

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Očesna klinika, Ljubljana

NEVROOFTALMOLOGIJA IN DISTROFIJE MREŽNICE

Izbrana poglavja iz oftalmologije

Ješetov dan

Ljubljana, december 2021

Univerzitetni klinični center Ljubljana

Očesna klinika, Ljubljana

NEVROOFTALMOLOGIJA IN DISTROFIJE MREŽNICE

Izbrana poglavja iz oftalmologije

Ješetov dan

Ljubljana, december 2021

Učbenik je izdala:

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

Uredniki:

Marko Hawlina

Martina Jarc Vidmar

Ana Fakin

Lea Kovač

Barbara Cvenkel

Nataša Vidović Valentinčič

Mojca Globočnik Petrovič

Recenzenti:

Marko Hawlina

Martina Jarc Vidmar

Ana Fakin

Lea Kovač

Lektorica:

Katarina Faganel

Tehnična urednica:

Neža Tomori Kontrec

Naklada: 300 izvodov

Tisk: Fota-Cop, Ljubljana

Ljubljana, december 2021

CIP- Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

617.7:616.8(082)

617.735(082)

JEŠETOV dan (2021 ; Ljubljana)

Nevrooftalmologija in distrofije mrežnice : izbrana poglavja iz oftalmologije : Ješetov dan
: Ljubljana, december 2021 / [uredniki Marko Hawlina ... et al.].- Ljubljana : Univerzitetni
klinični center, Očesna klinika, 2021

ISBN 978-961-7105-11-7

COBISS.SI-ID 86429187

KAZALO

Mojca Globočnik Petrovič Uvod	6
Marko Hawlina Nagovor	8
I. NEVROOFTALMOLOGIJA	
Marko Hawlina Pristop k nevrooftalmološkemu bolniku	11
Lea Kovač, Ana Fakin, Martina Jarc - Vidmar Bulbomotorika in dvojni vid	22
Ana Fakin Anizokorija	45
Uroš Rot Optični nevritis in multipla skleroza	59
Alenka Horvat Ledinek Atipične optične nevropatije pri avtoimunskih boleznih osrednjega živčevja	65
Rok Šega, Martina Jarc - Vidmar Dedne in toksične optične nevropatije	73
Marko Hawlina Nenadne in prehodne izgube vida	90

Matija Zupan Indikacije in protokol trombolize pri zapori centralne mrežnične arterije	101
Lea Kovač Nearteritična ishemična optična nevropatija	118
Ana Fakin Gigantocelični arteritis	131
Martina Jarc - Vidmar Edem in psevdoedem papile vidnega živca	143
Nina Čufer, Marko Hawlina Kompresivna optična nevropatija	158
Gregor Hawlina, Marko Hawlina Travmatska optična nevropatija	167
Nuška Pečarič Meglič Nevroradiološke preiskave pri nevrooftamoloških boleznih	174
Zvezdan Pirtošek Očesni biomarkerji degenerativnih možganskih bolezni	194
Simon Podnar Vidne iluzije in halucinacije	199
II. DISTROFIJE MREŽNICE	
Mihela Gorše in Marko Mikulin Pogled iz bolnikovega zornega kota	205
Ana Fakin Obnavna bolnika s sumom na dedno distrofijo mrežnice	208

Martina Jarc - Vidmar Makularne distrofije	223
Ana Fakin Pigmentna retinopatija in Usherjev sindrom	246
Jana Sajovic, Ana Fakin Stargardtova bolezen	259
Maja Šuštar Habjan Elektrofiziološke preiskave pri diagnosticiranju bolezn mrežnice in vidnega živca	271
Marija Volk, Aleš Maver, Ana Fakin, Marko Hawlina, Borut Peterlin Uporaba eksomskega sekvenciranja pri diagnosticiranju genetskih bolezn oči	287
Manca Tekavčič Pompe Prepoznava in obravnava mrežničnih distrofij in optičnih nevropatij pri otrocih	298
Silvija Delfin, Nataša Vidović Valentinčič (Re)habilitacija bolnikov z mrežnično distrofijo v Nacionalnem centru celovite rehabilitacije slepih in slabovidnih	307
Marko Hawlina Novi terapevtski pristopi pri zdravljenju dednih bolezn mrežnice in vidnega živca	317

UVOD

Mojca Globočnik Petrovič

Tudi v letošnjem letu odločno nadaljujemo z našo vizijo poglobljanja znanja na interdisciplinarnem področju. Tokrat so nam »pomoč« nesebično ponudili kolegi z Nevrološke klinike in kolegi s Kliničnega inštituta za genomsko medicino.

