

Comparing the Variation of Time and Frequency Components of Electroretinogram in Patients with Retinitis Pigmentosa and Healthy Individuals

Samira Ebdali¹,
Bijan Hashemi²,
Ebrahim Jafarzadehpour³

¹ MSc in Medical Physics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

² Associate Professor, Department of Medical Physics, Faculty of Medical Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

³ Professor, Department of Optometry, Faculty of Rehabilitation, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received June 26, 2016 ; Accepted December 20, 2016)

Abstract

Background and purpose: Retinitis Pigmentosa (RP) is one of the retinal degeneration diseases affecting the eye signals. Electroretinogram (ERG) is a signal that plays an important role in diagnosis and treatment of RP. This signal includes useful information that cannot be revealed just in time domain. We aimed to investigate the effect of RP on time, frequency, and time-frequency parameters of ERG using the Fourier and wavelet transform processing methods.

Materials and methods: In this experimental study Flash Xenon ERG was recorded from 18 eyes of RP patients and 20 eyes of healthy individuals. After extracting the latency and amplitude of the ERG signals, the Fourier and wavelet transforms were performed on the signals by MATLAB software. Then, the frequency mode and main frequencies along with the occurring time constituting the ERG signals were extracted. Finally, the differences between the means of all parameters were analyzed.

Results: Findings indicated an increase in the latency and a decrease in amplitude of the ERG. But, no significant difference was found between the mean frequency mode of the RP patients and healthy individuals. A significant decrease was observed in the main constituent frequencies of the ERG signals and their occurrence time. In addition, with further development of the disease in the RP patients, one or two main frequencies were omitted.

Conclusion: RP disease can cause variations in time and time-frequency components of the ERG signals. By applying the wavelet transform on the ERG signals of the RP patients to convert their indices into frequency domain, the position of the retina affected mainly by this disease can be found.

Keywords: Electroretinogram, Retinitis Pigmentosa, Fourier Transform, Wavelet Transform

J Mazandaran Univ Med Sci 2017; 26 (145): 110-121 (Persian).

تغییرات مؤلفه های فرکانسی و زمانی الکترورتینوگرام در بیماران مبتلا به رتینیت پیگمنتوزا در مقایسه با افراد سالم

سمیرا ابدالی^۱بیژن هاشمی^۲ابراهیم جعفر زاده پور^۳

چکیده

سابقه و هدف: رتینیت پیگمنتوزا (RP) نوعی از دژنراسیون های شبکیه است که بر سیگنال های چشم اثرگذار است. الکترورتینوگرام (ERG) سیگنالی است که در تشخیص و پایش این بیماری نقش مهمی دارد و اطلاعاتی دارد که تنها با آنالیز آن در حوزه زمان نمی توان به آن ها دست یافت. هدف از این مطالعه بررسی تأثیر بیماری RP بر مؤلفه های زمانی، فرکانسی و زمان فرکانسی ERG با استفاده از روش های پردازش تبدیل فوریه و موجک بوده است.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی از ۱۸ چشم بیمار مبتلا به RP و ۲۰ چشم سالم سیگنال ERG با تحریک فلش زنون ثبت شد. پس از استخراج مؤلفه های زمان تأخیر و دامنه سیگنال ها با نرم افزار متلب، تبدیل فوریه و موجک روی سیگنال ها انجام و فرکانس مد و فرکانس های اصلی تشکیل دهنده سیگنال و زمان وقوع آن ها استخراج شد. سپس تفاوت بین میانگین های کلیه مؤلفه ها بررسی و آنالیز گردید.

یافته ها: نتایج حاکی از افزایش زمان تأخیر و کاهش دامنه سیگنال ERG، عدم تفاوت معنی دار میانگین فرکانس مد بین بیماران RP و افراد سالم و کاهش معنی دار فرکانس های اصلی تشکیل دهنده سیگنال ERG و افزایش زمان وقوع آن ها بود. هم چنین با توجه به سیر پیشرفت بیماری در بیماران RP یک یا دو فرکانس از سه فرکانس اصلی حذف شده بودند.

استنتاج: بیماری RP می تواند سبب تغییراتی در مؤلفه های زمانی و زمان-فرکانسی ERG شود. با به کار بستن تبدیل موجک روی سیگنال های ERG بیماران RP و تبدیل شاخص های موجود در آن ها به حوزه فرکانس می توان به موقعیتی از شبکیه پی برد که این بیماری تأثیر بیش تر بیش تری بر آن می گذارد.

واژه های کلیدی: الکترورتینوگرام، رتینیت پیگمنتوزا، تبدیل فوریه، تبدیل موجک

مقدمه

سه هزار نفر تا یک در هر چهار هزار نفر متفاوت است. هم چنین نحوه توارث بیماری در گروه های مختلف بیماران متفاوت بوده است و به صورت اتوزومال (غیر جنسی) غالب، اتوزومال مغلوب، وابسته به کروموزوم X

رتینیت پیگمنتوزا (Retinitis Pigmentosa (RP)) به گروهی از تخریب های (degeneration) شبکیه چشم اطلاق می شود که به صورت ژنتیکی منتقل می شود و شیوع آن در جوامع مختلف متفاوت و بین یک در هر

مؤلف مسئول: بیژن هاشمی - تهران: تقاطع بزرگراه جلال آل احمد و چمران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی E-mail: bhashemi@modares.ac.ir

۱. دانش آموز آموخته کارشناسی ارشد فیزیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

۲. دانشیار گروه فیزیک پزشکی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران.

۳. استاد گروه اپتومتری، دانشکده توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۴/۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۵/۴/۱۹ تاریخ تصویب: ۱۳۹۵/۹/۳۰

