

Strokovni prispevek/Professional article

ELEKTROOKULOGRAFIJA IN SLIKOVNA ELEKTRORETINOGRAFIJA V DIAGNOSTIKI BESTOVE VITELIFORMNE DISTROFIJE

ELECTROOCULOGRAPHY AND PATTERN ERG IN THE DIAGNOSTICS OF BEST'S VITELLIFORM DYSTROPHY

Martina Jarc-Vidmar¹, Petra Popovič¹, Marko Hawlina¹, Jelka Breclj²

¹ Očesna klinika, Klinični center, Zaloška 29, 1525 Ljubljana

² Inštitut za klinično nevrofiziologijo, Klinični center, Zaloška 7, 1525 Ljubljana

Prispelo 2001-03-15, sprejeto 2001-06-04; ZDRAV VESTN 2002; 71: Supl. II: 109-18

Ključne besede: Bestova viteliformna distrofija; stadij bolezni; elektrookulografija; slikovna in bliskovna elektroretinografija

Izvleček – Izhodišča. Namen študije je bil razvoj in standardizacija neinvazivne elektrofiziološke metode – elektrookulografije (EOG), ki je pomembna pri ocenjevanju delovanja retinalnega pigmentnega epitelija mrežnice in igra ključno vlogo v diagnostiki Bestove viteliformne distrofije. Sama patofiziologija Bestove distrofije še ni povsem pojasnjena, zato smo s primerjavo izvidov slikovne in bliskovne elektroretinografije z vidno ostrino in stadijem bolezni poskušali pojasniti odzive prizadetih struktur mrežnice v različnih fazah te bolezni.

Preiskovanci in metode. EOG smo posneli na 30 zdravih prostovoljcih in določili normativne vrednosti elektrookulografskih parametrov. Na 12 bolnikih (24 obeh z vidno ostrino $0,6 \pm 0,37$) z elektrookulografsko potrjeno Bestovo viteliformno distrofijo smo posneli bliskovni in slikovni ERG v skladu z ISCEV standardi. Odzive smo primerjali z izvidi vidne ostrine in stadijem bolezni teh bolnikov.

Rezultati. Normativne vrednosti EOG našega laboratorija so primerljive z rezultati drugih avtorjev, razpon 2 SD od povprečne vrednosti (2,32) je od 1,6 do 3,04. Pri bolnikih z Bestovo viteliformno distrofijo je povprečni Ardenov indeks 1,19. 12 bolnikov z Bestovo viteliformno distrofijo smo razdelili v dve skupini glede na vidno ostrino. V prvi skupini 12 oči ($VO > 0,5$) so odzivi slikovnega ERG pri vseh v mejah normale, v drugi skupini ($VO \leq 0,5$) smo pri sedmih očeh dobili nižje amplitude P50 oz. N95 valov. Pri vseh bolnikih so bile vrednosti bliskovne elektroretinografije v mejah normale. Ugotovili smo, da obstaja dobra korelacija med odzivi slikovne elektroretinografije in vidno ostrino ter stadijem bolezni, med izvidom EOG in vidno ostrino pa nismo našli nobene korelacije.

Zaključki. V študiji na bolnikih z Bestovo distrofijo smo potrdili, da je elektrookulografija zelo občutljiva metoda za odkrivanje te bolezni. Izvid je abnormen pri vseh bolnikih kot tudi pri asimptomatskih nosilcih okvarjenega gena, vendar na podlagi EOG izvida ne moremo sklepati o stadiju bolezni. Pri kvantitativni elektrofiziološki oceni prizadetosti mrežnice nam največ pove slikovna elektroretinografija, kjer postajajo odzivi abnormni z napredovanjem bolezni, kar nakazuje relativno

Key words: Best's vitelliform dystrophy; stage of Best's disease; electrooculography; pattern and full field electroretinography

Abstract – Background. The aim of the study was to develop electrooculography in accordance with ISCEV standards and to test its accuracy in the diagnosis of Best's disease, where the EOG results should be invariably abnormal in all affected members. The pathophysiology of Best's disease is not yet completely understood, so pattern and full field flash ERG responses compared to visual acuity and stage of the disease were used to assess the neurosensory retinal function in different stages of Best's disease.

Patients and methods. The EOG was recorded in accordance with ISCEV standards on 30 healthy individuals to determine normal values of our laboratory. Pattern as well as photopic and scotopic ERG were recorded on 24 eyes of 12 patients with typical Best's disease with abnormal EOG responses. The results were compared to visual acuity and stage of the disease.

Results. Our EOG normative data are comparable with results from other laboratories: the mean value of Arden ratio is 2.32, the range of 2 standard deviations from the mean value is from 1.6 to 3.04. The patients with Best's disease have statistically significant lower values of Arden ratio (the mean value being 1.19). 12 patients (24 eyes) with Best's disease with abnormal EOG values were divided in two groups according to visual acuity. In the first group of 12 eyes with visual acuity > 0.5 PERG P50 and N95 responses were all in the normal range. In the second group of 12 eyes with visual acuity 0.5 or less PERG showed reduced both P50 and N95 responses in 5 eyes, and N95 solely, in two eyes. The photopic and scotopic electroretinographic responses were normal in all patients. Progression of the disease, seen in the deterioration of visual acuity, corresponded well with reduction of both PERG P50 and N95 responses. There was no correlation found between visual acuity and EOG responses.

Conclusions. In the study on patients with Best's disease, it was confirmed that EOG is a very sensitive test for detecting the disease. On the basis of EOG results alone no assumption can be made about the stage of the disease, as EOG is abnormal in all the patients, regardless of the stage of the disease. Pattern ERG

ohranjenost nevrosenzorične mrežnice v začetnih stadijih bolezni in omogoča elektrofiziološko spremljanje napredovanja Bestove distrofije.

is getting abnormal with progression of the disease, indicating relative preservation of neurosensory retina in initial stages of the disease, giving opportunity for electrophysiological determination of the progression of the disease.

Uvod

Bestova viteliformna distrofija je avtosomno dominantna makularna distrofija z variabilno penetranco in ekspresivnostjo. Bolezen je prvi opisal Best leta 1905, ko je pri osmih od 59 bolnikov našel tipično viteliformno poškodbo v makuli (1). Etiologija bolezni še ni povsem pojasnjena, najnovejše genetske študije pa kažejo, da je pri Bestovi viteliformni distrofiji okvarjen gen za protein bestrofin na 11q13 kromosomu (2, 3). Čeprav funkcija tega proteina še ni do konca raziskana, predvidevajo, da gre za membranski protein, ki je udeležen pri transportu oz. fagocitozi zunanega dela fotoreceptorjev (4). Pri bolnikih najpogosteje že v otroštvu najdemo tipično rumenkasto viteliformno poškodbo v makuli, ki kasneje vodi do atrofičnih sprememb z brazgotinjenjem. Pri diagnostiki Bestove bolezni nam pomaga fluorescenčna angiografija, kjer pride zaradi nakopičenega rumenkastega materiala v makuli v fazi viteliformne lezije do značilne blokade osnovne horioidne fluorescence. Test adaptacije na temo pri bolnikih z Bestovo viteliformno distrofijo je normalen, barvno testiranje pokaže spremembe v odvisnosti od ohranjene vidne ostrine, pri pregledu vidnega polja pa dobimo relativne oz. absolutne centralne skotome. Ključna diagnostična preiskava je elektrookulografija (EOG), kjer je izvid abnormen pri vseh bolnikih, kot tudi pri posameznikih, ki so nosilci okvarjenega gena, čeprav pri njih še ni prišlo do ekspresije bolezni. Pri bolnikih je značilna odsotnost svetlobnega vrha, Ardenov indeks je manjši od 1,5 (5-7). Za bolezen je značilen abnormen EOG in normalen bliskovni ERG izvid (8).

Patofiziološka osnova bolezni še ni povsem pojasnjena. Vse dosedanje histopatološke študije so odkrile odlaganje velikih količin lipofuscina v retinalnem pigmentnem epiteliju (RPE) po celotnem očesnem ozadju, ne strinjajo pa se v tem, kaj je primarni vzrok okvare - RPE ali senzorični del mrežnice (9-11). Pri Bestovi makularni distrofiji imajo bolniki v zgodnjih stadijih bolezni ohranjeno vidno ostrino kljub značilnim spremembam v makuli na očesnem ozadju. Na podlagi dolgo časa ohranjene vidne ostrine bi lahko sklepali, da bolezen vsaj v začetnih stadijih ne prizadene senzorične mrežnice. Res pa je, da vidna ostrina ni dovolj občutljiva preiskava, ki bi nam pokazala blage začetne okvare funkcije makularnih čepnic.