Naši »skupni« nevrološki bolniki imajo namreč pogosto tudi očesne simptome, ki so značilni za določene nevrološke bolezni. Pomembno je, da jih čim prej prepoznamo in bolnike ustrezno napotimo na nadaljnjo obravnavo. Ker je mrežnica anatomsko in razvojno del osrednjega živčnega sistema, sta si oba sistema v nekaterih posebnostih zelo podobna. Procesiranje vidne zaznave se začne že v mrežnici in se šele nato odvija v osrednjem živčnem sistemu. Podobno kot osrednji živčni sistem ima tudi mrežnica krvno pregrado, torej je oko – tako kot osrednji živčni sistem – imunsko »privilegiran« organ, kar pomeni, da je pri obeh sistemih imunski odgovor podoben. Podobno kot žilje osrednjega živčnega sistema mora tudi žilje mrežnice zadostiti ogromnim presnovnim zahtevam. Za vzdrževanje homeostaze, krvno-mrežnične pregrade, pretok krvi in moduliranje nevronske aktivnosti je pomembna t. i. nevrovaskularna enota, ki so jo najprej prepoznali v osrednjem živčnem sistemu in nato tudi v mrežnici.

Ker zaradi podobnosti obeh sistemov nekatere možganskožilne in nevrodegenerativne bolezni dobro korelirajo s strukturnimi spremembami v slojih mrežnice in z mrežničnim žiljem, jih lahko z neinvazivnim prikazom očesnega ozadja uporabimo kot biološki označevalec nevroloških bolezni. In tudi za nekatere specifične očesne bolezni velja, da so lahko povezane s spremembami v osrednjem živčnem sistemu. Za starostno degeneracijo makule je na primer značilen kognitivni upad, ki ni zgolj posledica poslabšanja vidne funkcije. Vemo tudi, da je stopnja napredovanja primarnega glavkoma odprtega zakotja in diabetične retinopatije povezana z boleznimi drobnih žil pri posameznikih, ki nimajo nevroloških simptomov. Torej nas poleg klasične nevrooftalmologije povezuje še marsikaj relativno novega.

V drugem delu našega srečanja se posvečamo distrofijam mrežnice, ki so nadvse zanimive tudi iz bolnikovega zornega kota in niso zgolj diagnostični izziv. Ta ni le ozko »očesni«, ampak dandanes tudi genetski – v luči novih, naprednih načinov zdravljenja, ki so že na voljo ali na obzorju, v skorajšnjem dosegu.

Na tokratnem srečanju želimo torej osvežiti naše znanje nevrooftalmologije in distrofij mrežnice. A ne zgolj to. Predvsem si želimo učvrstiti našo pot dosedanjega tvornega sodelovanja.

Spoštovani,

že skoraj tri desetletja so minila, odkar smo na Očesni kliniki začeli sistematično spremljati bolnike z nevrooftalmološkimi boleznimi in distrofijami mrežnice. Pri tem so bile odločilne prve izkušnje prof. Martina Janka in prof. dr. Tineta S. Prevca z Inštituta za klinično nefrofiziologijo (IKN), ki sta nesebično delila svoje nevrološko znanje in vodila takratne elektrofiziološke preiskave vidnega sistema. Pri razvoju elektrofiziološkega diagnosticiranja vidnega sistema na IKN je bila vsa leta nepogrešljiva doc. dr. Jelka Breceelj, znanstvena svetnica, ki se nam je na Očesni kliniki pridružila leta 2000. Od tedaj smo skupaj razvijali nove aplikacije za elektrofiziološko testiranje vida, zlasti pri otrocih. Nekako v istem času se je pojavila tudi multifokalna elektroretinografija, ki je omogočila bolj natančno diagnosticiranje makulopatij.

Ko smo se leta 1997 vračali s simpozija Mednarodnega združenja za klinično elektrofiziologijo vida (ISCEV) v Tübingenu, smo obiskali sedež družbe Heidelberg Engineering in se na lastne oči prepričali o obetajočih zmoglostih takrat razvijajoče se skenirajoče laserske tehnologije, ki je osnova danes nepogrešljivih preiskav, kot sta OCT in avtofluorescenca. Ob selitvi v novo kliniko leta 2000 smo bili med prvimi, ki smo ob pomoči naših odličnih fotografov uporabljali to najnovejšo tehnologijo in objavljali z njo pridobljene rezultate.

Vzporedno pa se razvijala genetika z vse bolj natančnimi in hitrimi analitičnimi metodami. Pri tem dolgujemo veliko zahvalo ekipama prof. dr. Boruta Peterlina in prof. dr. Damjana Glavača. Vsekakor si danes diagnosticiranja nevrooftalmoloških stanj in genetskih bolezni brez določitve vzročne genetske okvare ne moremo zamišljati.

