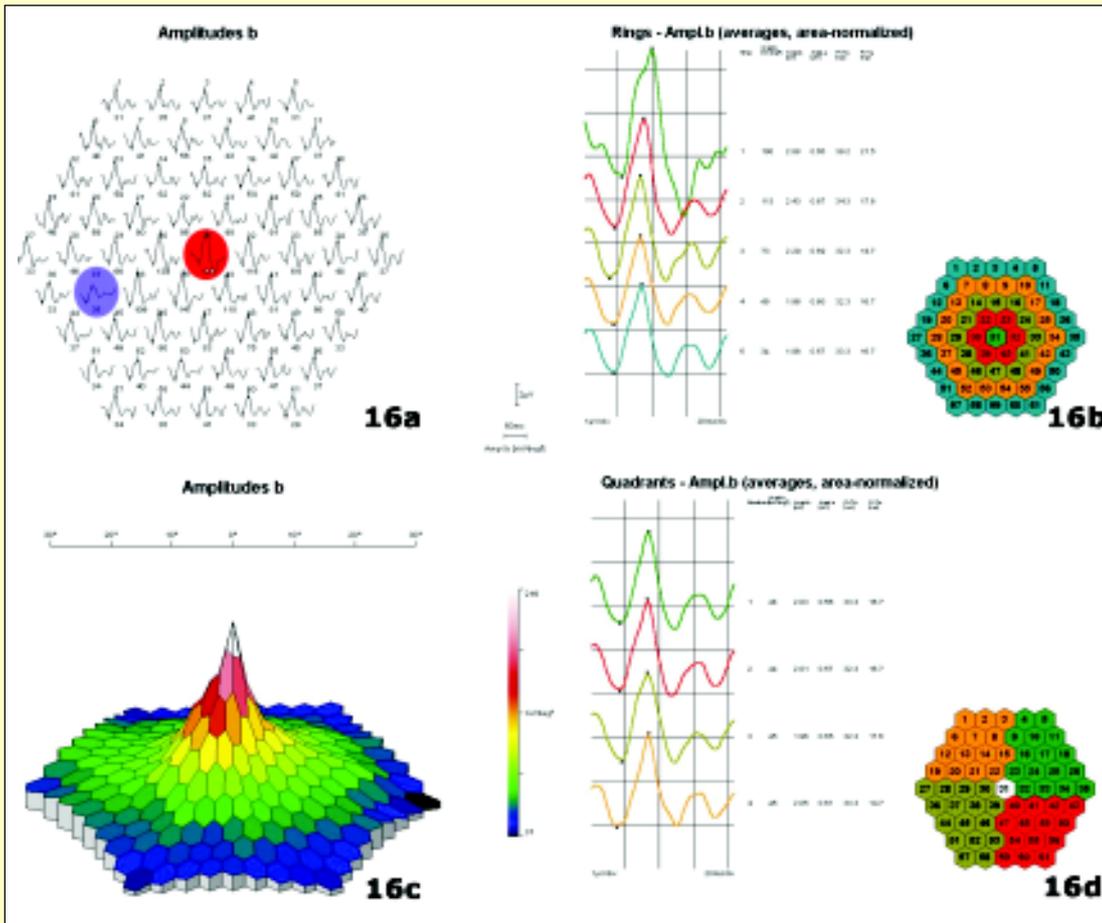


Figura 16. mfERG normal: Mapa de ondas (a), área ciega en azul y mancha central en rojo y representación tridimensional (c) de la densidad de la onda P₁. Análisis por anillos (b) y cuadrantes (d) de las ondas N₁ y P₁

nan de blanco a negro de forma pseudorandomizada. Los trazados del mfERG no son respuestas directas de cada región de la retina sino inferencias matemáticas a través de una función de correlación cruzada entre la señal obtenida y el patrón que aparece en la pantalla¹⁷.

La respuesta de primer orden (kernel K1) del mfERG es una onda bifásica con un componente negativo inicial (N1) seguido de un pico positivo (P1) a veces podemos encontrar una segunda onda negativa final (N2) Se trata de una respuesta lineal de morfología parecida a la onda del ERG fotópico convencional: la N1 está producida al igual que la onda a por los fotorreceptores, mientras que la P1 está formada básicamente por las células bipolares, al igual que la onda b y parte de los potenciales oscilatorios^{18,19} (Figura 15).

Al tratarse de una prueba topográfica, además de las amplitudes y latencias de la onda obtenemos la densidad de la respuesta retiniana de cada hexágono expresada en nanovoltios por grado al cuadrado. Existen unos componentes de segundo y tercer orden (kernel K2 y K3) no lineales, producidos principalmente por las capas más internas de la retina, con contribución de las células ganglionares y que habitualmente no se estudian¹⁹⁻²¹.

Los resultados se pueden presentar como un mapa de ondas en el que cada onda representa la actividad de un área del polo posterior; por grupos, que pueden ser anillos concéntricos alrededor de la fóvea o cuadrantes o bien como una figura tridimensional; ésta última es de utilidad descriptiva pero no puede ser usada como único método de análisis¹⁹ (Figuras 16a, 16b, 16c y 16d).

Utilidad clínica

Al tratarse de una técnica reciente sus aplicaciones clínicas están en estudio. Con el mfERG puede valorarse la función de todas las capas de la retina, si se consideran las ondas de primer y segundo orden; por otra parte nos ofrece la posibilidad de realizar un estudio objetivo del campo visual. Se ha propuesto su uso en el diagnóstico y seguimiento de diversas patologías como maculopatías, enfermedades de la capa externa e interna retinianas y afecciones de las células ganglionares y de la vía óptica^{17-19,22,23}.