Do sedaj objavljene elektrofiziološke študije so poročale o normalnih bliskovnih ERG odzivih pri bolnikih z Bestovo viteliformno distrofijo, kar je razumljivo, saj je ERG sumacijski odgovor fotoreceptorjev cele mrežnice in nam ne odkriva lokaliziranih okvar fotoreceptorjev, ki jih pričakujemo v makuli. Slikovni ERG (PERG), ki naj bi bil v večji meri odraz aktivnosti ganglijskih celic, nam odslkava predvsem funkcijo makule (12). Sestavljata ga pozitiven val P50 in negativen val N95. Holder s sod. je ugotovil, da naj bi val P50, ki je bolj odvisen od svetlosti, odražal predvsem funkcijo distalne mrežnice in deloma funkcijo ganglijskih celic, val N95, ki se v večji meri spreminja s kontrastom, pa naj bi zrcalil delovanje ganglijskih celic oz. optičnega živca (13). Do danes sta bili objavljeni le dve študiji, kjer so proučevali slikovne ERG odzive pri Bestovi viteliformni distrofiji (14, 15). Arden s sod. (14) je primerjal izvide vidne ostrine, ERG in PERG pri 40 bolnikih z makularnimi okvarami, med katerimi sta bila tudi dva bolnika z Bestovo viteliformno distrofijo. PERG je bil pri obeh bolnikih z Bestovo viteliformno distrofijo normalen, pri ostalih bolnikih pa je bil abnormen. Domnevali so, da je v zgodnjem stadiju Bestove viteliformne distrofije (ko še ne pride do ruptur viteliformne

ciste in imajo bolniki dobro vidno ostrino) okvara omejena na RPE, nad njim ležeča retina pa je še intaktna. Primerjali so tudi izvide vidne ostrine in PERG na vseh 40 bolnikih in ugotovili, da med njimi obstaja korelacija - pri slabši vidni ostrini so bile statistično značilno nižje amplitude PERG. V drugo študijo Powerja in sod. (15) je bilo vključenih devet bolnikov z Bestovo viteliformno distrofijo in relativno ohranjeno vidno ostrino (pri osmih je bila vidna ostrina enaka oz. boljša od 0,5). Pri petih bolnikih so odkrili patološko znižane amplitude P50 in N95 valov in iz tega sklepali, da je že v zgodnji fazi bolezni prišlo do degeneracije fotoreceptorjev.

Namen naše študije je bil razviti pri nas še manjkajočo, v svetu pa že uveljavljeno elektrofiziološko metodo - elektrookulografijo (EOG) v skladu s standardi ISCEV. Na zdravih prostovoljcih smo želeli izdelati lastne normativne vrednosti in določiti optimalni način analize rezultatov. Metodo smo želeli preveriti na bolnikih s sumom na Bestovo viteliformno distrofijo, kjer naj bi bil izvid tipično abnormen tako pri bolnikih kot tudi pri klinično asimptomatskih nosilcih okvarjenega gena.

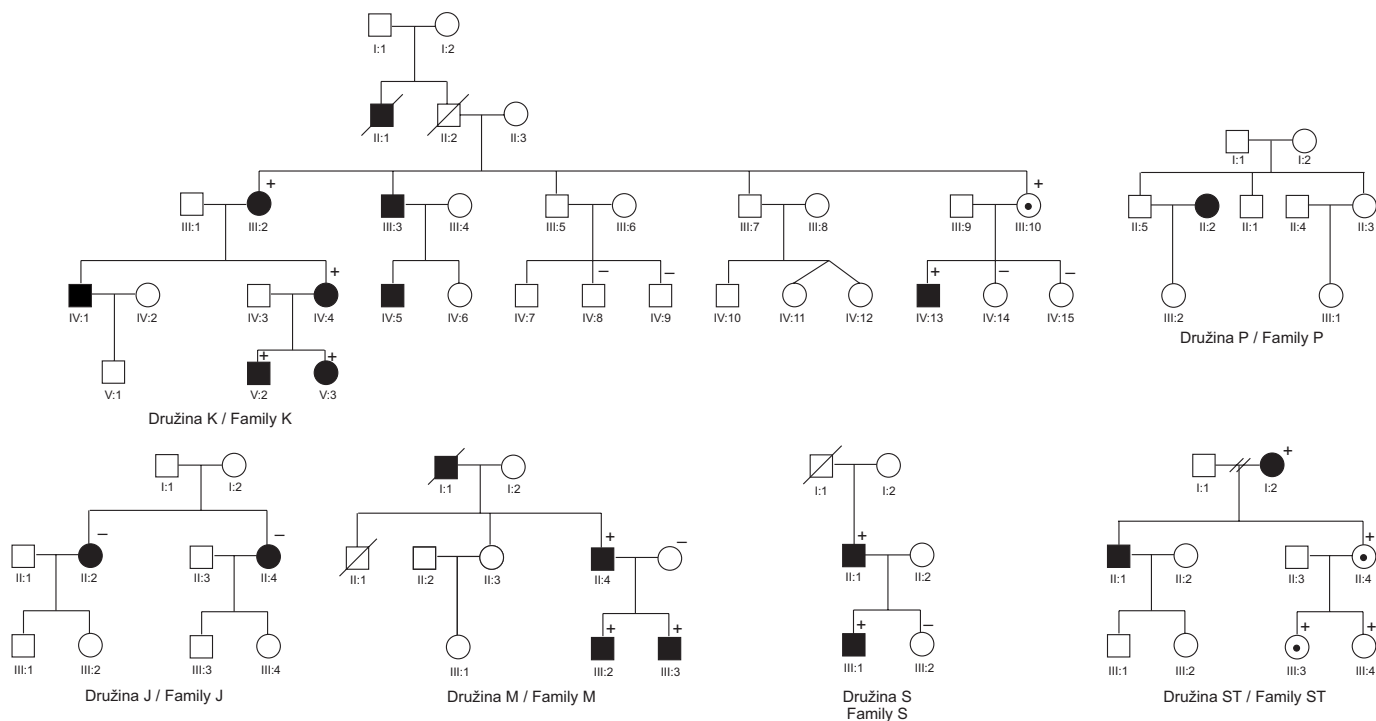
V drugem delu študije smo poskušali razjasniti vprašanje okvare makularnih fotoreceptorjev v zgodnjih fazah Bestove viteliformne distrofije s primerjavo stadija bolezni in izvidov vidne ostrine z rezultati elektrofizioloških preiskav (EOG in slikovnega ERG ter fotopičnega in skotopičnega ERG).

Preiskovanci in metode dela

Preiskovanci

V prvo skupino preiskovancev, na katerih smo posneli EOG, smo vključili 30 zdravih prostovoljcev (16 žensk in 14 moških), starih od 22 do 39 let. Srednja starost žensk je bila $30 \pm 3,6$ leta, moških pa $30,1 \pm 4,3$ leta. Vsi preiskovanci so imeli korigirano vidno ostrino 1.0 in normalno očesno ozadje, nihče ni imel v anamnezi očesne bolezni ali poškodbe.

Drugo skupino preiskovancev so predstavljali bolniki s sumom na Bestovo viteliformno distrofijo, ki smo jih izbrali na podlagi dokumentacije Očesne klinike. Njihove družinske članke smo izbrali potem, ko smo vzeli natančno družinsko anamnezo in narisali rodovnike. Na pregled smo povabili 30 bolnikov iz šestih družin, pet jih je pregled odklonilo. Pregledali smo 25 bolnikov (17 žensk in 8 moških) iz šestih različnih družin, starih od 9 do 73 let, srednja starost je bila $31 \pm 18,2$ leta. Družinska drevesa so narisana na sliki 1. Kjer je bilo možno, smo posneli EOG na bolnikih treh različnih generacij v isti družini, da smo tako z gotovostjo potrdili dominantni način dedovanja. Pri vseh bolnikih, kjer smo merili EOG, je to na rodovniku ob simbolu označeno s +, kadar je bil izvid EOG abnormen, in z -, kadar je bil izvid v mejah normale. Bolniki z Bestovo viteliformno distrofijo, ki so imeli abnormen EOG izvid in klinične težave oz. značilne spremembe na očesnem ozadju, so označeni tako, da so njihovi simboli počrtnjeni. V primeru, da je imel bolnik abnormen EOG izvid in je bil brez težav oz. je bilo očesno ozadje v mejah normale, je v simbol vrisana črna pika. S tem so označeni bolniki, ki so nosilci okvarjenega gena, a pri njih ni prišlo do ekspresije bolezni. Ti bolniki so potencialni prenašalci okvarjenega gena na svoje potomce. V štirih družinah (K, M, S in ST) smo na podlagi abnormnega EOG izvida dokazali Bestovo viteliformno distrofijo, v družinah P in J pa smo na podlagi normalnega EOG izvida to bolezen izključili.



Sl. 1. Rodovniki družin K, M, S in ST z Bestovo viteliformno distrofijo in družin P in J, kjer smo na podlagi normalnega EOG izvida izključili Bestovo viteliformno distrofijo.

Fig. 1. The pedigrees of families K, M, S and ST with Best's vitelliform dystrophy and families P and J, where on the basis of normal EOG result Best's disease was excluded.

Vsem bolnikom smo pregledali očesno ozadje, izmerili refrakcijo in določili vidno ostrino. Pri tem smo uporabljali standardne Snellenove tabele. Pri analizi rezultatov smo izmerili najboljšo vidno ostrino na daljavo. Slikali smo očesno ozadje in pri odraslih bolnikih naredili fluoresceinsko angiografijo. Pri bolnikih z elektrookulografsko potrjeno Bestovo viteliformno distrofijo smo posneli slikovni in bliskovni ERG. Na podlagi izgleda očesnega ozadja smo ob slikah določili stadij bolezni po Fishmanu (16). Stadij 0 (ni vidnih oftalmoskopskih sprememb v makuli), 1 (pigmentna pregrupacija v makuli), 2 (viteliformna lezija – poškodba v obliki jajca na oko) in 4 (atrofični stadij s fibrozacijo in ponekod neovaskularizacijo) smo numerično označili z 0, 1, 2 in 4. Različne stadije resorpcije viteliformnega materiala 3a, b, c in d pa smo numerično označili kot 3.2 (a), 3.4 (b), 3.6 (c) in 3.8 (d).