V okviru projektov ARRS so se nam v nadaljnjih letih pridružile nadarjene mlade raziskovalke, ki so pozneje postale izvrstne specialistke – doc. dr. Martina Jarc-Vidmar, dr. Petra Popović, dr. Eva Lenassi, doc. dr. Ana Fakin in dr. Jana Sajovic, ki se še usposablja. Mlada raziskovalka pri doc. dr. Jelki Breceelj je bila tudi doc. dr. Manca Tekavčič Pompe, ki danes vodi otroški oddelek, pod njenim mentorstvom pa je doktorirala tudi doc. dr. Maja Šuštar, univ. dipl. biol., ki je nasledila mesto svoje mentorice. Kot odlična mlada specialistka se nam je pridružila dr. Lea Kovač. Naša ekipa je v vseh letih z zavzetostjo postala prepoznavna tudi v svetu. Leta 2015 smo tako imeli veliko čast, da smo hkrati organizirali simpozij Evropskega združenja za nevro-

oftalmologijo (EUNOS) in simpozij Mednarodnega združenja za klinično elektrofiziologijo vida (ISCEV), kar je bilo dotlej prvič.

Letošnji Ješetov dan je izvrstna priložnost, da se iskreno zahvalimo vsem, tudi bivšim kolegom, za vzpostavitev zares kakovostne ravni dela, ki se zrcali v številnih doktoratih in objavah. Zahvala pa gre seveda tudi vsem strokovnjakom komplementarnih strok, s katerimi vseskozi vzorno sodelujemo in so se radi odzvali našemu vabilu na letošnje srečanje.

V neurooftalmologiji velja, da je najboljša pot do diagnoze dobra anamneza. Poglobljen pogovor nam vedno, zlasti ob nejasnih rezultatih preiskav, odločilno pomaga, da vendarle najdemo pravo pot. Zato je vzdušje v naši subspecialnosti odlično, saj se zavedamo, da drug brez drugega nikakor ne moremo.

Marko Hawlina

PRISTOP K NEUROOFTALMOLOŠKEMU BOLNIKU

Marko Hawlina

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

V prispevku obravnavamo pristop k prepoznanju in obravnavi bolnikov, ki imajo nevrooftalmološke simptome. Pri tem poudarjamo pomen natančne anamneze ter pojasnimo postopke kliničnega pregleda in preiskav. Bistveno je, da prepoznamo nujna stanja, ki lahko privedejo do trajne izgube vida ali bolnika življenjsko ogrožajo. Prispevek je namenjen predvsem področnim oftalmologom in drugim specialistom, ki bolnike napotujejo v našo ambulanto.

Ključne besede: nevrooftalmološki bolnik, obravnava, anamneza, diferencialna diagnoza, preiskave.

UVOD

Bolnike, ki so napoteni ambulantno za nevrooftalmologijo in distrofije mrežnice, lahko v grobem razdelimo v več skupin, tj. bolnike, ki imajo bolezni oz. okvare vidnega živca ali vidne poti, izpade v vidnem polju, ki jih ni mogoče pripisati drugim očesnim boleznim, dvojni vid, anizokorijo ali nepojasnjeno izgubo vida. V naši ambulanti obravnavamo tudi bolnike z distrofijami mrežnice, ki jih predstavljamo v drugem sklopu tega zbornika. Pri obravnavi bolnikov z nevrooftalmološkimi motnjami je ključnega pomena razmejitev med lokaliziranimi očesnimi okvarami in med nevrološki ali sistemskimi okvarami, ki zahtevajo usmerjeno obravnavo v sodelovanju s kolegi, ki te bolezni obravnavajo širše (npr. nevrologi, nevrologi, revmatologi, infektologi, internisti, onkologi in drugi). Pogosto je potrebno postopno razpreti široko diagnostično mrežo, a neprecenljivi ostajata natančna anamneza in presoja stanja v časovnem kontekstu, v katerem se klinične slike lahko tudi zelo spreminjajo.

USMERJENA ANAMNEZA

Pri bolnikih z nevrooftalmološkimi stanji je ključna usmerjena anamneza. Ta mora biti karseda natančna glede začetka in poteka težav, ki jih navaja bolnik. Z usmerjeno anamnezo si skušamo hitro ustvariti mnenje, za kakšno bolezen gre in katere preiskave bomo naročili. Pri tem je ključnih nekaj osnovnih podatkov, kot so starost in spol bolnika, natančna dinamika in okoliščine nastanka simptomov ter podatek, ali je težava prisotna na enem očesu ali na obeh očesih.