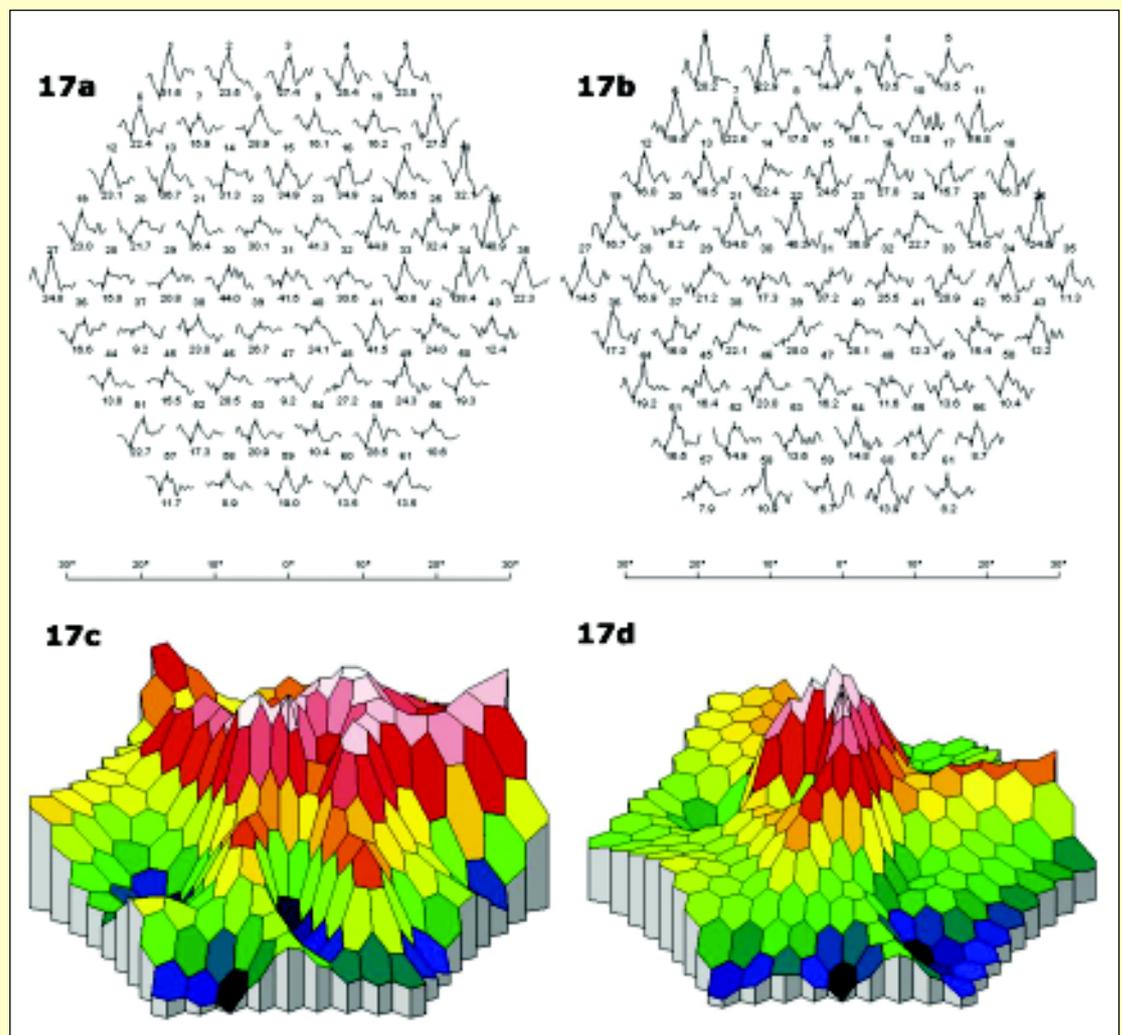
Maculopatías

El mfERG es muy sensible a las alteraciones de los fotorreceptores y puede detectar y delimitar la ex-

tensión de lesiones incluso antes de que podamos ver cambios fundoscópicos. En casos de *degeneración macular asociada a la edad* la afectación de la densidad de respuesta y del tiempo de latencia es mayor en las formas húmedas que en las atróficas²⁴. El electroretinograma multifocal es especialmente útil en el seguimiento de la DMAE y en las *membranas neovasculares asociadas a miopía*, sobretodo tras la aplicación de tratamientos como la terapia fotodinámica²⁵⁻²⁹ (Figura 17).

El mfERG se ha utilizado para valorar la posible toxicidad de la tinción con *verde de indocianina* para la cirugía del agujero macular sin que pudiera demostrarse su efecto nocivo³⁰. Por otra parte también se ha utilizado para valorar el efecto de la cirugía tanto de agujero macular como en extracción de *membra-*

Figura 17. mfERG de un paciente antes (a, c) y después de TFD (b, d). Se observa una recuperación de las ondas del anillo paracentral y de la figura tridimensional



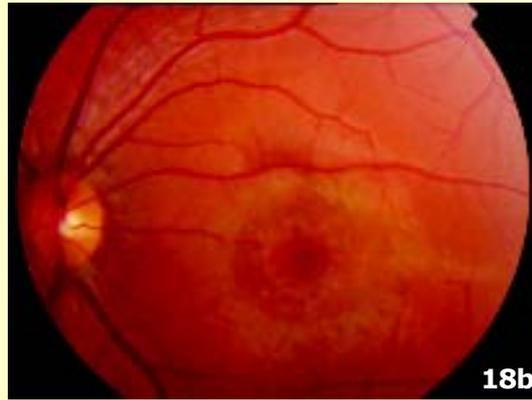
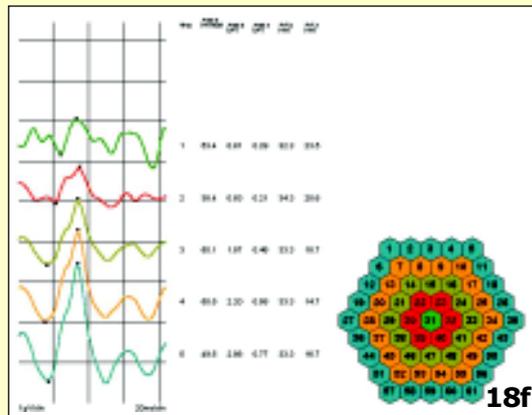
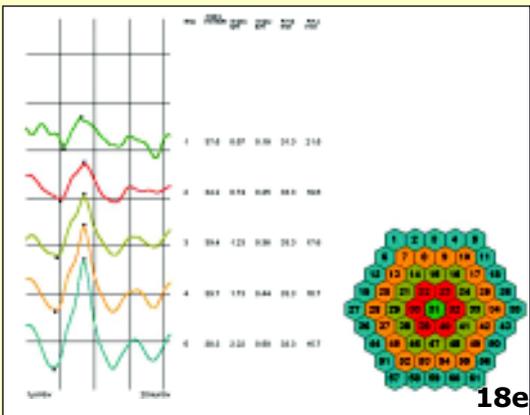
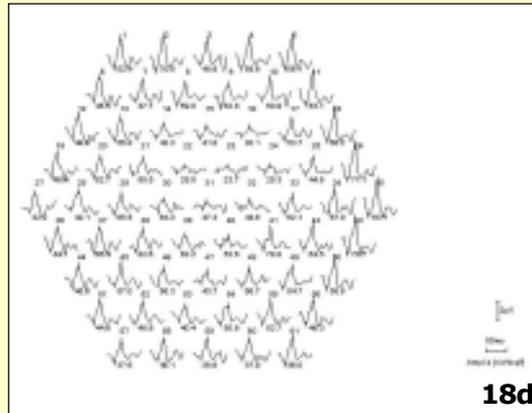
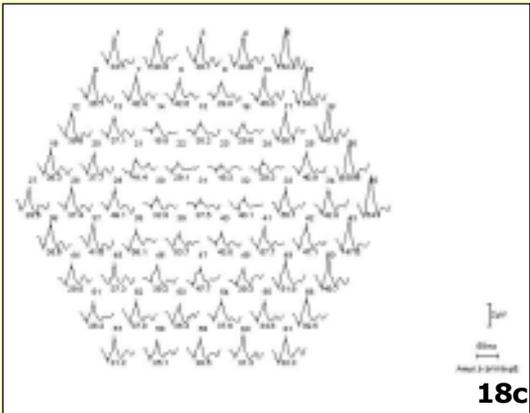


Figura 18. Retinografías de un paciente con enfermedad de Stargardt (a y b) En el mapa de ondas (c y d) se observa claramente la afectación selectiva del área macular. La respuesta por anillos (e y f) muestra una afectación selectiva de los anillos 1 y 2 con preservación de la respuesta de los anillos 4 y 5 (Continúa)



nas epirretinianas, en ambos casos se constata una disminución de la densidad de las respuestas precirugía y una recuperación mantenida a los tres y seis meses, aunque esta mejoría no siempre se correlaciona con la recuperación de agudeza visual

ni con los hallazgos en tomografía de coherencia óptica³¹⁻³³.