Elektrookulografija

Metodo smo razvili v skladu s priporočili Mednarodnega združenja za elektrofiziologijo vida (ISCEV) (17). Preiskovancem pred preiskavo nismo širili zenic, ampak smo v skladu s standardi temu primerno povečali svetilnost v drugi fazi preiskave. Eno uro pred preiskavo bolnikom nismo smeli gledati očesnega ozadja z oftalmoskopom, slikati očesnega ozadja oziroma delati fluoresceinske angiografije.

Na prej očiščeno kožo smo z lepilnim trakom namestili štiri skodeličaste Ag/AgCl elektrode v notranja oziroma zunanja očesna kota ter ozemljitveno elektrodo na čelo. Pred začetkom meritve upornost ni presegala 10 k Ω . Preiskovanec je po nastavitvi elektrod legel na pregibni stol, glavo smo mu fiksirali s posebno blazino in nato nad njim namestili Ganzfeldovo kupolo Medilog OS-081. Prvih 15 minut meritve je potekalo v temi, drugih 15 minut pa je bila kupola enakomerno svetla s svetlostjo 540 cd/m². Na vrhu kupole sta se vsako minuto prvih 27 sekund prižigali dve LED diodi s frekvenco 0,33Hz, ki

jima je moral preiskovanec čim natančneje slediti z očmi. Pri tem so se njegove oči odklanjale za 30° v horizontalni smeri. Elektrodi ob desnem očesu smo vodili v prvi, elektrodi ob levem pa v drugi kanal. Z ojačevalnikom Nicolet SM 2000 smo odzive primerno ojačili, nato pa peljali na AD pretvornik. Spodnja frekvenčna meja ojačevalnika je bila 0,016 Hz, zgornja pa 30 Hz. Zapise signalov smo shranjevali na trdi disk in določene izrisali z risalnikom. Za vsako oko smo imeli posnetih po 30 signalov – prvih 15 v temi, drugih 15 na svetlobi.

Pri označevanju amplitud smo se najprej držali smernic, ki jih predpisuje združenje za klinično elektrofiziologijo vida, kasneje pa smo uporabili nekoliko modificiran način označevanja signalov, ki se nam je zdel primernejši. Na koncu snemanja smo imeli v merilnem računalniku posnete vse izmerjene signale. Nato smo iz posameznih signalov odčitali po 30 povprečnih amplitud (za vsako minuto po eno), ki smo jih prenesli v tabelo v programu Excel, kjer smo določili minimalne in maksimalne vrednosti amplitud, latence svetlobnega vrha in vrha v temi in izračunali Ardenov indeks ter izrisali značilno krivuljo.

Pri določitvi standardov elektrookulografije smo normalnost porazdelitve spremenljivk testirali s testom Kolmogorov-Smirnov in z indeksi sploščenosti oz. asimetričnosti krivulje (skewness, kurtosis). Vsi podatki so bili normalno porazdeljeni, prikazali smo jih z aritmetično sredino in standardnim odklonom. Za testiranje razlik med skupinami (desno in levo oko, moški in ženske in zdravi in bolni) smo uporabili Studentov t-test za odvisne oz. neodvisne vzorce.

Slikovni ERG (PERG) in bliskovni ERG

Pri dvanajstih bolnikih (24 obeh) z Bestovo viteliformno distrofijo, ki so imeli abnormen EOG izvid, smo posneli fotopični in skotopični ERG in slikovni ERG (PERG) v skladu z ISCEV standardi (18). Na tem mestu podajamo le opis metode, ki

smo jo uporabili pri snemanju PERG odzivov, natančni protokoli snemanja fotopičnega in skotopičnega ERG so opisani drugje (19, 20).

Pri snemanju so bolniki sedeli v tihem in zatemnjenem prostoru en meter daleč od prosojnega zaslona. Njihov pogled je bil uprt v sredino dražilnega polja, kamor smo projicirali vzorec šahovnice, v centru zaslona pa je bila majhna črna pika. Dražili smo obe očesi hkrati, zenic nismo širili. Med snemanjem so se svetli in temni kvadrati šahovnice medsebojno menjavali s frekvenco 2 Hz, pri tem pa je svetlost na zaslonu ostala nespremenjena. Velikost posameznih kvadratov je bila 50° vidnega kota, svetlost svetlih kvadratov 300 cd/m², svetlost temnih pa 3 cd/m². Kontrast med črnimi in belimi kvadrati je bil 98%. Pri snemanju smo kot aktivne uporabljali nekornealne HK elektrode (21), za referenčne in ozemljitvene elektrode pa smo uporabili skodeličaste Ag/AgCl elektrode. Odzive smo z ojačevalnikom Nicolet SM 2000 primerno ojačili, nato pa peljali na AD pretvornik merilnega računalniškega sistema. Pri meritvah smo izbrali spodnjo in zgornjo frekvenčno mejo, stopnjo ojačenja in čas meritve v skladu z mednarodnimi standardi. Vsak odziv smo snemali vsaj dvakrat. Dva ponovljiva zapisa smo sešteli in analizirali ter določili vrednosti latenc in amplitud P50 in N95 valov, tako kot določa mednarodno elektrofiziološko združenje ISCEV (18).

Pri iskanju povezav med vidno ostrino in elektrofiziološkimi odzivi oz. stadijem bolezni pri bolnikih z Bestovo viteliformno distrofijo smo najprej preverili normalnost porazdelitve spremenljivk s testom Kolmogorov-Smirnov in z indeksi sploščenosti oz. asimetričnosti krivulje. Vsi podatki so bili normalno porazdeljeni, zato smo povezanost med njimi testirali s koeficientom korelacije po Pearsonu. Pri preizkušanju domnev smo imeli vrednosti $p < 0,05$ za statistično značilne. Pri statistični obdelavi podatkov smo si pomagali z računalniškim programom Origin 5.0 podjetja Microcal Software iz ZDA in programom SPSS.

Rezultati

Standardizacija elektrookulografije na zdravih preiskovancih

Na 60 obeh 30 zdravih preiskovancev smo izračunali srednje vrednosti in standardno deviacijo za latence in amplitude upada v temi in vrha na svetlobi ter za Ardenov indeks. S t-testom smo ugotavljali statistične razlike parametrov levega in desnega očesa pri moških in ženskah. Med njimi ni bilo statistično značilnih razlik ($p > 0,05$), zato smo meritve obeh oči združili. Potem smo iskali še statistične razlike parametrov v elektrookulogramih moških in žensk. Našli smo jo pri vrednostih amplitud upada v temi in svetlobnega vrha ($p < 0,05$): pri moških so bile absolutne vrednosti obeh amplitud statistično značilno nižje kot pri ženskah. V literaturi (22) smo prav tako zasledili statistično značilno nižje vrednosti absolutnih amplitud pri moških v primerjavi z ženskami, nikjer pa nismo zasledili, da bi imeli ločene EOG standarde za moške oz. ženske. Zaradi znane velike variacije absolutnih amplitud in statistično neznačilnih razlik v vrednostih Ardenovega indeksa smo vrednosti pri moških in ženskah združili in jih statistično obdelali.

Normative smo določili z izračunom povprečne vrednosti, od katere smo odšteli oziroma prišteli dve standardni deviaciji. Tako smo izračunali razpon normalnih vrednosti za latence in amplitude upada v temi in svetlobnega vrha ter razpon normalnih vrednosti Ardenovega indeksa. Med 8,5 in 13,7 minute dobimo upad v temi, med 6,8 in 11,6 minute pa pričakujemo svetlobni vrh. Razpon normalnih vrednosti amplitud za upad v temi je od 84 do 454 μ V, za svetlobni vrh pa od 230 do 987 μ V. Srednja vrednost Ardenovega indeksa je 2,32, razpon normalnih vrednosti pa od 1,6–3,04.

EOG pri bolnikih s sumom na Bestovo viteliformno distrofijo

Od 25 bolnikov, pri katerih smo zaradi suma na Bestovo viteliformno distrofijo naredili EOG, smo pri 14 bolnikih iz štirih družin (K, M, S in ST) dobili odsotnost svetlobnega vrha in patološko nizke vrednosti Ardenovega indeksa. V teh štirih družinah smo potrdili Bestovo viteliformno distrofijo, iz rodovnika je razviden avtosomno dominanten način dedovanja. Statistično smo obdelali le podatke 12 bolnikov z Bestovo viteliformno distrofijo, ker smo pri preostalih dveh bolnikih (družina M, II:4 in družina K, IV:13) dobili lažno normalne vrednosti Ardenovega indeksa. Pri osmih bolnikih iz istih štirih družin, ki so bili asimptomatski in brez oftalmoskopsko vidnih sprememb na očesnem ozadju, je bil EOG izvid v mejah normale. Iz tega smo sklepali, da ti bolniki nimajo Bestove viteliformne distrofije, da pri njih ni nevarnosti poslabšanja vidne ostrine in tudi, da niso potencialni nosilci okvarjenega gena.