IZGUBA VIDA

Pri izgubi vida moramo najprej oceniti, ali gre le za izgubo vidne ostrine ali tudi za izgubo vidnega polja. Stanja, ki se kažejo le z »nepojasnjeno« izgubo vidne ostrine, morda niso nevrooftalmološka (npr. keratokonus, lokalizirana ali sferofakična katarakta, motni optični mediji ali procesi, ki povzročajo začetno disfunkcijo makule, kot je centralna serozna horioretinopatija ali cistoidni makularni edem). Ne smemo pozabiti na ambliopijo, ki se je bolniki včasih niti ne zavedajo. Pogosto je prisotna hipermetropija, astigmatizem ali škiljenje, ki je včasih tudi komaj opazno (mikrostrabizem). Po pravilu imajo ti bolniki ohranjen barvni vid, vidno polje pa navadno nima globljih izpadov. Pri izgubi vida moramo bolnika zelo natančno vprašati, ali gre za nenadno izgubo vida (sekunde, minute, ure, dnevi) in ali je bila izguba napredujoča, se poslabšuje ali se je stanje morebiti izboljšalo. Ključna informacija je tudi, ali je bolnik izgubo vida opazil zavestno, takrat ko se je zgodila, ali jo je odkril naključno, ko si je pokril drugo oko. Pri teh vprašanjih si moramo vzeti dovolj časa, da si resnično natančno prikažemo dinamiko dogajanja, saj je zlasti pri starejših bolnikih težko določljiva (2). Nadaljnja ključna informacija je vrsta izgube vida: se je vid poslabšal v centru ali periferno, je vid postajal vedno bolj meglen, se je morda zatemnil. Bolniki namreč pogosto povedo, da se je vid zatemnil, pri čemer je pomembno vprašanje, ali je izpad v vidnem polju res temnejši od ohranjenega vidnega polja (t. i. pozitivni skotom) oz. gre za področje, ki je svetlejšo in »prazno« oziroma del vidnega polja manjka (t. i. negativni skotom). Iz tega lahko grobo ocenimo umeščenost okvare, saj se vse motnje optičnih medijev in mrežnice kažejo kot pozitivni skotom. Vse okvare vidnega živca (med katere prištevamo tudi glavkom) in vidne poti pa se

kažejo z negativnim izpadom v vidnem polju. Nadalje je pri izpadih v vidnem polju potrebno natančno opredeliti, ali gre za izpad, ki ga zaznajo bolniki le na enem očesu ali na obeh očesih. Pri tem moramo imeti v mislih, da so izpadi v temporalnem delu vidnega polja za bolnika bolj opazni kot izpadi v nazalnem delu. Opredeliti moramo tudi, ali so izpadi stalno prisotni, se spreminjajo ali imajo pridružene svetlobne fenomene, kot so različne fotopsije ali entoptični fenomeni (1,2).

VIDNO POLJE

Nevrooftalmološka obravnava na ravni področnega oftalmologa mora poleg ostrine vida in refrakcije vključevati tudi pregled vidnega polja in barvnega vida. Vsekakor je ključno poznavanje osnovnih vzorcev izpadov v vidnem polju. Pri tem je potrebno poznavanje osnovne anatomije vidne poti in temu primernih pričakovanih izpadov (1,2). Pri optičnih nevropatijah gre najpogosteje za centralne skotome. Če gre za anteriorno ishemično optično nevropatijo, so izpadi višinski ali kvadrantni, če gre za posteriorno ishemično nevropatijo, pa so skotomi pogosto centralni (3). Pri začetnih kompresivnih lezijah so izpadi pogosto periferni z ohranjenim centralnim in barvnim vidom. Pomembne izgube vida navadno tudi ne ugotavljamo pri začetni zastojni papili ali začetnih infiltrativnih procesih, pri katerih je barvni vid lahko še dobro ohranjen (1). Če izpadov ne dokažemo, vidna ostrina pa je kljub temu slaba, gre lahko za zelo droben centralni skotom, ki ga z Goldmannovim perimetrom ali 30-stopinjsko statično perimetrijo ne moremo dokazati. Pri tem ni nujno, da vidimo RAPD, zlasti pri obojestranskih okvarah, zelo pogosto pa je prizadet barvni vid. V teh primerih je koristno, da vidno polje pregledamo z makularnim programom, ki lahko razkrije zelo drobne centralne skotome, ki se lahko pojavijo tako v začetnih fazah nevitisa ali makularne disfunkcije. Za razlikovanje med vzroki si pomagamo z OCT ali elektrofiziološkimi testi (4). Na ravni kiazme so izpadi bitemporalni in se pri napredujočih stanjih največkrat širijo od zgoraj navzdol (1,2). Če gre pri bolniku za slabo ostrino vida, izpad pa je koncentrično zožen ob odsotnosti kakršnih koli patoloških kliničnih sprememb s simetričnimi zeničnimi reakcijami, pri čemer bolnik zanika tudi razločevanje vseh števil na tabelah po Ishihari, tudi prve, je velika verjetnost, da ne gre za bolezenski proces. Včasih to vidimo pri zelo depresivnih ali demenčnih bolnikih, zato tega ne stigmatiziramo in ugotovitev le dokumentiramo v

izvidu z navedbo, da z vsemi pregledi nismo odkrili organske okvare. Pogosti so tudi rentniški motivi. Če potrebujemo objektivizacijo, lahko bolnika napotimo na elektrofiziološke preiskave, navadno pa se poslužujemo kliničnih načinov (npr. konfrontacijski test vidnega polja na več razdaljah, izmenična zameglitev in branje z različnimi lečami).