También se ha propuesto la utilidad del mfERG en la maculopatía viteliforme en la que se observa una

Figura 18.
(Continuación)
La figura tridimensional (g y h) ha perdido el pico central y presenta un aspecto anómalo

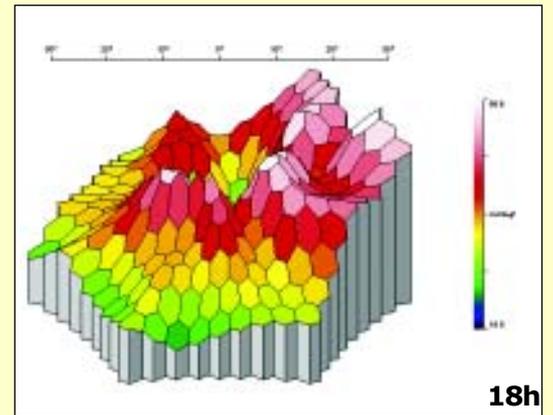
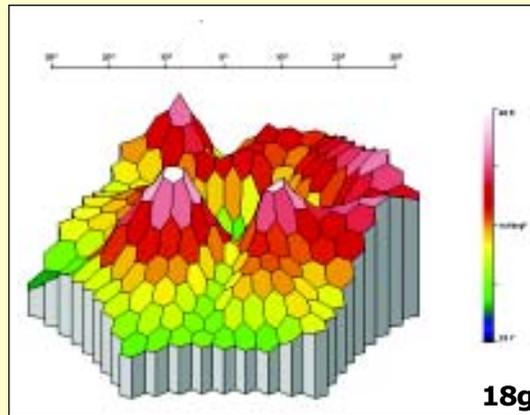
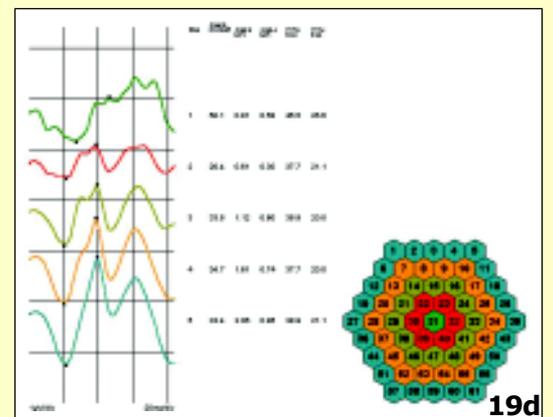
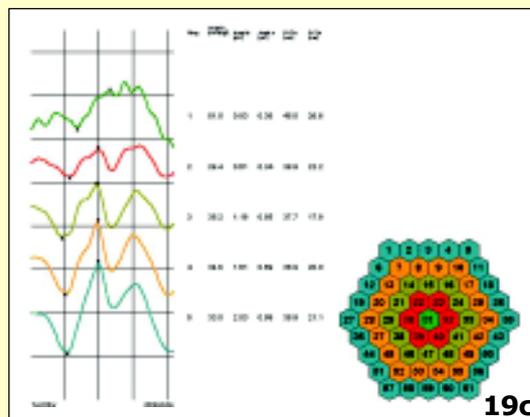
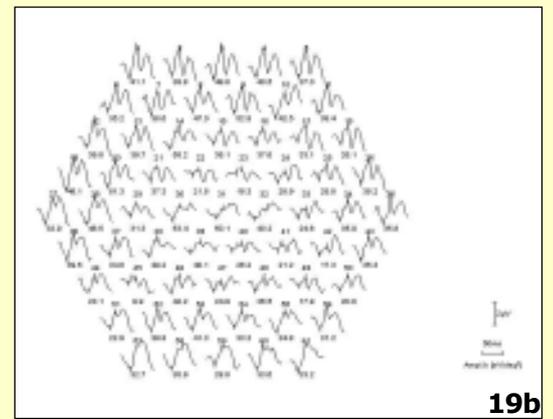
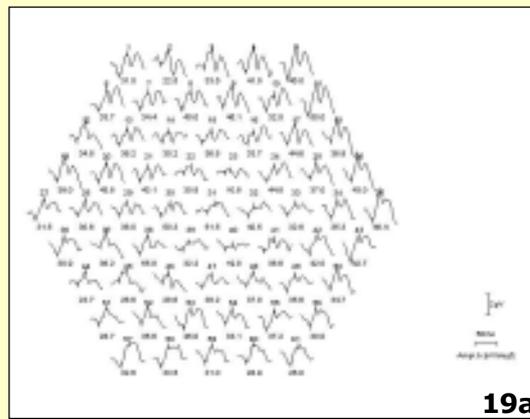


Figura 19.
mfERG de una paciente con maculopatía en ojo de buey establecida secundaria a toxicidad por cloroquina. En el mapa de ondas (a y b) vemos una abolición de las respuestas de las áreas más centrales y en la representación por anillos se demuestra la marcada afectación de los anillos central y perifoveal con conservación de los anillos más periféricos



afectación preferente de las densidades de las ondas N_1 y P_1 con conservación de los tiempos de latencia³⁴. Se ha observado que la zona con mayor afectación

es la zona foveolar e incluso se ha relacionado la amplitud de la respuesta con los diferentes estadios de la enfermedad³⁵. En la *enfermedad de Stargardt*