یا حتی در گروهی از این بیماران به صورت منفرد (بدون هرگونه سابقه خانوادگی) می‌باشد (۱). این بیماری به دلیل از دست رفتن سلول‌های گیرنده نوری (photoreceptor cells) ایجاد شده و مشخصه آن رسوب رنگدانه (پیگمان) در شبکیه است که در معاینه شبکیه مشاهده می‌گردد (۲). شایع‌ترین نوع این بیماری رتینیت پیگمنتوزای استوانه‌ای-مخروطی است که ویژگی‌های آن کاهش دید در شب و متعاقب آن شب‌کورگی، محدودیت میدان بینایی و در نهایت از دست رفتن دید مرکزی می‌باشند (۳). الکترورتینوگرافی (ERG) یک ابزار کارا و عینی (objective) برای تشخیص عملکرد شبکیه است که نشان دهنده پاسخ الکتریکی شبکیه به تحریکات نوری است که به صورت غیر تهاجمی از سطح چشم ثبت می‌شود و عملکرد فوتورسپتورها و سایر سلول‌های شبکیه و تاثیر آنها بر لایه‌های مختلف شبکیه‌ای که با آنها تماس دارند را نشان می‌دهد (۴). در مراحل ابتدایی بیماری شب‌کورگی مهم‌ترین علامت بیماری است که ممکن است به دلیل خفیف بودن توسط بیماران نادیده گرفته شود. حدت بینایی در این مرحله نرمال (طبیعی) یا تحت نرمال (Sub-normal) بوده و حتی ممکن است در معاینه شبکیه علامتی از بیماری مشاهده نشود. از طرفی با توجه به این که آزمون میدان بینایی اغلب تحت شرایط اسکوتوپیک (scotopic) (کم نور) صورت می‌گیرد ممکن است علامتی از اسکوتوم (scotoma) (تاری) در میدان بینایی بیمار وجود نداشته باشد (۲). با توجه به این موارد آزمون ERG به عنوان یک روش شناخته شده و آزمون کلیدی برای تشخیص زود هنگام و پی‌گیری بیماری RP حتی زمانی که هنوز بیمار شکایتی از شب‌کورگی و محدود شدن میدان بینایی ندارد، به شمار می‌رود. تاثیر این بیماری روی سیگنال ERG به صورت کاهش دامنه و افزایش زمان تأخیر مولفه‌های آن مشاهده می‌گردد (۵،۲). در بیش‌تر موارد کاهش دامنه موج b سیگنال ERG تحت شرایط اسکوتوپیک اولین علامت

این بیماری می‌باشد (۶،۲). اگرچه ممکن است زمانی که شبکیه نسبتاً تحت تأثیر قرار گرفته باشد، با وجود کاهش دامنه ماکزیمم موج b الکترورتینوگرام، بیمار سالم به نظر رسد. در مراحل پیشرفته‌تر بیماری اغلب ERG در شرایط اسکوتوپیک (سلول‌های استوانه‌ای) غیر قابل ثبت بوده و در پاسخ سلول‌های مخروطی (bright و 30 Hz flicker) نیز کاهش قابل ملاحظه‌ای دیده می‌شود. در این مرحله ارزیابی سرعت پیشرفت بیماری بر اساس معاینات سالانه و ثبت ERG علاوه بر بررسی حدت بینایی و میدان بینایی، ضروری است (۲). لذا در معاینات سالانه بیمار پاسخ‌های سلول‌های مخروطی، پتانسیل‌های نوسانی (oscillatory potential) و flicker (سوسوزنی) ضروری می‌باشد (۶). یکی دیگر از تظاهرات بیماری RP در ERG افزایش زمان implicit (زمان بروز) موج b می‌باشد که دلیل آن کاهش حساسیت در پاسخ به نور است و این کاهش بهره به صورت افزایش زمان implicit بروز می‌کند (۱). روش‌های متعددی برای آنالیز بیش‌تر سیگنال ERG وجود دارند که مهم‌ترین آنها بررسی محتوای فرکانسی این سیگنال می‌باشد و روش‌های تبدیل فوریه و تبدیل موجک از جمله روش‌هایی هستند که به کمک آنها می‌توان محتوای فرکانسی سیگنال را بررسی کرد. با استفاده از این روش‌ها جزئیات بیش‌تری از سیگنال در حوزه فرکانس قابل دستیابی است و می‌توان برخی از اختلافات سیگنال‌ها را که در حوزه زمان قابل بررسی نیست در حوزه فرکانس مشاهده و بررسی نمود.

محققان بسیاری به تحقیق در زمینه بررسی ERG در بیماران RP و نشان دادن مکانیسم‌های احتمالی ایجاد و پیشرفت و پاتوفیزیولوژی بیماری با استفاده از نتایج الکترورتینوگرافی پرداخته‌اند. Cideciyan و همکاران اختلال در موج P2 ایجاد شده به وسیله سلول‌های استوانه‌ای و هم‌چنین اختلال بارزتر در پاسخ on (روشن) سلول‌های مخروطی در مقایسه با پاسخ off (خاموش) سلول‌های مخروطی را مشاهده نمودند و این

ناهنجاری را به یک نقص بزرگ تر در انتقال سیگنال بین سلول های فوتورسپتوری و سلول های دوقطبی دپلاریزه شونده نسبت دادند که مربوط به بخشی از اجزای ERG است که توسط استوانه ها و مخروط ها ایجاد می شوند. در تمام نمونه های مورد مطالعه تحقیق مذکور اختلال سلول های استوانه ای بیش از سلول های مخروطی گزارش شده بود (۷).

Seipel و همکاران مهم ترین جایگاه کاهش حساسیت سلول های مخروطی را شبکه خارجی عنوان نمودند و از بین رفتن فوتورسپتورها را که به موقعیت زمانی آنها نیز غیر مرتبط است، دلیل کاهش حساسیت ذکر کردند (۸). Alexander و همکاران نشان دادند که در فرکانس های زمانی بالا کاهش حساسیت زمانی وجود دارد و این کاهش را به کاهش در گیرندگی کوانتایی (quantal catch) سلول های مخروطی فوآ ناشی از کاهش دانسیته اپتیک فوتوپگمان های سلول های مخروطی نسبت دادند. این محققین ادعا کرده اند جمع زنی (integration) زمانی در بیماران RP نشان می دهد که این افزایش در شرایطی که مسیرهای Magnocellular نسبت به مسیرهای Parvocellular ارجحیت دارد، بیش تر می باشد و دلیل این افزایش را تضعیف پاسخ های فرکانس بالا در سطح سلول های مخروطی ذکر کرده اند که به صورت مؤثری بر محرک های ناپایدار فیلتر پایین گذر اعمال می نمایند و در نتیجه این امر تحت این شرایط حساسیت کانتراست کاهش و دوره زمانی بحرانی افزایش می یابد (۹).

کریمی و همکاران مؤلفه های فرکانسی ERG بیماران RP را با استفاده از تبدیل فوریه سریع مورد بررسی قرار دادند و نتیجه گرفتند که پردازش post-synaptic (پسا-سیناپسی) متفاوتی در بیماران RP نسبت به افراد سالم صورت می گیرد (۶). هم چنین Falsini و همکاران نشان داده اند که تأخیر فازهای هارمونیک های اول و دوم و هم چنین کاهش دامنه هارمونیک دوم در Flicker-ERG ثبت شده از بیماران RP وابسته به

فرکانس زمانی می باشند و این امر را به تفاوت تأثیر بیماری RP بر مولدهای FERG در شبکه دیستال و پروگزیمال نسبت داده اند (۱۰).