Retrokiazmalni procesi se kažejo s homonimno hemianopsijo na nasprotni strani lezije (1,2). Ključno je, da upoštevamo, da so homonimni izpadi lahko povsem simetrični (kongruentni) ali nesimetrični (nekongruentni), a so vedno na isti strani. Kongruentni izpadi navadno spremljajo vaskularne lezije, zlasti ishemične možganske kapi, ki včasih lahko izolirano prizadenejo le vidni del možganske skorje. Zaradi velike reprezentacije makule v vidnem centru je centralni vid pogosto ohranjen. Nekongruentni izpadi so značilni za prizadetost vidnega traktusa, to je dela vidne poti med kiazmo in lateralnim genikulatnim jedrom. Pritisk na traktus povzroči nekongruentno homonimno hemianopsijo, zato so izpadi na isti strani, a lahko zelo različne oblike. Takšne izpade moramo obravnavati kot nujno stanje, saj lahko gre za pritisk razvijajoče se anevrizme v področju Vilisijevega kroga, ki se lahko konča z rupturo (2,5). Prav tako lahko anevrizme ali tumorji, ki ležijo ob kiazmi, povzročajo izpade zgolj na enem očesu in posnemajo izpade pri optičnem nevritisu. Navadno jih srečamo pri bolnikih, starejših od 45 let, ki je starost, pri kateri redko prihaja do prvih zagonov demielinizacije. Zato pri monokularnih centralnih skotomih pri bolnikih po 45. letu starosti praviloma najprej izključujemo kompresivne ali vnetne procese (1,2).

BARVNI VID

Bolnika vedno povprašamo tudi po barvnem vidu, saj imajo bolniki z optično nevropatijo pogosto bolj prizadet barvni vid kot vidno ostrino (1,2). To velja zlasti za bolnike s tipičnim optičnim nevritisom. Če ima bolnik dober barvni vid, največkrat ne gre za tipični optični nevritis, zato moramo diagnosticiranje razširiti.

Vsekakor je zelo pomemben pregled barvnega vida po Ishihari, saj gre za hiter in občutljiv presejalni test, ki omogoča tako testiranje dejanske barvne občuljivosti (npr. prepoznavanje posameznih barvnih elementov) kot tudi kognitivne komponente (prepoznavanje številok). Zato ga lahko uporabljamo

tudi pri prepoznavanju funkcionalnih motenj vida. Bolniki brez organskih okvar se velikokrat ujamejo v nelogičnosti (npr. ne prepoznajo niti prve testne številke, povedo pa, kakšne barve so posamezne pikice, katerim nato počasi sledijo s svinčnikom, dokler ne orišejo številke, ki jo potem tudi prepoznajo). Zato moramo test barvnega vida po Ishihari pri nelogičnem rezultatu ponoviti in preveriti bolnikove navedbe.

Pri moških s prirojeno anomalijo v rdeče-zelenem spektru (približno 7 % prebivalcev) je barvni vid prizadet na obeh očesih. Pri teh težko ocenimo, koliko so k pridobljeni okvari barvnega vida prispevali sveži simptomi.

Pri bolnikih z gigantoceličnim arteritisom, ki so izgubili vid na eno oko, je izrednega pomena, da ob prvem obisku zabeležimo stanje barvnega vida tudi na boljšem oz. neprizadetem očesu. Pri zniževanju odmekov kortikosteroidov pogosto ne vemo, ali smo z zdravljenjem še v učinkovitem terapevtskem območju. V primeru poslabšanja vida na boljšem očesu to najprej opazimo na barvnem vidu, še preden pride do izgube vidne ostrine in edema papile. Če opazimo poslabšanje barvnega vida, lahko s povečanjem odmerka kortikosteroidov preprečimo izgubo vida tudi na drugem očesu (2).

BOLEČINE

Bolnika vedno povprašamo o bolečinah, ki so morda povezane s pojavom simptomov. Glavoboli pogosto spremljajo tudi benigna stanja, ki niso povezana z nevrooftalmološko patologijo (npr. astigmatizem, keratokonus in anizotropija), ter lokalizirane skalitve v lečah, ki povzročajo meglen vid in včasih monokularno diplopijo. To je potrebno izključiti, še preden se lotimo kompleksnih nevrooftalmoloških preiskav. Bolečine, ki so za nevrooftalmološko anamnezo najpomembnejše, so novi glavoboli, ki se pojavljajo pri bolnikih z gigantoceličnim arteritisom in so tako po intenzivnosti kot tudi značaju povsem drugačni, kot so jih bili bolniki vajeni dotlej. Prav tako značilni so migrenski glavoboli, ki se pojavljajo z vidno avro v obliki utripajočega homonimnega izpada, fotofobijo, slabostjo in včasih z bruhanjem. Močni glavoboli navadno spremljajo ekspanzivne procese, anevrizme in tumorje, ni pa to nujno (5). Glavoboli, povezani z vrtoglavico in včasih s slabostjo, so lahko znak povečevanja znotrajlobanjskega tlaka ob razvoju hidrocefalusa. To velja