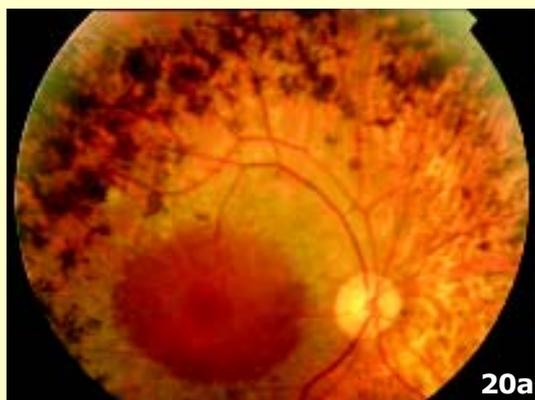
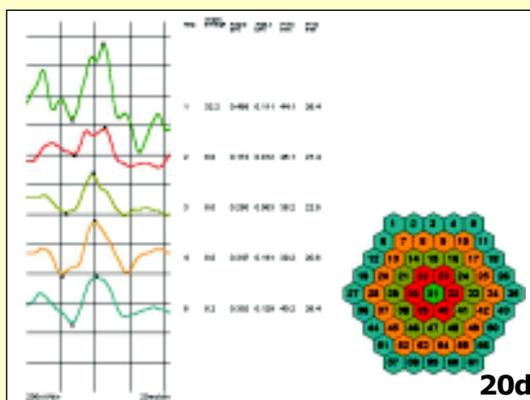
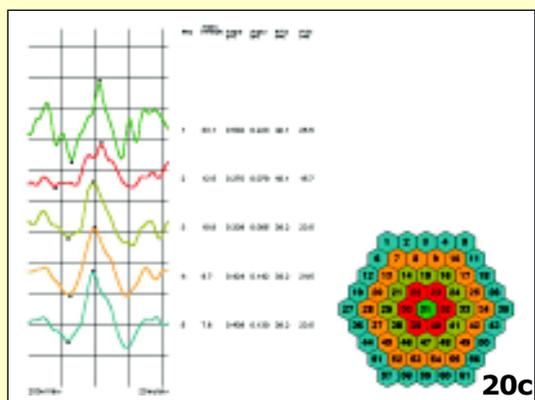


Figura 20.
Retinografías de un paciente con retinosis pigmentaria avanzada (a y b). En la respuesta por anillos se observa una reducción generalizada de la densidad de las ondas y sobre todo un aumento muy marcado de los tiempos de latencia (c y d)

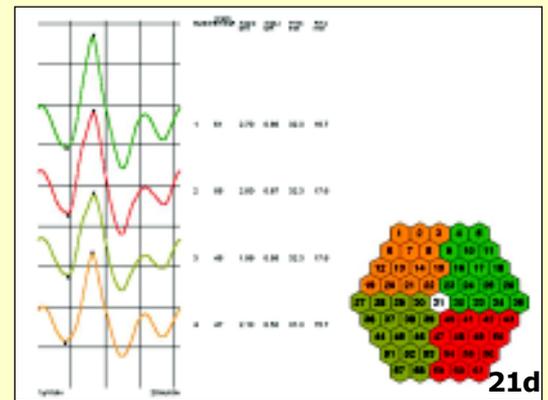
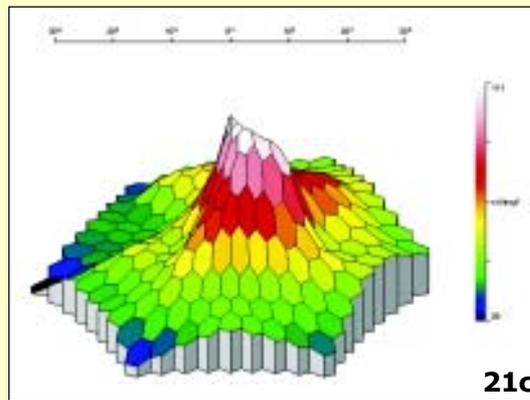
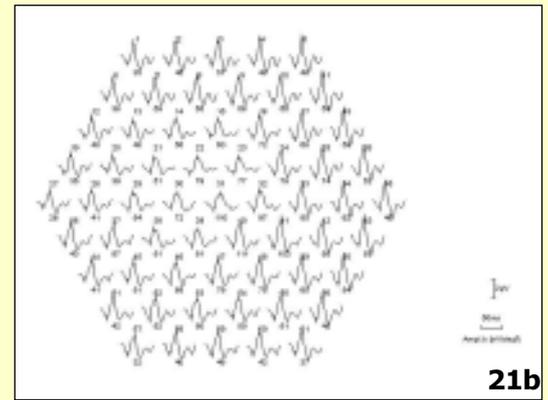


nos permite un diagnóstico precoz y seguimiento de la afectación selectiva macular en forma de desaparición de la respuesta central con relativa preservación de los anillos más periféricos. Los tiempos de latencia están sólo moderadamente afectados³⁶. En la *distrofia de conos* el mfERG puede darnos un diagnóstico precoz mostrando una abolición o reducción de las respuestas antes de que se afecte la respuesta de conos del ERG convencional³⁷. La *distrofia areolar central* se caracteriza por una atrofia del epitelio pigmentario macular con destrucción progresiva de los fotorreceptores. El mfERG muestra una abolición de la respuesta en las zonas atróficas así como una reducción discreta de la retina circundante^{38,39}. Recientes estudios sobre *retinosquisis juvenil* demuestran una reducción o desaparición de la amplitud de la respuesta del mfERG en todos los anillos⁴⁰. En la *distrofia macular oculta* que cursa con disminución de agudeza visual sin alteración fundoscópica, podemos encontrar una disociación entre los resultados normales del ERG Ganzfeld y la severa afectación de

la densidad de las respuestas en los dos anillos centrales del mfERG. El retraso de los tiempos de latencia es muy variable y aumenta con la edad de los pacientes^{41,42} (Figura 18).

El papel del mfERG en la *corioidopatía serosa central* se ha puesto de manifiesto en diferentes artículos en los que se demuestra una reducción de la densidad de la respuesta del mfERG asociada o no a una alteración de los tiempos de latencia en las zonas retinianas con afectación oftalmoscópicamente aparente^{43,44}. Algunos autores sugieren la utilidad de esta prueba en el diagnóstico de la afectación silente del ojo contralateral, considerando la corioidopatía serosa central como una enfermedad multifocal del epitelio pigmentario⁴⁵. En casos de *maculopatía solar* el mfERG es capaz de detectar alteraciones en los anillos centrales no sólo en los casos asociados a escotomas relativos objetivables con campimetría sino también en casos en los que el resto de las pruebas realizadas son normales⁴⁶.

Figura 21.
Retinografía de un paciente con retinopatía de Birdshot que presenta además un nevus en el área macular (A). En el mapa de ondas (B) vemos una reducción leve de la amplitud de las ondas centrales que puede estar en relación bien con el nevus bien con la retinopatía de Birdshot. En la representación por cuadrantes aparece un aumento de la densidad de las respuestas en cuadrantes nasales con respecto a los cuadrantes temporales. Finalmente la figura tridimensional muestra un leve aplanamiento central y una elevación nasal con depresión temporal



Enfermedades de la capa externa retiniana

El mfERG es de especial utilidad en el diagnóstico precoz de toxicidad asociada a fármacos como la *cloroquina* o *hidroxicloroquina* en la que puede mostrar en fases preclínicas disminución de la densidad de las ondas N_1 y P1 en el anillo paracentral con conservación relativa de las respuestas del anillo central y de los anillos periféricos^{47,48}. Otros fármacos como la vigabatrina producen no sólo una reducción de la densidad de las ondas sino también de los potenciales oscilatorios multifocales en relación con una disfunción en la transmisión GABAérgica entre las células retinianas⁴⁹⁻⁵². Se han descrito algunos efectos secundarios visuales asociados al *sildenafil* por alteración de la función de los conos. El mfERG muestra un aumento de los tiempos de latencia de las áreas central y perifoveal sin reducción de las densidades de las ondas. Estos parámetros se normalizan a las 5 horas de la administración del fármaco⁵³ (Figura 19).