V preostalih dveh družinah (J in P) smo na podlagi normalnega izvida EOG, klinične slike in načina dedovanja pri treh bolnikih izključili Bestovo viteliformno distrofijo: v prvi družini gre za recesivno dedno Stargardtovo makularno distrofijo, v drugi pa za odraslo obliko foveomakularne degeneracije.

S t-testom smo primerjali elektrookulografske parametre 12 bolnikov z Bestovo viteliformno distrofijo in zdravih prsto-vojljev. Ugotovili smo, da se vrednosti amplitud svetlobnega vrha in vrednosti Ardenovega indeksa med obema skupinama statistično značilno razlikujejo ($p < 0,0001$). Tako je povprečna vrednost amplitude svetlobnega vrha pri zdravih 609,2 μ V, pri bolnikih z Bestovo viteliformno distrofijo pa je svetlobni vrh zelo znižan ali odsoten – povprečna maksimalna amplituda v svetlobni fazi je 278 μ V. Povprečni Ardenov indeks pri zdravih je 2,32, pri bolnikih pa 1,19.

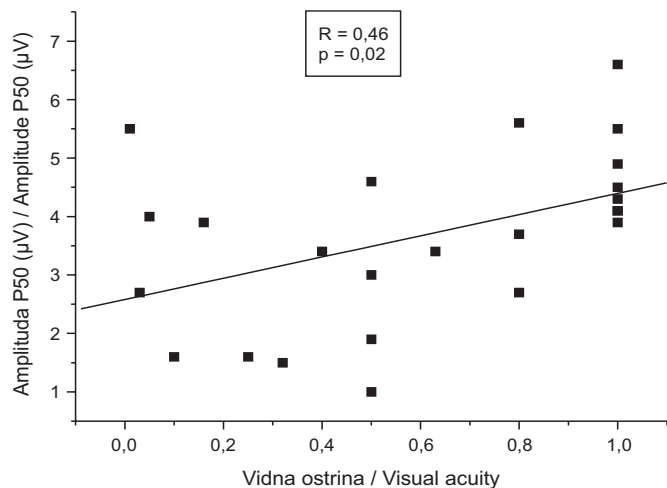
Slikovna in bliskovna elektroretinografija pri bolnikih z Bestovo viteliformno distrofijo

Pri dvanajstih bolnikih (24 obeh) z Bestovo viteliformno distrofijo, ki so imeli abnormen EOG izvid, smo določili stadij bolezni in posneli fotopični in skotopični ERG in slikovni ERG (PERG) v skladu s standardi ISCEV.

Vrednosti fotopičnega in skotopičnega ERG (maksimalni odgovor, odgovor čepnic, odgovor paličnic, 30 Hz odgovor in oscilatorni potenciali) so bile pri vseh, razen pri enem bolniku, v mejah normale, zato jih zaradi preglednosti nismo prikazali v tabeli. Ostali podatki o bolnikih (starost, vidna ostrina, latence in amplitude slikovnih ERG P50 in N95 valov, stadij bolezni in EOG izvid) so zbrani v tabeli 1.

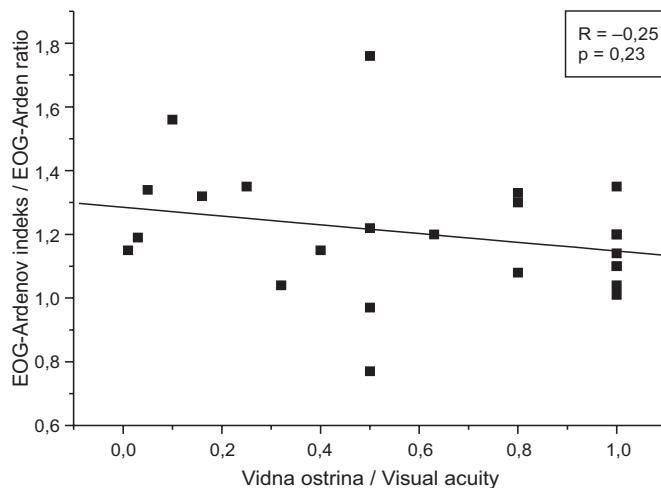
Bolnike smo razdelili v dve skupini glede na vidno ostrino, kar je prikazano v tabeli 2. V skupini z vidno ostrino, večjo od 0,5 (12 oči), so bile amplitude PERG P50 in N95 valov pri vseh v mejah normale, prav tako vrednosti fotopičnega in skotopičnega ERG. Pri ostalih 12 obeh z vidno ostrino 0,5 in manj smo pri 5 dobili abnormno nizke amplitude tako P50 kot N95 valov, na obeh obeh pri enem bolniku pa je bil pomembno znižan le val N95, medtem ko so bile vrednosti amplitud P50 valov še v mejah normale. Izvidi slikovne elektroretinografije pri tem bolniku so bili tehnično slabši. Vrednosti latenc N95 in P50 amplitud so bile pri vseh v mejah normale, razen pri enem bolniku (družina M, II:4), kjer je bila na obeh obeh podaljšana latenca P50 valov. PERG pa ni bil abnormen pri vseh bolnikih z napredovalo obliko Bestove viteliformne distrofije – pri bolnici I:2, družina ST smo na levem očesu kljub zelo slabi vidni ostrini in izpadom v vidnem polju dobili popolnoma normalne vrednosti PERG P50 in N95 amplitud.

Iskali smo povezave med vidno ostrino, amplitudami PERG P50 in N95 valov, stadijem bolezni in EOG izvidi, kar je prikazano na slikah 2 do 7.



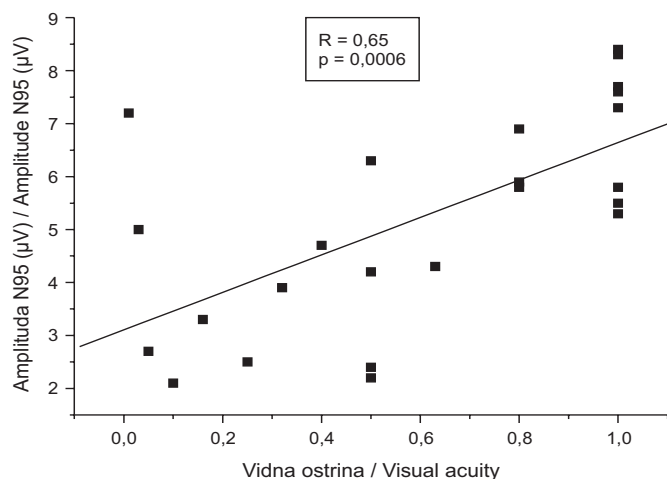
Sl. 2. Primerjava vidne ostrine in amplitude P50.

Fig. 2. Relationship between visual acuity and pattern P50 amplitudes.



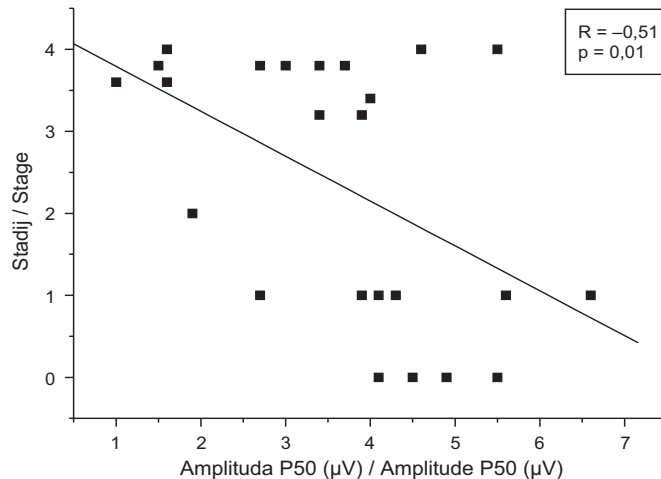
Sl. 5. Primerjava vidne ostrine in Ardenovega indeksa.

Fig. 5. Relationship between visual acuity and EOG Arden ratio.



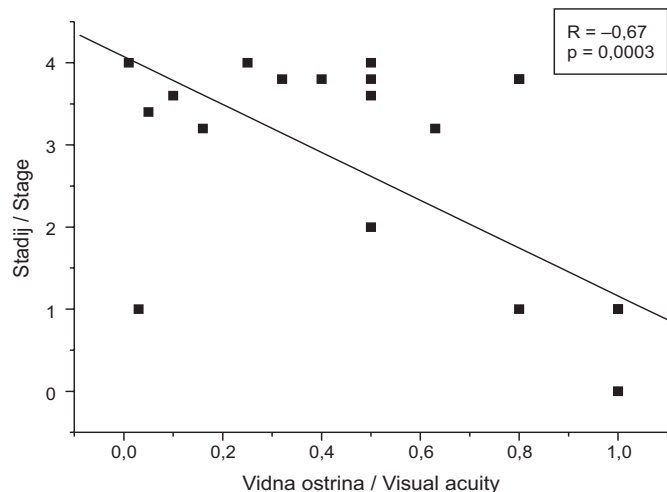
Sl. 3. Primerjava vidne ostrine in amplitude N95.

Fig. 3. Relationship between visual acuity and pattern N95 amplitudes.