بیش تر مطالعاتی که در این زمینه انجام پذیرفته است بر مؤلفه های زمانی ERG متمرکز شده اند و مطالعات کمی به بررسی این سیگنال در حوزه فرکانس پرداخته اند. تبدیل فوریه یکی از روش هایی است که با استفاده از آن می توان به محتوای فرکانسی سیگنال ها پی برد و بدین طریق تغییرات فرکانسی سیگنال ها از جمله سیگنال ERG را بررسی کرد. بنابراین آنالیز سیگنال ERG با استفاده از تبدیل فوریه یکی از روش هایی است که می تواند برای بررسی بیش تر بیماران RP مورد استفاده قرار گیرد. Nair و همکاران تبدیل مویک را در کنار بررسی مورفولوژیک سیگنال ERG به عنوان یکی از روش های تشخیصی بیماری های CSNB، CRVO و RP معرفی کرده اند (۱۱). در پژوهش های گذشته به طور محدود و جداگانه روش های آنالیز زمانی و فرکانسی سیگنال های ERG روی گروه های مختلفی از بیماران RP مطالعه شده است. لیکن تا کنون مطالعه یکپارچه ای روی بیماران RP با به کارگیری هم زمان این روش ها و مقایسه کارآمدی آنها انجام نشده است. لذا هدف اساسی از این مطالعه بررسی تأثیر بیماری RP بر مؤلفه های زمانی، فرکانسی و زمان-فرکانسی سیگنال ERG Flash Xenon با استفاده از شیوه های پردازشی تبدیل فوریه و مویک بوده است.

مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی ۱۸ چشم بیمارانی که مبتلا به بیماری RP بودند و ۲۰ چشم افراد سالم مورد مطالعه قرار گرفتند. بیماران RP توسط یک چشم پزشک متخصص شبکه پس از انجام معاینات مربوط به حدت بینایی و شبکه بیمار ارجاع می شدند. این بیماران از لحاظ پیشرفت بیماری در مراحل ابتدایی یا بینابینی بیماری قرار داشتند. حدت بینایی آنها نیز از ۲۰/۳۰ تا ۲۰/۸۰

متغیر بود. نمونه‌های سالم از بین افراد داوطلب واجد شرایط انتخاب شدند که بر اساس اظهارات خود افراد فاقد هرگونه بیماری سیستمیک و چشمی بودند و معاینات اپتومتری نیز جهت اطمینان از سلامت چشم آن‌ها انجام می‌شد. هر دو گروه بیمار و سالم از لحاظ جنسیت و سن با هم هم‌خوانی داشتند و در محدوده سنی بین ۲۰ تا ۳۵ سال انتخاب شدند. در هر دوی این گروه‌ها پس از ارائه توضیحات لازم الکترورتینوگرافی انجام شد. ثبت الکترورتینوگرام با فلش زنون و با استفاده از دستگاه ROLAND CONSULT RETI-port21 در بیمارستان چشم پزشکی نور تهران انجام شد. برای انجام آزمون با استفاده از قطره تروپیکامید ۱ درصد مردمک فرد باز شده و الکتروود گذاری با استفاده از الکترودهای EEG gold cup (صفحه طلا) به عنوان الکترودهای زمین و مرجع و الکترودهای تماسی به عنوان الکترودهای فعال انجام گردید. محرک‌های نورانی توسط فلش زنون و با فرکانس ۴/۲۹ Hz به افراد ارائه می‌شدند و دستگاه پس از فیلتر کردن پاسخ‌ها و میانگین‌گیری سیگنال برآیند را نمایش می‌داد. شدت نوری محرک برابر 10 cd/m^2 و زمان ترسیم سیگنال ERG برابر با ۱۵۰ms بوده است. با اعمال یک فیلتر band block (مسدودکننده باند) فرکانس‌های ۴۹ تا ۵۱ هرتز و نویز احتمالی ناشی از برق شهر روی این سیگنال‌ها حذف گردید. پس از ثبت، سیگنال‌های ERG ابتدا در حوزه زمان از نظر پارامترهای دامنه و زمان تأخیر اجزای اصلی آنالیز شدند. هم‌چنین داده‌های این سیگنال‌ها به نرم افزار MATLAB منتقل و تبدیل فوریه سریع روی آن‌ها انجام گردید و فرکانس مد (فرکانسی که بیش‌ترین دامنه را داراست) از نتایج تبدیل فوریه استخراج و تغییرات آن بین دو گروه سالم و بیمار مقایسه و آنالیز شد. با استفاده از همان نرم افزار، تبدیل موجک نیز روی سیگنال‌های ERG کلیه افراد تحت مطالعه انجام و مولفه‌های آن‌ها استخراج و تغییرات آن‌ها در بین افراد بیمار و سالم مقایسه و آنالیز شد. تبدیل فوریه یکی از روش‌های پر کاربرد پردازش

سیگنال‌ها تبدیل فوریه می‌باشد. روش فوریه رایج‌ترین تکنیک در پردازش سیگنال است که از آنالیز طیفی فرکانسی امواج و سیگنال‌ها و به عبارت دیگر تجزیه سیگنال‌ها به اجزای فرکانسی انجام می‌شود. از طریق ارزیابی اجزای فرکانسی سیگنال، دامنه‌های آن‌ها و مرور ویژگی‌های مختلف سیگنال امکان پذیر است. تبدیل فوریه موج یا سیگنال را به مجموعه‌ای از سینوزوئیدها با فرکانس‌های مختلف تبدیل می‌کند و می‌توان آن را به صورت زیر نوشت:

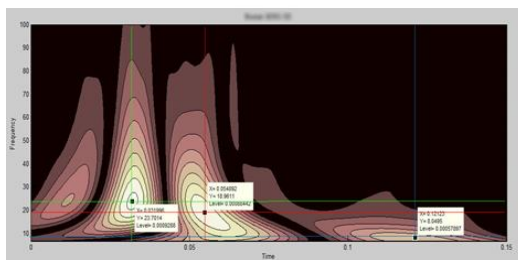
$$x(f) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \cdot e^{-2j\pi ft} dt$$

عدم مزیت تبدیل فوریه این است که اطلاعات فرکانسی سیگنال‌ها را به دست می‌دهد. اما مشخص نمی‌کند چه فرکانسی در چه زمانی وجود دارد. به عبارت دیگر این روش برای آنالیز سیگنال‌هایی که در زمان تغییر می‌کنند مناسب به نظر نمی‌رسد (۱۴-۱۱).