La *retinosis pigmentaria* puede presentar un retraso de las latencias en el mfERG previo a la disminución de la densidad de las ondas y a la afectación del ERG convencional y del campo visual^{54,55}. Se ha demostrado una disfunción parcheada del mapa de ondas del mfERG en individuos portadores de retinosis pigmentaria ligada al cromosoma X sin que se asocien a signos fundoscópicos ni a defectos campimétricos⁵⁶. Ya en fases avanzadas, en las que el ERG con pantalla de Ganzfeld muestra una abolición de las respuestas, en el mfERG suele conservarse la respuesta de los 10-15° centrales con severa reducción del resto (Figura 20).

En el *síndrome de múltiples puntos blancos evanescentes* se observan alteraciones muy variables de las densidades de las ondas del mfERG que pueden estar incluso en valores superiores a la normalidad en fases muy iniciales para posteriormente disminuir hasta cifras normales o por debajo de la normalidad siendo un reflejo de la disfunción de los fotorreceptores. No se observa alteración de los tiempos de latencia⁵⁷. Típicamente podemos encontrar

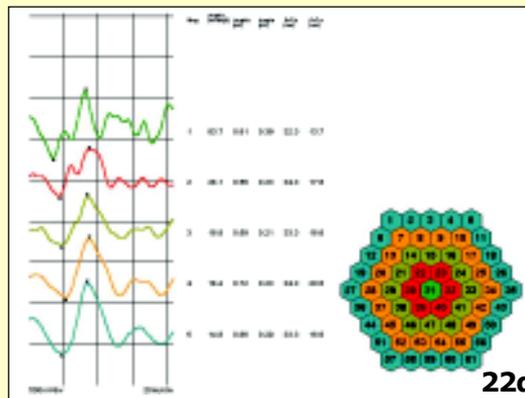
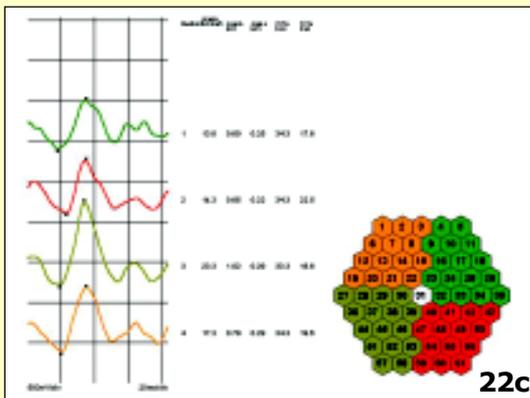
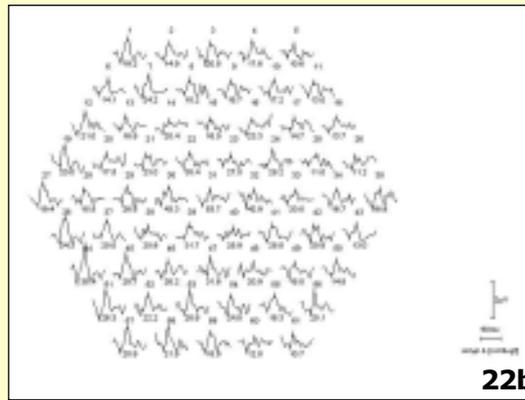
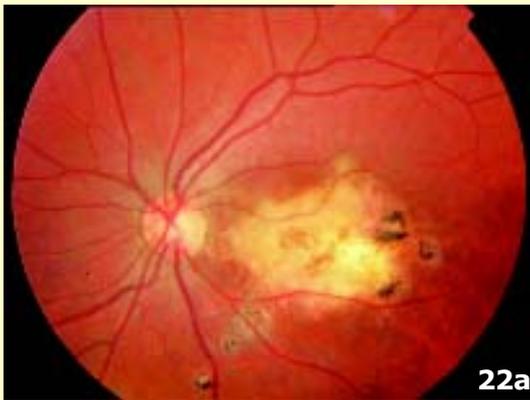


Figura 22. Retinografía de una paciente con coriorretinitis por toxoplasma con afectación macular severa (a). En el mapa de ondas (b) podemos ver una reducción marcada de la amplitud de las respuestas en el área central y temporal. Esta reducción más marcada de las respuestas del área temporal se confirma en la representación por cuadrantes (c). La respuesta analizada por anillos muestra una disminución muy marcada de la densidad de las respuestas de las dos áreas centrales con una relativa conservación de los anillos más periféricos

una depresión generalizada de la densidad asociada a reducción de la respuesta focal alrededor del nervio óptico así como en otras áreas retinianas que se recupera entre 6 y 18 semanas después del inicio de los síntomas⁵⁸. Se ha propuesto un patrón similar en otras enfermedades inflamatorias que comprometen el complejo epitelio pigmentario fotorreceptor como en el *síndrome de ensanchamiento idiopático de la mancha ciega*, la *retinopatía de Birdshot* o la *coriorretinopatía punctata interna*^{57,59,60} (Figura 21).

Enfermedades de la capa interna retiniana

Se ha propuesto el uso del mfERG en el diagnóstico precoz de la *retinopatía diabética*: inicialmente, la afectación de las capas más internas de la retina, que puede cursar con un aspecto fundoscópico normal, puede provocar aumento de las latencias y disminución de la amplitud de las ondas de segundo orden antes de que se altere el componente de pri-

mer orden originado en las capas más externas de la retina⁶¹. En cuanto al *edema macular diabético* se ha encontrado una correlación entre el grosor de la retina medida con OCT, la reducción de la densidad de respuesta eléctrica retiniana y el retraso de las latencias medidas mediante mfERG y la agudeza visual⁶².

Otras enfermedades vasculares como las *oclusiones venosas* muestran una buena correlación entre los defectos campimétricos asociados a la isquemia retiniana y los descensos acusados de la densidad de las respuestas del mfERG. El resto de la retina, sin afectación clínica ni campimétrica objetivable muestra una disminución difusa y poco acusada de la densidad de las respuestas mientras que los tiempos de latencia presentan una gran variabilidad⁶³. En el caso de la oclusión de rama arterial el mfERG presenta una afectación global de las ondas N₁, P₁ y especialmente de la N₂ con un retraso de los tiempos de latencia, pero son los componentes de segundo orden los que se afectan más específicamente en este cuadro⁶⁴.