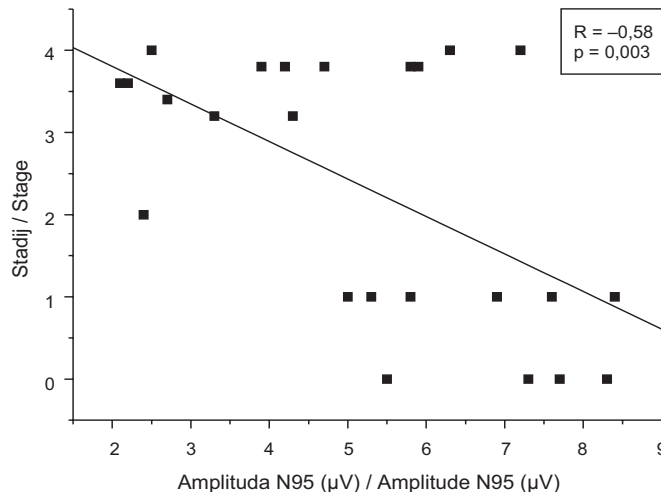
Sl. 6. Primerjava amplitude P50 in stadija bolezni.

Fig. 6. P50 amplitude vs. stage of the disease.



Sl. 4. Primerjava vidne ostrine in stadija bolezni.

Fig. 4. Relationship between visual acuity and stage of the disease.



Sl. 7. Primerjava amplitude N95 in stadija bolezni.

Fig. 7. N95 amplitude vs. stage of the disease.

Tab. 1. Primerjava stadija bolezni, vidne ostrine, izvidov EOG in PERG P50 in N95 latenc in amplitud pri bolnikih z Bestovo viteliformno distrofijo. Za spodnje oziroma zgornje meje normalnih vrednosti smo upoštevali lastne normative vrednosti, dobljene na zdravih prostovoljcih pri odgovorih PERG. Najvišja še normalna latenca P50 odgovorov je 62 msec, N95 pa 117 msec, najnižja še normalna amplituda odgovorov P50 je 2,3 μ V, N95 pa 4,0 μ V. Vse abnormne vrednosti smo označili z zvezdico*.

Tab. 1. Comparison of stage of disease, visual acuity, EOG result, PERG P50 and N95 latencies and amplitudes in patients with Best's disease. For upper and lower normal values of PERG responses normative values obtained on normal individuals were taken. The upper normal P50 latency is 62 msec, N95 117 msec, the lowest normal P50 amplitude is 2,3 μ V, for N95 4,0 μ V. All abnormal results are marked with*.

Družina	Bolnik	Starost (leta)	Oko	Visus	Lat P50 (ms)	Lat N95 (ms)	Amp P50 (μ V)	Amp N95 (μ V)	Stadij 0 do 4	EOG (AI)
Family	Patient	Age (years)	Eye	VA	Lat P50 (ms)	Lat N95 (ms)	Amp P50 (μ V)	Amp N95 (μ V)	Stage 0 to 4	EOG (AI)
K	IV:4	36	D	1	56,2	99,1	4,1	5,8	1	1,01
			L	1	54	98,5	3,9	5,3	1	1,1
	V:2	14	D	0,5	53,4	93,5	1,9*	2,4*	2	0,97
			L	0,25	53,4	87,9	1,6*	2,5*	4	1,35
	V:3	10	D	0,63	54,8	95,7	3,4	4,3	3,2	1,2
			L	0,5	53,4	85,2	3	4,2	3,8	0,77
M	II:4	46	D	0,1	63*	108	1,6*	2,1*	3,6	1,56
			L	0,5	63*	108	1*	2,2*	3,6	1,76
	III:2	16	D	1	52	96	4,3	7,6	1	1,35
			L	0,03	54	96	2,7	5	1	1,19
	III:3	11	D	0,8	52	97	2,7	5,8	3,8	1,33
			L	0,32	52	99	1,5*	3,9*	3,8	1,04
S	II:1	50	D	0,05	60,2	105,8	4	2,7*	3,4	1,34
			L	0,16	58,2	102,4	3,9	3,3*	3,2	1,32
	III:1	26	D	0,8	56,2	99,1	3,7	5,9	3,8	1,08
			L	0,4	57,6	99,1	3,4	4,7	3,8	1,15
ST	I:2	56	D	0,5	61,3	115,9	4,6	6,3	4	1,22
			L	0,01	60,7	116,7	5,5	7,2	4	1,15
	II:4	36	D	1	54,8	96,3	4,5	7,3	0	1,2
			L	1	54	94,9	4,1	5,5	0	1,04
	III:4	14	D	1	54,8	94,3	6,6	8,4	1	1,2
			L	0,8	56,5	93,5	5,6	6,9	1	1,3
	III:3	18	D	1	55,7	100,5	4,9	7,7	0	1,1
			L	1	55,4	100	5,5	8,3	0	1,14

Tab. 2. Prikazano je število abnormnih vrednosti amplitud in latenc valov P50 in N95 v dveh skupinah bolnikov z Bestovo viteliformno distrofijo in različno vidno ostrino.

Tab. 2. Number of eyes with abnormally long P50 and N95 latencies and abnormally low P50 and N95 amplitudes in two groups of patients with different visual acuity.

	Skupno število očes Number of eyes	▲ lat P50	▲ lat N95	▲ amp P50	▲ amp N95
		▲ lat P50	▲ lat N95	▲ amp P50	▲ amp N95
Vidna ostrina > 0,5 Visual acuity > 0,5	12	0	0	0	0
Vidna ostrina ≤ 0,5 Visual acuity ≤ 0,5	12	2	0	5	7

Za vse smo izračunali koeficiente korelacije. Obstaja dobra povezanost med vidno ostrino in amplitudami PERG P50 in N95 valov. S padanjem vidne ostrine se amplituda PERG P50 in N95 valov znižuje. Dobili smo dobro korelacijo med vidno ostrino in stadijem bolezni ter med amplitudami P50 in N95 valov in stadijem bolezni. Čim bolj je bolezen napredovala, tem slabša je vidna ostrina in tem nižje so amplitude P50 in N95 valov. Vidimo, da med vidno ostrino in EOG odgovori nismo odkrili nobene povezave.

Razpravljanje

Standardizacija elektrookulografije na zdravih preiskovancih

Vpeljava elektrookulografije v klinično uporabo bo omogočila objektivno oceno funkcije retinalnega pigmentnega epiteli-

ja, česar nam za enkrat ni vrednotila še nobena od v Sloveniji obstoječih elektrookulografskih preiskav. Z elektrookulografijo bomo sposobni odkriti bolnike z avtosomno dominantno Bestovo viteliformno distrofijo, ki je druga najpogostejša dedna makularna distrofija. Za enkrat za bolezen še nimamo zdravila, z elektrookulografijo pa bomo bolnikom lahko pomagali pri genskem svetovanju. Metoda je pomembna tudi pri diferencialni diagnostiki makularnih distrofij s podobnim kliničnim izgledom, a drugo etiologijo in za raziskovalne namene.

Vse meritve smo opravljali v skladu s priporočili Mednarodnega združenja za klinično elektrookulografijo vida (ISCEV). Razvili smo sistem analize rezultatov, s katerim smo se izognili artefaktom in hkrati nismo vplivali na končni rezultat meritve. Naše normative vrednosti, dobljene na 30 zdravih prostovoljcih, so primerljive z rezultati drugih avtorjev (5, 23–28).

Srednja vrednost Ardenovega indeksa se pri vseh giblje od 2 do 2,48, pri nas znaša 2,32. Pri vseh avtorjih opazimo velik razpon normalnih vrednosti zaradi velike standardne deviacije od 0,42 do 0,5 – pri nas SD znaša 0,36. Normalne vrednosti latenc upada v temi pri nas so od 8,5 do 13,7 minute, kar je primerljivo s podatki Fishmana (latenca svetlobnega vrha najbi bila od 8. do 12. minute za upad v temi) (29). Svetlobni vrh smo dobili od 6,8 do 11,6 minute, kar je prav tako primerljivo z rezultati drugih avtorjev (30), ki dobijo svetlobni vrh po navadi med 6. in 9. minuto.

EOG pri Bestovi viteliformni distrofiji

Pri vseh 12 bolnikih z Bestovo viteliformno distrofijo smo dobili odsotnost svetlobnega vrha oziroma patološko nizke vrednosti Ardenovega indeksa (poprečni Ardenov indeks 1,19, razpon vrednosti pa od 0,87 do 1,51), kar potrjuje ustreznost naše metode in je v skladu z drugimi avtorji (5, 22, 25). Ti pri

bolnikih z Bestovo viteliformno distrofijo navajajo vrednosti Ardenovega indeksa nižje od 1,55 oziroma 1,4.

Pri postavljanju diagnoze bolnikom z Bestovo viteliformno distrofijo smo poleg EOG meritev upoštevali tudi družinsko anamnezo, klinično sliko, izvide fluoresceinske angiografije in ostalih funkcionalnih preiskav vidne funkcije. Tako smo v populacijo preiskovancev poleg bolnikov z Bestovo viteliformno distrofijo in asimptomatskih nosilcev okvarjenega gena zaradi podobne klinične slike sprva uvrstili tudi dve sestri z avtosomno recesivno Stargardtovo distrofijo in bolnico z odraslo obliko foveomakularne distrofije. Te tri bolnice smo nato izločili iz skupine Bestove viteliformne distrofije na podlagi normalnega izvida EOG. Elektrookulografija je igrala odločilno vlogo pri postavitvi diagnoze tem trem bolnicam. V teh primerih to pomeni drugačno prognozo bolezni tako za same bolnice kot tudi za njihove družinske člane. Elektrookulografija je zatorej pomembna neinvazivna metoda, ki nam pomaga pri diferencialni diagnostiki makularnih distrofij.