تبدیل موجک

روش تبدیل موجک از دیگر شیوه‌های آنالیز سیگنال در حوزه فرکانس است که می‌توان آن را به صورت موضعی و با هدف استخراج ویژگی‌های زمان-فرکانس سیگنال‌ها به کار برد. این روش برای نشان دادن رفتار طیفی فرآیندهای غیر خطی و یا مرکب از چند جزء مناسب می‌باشد. با به کارگیری تبدیل موجک پیوسته رزولوشن بالایی خواهیم داشت و در این روش از پنجره‌هایی با اندازه متغیر استفاده می‌شود. پنجره‌های کوچک‌تر می‌توانند محتوای فرکانسی وسیع‌تری را همراه با تمرکز زمانی بهتر نمایش دهند. در حالی که پنجره‌های بزرگ‌تر محتوای فرکانسی کم‌تر و رزولوشن فرکانسی بهتری را فراهم می‌کنند. تابع کرنلی که استفاده می‌شود از یک تابع اولیه (موجک مادر) مشتق شده است. لذا هنگام استفاده از این روش انتخاب موجک مادر مناسب بسیار حائز اهمیت می‌باشد (۱۱-۱۴). برای پردازش سیگنال ERG نیازمند تعیین یک موجک مادر

فرکانس غالب استخراج شد. در هر یک از این نمودارها یک ماکزیمم غالب وجود داشت که تحت عنوان f_0 ثبت گردید و یک یا دو ماکزیمم نیز با عنوان f_1 و f_2 نیز مشخص شد که زمان وقوع هر یک از این مقادیر ماکزیمم به صورت t_0 ، t_1 و t_2 ثبت شد و در بررسی‌های بعدی مورد استفاده قرار گرفت. تصویر شماره ۱ نمونه‌ای از تبدیل موجک و فرکانس‌های تشکیل دهنده یک سیگنال ERG را نشان می‌دهد.



تصویر شماره ۱: رفتار طیفی سیگنال ERG Flash Xenon یک نمونه سالم. در این تصویر تغییرات دامنه در محدوده ۱۰ تا ۲۴۰ هرتز در فاصله زمانی ۰ تا ۰/۵ ثانیه به صورت یک scalogram رنگی نشان داده شده است. رنگ‌هایی که متمایل به سفید هستند نشان دهنده اجزای پر انرژی و رنگ‌های متمایل به صورتی نشان دهنده اجزای با انرژی کم و متوسط می‌باشند. محل تلاقی خطوط صاف نمایان گر ماکزیمم‌های محلی (f_0 ، f_1 و f_2) هستند.

یافته‌ها

پس از آنالیز سیگنال ERG Flash Xenon در حوزه زمان نتایجی به دست آمد که در ادامه به توضیح آن‌ها می‌پردازیم. همان‌گونه که انتظار می‌رفت آنالیز حوزه زمان Flash Xenon ERG نشان‌دهنده کاهش معنی‌دار میانگین دامنه و افزایش زمان نهفتگی در موج‌های a و b ($p < 0.001$) در نمونه‌های بیمار در مقایسه با نمونه‌های سالم بود. با آزمون‌های همبستگی رابطه بین زمان نهفتگی موج b و دامنه موج‌های a و b بررسی شد که در نمونه‌های سالم بین زمان نهفتگی b و دامنه موج‌های a و b همبستگی مثبت ولی در نمونه‌های بیمار بین زمان نهفتگی موج b و دامنه موج a همبستگی منفی مشاهده شد ($p < 0.05$). ولی پس از انجام تبدیل

مناسب بودیم. در مقالات مختلف موجک‌های مختلفی برای پردازش این سیگنال‌ها به کار گرفته شده و به عنوان موجک‌های مناسب مطرح شده‌اند. اما با توجه به این که بر خلاف سایر موجک‌های مادر (Daubechies, Morlet, Harr) که شکل آن‌ها به سیگنال ERG شباهت ندارد، موجک Mexican Hat Wavelet (MHW) (مشتق دوم تابع گوسی) بیش‌ترین شباهت را به این سیگنال داراست و نتایج به دست آمده از این موجک توافق خوبی با آنالیز فوریه اولیه دارد، از این موجک استفاده شد. هم‌چنین این موجک در نمونه‌های طبیعی در مورد جنبه‌های ویژه سیگنال قدرت تشخیص و تعیین موقعیت خوبی را در مناطقی که فعالیت ثابتی متناظر با مینی‌م‌ها و ماکزیم‌ها وجود دارد، فراهم می‌کند (۱۳، ۱۲). توانایی تشخیص دقیق کوچک‌ترین نوسان‌ها در این سیگنال (۱۴)، دقت بالا در تشخیص زمان تأخیرها، تمایز بین نمونه‌های نرمال و غیر نرمال (۱۴) و در نهایت توانایی تشخیص جنبه‌های مهم و مورد نیاز سیگنال‌ها موجب شد که موجک Mexican Hat را به عنوان موجک مادر انتخابی برای تبدیل موجک سیگنال ERG Flash Xenon انتخاب کنیم. این موجک یک موجک پیوسته و غیر ارتوگونال (Ortogonal) است و در برگرنده نوسانات منظم و کمی است که در طی زمان ساخته و میرا می‌شوند. پس از انجام تبدیل موجک، مقیاس‌های به دست آمده از تبدیل موجک با استفاده از کد مناسب به فرکانس‌های تشکیل دهنده در زمان به دست آمدند. بدین ترتیب دسترسی به فرکانس‌ها در زمان امکان‌پذیر گردید. هر یک از نمودارها شامل مجموعه‌ای از گروه‌هایی بودند که در واقع نشان‌دهنده میزان همبستگی و شباهت سیگنال اصلی با موجک مادر انتخابی با فرکانس معین بودند. معمولاً میزان همبستگی حاصل از آنالیز موجک به صورت تغییر رنگ و با یک مقیاس رنگی در نمودارهای مناسبی نمایش داده می‌شود. با استناد به مطالعه‌ای که Barraco و همکاران در سال ۲۰۱۳ انجام داده بودند (۱۲) از هر یک از این نمودارها سه

فوریه سریع روی سیگنال‌ها، از مقایسه میانگین فرکانس مد در بین دو گروه سالم و بیمار تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p > 0.05$). هم‌چنین با توجه به این که مقدار فرکانس مد در یکی از نمونه‌های بیمار عدد خیلی بزرگی به دست آمده بود، نتایج حاصل از این نمونه از مطالعه خارج شد. مقادیر میانگین فرکانس مد در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