Figura 23.
 En la representación del mapa de ondas del mfERG de este paciente con desprendimiento de retina vemos una disminución significativa de las amplitudes de las ondas N1 y P1 en la zona correspondiente a la hemirretina inferior (a). El mapa de cuadrantes confirma la mayor afectación de la hemirretina inferior por la morfología del desprendimiento (b)

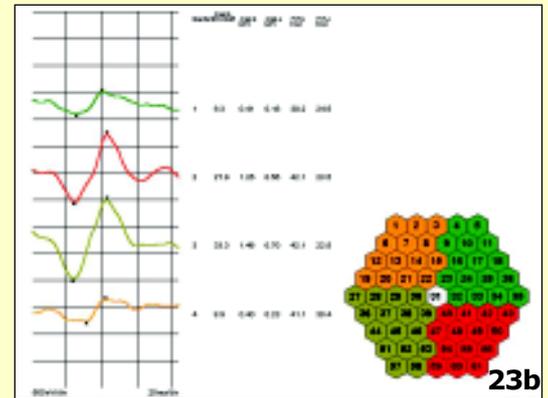
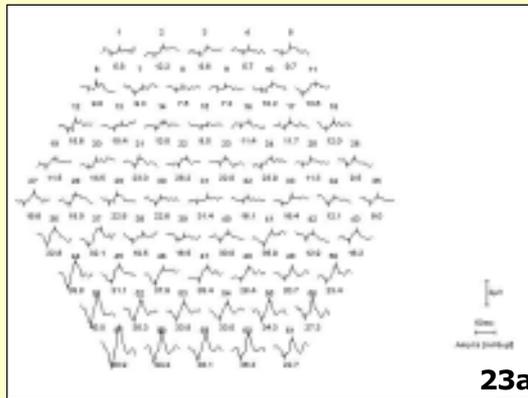
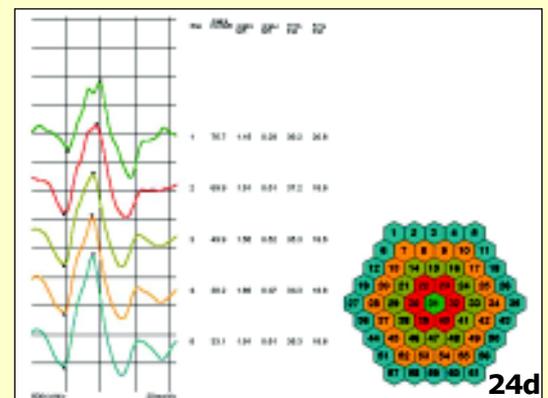
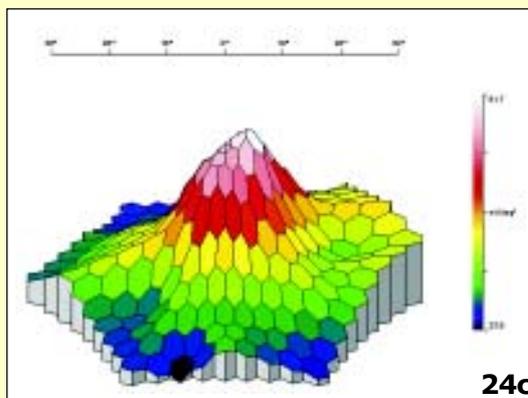
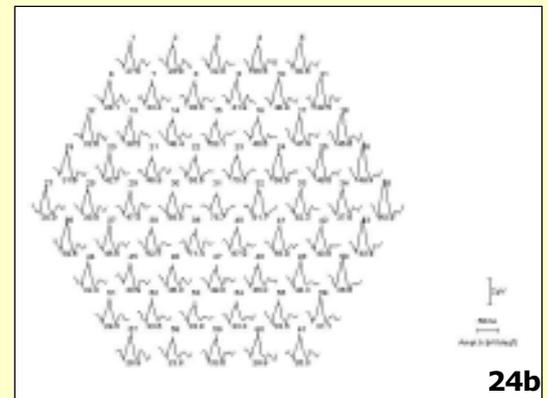


Figura 24.
 Retinografía de una paciente con una neuritis retrobulbar (a). En el mfERG muestra una ligera disminución de las respuestas de la onda P1 sin alteración de la morfología de las ondas (b). La representación por anillos (d) confirma la afectación de la P1 sin alteración significativa de los tiempos de latencia. La figura tridimensional presenta un discreto aplanamiento del pico foveal



Las enfermedades inflamatorias con extensa destrucción de las capas retinianas como la *retinitis por CMV*, la *coriorretinitis por toxoplasma*, *coroiditis multifocal*, *coroiditis serpiginosa*, *retinopatía de Purtscher* y *AMPPPE* se caracterizan por una pérdida marcada de la sensibilidad en las áreas afectas⁶⁵ (Figura 22).

Se ha estudiado la respuesta del electroretinograma multifocal en pacientes con *desprendimiento de retina* antes y después de la intervención quirúrgica, en este caso el parámetro más afectado en las zonas desprendidas es la densidad de la respuesta de las ondas N₁ y P₁ que presentaban un incremento signi-

ficativo tras la resolución del desprendimiento. Las alteraciones en los tiempos de latencia no mostraron diferencias significativas^{66,67}. En el *desprendimiento de retina seroso macular asociado a fovea papilar* se ha demostrado una mejoría de la densidad de las respuestas en los dos anillos centrales después de la resolución quirúrgica aunque como ocurre en otras enfermedades no todos los pacientes experimentan una mejoría de su agudeza visual⁶⁸ (Figura 23).

Enfermedades de las células ganglionares y de la vía óptica

Habitualmente los pacientes con enfermedades del nervio óptico como la *atrofia dominante autosómica*, la *neuropatía óptica isquémica*, o la *neuropatía retrobulbar* presentan repuestas normales o discretamente inferiores a la normalidad^{61,69,70}. En un reciente estudio se describe una nueva onda situada en la pendiente descendente de la P₁ originada por las células ganglionares. Se ha comprobado que desaparece en pacientes con *neuritis óptica*, reapareciendo al resolverse el cuadro⁷¹ (Figura 24).

Se han realizado múltiples estudios para valorar la utilidad del mfERG en el diagnóstico precoz del *glaucoma* basados en la contribución de las células ganglionares en el componente de segundo orden^{72,73}. En algunos casos se ha observado la alteración electrofisiológica previa a la afectación campimétrica, sin embargo los estudios más recientes no han confirmado la utilidad del mfERG en el diagnóstico precoz del *glaucoma*⁷⁴.