Slikovna in bliskovna elektroretinografija pri bolnikih z Bestovo viteliformno distrofijo

Elektrofiziološke in histološke študije se še vedno razhajajo pri določitvi primarne ravni okvare pri Bestovi distrofiji – je to senzorična mrežnica ali retinalni pigmentni epitelij. V literaturi sta bili doslej objavljeni dve študiji, pri katerih so s pomočjo slikovnega ERG poskušali razjasniti delovanje senzorične mrežnice pri tej bolezni, njuni rezultati pa so nasprotujoči (14, 15). Slikovna elektroretinografija naj bi odlikovala funkcijo notranjih retinalnih plasti, najverjetneje ganglijskih celic, in predvidevali smo, da bomo na podlagi PERG odgovora lahko sklepali, ali so v začetnih fazah Bestove viteliformne distrofije že okvarjeni makularni fotoreceptorji.

V skupini 12 bolnikov (24 oči) z različnimi stadiji Bestove distrofije smo dobili normalne vrednosti amplitud PERG P50 in N95 valov na vseh 12 očeh z vidno ostrino, večjo od 0,5. V drugi skupini 12 oči z vidno ostrino 0,5 in manj smo pri petih očeh dobili znižane tako amplitude P50 kot N95 valov, na dveh očeh pri enem samem bolniku pa znižane amplitude N95 valov. Dobili smo visoko povezanost med vidno ostrino in PERG odzivi.

Naše raziskave se skladajo s študijo Ardena in sod., ki so primerjali izvide vidne ostrine, bliskovnega ERG in PERG pri 40 bolnikih z makularnimi okvarami, med katerimi sta bila tudi dva bolnika z Bestovo viteliformno distrofijo (14). PERG je bil pri obeh bolnikih z Bestovo viteliformno distrofijo v mejah normale, medtem ko je bil pri ostalih bolnikih z makularnimi okvarami abnormno nizek. Avtorji predvidevajo, da je v začetnih stadijih bolezni (ko še ne pride do rupture viteliformne ciste in imajo bolniki dobro vidno ostrino) okvara omejena na RPE, nad njim ležeča retina pa je še intaktna. Tudi oni so dobili visoko povezanost med vidno ostrino in PERG odzivi.

Rezultati naše študije, kjer smo pri vseh bolnikih z vidno ostrino, večjo od 0,5, dobili normalne PERG odzive, so v nasprotju z ugotovitvami Powerja in sodelavcev, ki poročajo o spremenjenih PERG odgovorih pri petih od devetih bolnikov z Bestovo viteliformno distrofijo in dobro ohranjeno vidno ostrino (15). Če podrobno pogledamo njihove rezultate, vidimo, da so v skupini z vidno ostrino, večjo od 0,5, le na dveh očesih dobili patološko nizke amplitude PERG odgovorov, enkrat pri P50, drugič pri N95 odgovorih. Pri ostalih treh vrednostih, ki so jih uvrstili kot patološke, gre za podaljšanje latenc obeh odgovorov. Pri nas so bile v skupini z dobro vidno ostrino vse latence v mejah normale. V študiji ni podatka o velikosti dražilnega polja, ki lahko bistveno vpliva na rezultate meritvev.

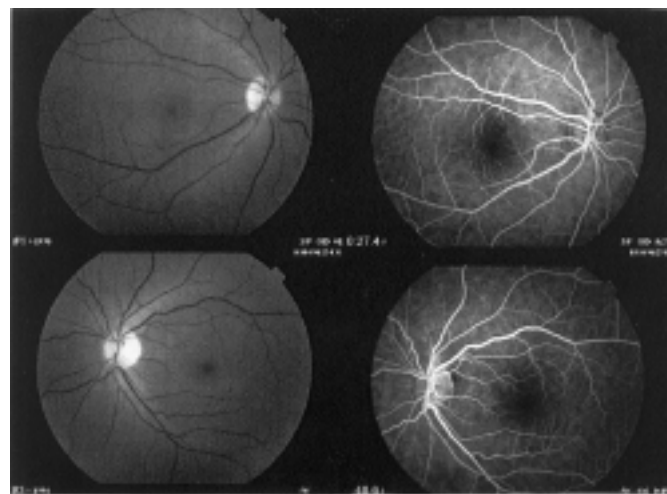
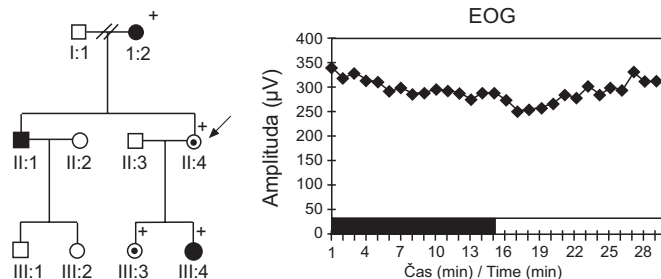
Glede na izsledke Holderja in sodelavcev (13) bi lahko pričakovali, da bomo pri bolnikih z Bestovo viteliformno distrofijo in vidnimi spremembami v makuli dobili predvsem nižje vrednosti amplitud P50. Avtor sam pa opisuje, da pri napredovalih oblikah makularnih okvar hkrati z amplitudo P50 pada tudi amplituda valov N95, na kar kažejo tudi naši rezultati. Pri vseh petih očeh smo namreč dobili spremenjeni amplitudi obeh odzivov. Naši bolniki z znižanimi odzivi slikovnega ERG imajo vsi napredovalo obliko Bestove viteliformne distrofije (stadij 2 in več).

Pri nas smo dražili s poljem polmera 16 stopinj, kar je relativno veliko glede na velikost makule. O vplivu velikosti dražilnega polja na amplitudo PERG je Štruel leta 1987 ugotovil, da se z večanjem dražilnega polja večja tudi amplituda PERG odgovorov (31). PERG naj bi zrcalil predvsem aktivnost osrednjih predelov mrežnice, pri čemer centralni del mrežnice znotraj 10° relativno več prispeva k PERG kot obrobna mrežnica. Pri širjenju dražilnega polja se namreč amplituda PERG povečuje sorazmerno manj kot pa površina vzdraženega mrežnice. Tudi več drugih študij potrjuje, da se elektroretinogram obnaša aditivno, to je, da se amplituda povečuje premosorazmerno številu vzdraženih enot v mrežnici. Štruel je na podlagi svo-

jih ugotovitev sklepal, da bi bilo za natančnejši prikaz izoliranih makularnih lezij koristno zožiti dražilno polje na velikost projekcije makule. Pri Bestovi viteliformni distrofiji je oftalmoskopsko vidna lezija omejena na makularni predel, obkroža pa jo relativno normalna mrežnica. Normalen PERG dobimo lahko na račun relativno ohranjene mrežnice zunaj makule. Morda bi z manjšim dražilnim poljem dobili abnormno znižane vrednosti amplitud PERG tudi pri bolnikih s še dobro ohranjeno vidno ostrino, kar pa je zaradi že sicer nizkih amplitud normalnega PERG odziva tehnično težko izvedljivo.

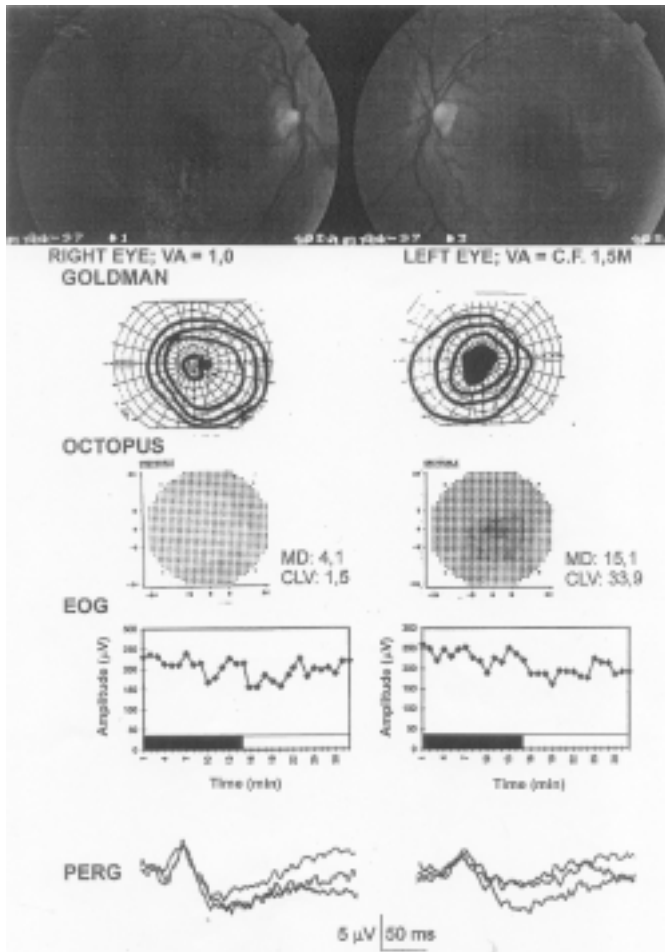
Pri večini naših bolnikov, tako kot v literaturi, so odgovori fotopičnega in skotopičnega ERG normalni ne glede na stadij bolezni in ostrino vida. Teoretično bi pričakovali nižje amplitude odgovora čepnic oz. 30 Hz odgovorov, saj iz anatomije vemo, da je 6,5 milijona čepnic od skupno 7 milijonov lociranih v makuli, Bestova viteliformna distrofija pa prizadene predvsem makularni predel. Čepnice so odgovorne tako za vidno ostrino kot za barvni vid, in iz literature je znano, da je barvni vid pri bolnikih z Bestovo viteliformno distrofijo v sorazmerju z ohranjeno vidno funkcijo. Le pri enem od naših bolnikov smo dobili nižje amplitude odgovora paličnic, ki bi sli lahko na račun multifokalne oblike Bestove bolezni, kar smo pri bolniku dokazali s fluoresceinsko angiografijo.