جدول شماره ۱: مقایسه مقادیر میانگین فرکانس مد در ۱۷ چشم بیمار RP و ۲۰ چشم سالم

گروه	تعداد	انحراف معیار $\pm$ میانگین	سطح معنی‌داری
بیمار	۱۷	10.1 ± 6.9	۰/۴۷
سالم	۲۰	11.3 ± 6.5	

فرکانس‌های غالب به دست آمده از آنالیز تبدیل موجک (f_0 ، f_1 و f_2) در واقع فرکانس‌های اصلی تشکیل‌دهنده هر یک از این سیگنال‌ها هستند و با توجه به ترتیب زمانی آن‌ها می‌توان هر یک را به فعالیت ساختارهای مختلف در سیستم بینایی نسبت داد. در سیگنال ERG فرکانس پایین‌تر یعنی f_0 مربوط به فعالیت ترکیبی سلول‌های فوتورسپتوری است. به صورتی که توزیع زمانی تعداد فوتورسپتورهای تحریک شده را نشان می‌دهد و فرکانس‌های بالاتر یعنی f_1 و f_2 مربوط به نقش فوتورسپتورها (f_1 برای استوانه‌ها و f_2 برای مخروط‌ها) و خصوصیات منحصر به فرد آن‌ها می‌باشد. رفتار این فرکانس‌ها در حقیقت با ویژگی‌های نمونه‌های مورد مطالعه در توافق می‌باشد. به عنوان مثال زمانی که پاسخ هر دو گروه فوتورسپتوری نرمال می‌باشد ظاهر می‌شوند. ولی گاهی یک یا هر دو فرکانس f_1 و f_2 متناسب با وضعیت پاتولوژیک پاسخ فوتورسپتورها ناپدید می‌شوند (۱۲). در نتایج به دست آمده در مورد f_0 و f_1 تفاوت معنی‌داری از نظر آماری مشاهده شد ($p < 0.05$). اما در مورد پارامتر f_2 تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p > 0.05$). زمان وقوع هر سه فرکانس در سیگنال ERG نسبت به نمونه‌های سالم افزایش معنی‌داری را نشان می‌دهند. البته در بعضی از بیماران به علت پیشرفت

بیماری یک یا هر دو فرکانس f_1 و f_2 حذف شده بودند و بنابراین این پارامتر در تعداد نمونه‌های کم‌تری مورد مقایسه قرار گرفت. از این رو بایستی نمونه‌های بیش‌تری مورد بررسی قرار گیرد تا بتوان با اطمینان بیش‌تری در این مورد اظهار نظر نمود. هم‌چنین t_0 و t_1 یا زمان وقوع فرکانس‌های f_0 و f_1 نیز افزایش معنی‌داری از لحاظ آماری نشان دادند. در جدول شماره ۲ مقادیر زمان فرکانس سیگنال ERG در دو گروه سالم و بیمار و مقایسه آن‌ها نشان داده شده است.

جدول شماره ۲: مقادیر زمان (msec) و فرکانس (Hz) به دست آمده از تبدیل موجک سیگنال ERG

فرکانس‌ها	سالم	بیمار	سطح معنی‌داری	زمان	سالم	بیمار	سطح معنی‌داری
F0	21.4 ± 6.4	11.7 ± 5.9	< 0.001	t0	28 ± 13	49 ± 25	۰/۰۰۲
F1	17.4 ± 8.5	10.2 ± 5.5	۰/۰۰۶	t1	53 ± 23	107 ± 28	< 0.001
F2	12.8 ± 7.4	10.5 ± 5.4	۰/۴۴۷	t2	97 ± 32	126 ± 15	۰/۰۰۲

بحث

هدف از انجام این مطالعه بررسی تغییرات موج ERG در بیماران RP نسبت به افراد سالم در حوزه زمان، فرکانس و زمان-فرکانس بود. همان‌گونه که انتظار می‌رفت در هیچ یک از بیماران ERG نرمال مشاهده نشد و این امر با نتایجی که در مطالعات قبلی (۱۶، ۱۵) دیده شده بود و هم‌چنین با نتایج مطالعات هیستولوژیک (۱۷) گذشته هم‌سویی داشت. در بیماری RP به دلیل تغییراتی که در ساختار شبکه‌ی روی می‌دهد تغییراتی در پاسخ‌های الکترورتینوگرام، پتانسیل‌های برانگیخته بینایی و حساسیت به کنتراست ایجاد می‌شود. نظیر آن چه در مغز اتفاق می‌افتد، کاهش ورودی pre/post-synaptic به نورون‌های شبکه‌ی موجب تغییراتی در مورفولوژی و عملکرد شده و در نهایت این نورون‌ها ارتباطات سیناپسی جدیدی برقرار می‌کنند. تغییرات شبکه‌ی ایجاد شده، انتقال اطلاعات بین سلول‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد و شبکه‌ی دست‌خوش تغییرات ساختاری قابل ملاحظه‌ای می‌شود (۱۷). در حوزه زمان پارامترهای

زمان تأخیر و دامنه موج‌های a و b سیگنال‌های ERG مورد توجه قرار گرفتند. در زمان تأخیر این دو موج در بیماران RP نسبت به نمونه‌های سالم افزایش قابل ملاحظه‌ای دیده شد و این افزایش در مورد موج b، که نسبت به موج a از نظر زمانی مؤخر می‌باشد، بیش تر بود. از طرفی دامنه هر دوی این موج‌ها نیز به صورت قابل ملاحظه‌ای در مقایسه با افراد سالم کاهش یافته بود که این کاهش هم در مورد موج b مشهودتر بود. با پیشرفت بیماری هر دو گروه فوتورسپتورها دست خوش تغییراتی می‌شوند و مهم‌ترین دلیل آن کاهش دامنه الکترورتینوگرام ناشی از دژنراسیون فوتورسپتورها می‌باشد (۱۸). بررسی‌های سلولی در بیماران RP بیان‌گر جابه‌جایی سگمان (segment) (قطعه) خارجی فوتورسپتورهای مخروطی و بی‌نظمی لاملاها (lamella) در آن می‌باشد. این تغییرات مورفولوژیکی سبب کاهش حساسیت سلول‌های استوانه‌ای و مخروطی می‌گردد. کوچک شدن سگمان خارجی سلول‌های مخروطی به دلیل تغییر ویژگی‌های هدایت نوری سگمان خارجی منجر به کاهش بهره کوانتومی یا بازده مراحل بیوشیمیایی تبدیل نوری می‌شود. این تغییرات مورفولوژیک اثری ثانویه و گاهی ناشی از دژنراسیون سلول‌های استوانه‌ای است (۱۸). کاهش دامنه در اجزای الکترورتینوگرام را می‌توان به دلیل از بین رفتن فوتورسپتورها و ناهنجاری‌های ساختاری در فوتورسپتورهای باقیمانده دانست. در حقیقت کاهش دامنه در بخش‌های مختلف سیگنال ERG با از بین رفتن گسترده فوتورسپتورها و تغییرات ساختاری در فوتورسپتورهای باقیمانده در توافق است (۱۹). علاوه بر تغییر در عملکرد سلول‌های استوانه‌ای، سلول‌های مخروطی نیز دچار تغییراتی در بیماری RP می‌شوند که همان‌طور که قبلاً اشاره شد حساسیت این سلول‌ها در این بیماری کاهش می‌یابد. اما در مطالعه‌ای که Handrick و همکاران انجام داده بودند در بین سه گروه سلول‌های مخروطی کاهش دامنه در ERG مربوط به سلول‌های M و L در این بیماران به صورت مساوی