Bibliografía

- ISCEV. Visual Electrodiagnostics: a guide to procedures. 1999. www.iscev.org/standards/proceduresguide.html
- Brigell M, Bach M, Barber C, Kawasaki K, Kooijman A. Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision. *Doc Ophthalmol* 1998;95:1-14.
- Marmor MF, Zrenner E. Standard for clinical electro-oculography. *Doc Ophthalmol* 1993;85:115-24.
- Marmor MF. Standardization notice: EOG standard reappraised. *Doc Ophthalmol* 199;95:91-2.
- Papakostopoulos D, Bloom PA, Grey RH, Dean Hart JC. The electro-oculogram in central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 1992;76:515-9.
- Ohn YH, Katsumi O, Kruger-Leite E, Larson EW, Hirose T. Electrooculogram in central retinal vein obstruction. *Ophthalmologica* 1991;203:189-95.
- Ikeda H, Franchi A, Turnen G, Shilling J, Graham E. Electroretinography and electro-oculography to localize abnormalities in early-stage inflammatory eye disease. *Doc Ophthalmol* 1989;73:387-94.
- Francis PJ, Marinescu A, Fitzke FW, Bird AC, Holder GE. Acute zonal occult outer retinopathy: towards a set of diagnostic criteria. *Br J Ophthalmol* 2005;89:70-3.
- Neubauer AS, Samari-Kermani K, Schaller U, Welge-Lubetaen U, Rudolph G, Berninger T. Detecting chloroquine retinopathy: electro-oculogram versus colour vision. *Br J Ophthalmol* 2003;87:902-8.
- Whitcup SM, Butler KM, Caruso R, et al. Retinal toxicity in human immunodeficiency virus-infected children treated with 2', 3'-dideoxyinosine. *Am J Ophthalmol* 1992;113:1-7.
- Francis PJ, Marinescu A, Fitzke FW, Bird AC, Holder GE. Acute zonal occult outer retinopathy: towards a set of diagnostic criteria. *Br J Ophthalmol* 2005;89:70-3.
- Hayreh SS, Klugman MR, Podhajsky P, Kolder HE. Electroretinography in central retinal vein occlusion. Correlation of electroretinographic changes with papillary abnormalities. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1989;227:549-61.
- Kaye SB, Harding SP. Early electroretinography in unilateral central retinal vein occlusion as a predictor of rubeosis iridis. *Arch Ophthalmol* 1988;106:353-6.
- Krauss GL, Jonson MA, Millar NR. Vigabatrin-associated retinal cone system dysfunction. *Neurology* 1998;50:614-8.
- Sutter EE, Tran D. The field topography of ERG components in man—I. The photopic luminance response. *Vis Res* 1992;32:433-46.
- Marmor MF, Hood DC, Keating D, Kondo M, Seeliger M, Miyake Y, et al. Guidelines for basic multifocal electroretinography (mfERG). *Doc Ophthalmol* 2003;106:105-15.
- Kretschmann U, Bock M, Gockeln R, Zrenner E. Clinical applications of multifocal electroretinography. *Doc Ophthalmol* 2000;100:99-113.
- Hood DC. Assessing retinal function with the multifocal technique. *Prog Ret in Eye Res* 2000;19:607-46.
- Hood DC, Odel JG, Chen CS, Winn BJ. The multifocal electroretinogram. *J Neuroophthalmol* 2003;23:225-35.
- Sutter E. The interpretation of multifocal binary kernels. *Doc Ophthalmol* 2000;100:49-75.
- Seeliger MW, Kretschmann UH, Apfelstedt-Sylla E, Zrenner E. Implicit time topography of multifocal electroretinograms. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998;39:718-23.
- Kondo M, Miyake Y, Horiguchi M, Suzuki S, Tanikawa A. Clinical evaluation of multifocal electroretinogram. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1995;36:2146-50.

23. Marmor MF. "Do you, doctor, take the mfERG for better or for worse?" *Graefes Arch Clin Ophthalmol* 2002; 240:241-3.
24. Huang S, Wu D, Jiang F, *et al.* The multifocal electroretinogram in age-related maculopathies. *Doc Ophthalmol* 2000;101:115-24.
25. Li J, Tso MO, Lam TT. Reduced amplitude and delayed latency in foveal response of multifocal electroretinogram in early age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2001;85:287-90.
26. Palmowski AM, Allgayer R, Heinemann-Vernaleken B, Ruprecht KW. Influence of photodynamic therapy in choroidal neovascularization on focal retinal function assessed with the multifocal electroretinogram and perimetry. *Ophthalmology* 2002;109:1788-92.
27. Jurklics B, Weismann M, Husing J, Sutter EE, Bornfeld M. Monitoring retinal function in neovascular maculopathy using multifocal electroretinography – early and long-term correlation with clinical findings. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:244-64.
28. Català J, Jurgens I, Castany M, *et al.* *Multifocal Electroretinogram in Myopic Choroidal Neovascularization Treated with Photodynamic Therapy*. American Society of Retina Specialists' Annual Meeting. New York, 2003.
29. Moschos MN, Panayotidis D, Moschos MM, Theodossiadis PG, Theodossiadis GP. A preliminary assessment of macular function by MF-ERG in myopic eyes with CNV with complete response to photodynamic therapy. *Eur J Ophthalmol* 2003;13:461-7.
30. Weinberger AW, Kirchof B, Mazinani BE, Schrage NF. Persistent indocyanine green (ICG) fluorescence 6 weeks after intraocular ICG administration for macular hole surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239:388-90.
31. Moschos M, Apostolopoulos M, Ladas J, *et al.* Multifocal ERG changes before and after macular hole surgery. *Doc Ophthalmol* 2001;102:31-40.
32. Moschos M, Apostolopoulos M, Ladas J, *et al.* Assessment of macular function by multifocal electroretinogram before and after emipcaular membrane surgery. *Retina* 2001;21:590-5.
33. Apostolopoulos MN, Koutsandrea CN, Moschos MN, *et al.* Evaluation of successful macular hole surgery by optical coherence tomography and multifocal electroretinography. *Am J Ophthalmol* 2002;134:667-74.
34. Palmowski AM, Allgayer R, Heinemann-Vernaleken B, Scherer V, Ruprecht KW. Detection of retinal dysfunction in vitelliform macular dystrophy using the multifocal ERG (mfERG). *Doc Ophthalmol* 2003;106:145-52.
35. Scholl HPN, Schuster AM, Vonthein R, Zrenner E. Mapping of retinal function in Best macular dystrophy using multifocal electroretinography. *Vision Res* 2002; 42:1053-61.
36. Kretschmann U, Seeliger MW, Ruether K, Usui T, Apfelstedt-Sylla E, Zrenner E. Multifocal electroretinography in patients with Stargardt's macular dystrophy. *Br J Ophthalmol* 1998;82:267-75.
37. Hubsch S, Graf M. Foveal cone dystrophy: diagnostic ranking of the multifocal electroretinogram. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002;219:370-2.
38. Hartley KL, Blodi BA, Verhoeve JN. Use of the multifocal electroretinogram in the evaluation of a patient with central areolar choroidal dystrophy. *Am J Ophthalmol* 2002;133:852-4.
39. Nagasaka K, Horiguchi M, Shimada Y, Yuzawa M. Multifocal electroretinography in cases of central areolar choroidal dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:1673-9.
40. Huang S, Wu D, Jiang F, *et al.* The multifocal electroretinogram in X-linked juvenile retinoschisis. *Doc Ophthalmol* 2003;106:251-5.
41. Fujii S, Escano MF, Ishibashi K, Matsuo H, Yamamoto M. Multifocal electroretinography in patients with occult macular dystrophy. *Br J Ophthalmol* 1999;83:879-80.
42. Wildberger H, Niemeyer G, Junghardt A. Multifocal Electroretinogram (mfERG) in a family with occult macular dystrophy (OMD). *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2003;220:111-5.
43. Zhang W, Zhao K. Multifocal electroretinography in central serous chorio-retinopathy and assessment of the reproducibility of the multifocal electroretinography. *Doc Ophthalmol* 2003;106:209-13.
44. Vajaranant TS, Szlyk JP, Fishman GA, Gieser JP, Sieple W. Localized retinal dysfunction in central serous chorioretinopathy as measured using the multifocal electroretinogram. *Ophthalmology* 2002;109:1243-50.
45. Marmor MF, Tan F. Central serous chorioretinopathy: bilateral multifocal electroretinographic abnormalities. *Arch Ophthalmol* 1999;117:184-8.
46. Mack G, Uzel JL, Sahel J, Flament J. Multifocal electroretinogram for assessing sun damage following the solar eclipse of 11 August 1999. *J Fr Ophthalmol* 2002;25:380-7.
47. Kellner U, Kraus H, Foerster MH. Multifocal ERG in chloroquine retinopathy: regional variance of retinal dysfunction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238:94-7.
48. So SC, Hedges TR, Schuman JS, Quireza ML. Evaluation of hydroxycycloquine retinopathy with multifocal electroretinography. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2003;34:251-8.
49. Harding GFA, Wild JM, Robertson KA, *et al.* Electro-oculography, electroretinography, visual evoked potentials and multifocal electroretinography in patients with vigabatrin-attributed visual field constriction. *Epilepsia* 2000;41:1420-31.