zlasti za otroke in mlajše odrasle, pri katerih se glavobol ojača ob kašljanju ali sklanjanju, pogosto pa ga spremlja tudi šumenje v ušesih (1). Manj zaskrbljujoči so tipični glavoboli v skupkih, a so tudi ti ob vse večji intenzivnosti lahko povezani z znotrajlobanjsko patologijo. Vse te značilnosti glavobolov moramo natančno opredeliti v anamnezi. Lokalizirana bolečina za očmi lahko spremlja razvijajoče se vnetne ali ekspanzivne procese v orbiti, a tudi miozitis ali ščitnično orbitopatijo, na kar smo še posebej pozorni, če se razvija retrakcija vek ali protruzija. To moramo natančno dokumentirati s Hertlovim merilom. Intermitentne bolečine za očmi so pogoste tudi pri kroničnem glavkomu zaprtega zakotja. Zelo značilne so tudi bolečine ob premikanju oči, ki jih ima približno 90 % bolnikov z optičnim nevritisom (1,6). Diagnostično vrednost ima tudi odsotnost bolečin pri izgubi vida, ki je značilna npr. za Leberjevo hereditarno optično nevropatijo. Bolečin pri premikanju navadno ni tudi pri atipičnih slikah nevritisa, kot so nevro mielitis optika (*lat.* neuromyelitis optica Devic, NMO), optična nevropatija, povezana s protitelesi anti-MOG, sistemski eritematozni lupus (SLE), antifosfolipidni sindrom, Wegenerjeva granulomatoza in nevrosarkoidoza. Pomisliti moramo tudi na infekcijske vzroke, zlasti na boreliozo, bartonelozo in tuberkulozo (1,6).

DVOJNI VID

Pri dvojnem vidu moramo najprej razmejiti med monokularno in binokularno diplopijo ter opredeliti, ali se razmik pri premikanju oči spreminja ali ne. Monokularna diplopija pogosto niti ni prava diplopija, ampak so zgolj zabrisani robovi predmetov ali črk, posamezni predmeti pa niso povsem podvojeni kot pri binokularni diplopiji. Prav tako se razmik med obema slikama ne spreminja. Monokularna diplopija navadno spremlja lokalizirane skalitve v lečah, ki jih tudi na špranjski svetilki včasih težko vidimo, zato je vedno potrebna dobra midriaza. Druga pogosta bolezen, ki povzroča monokularno diplopijo, je keratokonus. Drugi razlogi monokularne diplopije so manj pogosti. Včasih si lahko pomagamo tako, da vid preverimo s stenopeično zaslonko, s katero se monokularna diplopija praviloma popravi.

Pri binokularni diplopiji bolnika vprašamo, ali je razmik horizontalen, kar govori za prizadetost III. ali VI. možganskega živca, ali vertikalni, kar govori za prizadetost IV. možganskega živca (7,8). Binokularna diplopija lahko spremlja

tudi določene oblike škiljenja, kot tudi bolezni, ki prizadenejo očesne mišice oz. položaj zrkla v orbiti (8). Anamnestično je navadno prisoten dogodek, kot je poškodba glave ali mikrovaskularna epizoda v jedrih možganskih živcev, lahko pa tudi pridobljene bolezni, kot so ščitnična orbitopatija, progresivna eksterna oftalmoplegija, internuklearna oftalmoplegija ipd. Dvojne slike, ki se pojavljajo proti koncu dneva ali ob utrujenosti, kažejo na očesno miastenijo (1,7,8). Pogosta je tudi pri starejših bolnikih, verjetno po mikrovaskularnih epizodah, pri katerih tudi s preiskavami vzroka ne odkrijemo. Vsekakor pa pri starejših ne smemo pozabiti, da je diplopija pogost spremljajoč znak gigantoceličnega arteritisa, lahko je tudi prvi znak. Dvojni vid se pojavlja tudi v poznih fazah bolezni, ki močno prizadenejo mrežnico, ko bolnik ne uspe več združiti slike dveh zelo zoženih vidnih polj (npr. pri pigmentni retinopatiji ali drugih obsežnih okvarah mrežnice ali vidnega živca).

PREGLED ZENIC IN ANIZOKORIJA

Testiranje relativnega aferentnega pupilarnega defekta (RAPD) je ena ključnih preiskav, ki jo mora opraviti vsak oftalmolog. Test je enostaven pri mlajših bolnikih ali pri bolnikih z izrazito okvaro aferentnega dela refleksnega loka. Bolj zahtevna je prepoznava pri starejših bolnikih z ozkimi zenicami, ki se minimalno zožijo na svetlobo. Pomagamo si lahko z direktnim oftalmoskopom, s katerim pri presvetlitvi optičnih medijev preverjamo gibanje zenice, še bolj natančno pa lahko to opazujemo s špranjsko svetilko (9). Z umeritvenim vijakom nastavimo višino snopa na zdravo oko in nato hitro preidemo na prizadeto oko. Pri pozitivnem RAPD opazimo, da se zenica razširi. Nato enako umerimo višino snopa še na prizadetem očesu, hitro preidemo na zdravo oko in opazujemo zožitev zenice glede na višino prednastavljenega snopa. Če se razlika v širini zenic pri enostranski osvetlitvi ne spreminja in obe zenici reagirata enako asimetrično, moramo opredeliti druge vzroke anizokorije.