گزارش شده است. هم‌چنین اختلاف فاز پاسخ این دو مسیر به شکل قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته است و در این بیماران تأخیر فاز ERG مربوط به سلول‌های M افزایش و در مورد سلول‌های L کاهش یافته است و بر هم کنش بین مسیرهای L و M با افراد نرمال متفاوت بود (۲۰). با توجه به این که موج a ناشی از فعالیت سلول‌های فوتورسپتور می‌باشد، کاهش دامنه موج a سیگنال ERG گروه بیمار در مقایسه با گروه کنترل در مطالعه ما قابل توجه است. همان‌گونه که قبلاً بیان شد موج b نشان‌دهنده فعالیت سلول‌هایی است که پس از سیناپس با فوتورسپتورها قرار گرفته‌اند و کاهش دامنه این موج می‌تواند دلیلی بر اختلال و تغییر در عملکرد این سلول‌ها باشد. در مطالعات سلولی (۱۷، ۲۱) در شبکه مبتلا به RP دیده شده است که سیناپس‌های نابجای سلول‌های استوانه‌ای باقیمانده در بیماری RP موجب اختلال در عملکرد شبکه داخلی می‌گردد. Wen و همکاران نشان دادند که کاهش دامنه در سیگنال ERG با ضخامت لایه فوتورسپتورها که در بررسی‌های (Spectral Domain Optical Coherence Tomography) SD-OCT به دست می‌آید ارتباط مستقیم و همبستگی بسیار زیادی دارد (۲۲). با وجود مطالعات گسترده‌ای که روی بیماران RP انجام شده است، هم‌چنان دلیل افزایش زمان تأخیر موج b کاملاً شناخته شده نیست. ولی بخش کوچکی از آن مربوط به کاهش حساسیت سلول‌های مخروطی نسبت به نور است (۱). هم‌چنین این افزایش می‌تواند به علت کاهش دامنه فعالیت سلول‌های استوانه‌ای باشد. زیرا که در تحقیقات قبلی (۲۳) نشان داده شده است که با کاهش دامنه فعالیت سلول‌های استوانه‌ای، زمان تأخیر موج b سلول‌های مخروطی افزایش می‌یابد. به عبارت دیگر زمان تأخیر سلول‌های مخروطی ارتباط مستقیم با میزان پیشرفت بیماری در سلول‌های استوانه‌ای دارد. این امر می‌تواند به دلیل از دست رفتن سلول‌های استوانه‌ای بین سلول‌های باقیمانده مخروطی منجر به تعامل ناهنجار و غیرطبیعی سلول‌های مخروطی-

نظر بیوشیمیایی کاهش بهره و غیر فعال شدن در زمانی کوتاه‌تر از زمان مناسب سبب کاهش ورودی سیناپسی به سلول‌های دو قطبی می‌گردد. این امر در کنار از بین رفتن سلول‌های استوانه‌ای می‌تواند دلیلی بر کاهش حساسیت پاسخ موج b سلول‌های استوانه‌ای در این بیماران باشد. تغییرات زمانی در ERG ثبت شده از بیماران RP تنها به صورت افزایش زمان تأخیر و کاهش حساسیت نبود بلکه در بخش‌های آخری سیگنال ERG نظیر موج b این افزایش زمان تأخیر بارزتر و بیش‌تر بود. به عبارت دیگر پاسخ‌های شبکه‌ای با گذشت زمان کندتر می‌شوند و می‌توان فرض نمود که مواردی هم چون کاهش حساسیت فوتورسپتورها و تغییر در حساسیت سلول‌های شبکه‌ای داخلی بر اجزای آخری سیگنال ERG بیش‌تر اثر گذارند. این امر در مطالعات قبلی (۱۸) نیز تأیید شده است. به دلیل این که در مطالعه‌ای که ما انجام دادیم سیگنال ERG به صورت full-field ثبت شده بود، پاسخ ثبت شده مجموعه‌ای از پاسخ تمام سلول‌های شبکه‌ای می‌باشد بنابراین نمی‌توان گفت که سلول‌های مخروطی واقع در فوآ مسئول افزایش زمان تأخیر و کاهش دامنه اجزای مختلف سیگنال ERG می‌باشند. اما نتایج حاصل از مطالعاتی که در آن از ERG مولتی فوکال برای بررسی عملکرد سلول‌های شبکه‌ای استفاده کرده‌اند حاکی از درگیری سلول‌های مخروطی فوآ در فرآیند دژنراسیون می‌باشد (۲۶). از طرفی آنالیزهای سایکوفیزیکی در بیماران RP نشان‌دهنده کاهش حساسیت کنتراست در مراحل ابتدایی بیماری علی‌رغم نرمال بودن میزان حدت بینایی می‌باشد و این کاهش حساسیت کنتراست را ناشی از تخریب سلول‌های گیرنده نوری در فوآ دانسته‌اند. مکانیسم‌های بالقوه متعددی را برای این امر در نظر گرفته‌اند که از میان آن‌ها می‌توان به کاهش پیگمان‌های نوری یا اشکال در غشاء سلولی سلول‌های مخروطی مرکزی فوآ اشاره نمود. اما در واقع کاهش پراکنده سلول‌های مخروطی که به موقعیت فضایی آن‌ها بستگی ندارد، مسئول ایجاد ERG مولتی فوکال در