50. McDonagh J, Grierson DJ, Keating D, Parks S. The wide field multifocal ERG reveals a retinal defect caused by vigabatrin toxicity. *Br J Ophthalmol* 2001;85:119-20.
51. Ponjavic V, Andreasson S. Multifocal ERG and full field ERG in patients on long-term vigabatrin medication. *Doc Ophthalmol* 2001;102:63-72.
52. Besch D, Kurtenbach A, Apfelstedt-Sylla E, et al. Visual field constriction and electrophysiological changes associated with vigabatrin. *Doc Ophthalmol* 2002;104:151-70.
53. Luu JK, Chappelov AV, McCulley TJ, Marmor MF. Acute effects of sildenafil on the electroretinogram and multifocal electroretinogram. *Am J Ophthalmol* 2001;132:388-94.
54. Seeliger M, Kretschmann U, Apfelstedt-Sylla E, Rütther K, Zrenner E. Multifocal electroretinography in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 1998;125:214-26.
55. Dolan FM, Parks S, Hammer H, Keating D. The wide field multifocal electroretinogram reveals retinal dysfunction in early retinitis pigmentosa. *Br J Ophthalmol* 2002;86:480-1.
56. Vajaranant TS, Seiple W, Szlyk JP, Fishman GA. Detection using the multifocal electroretinogram of mosaic retinal dysfunction in carriers of X-linked retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 2002;109:560-8.
57. Feigl B, Haas A, El-Shabrawi Y. Multifocal ERG in múltiple evanescent white dot syndrome. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002;240:615-21.
58. Chen D, Martidis A, Bauman CR. Transient multifocal electroretinogram dysfunction in multiple evanescent white dot syndrome. *Ophthalmic Surg Lasers* 2002;33:246-9.
59. Kondo N, Kondo M, Miyake Y. Acute idiopathic blind spot enlargement síndrome: prolonged retinal dysfunction revealed by multifocal electroretinogram technique. *Am J Ophthalmol* 2001;132:126-8.
60. Watzke RC, Shults WT. Clinical features and natural history of the acute idiopathic enlarged blind spot syndrome. *Ophthalmology* 2002;109:1326-35.
61. Hood DC, Zhang X. Multifocal ERG and VEP responses and visual fields: comparing disease-related changes. *Doc Ophthalmol* 2000;100:115-37.
62. Yamamoto S, Yamamoto T, Hayashi M, Takeuchi S. Morphological and functional analyses of diabetic macular edema by optical coherence tomography and multifocal electroretinograms. *Graefes Arch Clin Ophthalmol* 2001;239:96-101.
63. Wildberger H, Junghardt A. Local visual field defects correlate with the multifocal electroretinogram in retinal vascular branch occlusion. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 2002;219:254-8.
64. Oshima A, Hasegawa S, Takada R, Takagi M, Abe H. Multifocal electroretinograms in patients with branch retinal artery occlusion. *Jpn J Ophthalmol* 2001;45:516-22.
65. Haq F, Vajaranant TS, Szlyk JP, Pulido JS. Sequential multifocal electroretinogram findings in a case of Purtscher-like retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2002;134:125-8.
66. Moschos M, Mallias J, Ladas I, Theodossiadis P, Moschos M, Theodossiadis G. Multifocal ERG in retinal detachment surgery. *Eur J Ophthalmol* 2001;11:296-300.
67. Wu D, Gao R, Zhang G, Wu L. Comparison of pre- and post-operational multifocal electroretinograms of retinal detachment. *Chin Med J* 2002;115:1560-3.
68. Theodossiadis G, Theodossiadis P, Mallias J, Moschos M, Moschos M. Preoperative and postoperative assessment by multifocal electroretinography in the management of optic disc pits with serous macular detachment. *Ophthalmology* 2002;109:2295-302.
69. Kretschmann U, Seeliger M, Ruether K, Usui T, Zrenner F. Spatial cone activity distribution in diseases of the posterior pole determined by multifocal electroretinography. *Vis Res* 1998;38:3817-28.
70. Kretschmann U, Gendo K, Wilhelm H, Schiefer U, Hettesheimer H, Zrenner E. Multifokale Elektroretinographie bei erworbenen Makulafunktionsstörungen. *Klin Mbl Augenheilk* 1998;212:93-100.
71. Sano M, Tazawa Y, Nabeshima T, Mita M. A new wavelet in the multifocal electroretinogram, probably originating from ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43:1666-72.
72. Sutter EE, Bearnse MA. The optic nerve head component of the human ERG. *Vis Res* 1999;39:419-36.
73. Graham SL, Klistorner A, Grigg JR, Billson FA. Objective perimetry in glaucoma: recent advances with multifocal stimuli. *Surv Ophthalmol* 1999;44 Suppl. 1:S199-209.
74. Sakemi F, Yoshii M, Okisaka S. Multifocal electroretinograms in early primary open angle glaucoma. *Jpn J Ophthalmol* 2002;46:443-50.