Če ugotovimo anizokorijo, večjo od 1 mm, moramo v anamnezi opredeliti, ali je anizokorija nastala nenadno ali je morda prisotna že dlje, pa je bolnik prej ni opazil. Najprej izključimo očesne vzroke, tj. stanja po poškodbah ali vnetjih šarenice, pigmentnem disperzijskem sindromu ali Coganovem sindromu; morda se nekaterih bolniki tudi ne zavedajo. V ta namen so včasih koristne stare fotografije, najbolj tiste, ki ne zmanjšujejo rdečega refleksa. Vsekakor

bolnika povprašamo, ali je ob različnih zenicah opazil tudi dvojni vid ali morada ptozo. Pri hkratnem pojavu dvojnega vida in ptoze moramo pomisliti na parezo tretjega možganskega živca, ki je nujno stanje (1). Pri anizokoriji brez dvojnega vida najprej izključimo Hornerjev sindrom, ker lahko gre za nujno stanje, pogosto pa je blag Hornerjev sindrom posledica stare poškodbe vratu, zato v anamnezi povprašamo tudi po teh. Lahko gre za prirojeno obliko, ki jo prepoznamo po svetlejši šarenici na prizadeti strani. Hornerjev sindrom spremlja tudi blaga ptoza zaradi pareze Müllerjeve mišice, a bolnik nikoli nima dvojnih slik. Anizokorijo pri Hornerjevemu sindromu najlažje opazimo v zatemnjenem prostoru, kjer opazimo počasnejše širjenje prizadete zenice. Za farmakološko potrditev pa v nevroftalmološki ambulanti izvedemo kokainski ali apraklonidinski test (1). Pogost razlog anizokorije je tudi Adiejeva zenica oz. Adiejev sindrom, ki je navadno enostranski, lahko tudi obojestranski. Vzrok je okvara postganglionarnega parasimpatičnega nitja, ki navadno nastane po prebolelih virusnih vnetjih, pogosto pa vzroka ne odkrijemo (1). Prizadeta zenica je navadno širša od zdrave in se z leti lahko zoži. Prizadeta zenica se po premiku iz svetlega okolja v zatemnjen prostor širi počasneje in zaradi toničnosti ostane ožja od zdrave. Obratno pa pri premiku iz temnega v svetlejši prostor ostane širša. Zato bolniki povedo, da je zenica enkrat širša, drugič pa ožja. Ptoze ob tem ni, pri konvergenci pa se zenici simetrično zožita, ker je delež nitja, namenjenega konvergenci, večji kot pri reakciji na svetlobo (1). Prisotnost Adiejevega sindroma, ki je sicer nenevarno stanje, dodatno potrdimo s testiranjem miotatičnih refleksov, ki so pogosto zelo zmanjšani ali celo odsotni (1). Pri izraziti anizokoriji pri sicer normalnem nevrološkem statusu, pri katerem je širša zenica močno razširjena in toga, gre skoraj zagotovo za naključen vnos midriatične snovi v oko, ne nujno midriatičnih kapljic, ampak lahko naravnih snovi v določenih rastlinah ali z obliži proti potovalni slabosti.

SPECIALIZIRANE PREISKAVE

Eno pomembnih pomagal v vsaki ambulanti je optična koherentna tomografija (*angl.* optical coherence tomography, OCT). Z OCT lahko odkrijemo številne procese tudi v začetnih fazah bolezni, tako v makuli kot tudi v zvezi z optičnimi nevropatijami. Vsekakor je ključna informacija debelina živčnega sloja (*angl.* retinal nerve fibre layer, RNFL). Z nekaterimi OCT napravami lahko ocenimo tudi debelino sloja gagljskih celic, ki pokažejo stanjšanje, še preden

se odrazi na debelini RNFL, kar je pomembno za zgodnje diagnosticiranje in nadaljnje spremljanje.

Kompleksnejše preiskave sodijo na terciarno raven. Pomembna je scanning laserska kamera, s katero lahko posnamemo sliko avtofluorescence (npr. Heidelberg Engineering Spectralis). S tem slikanjem izvabljam avtofluorescenco lipofuscina v pigmentnem epitelu, kar je koristno za zgodnje diagnosticiranje in razlikovanje med makulopatijami in optičnimi nevropatijami (10). Poleg tega pa avtofluorescenca odlično prikaže druze v vidnem živcu. Druze so namreč pogost razlog naključno odkritih perifernih izpadov v vidnem polju, ki se jih bolniki zaradi stacionarnega, več let trajajočega izpada navadno sploh ne zavedajo. Bolj površinske druze so navadno lepo vidne na papili, če ležijo globlje, pa je potrebna ultrazvočna preiskava.