S pomočjo elektrofizioloških metod lahko ugotovimo, katere strukture v mrežnici so okvarjene, ne moremo pa določiti,



Sl. 8. Primer asimptomatske nosilke okvarjenega gena (II:4). Prikazan je rodovnik družine, slika očesnega ozadja bolnice (levo) in slika fluorescenčne angiografije (desno), ki sta v mejah normale. Izvid EOG je abnormen, kar nam pove, da je bolnica nosilka okvarjenega gena, a pri njej še ni prišlo do ekspresije bolezni. Vidimo, da imata njeni dve hčeri (III:3 in III:4) abnormen izvid EOG.

Fig. 8. A case of asymptomatic carrier of pathological gene (II:4). A pedigree of the family as well as normal fundus picture (left) and fluorescein angiography image (right) are presented. The abnormal EOG recording indicates that this woman is a carrier of affected gene, which has not yet been expressed. Her two daughters (III:3 and III:4) have abnormal EOG results.



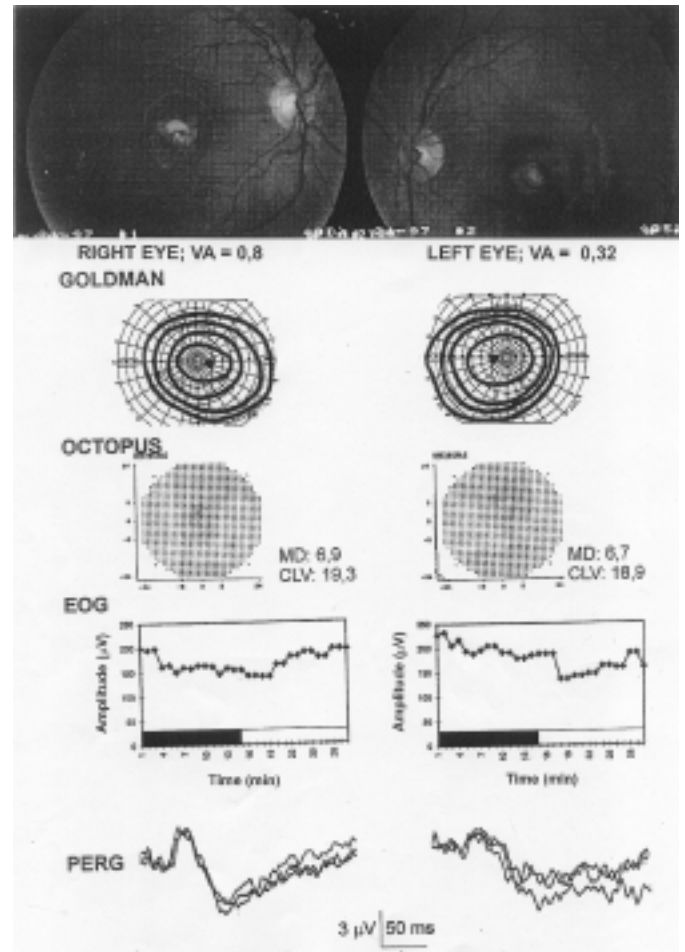
Sl. 9. Primerjava stadija bolezni, izvidov vidne ostrine, izpadov v vidnem polju in izvidov slikovne elektroretinografije pri 16-letnem dečku z Bestovo viteliformno distrofijo (družina M, III:2).

Fig. 9. Relationship between stage of disease, visual acuity, visual field defects and pattern ERG recordings by a 16-year old boy with Best's vitelliform dystrophy (family M, III:2)

katera od njih je primarno in katera sekundarno prizadeta. Na podlagi normalnih slikovnih in bliskovnih ERG odzivov v začetnih fazah Bestove viteliformne distrofije bi lahko sklepali, da bolezen na začetku ne prizadene živčnih celic mrežnice. Od obstoječih konvencionalnih elektrofizioloških metod je pri vseh bolnikih abnormen EOG izvid ne glede na stadij bolezni oz. na vidno ostrino. Vrednosti bliskovnega ERG so v vseh stadijih večinoma v mejah normale. V napredovalih stadijih bolezni pa skladno z razvojem bolezni dobimo abnormne odzive slikovnega ERG, kar je pomembno za objektivizacijo prizadetosti živčnih celic mrežnice pri Bestovi viteliformni distrofiji in elektrofiziološko spremljanje napredovanja, kar do sedaj ni bilo mogoče.

Zaključki

V skladu z ISCEV standardi smo razvili elektrofiziološko metodo - elektrookulografijo, ki omogoča ugotavljanje funkcije retinalnega pigmentnega epitelija in fotoreceptorjev v mrežnici. Uporabili smo svoj način analize podatkov, s katerim smo se čim bolj izognili artefaktom. Naše normativne vrednosti elektrookulografskih parametrov so primerljive z rezultati drugih



Sl. 10. Primerjava stadija bolezni, izvidov vidne ostrine, izpadov v vidnem polju in izvidov slikovne elektroretinografije pri 11-letnem dečku z Bestovo viteliformno distrofijo (družina M, III:3).

Fig. 10. Relationship between stage of disease, visual acuity, visual field defects and pattern ERG recordings by a 11-year old boy with Best's vitelliform dystrophy (family M, III:3).

laboratorijev. Pri bolnikih z Bestovo viteliformno distrofijo smo dobili abnormno nizke vrednosti Ardenovega indeksa, s čimer smo potrdili ustreznost naše metode.

S primerjavo slikovne elektroretinografije z vidno ostrino in stadijem bolezni smo poskušali pojasniti vprašanje okvare živčnih plasti mrežnice pri Bestovi viteliformni distrofiji. Izvidi slikovne elektroretinografije so bili pri bolnikih z dobro vidno ostrino pri vseh v mejah normale. Pri bolnikih z vidno ostrino $\leq 0,5$ pa smo dobili tako nižje amplitude P50 kot tudi N95 valov, a ne pri vseh. Ugotovili smo, da obstaja visoka korelacija med vidno ostrino in slikovnimi ERG odzivi. V napredovalih stadijih bolezni smo skladno z razvojem bolezni dobili abnormno nizke odzive slikovnega ERG, kar je pomembno za objektivizacijo prizadetosti živčnih celic mrežnice pri Bestovi viteliformni distrofiji in omogoča elektrofiziološko spremljanje napredovanja bolezni. Izvidi bliskovnega ERG so bili ne glede na vidno ostrino in stadij bolezni pri vseh, razen pri enem bolniku z multifokalno obliko Bestove viteliformne distrofije, v mejah normale.

Iz zgornjih ugotovitev bi lahko zaključili, da je elektrookulografija res temeljna preiskava pri Bestovi viteliformni distrofiji, saj je abnormna ne glede na stadij bolezni oziroma vidno ostrino. Pri bolnikih z makularnimi spremembami, kjer v dife-

rencialni diagnozi izključujemo Bestovo viteliformno distrofijo, je tako smiselno najprej posneti EOG. Bolniki morajo biti stari vsaj 5 let, da pri preiskavi lahko sodelujejo, saj jim moramo razložiti, da je ključnega pomena spremljanje izmenično prižigajočih se lučk z očmi. Stadij bolezni in vidna ostrina naj bi načeloma dobro korelirala, a ni nujno vedno tako. Za postavitev končne diagnoze ni dovolj samo klinična slika skupaj z rezultati funkcionalnih preiskav, vedno moramo upoštevati tudi družinsko anamnezo. Dobro je posneti EOG na tistem od staršev, za katerega na podlagi družinske anamneze sumimo, da je nosilec okvarjenega gena; bolezen se namreč vedno prek staršev prenaša na potomce. Od ostalih elektrofizioloških preiskav je v kasnejših stadijih patološka le slikovna elektroretinografija, izvidi fotopičnega in skotopičnega ERG pa so pri izolirani makularni obliki Bestove viteliformne bolezni normalni.