استوانه‌ای باشد و این مسأله نقش مهمی در افزایش زمان تأخیر موج b در نوع پیش‌رونده و گسترده بیماری RP دارد (۱۹) زیرا عملکرد سلول‌های استوانه‌ای موجب سرعت بخشیدن به فعالیت سلول‌های مخروطی می‌گردد (۱). رابطه معکوس بین زمان تأخیر موج b و دامنه موج‌های a و b در نمونه‌های بیمار در مقایسه با نمونه‌های سالم می‌تواند نشان‌دهنده تغییر در سگمان خارجی سلول‌های مخروطی، تغییر در تراکم سلول‌های مخروطی و یا هر دو باشد (۲۳) و این تغییر به صورت کوچک شدن این سلول‌ها است (۳). افزایش زمان تأخیر موج a، که با نتایج مطالعات قبلی (۲۴) نیز هم سو است، می‌تواند به علت تغییر در فرآیند تبدیل نوری در سلول‌های مخروطی باشد. البته افزایش زمان تأخیر موج a در مواردی که ضایعه موضعی در شبکه وجود دارد اتفاق نمی‌افتد و تنها در مواردی که ضایعه به صورت گسترده وجود دارد دیده می‌شود. بنابراین افزایش قابل ملاحظه زمان تأخیر موج a در بیماران RP می‌تواند دلیلی بر تغییر سلول‌های استوانه‌ای و مخروطی در تمام مناطق شبکه باشد. به هر حال افزایش زمان تأخیر در بخش‌های مختلف ERG تنها به علت اختلال در عملکرد فوتورسپتورها نبوده و عوامل رسپتوری و post-receptor در این افزایش زمان تأخیر دخیل‌اند. افزایش زمان تأخیر موج b به دلیل تضعیف پاسخ در مسیرهای سلول‌های دو قطبی دپلاریزه شونده اتفاق می‌افتد. در واقع تضعیف پاسخ در مسیرهای دپلاریزه شونده دو قطبی بیش از مسیرهای هایپرپلاریزه شونده دو قطبی اتفاق می‌افتد و این تضعیف پاسخ یک عامل اصلی برای ایجاد تغییرات زمانی در ERG سلول‌های مخروطی بیماران RP می‌باشد و تضعیف نسبی پاسخ سلول‌های دو قطبی دپلاریزه شونده منشأ اصلی جزء post-receptor تغییرات زمانی است (۹). از طرفی در مطالعه Wen و همکاران (۲۵) نشان داده شده است که مدت زمان پاسخ نوری سلول‌های استوانه‌ای در بیماران RP کم‌تر از افراد نرمال بوده و هم‌چنین بهره مکانیسم فعال‌سازی نیز در مقایسه با افراد سالم کم‌تر می‌باشد. از

برخی از نقاط شبکه می باشد. در این مطالعه فرکانس مد ERG در نمونه های بیمار RP در مقایسه با نمونه های سالم با استفاده از آزمون های آماری بین گروه های سالم و بیمار تفاوت معنی داری نداشت. ثبات فرکانس یکی از ویژگی های مهم ثبت نرمال ERG می باشد. در این مطالعه با توجه به نحوه ثبت ERG و این که این نوع ثبت نماینده فعالیت سلول های مخروطی می باشد، میانگین فرکانس مد بین دو گروه نرمال و بیمار تفاوت چندانی نداشت.

در مطالعه ای که توسط حسن کریمی و همکاران انجام شده است در فرکانس مد پاسخ های ERG مربوط به سلول های مخروطی بین دو گروه سالم و بیمار RP نیز تفاوتی مشاهده نشده است. ولی در فرکانس مد پاسخ های الکترورتینوگرام flicker در بیماران RP میانگین فرکانس مد در بیماران نسبت به افراد سالم بیش تر بوده است که بیش تر بودن میانگین فرکانس مد در نمونه های بیمار نیز می تواند نشان دهنده شیفต์ بالا گذر در ERG این بیماران به دلیل تغییر در سلول های post-synaptic بیماران باشد (۶). در واقع این امر می تواند دلیلی بر پردازش عصبی post-synaptic متفاوت در بیماران RP باشد. ولی در مطالعه حاضر با توجه به نوع تحریک انتخابی که در آن محرک به صورت فلش به بیمار ارائه می شد، تفاوت معنی داری در میانگین فرکانس مد پاسخ های ERG در دو گروه سالم و بیمار مشاهده نشد چرا که Flash ERG عملکرد لایه های خارجی تر شبکه را بررسی می کند، در حالی که در تکنیک هایی که محرک به صورت الگو می باشند پاسخ های ERG نشأت گرفته از لایه های داخلی شبکه می باشند (۲۷). زیرا پاسخ های شبکه داخلی نقش مهمی در فرکانسی دارد (۶). در نتایج به دست آمده از انجام تبدیل موجک روی سیگنال ERG در f_0 و f_1 از نظر آماری بین دو گروه سالم و بیمار RP تفاوت معنی داری مشاهده شد.

همان گونه که قبلاً اشاره شد فرکانس پایین تر یعنی f_0 مربوط به فعالیت ترکیبی سلول های فوتورسپتوری است. به صورتی که توزیع زمانی تعداد فوتورسپتورهای تحریک شده را نشان می دهد. فرکانس های بالاتر یعنی f_1 و f_2 مربوط به نقش فوتورسپتورها (f_1 استوانه ها و f_2 مربوط به مخروط ها) و ویژگی های منحصر به فرد آنها می باشد و رفتار این فرکانس ها در حقیقت با ویژگی های نمونه های مورد مطالعه در توافق می باشد. به عنوان مثال زمانی که پاسخ هر دو گروه فوتورسپتوری نرمال باشد ظاهر می شوند. ولی گاهی یک یا هر دو فرکانس f_1 و f_2 با توجه به پاسخ پاتولوژیک فوتورسپتورها ناپدید می شوند (۱۲). همان گونه که در برخی از نمونه های بیمار این مطالعه یک یا هر دو فرکانس f_1 و f_2 دیده نمی شدند.

در پایان می توان نتیجه گیری کرد که بیماری RP می تواند سبب تغییراتی در مؤلفه های زمانی و زمان-فرکانسی ERG شود و با استفاده از تبدیل موجک روی سیگنال های ERG بیماران RP و تبدیل شاخص های موجود در آنها به حوزه فرکانس می توان به موقعیتی از شبکه پی برد که این بیماری تأثیر بیش تری بر آن می گذارد.