Klinični primeri

Nosilka okvarjenega gena

Med pregledom ene od družin smo našli nosilko okvarjenega gena, ki ni imela težav z vidom, njeno očesno ozadje pa je bilo tako pri pregledu kot tudi pri preiskavi s fluoresceinsko angiografijo v mejah normale. Abnormen izvid EOG pri tej bolnici pove, da je nosilka okvarjenega gena, a pri njej še ni prišlo do ekspresije bolezni, pri njenih potomcih pa je 50-odstotna verjetnost, da podedujejo okvarjeni gen. Bolnica II:4 je očitna nosilka okvarjenega gena, saj imajo tipične viteliformne spremembe na očesnem ozadju njena mati (I:2) in brat (II:1) ter ena od hčera (III:4). Pri drugi hčeri (III:3) smo prav tako dobili abnormen EOG izvid, a dekle za enkrat nima vidnih sprememb na očesnem ozadju oz. težav z vidom.

Klinična primera heterogenosti Bestove viteliformne distrofije

Bestova viteliformna distrofija je klinično zelo heterogena bolezen, kar prikazujemo na kliničnih primerih dveh bratov z Bestovo viteliformno distrofijo (družina M, III:2, III:3). Poleg slike očesnega ozadja smo na slikah 9 oz. 10 prikazali izvide vidne ostrine, vidnih polj, meritev EOG in PERG.

Zanimivo je, da je pri starejšem bratu – 16-letnem fantu (sl. 9) kljub navidezno neizrazitim spremembam na očesnem ozadju na levem očesu vidna ostrina izredno slaba – vidi le prste na 1,5 metra, medtem ko je vidna ostrina desno normalna. Levo je prisoten obsežen centralni skotom tako pri kinetični kot tudi pri statični perimetriji. Na obeh očeh dobimo abnormen izvid EOG, odziv PERG levo pa je pomembno nižji kot desno, a še vedno na spodnji meji normale. Odzivi bliskovnega ERG (maksimalni odziv, odziv paličnic, odziv čepnic, 30 Hz odziv in oscilatorni potenciali) na obeh očeh so vsi v mejah normale.

Pri mlajšem bratu – 11-letnem dečku (sl. 10) so spremembe v makulah na obeh očeh podobne – gre za stadij resorpcije viteliformnega materiala (stadij 3d). Vidna ostrina pa je presenetljivo različna: desno 0,8, levo 0,32. Pri preiskavi vidnega polja s kinetično perimetrijo ne dobimo izpadov ne na enem ne na drugem očesu. Pri vidnem polju s statično perimetrijo pa dobimo centralne skotome, kar nakazujejo visoke vrednosti obeh indeksov (MD in CLV). EOG izvid je na obeh očeh abnormen, amplitude P50 in N95 valov pa so na levem očesu s slabšo vidno ostrino abnormno nizke (amplituda P50 = 1,5 μ V, amplituda N95 = 3,9 μ V). Na desnem očesu so vrednosti PERG še v mejah normale (amplituda P50 = 2,7 μ V, amplituda N95 = 5,8 μ V). Izvidi bliskovne elektroretinografije so na obeh očeh v mejah normale.

Na sliki 3 smo prikazali značilno povezavo med vidno ostrino in stadijem bolezni, v opisanih primerih dveh bratov pa gre za

izjemi, ki kažeta na klinično heterogenost Bestove viteliformne distrofije. Vidimo, da si iz slike očesnega ozadja in stadija bolezni v tem primeru ne moremo ustvariti sodbe o vidni ostrini. Pri starejšem bratu smo kljub navidezno začetnim stadijem bolezni dobili na enem očesu dobro, na drugem pa izrazito slabo vidno ostrino, pri drugem pa smo prav tako kljub podobnemu stadiju na obeh očeh dobili različni vidni ostrini. Poleg EOG, ki je bil na obeh očeh vedno abnormen, smo že zgodaj dobili izolirane centralne skotome in abnormno visoke indekse statične perimetrije. Izvid kinetične perimetrije pa je pokazal centralni skotom šele v zelo napredovalem stadiju bolezni samo na enem očesu pri enem od bolnikov. Vidimo, da so bile amplitude P50 in N95 valov znižane s slabo vidno ostrino in niso pokazale odstopanj od normale, ko je bila ta dobra. Izvidi bliskovnega ERG pa so bili normalni tudi pri slabi vidni ostrini.

Zahvala

Iskreno se zahvaljujem mentorju doc. dr. Marku Hawlini in somentrici višji znanstveni sodelavki dr. Jelki Breclj, ki sta me uvedla v raziskovalno delo in ves čas strokovno vodila; hvaležna sem jima za vso skrb, spodbude in koristne nasvete.

Literatura

- Best F. Über eine hereditäre Maculaaffektion: Beiträge zur Vererbungslhre. *Z Augenheilkund* 1905, 13: 199-9.
- Stone EM, Nichols BE, Streb LM, Kimura AE, Sheffield VC. Genetic linkage of vitelliform macular degeneration (Best's disease) to chromosome 11q13. *Nat Genet* 1992; 1 (4): 246-50.
- Mansergh FC, Kenna PF, Rudolph G et al. Evidence for genetic heterogeneity in Best's vitelliform macular dystrophy. *Hum Genet* 1995; 32 (11): 855-8.
- Bakall B, Marknell T, Ingvast S et al. The mutation spectrum of the bestrophin protein - functional implications. *Hum Genet* 1999; 104 (5): 383-9.
- Deutman AF. Electrooculography in families with vitelliform dystrophy of the fovea: Detection of the carrier state. *Arch Ophthalmol* 1969; 81: 305-5.
- Francois J, De Rouck A, Fernandez-Sasso D. Electrooculography in vitelliform degeneration of the macula. *Arch Ophthalmol* 1967; 77: 726-33.
- Cross HE, Bard L. Electrooculography in Best's macular dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1974; 77 (1): 46-50.
- Odom V, Weinstein GV. Clinical visual electrophysiology. In: Duane's Clinical Ophthalmology, Volume (3/9), chapter 5, Lippincott-Raven Publishers, NY, 1997.
- Frangieh GT, Green WR, Fine SL. A histopathologic study of Best's macular dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1115-5.
- Weingest TA, Kobrin JL, Watzke RC. Histopathology of Best's macular dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 1108-8.
- O'Gorman S, Flathery WA, Fishman GA, Berson EL. Histopathologic findings in Best's macular dystrophy. *Arch Ophthalmol* 1988; 106 (9): 1261-8.
- Maffei L, Fiorentini A. Electroretinographic responses to alternating gratings before and after section of the optic nerve. *Science* 1981; 211: 935-55.
- Holder GE. Significance of abnormal pattern electroretinography in anterior visual pathway dysfunction. *Br J Ophthalmol* 1987; 71: 166-71.
- Arden GB, Carter RM, McFarlan A. Pattern and Ganzfeld electroretinograms in macular diseases. *Br J Ophthalmol* 1984; 68: 878-84.
- Power WJ, Coleman D, McAuliffe C, Mooney DJ. The pattern ERG in Best's disease. *Doc Ophthalmol* 1991; 76: 279-84.
- Fishman GA, Baca W, Kenneth RA, Derlacki DJ, Glenn AM, Viana M. Visual acuity in patients with Best vitelliform macular dystrophy. *Ophthalmology* 1993; 100 (11): 1665-70.
- Marmor MF, Zrenner E. Standard for clinical electro-oculography. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 601-5.
- Bach M, Hawlina M, Holder GE, Marmor MF, Meigen T, Vaegan, Miyake Y. Standard for pattern Electroretinography. *Doc Ophthalmol* 2000; 99 (in press).
- Breclj J. Vidni evocirani potenciali in elektrofiziološko ocenjevanje vidne poti. *Med Razgl* 1994; 33: 339-59.
- Breclj J, Brvar M. Ocenjevanje delovanja mrežnice s fotopično in skotopično elektroretinografijo. *Med Razgl* 1994; 33: 271-87.
- Hawlina M, Konec B. New noncorneal HK - loop electrode for clinical electroretinography. *Doc Ophthalmol* 1992; 81: 253-9.
- Jones RM, Stevens TS, Gould S. Normal EOG values of young subjects. *Doc Ophthalmol Proc Ser* 1977; 13: 93-7.
- Arden GB, Barrada A. Analysis of the electro-oculograms of a series of normal subjects. *Br J Ophthalmol* 1962; 46, 468-81.
- Krill AE, Morse PA, Potts AM, Klein BA. Hereditary vitelliruptive macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1966; 61: 1405-15.

25. Reeser F, Weinstein GW, Feiock K, Oser R. Electrooculography as a test of retinal function. *Am J Ophthalmol* 1970; 70 (4): 505-14.
 26. Cross HE, Bard L. Electrooculography in Best's macular dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1974; 77 (1): 46-50.
 27. Zonnenveldt A, van Lith G. The electrooculogram and its interindividual and intraindividual variability. *Ophthalmologica* 1980; 181: 165-9.
 28. Vine AK, Schatz H. Adult-onset foveomacular pigment epithelial dystrophy. *Am J Ophthalmol* 1980; 89 (5): 680-91.
 29. Fishman GA. The Electro-oculogram in retinal disorders. In: *Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve, and visual pathway*. American academy of Ophthalmol, Singapore, 1990: 91-103.
 30. Marg E. Development of electro-oculography. *Arch Ophthalmol* 1951; 45: 169-85.
 31. Štručl M. Characteristics of pattern electroretinograms in healthy subjects. *Zdrav Vestn* 1987; 56: 403-7.
-