سپاسگزاری

این تحقیق به عنوان یک طرح تحقیقاتی دوره کارشناسی ارشد فیزیک پزشکی دانشگاه تربیت مدرس توسط نویسنده اول تحت راهنمایی نویسنده دوم و با مشاوره نویسنده سوم در مرکز تحقیقات چشم پزشکی بیمارستان نور انجام شده است. بر خود لازم می دانیم از همکاری صمیمانه چشم پزشکان و کارکنان بخش الکتروفیزیولوژی بیمارستان چشم پزشکی نور و هم چنین پشتیبانی مالی دانشگاه و مرکز تحقیقاتی مذکور تشکر و قدردانی نمایم.

References

1. Birch DG. Retinitis Pigmentosa. In: Heckenlively JR, Arden GB, editors. Principles

And Practice of Clinical Electrophysiology of Vision. 2nd ed. UK: MIT Press; 2006. p. 781-794.

2. Hamel C. Retinitis Pigmentosa. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1(1): 40.
3. Camacho ET, Wirkus S. Tracing the Progression of Retinitis Pigmentosa via Photoreceptor Interactions. *J Theor Biol* 2013; 317: 105-118.
4. Ropstad EO, Narfstrom K. The Obvious and the More Hidden Components of Electroretinogram. *EJCAP* 2007; 17(3): 290-296.
5. Berson EL. Retinitis Pigmentosa. The Friedenwald Lecture. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34(5): 1659-1676.
6. Karimi HH, Jafarzadehpur E, Blouri B, Hashemi H, Sadeghi AZ, Mirzajani A. Frequency Domain Electroretinography in Retinitis Pigmentosa Versus Normal Eyes. *J Ophthalmic Vis Res* 2012; 7(1): 34-38.
7. Cideciyan AV, Jacobson SG. Negative Electroretinograms in Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34(12): 3253-3263.
8. Seiple; WH, Holopigian; K, Greenstein; VC, Hood DC. Sites of Cone System Sensitivity Loss in Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1993; 34(9): 2638-2645.
9. Alexander KR, Barnes CS, Fishman GA. ON-Pathway Dysfunction and Timing Properties of the Flicker ERG in Carriers of X-Linked Retinitis Pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44(9): 4017-4025.
10. Falsini B, Iarossi G, Fadda A, Porrello G, Valentini P, Piccardi M, et al. The Fundamental and Second Harmonic of the Photopic Flicker Electroretinogram: Temporal Frequency-dependent Abnormalities in Retinitis Pigmentosa. *Clin Neurophysiol* 1999; 110(9): 1554-1562.
11. Nair SS, Joseph KP. Wavelet Based Electroretinographic Signal Analysis for Diagnosis. *Biomedical Signal Processing and Control*. 2014; 9: 37-44.
12. Barraco; R, Adorno; DP, Tranchina L. A Comparison among Different Techniques for Human ERG Signal Processing and Classification. *Phys Med* 2014; 30(1): 86-95.
13. Barraco R, Adorno DP, Brai M. ERG Signal Analysis using Wavelet Transform. *Theory Biosci* 2011; 130(3): 155-163.
14. Drissi H, Regragul F, Antoine JP, Bennouna M. Wavelet Transform Analysis of Visual Evoked Potentials: Some Preliminary Results. *ITBM-RBM* 2000; 21(2): 84-91.
15. Jana'ky Mr, Pa'lfy A, Horva'th G, Tuboly GB, Benedek G. Pattern-reversal Electroretinograms and Visual Evoked Potentials in Retinitis Pigmentosa. *Documenta Ophthalmologica* 2008(117): 27-36.
16. Parisi V, Ziccardi L, Stifano G, Montrone L, Gallinaro G, Falsini B. Impact of Regional Retinal Responses on Cortical Visually Evoked Responses: Multifocal ERGs and VEPs in the Retinitis Pigmentosa Model. *Clin Neurophysiol* 2010; 121(3): 380-385.
17. Cuenca N, Fernández-Sánchez L, Campello L, Maneu V, De la Villa P, Lax P, et al. Cellular Responses following Retinal Injuries and Therapeutic Approaches for Neurodegenerative Diseases. *Prog Retin Eye Res* 2014; 43: 17-75.
18. Hood DC, Birch DG. Abnormalities of the Retinal Cone System in Retinitis Pigmentosa. *Vision Res* 1995; 36(11): 1699-1709.
19. Berson EL. Electrical Phenomena in the Retina. In: Hart WM, editor. *Adler's Physiology of the Eye*. 9th ed. USA: Mosby; 1992. p. 641-708.
20. Scholl HPN, Kremers J. Large Phase Differences between L-Cone- and M-Cone-Driven Electroretinograms in Retinitis

- Pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Sci 2000; 41(10): 3225-3233.
21. Fariss RN, Li Z-Y, Milam AH. Abnormalities in Rod Photoreceptors, Amacrine Cells, and Horizontal Cells in Human Retinas with Retinitis Pigmentosa. Am J Ophthalmol 2000; 129(2): 215-223.
 22. Wen Y, Klein M, Hood DC, Birch DG. Relationships among Multifocal Electroretinogram Amplitude, Visual Field Sensitivity, and SD-OCT Receptor Layer Thicknesses in Patients with Retinitis Pigmentosa. Invest Ophthalmol Vis Sci 2012; 53(2): 833-840.
 23. Birch DG, Sandberg MA. Dependence of Cone b-wave Implicit Time on Rod Amplitude in Retinitis Pigmentosa. Vision Res 1987; 27(7): 1105-1112.
 24. Hamasaki DI, Liu M, Qiu H, Fujiwara E, Lam BL. The a-wave Latency in Control Subjects and Patients with Retinal Diseases. JPN J Ophthalmol 2002; 46(4): 433-442.
 25. Wen Y, Locke KG, Hood DC, Birch DG. Rod Photoreceptor Temporal Properties in Retinitis Pigmentosa. Exp Eye Res 2011; (92): 202-208.
 26. Janáky M, Pálffy A, Deák A, Szilágyi M, Benedek G. Multifocal ERG Reveals Several Patterns of Cone Degeneration in Retinitis Pigmentosa with Concentric Narrowing of the Visual Field. Invest Ophthalmol Vis Sci 2007; 48(1): 383-389.
 27. Goto Y, Yamasaki T, Tobimatsu S. Innovation for Visual Stimuli: From the Retina to Primary Visual Cortex. The 2010 IEEE/ICME International Conference on Complex Medical Engineering; Gold Coast, Australia 2010.