Pri subspecialistični obravnavi se pogosto selektivno poslužujemo tudi nevro-radioloških preiskav, ki so pomembne zlasti za oceno demielinizacijskih in kompresivnih lezij (1). Fluoresceinska angiografija in indocianinska angiografija sta pomembni za oceno ishemije žilnice in okluzivnih stanj pa tudi za presojo, ali gre za pravi edem ali psevdoedem papile. Pri LHON je značilno, da žilje na papili ne pušča, pri čemer se ta bolezen razlikuje od papilitisa. Papilitis lahko spremlja tudi posteriorni uveitis, medtem ko je intermediarni uveitis pogosto povezan z multiplo sklerozo. Prav tako papilitis in nevroretinitis lahko povzročajo okužbe, kot so HSV, VZV, EBV, mikoplazma, bartoneloza, boreliosa, sifilis in včasih glivično vnetje iz obnosnih votlin (1,6).

Pri avtoimunskih in infektivnih boleznih je pomembna lumbalna punkcija, ob sumu na idiopatsko znotrajlobanjsko hipertenzijo tudi z merjenjem tlaka iztekanja (1). Elektrofiziološke preiskave so pomembne zlasti pri otrocih, pri katerih npr. ob nistagmusu ne vemo, ali je vidna pot normalna ali ne. Pri makulopatijah zgodnjo disfunkcijo razkrije multifokalna elektoretinografija (mfERG), medtem, ko sta slikovna elektoretinografija (PERG) in vidni evocirani potenciali (VEP) pomembni preiskavi tudi za odkrivanje nejasnih optičnih nevropatij (11). Zelo redko pride do nejasne izgube vida zaradi toksičnih ali paraneoplastičnih procesov, pri čemer z elektrofiziološkimi preiskavami ugotavljamo, ali je izvor prizadetosti vida mrežnica ali vidni živec (11). Vse te preiskave omenjamo v posameznih poglavjih, v katerih podrobneje obravna-

vamo posamezne bolezni. Vsekakor pa te preiskave niso potrebne pri vseh bolnikih, zato se zanje odločimo šele po utemeljeni klinični presoji, ki jo opisujemo v tem prispevku. Ključna je klinična ocena, na podlagi katere moramo presoditi tudi nujnost posameznega primera. Zato smo neurooftalmologiji vedno dostopni tudi za telefonski posvet, ki v veliko primerih pomaga pri pravilni obravnavi bolnika.

ZAKLJUČEK

Pri obravnavi bolnika z neurooftalmološkimi simptomi v splošni oftalmološki ambulanti torej ne smejo manjkati izvid bulbomotorike, ocena morebitne ptoze, ocena barvnega vida, vidnega polja, velikosti zenic in prisotnosti oz. tudi (zabeležene!) odsotnosti RAPD. Presoditi moramo, ali je izguba vida povezana z izpadom v vidnem polju ali ne. Če izpada ni, moramo pri mlajših bolnikih najprej izključiti zlasti keratokonus, pri nekoliko starejših pa drobne lokalizirane motnjave v leči ter nato oceniti motnjave v steklovini in zlasti opredeliti prisotnost celic v steklovini, ki lahko nakazujejo vnetno dogajanje. Nadalje z OCT izključimo procese v makuli ali makularni edem, kot je centralna serozna retinopatija. Prav tako moramo pri odsotnosti izpadov ob normalnih zeničnih reakcijah in normalnem izvidu OCT pomisliti na ambliopijo, ki jo včasih bolniki opazijo šele ob pojavu prezbiopije. Ti bolniki ne sodijo v neurooftalmološko ambulanto, pri normalnem statusu pa lahko presodimo tudi, ali gre morda za funkcionalno izgubo vida.

Pri neurooftalmoloških bolnikih se najbolj bojimo stanj, ki lahko trajno ogrozijo vid ali bolnikovo splošno stanje. Pri starejših bolnikih vsekakor najprej pomislimo na gigantocelični arteritis, ki se lahko kaže brez tipičnih bolečinskih simptomov, zgolj z nekoliko povišano telesno temperaturo ali prehodno izgubo vida ali dvojnimi vidom. Pri mlajših gre najpogosteje za optični nevritis, ki je navadno povezan z demielinizacijo, ne smemo pa pozabiti na možnost nevroretinitisa, atipičnih oblik nevritisa in kompresivnih procesov. Pri anizokoriji presodimo, ali je prisoten tudi dvojni vid z razširjeno zenico in ptozo, kar lahko kaže na razvijajočo se parezo okulomotornega živca z morebitno razvijajočo se anevrizmo ali tumorjem. Vsekakor je eden najpogostejših razlogov izgube vida v srednjih letih anteriorna ishemična optična nevropatija, za katero učinkovitega zdravljenja še ne poznamo, pa vendar moramo izključiti tudi druge možnosti, zlasti pri bolnikih brez tipičnih dejavnikov tveganja. Nev-

rooftalmološka stanja so žal pogosto povezana s trajno izgubo vidne funkcije in lahko celo ogrozijo bolnikovo življenje, zato je hitro in natančno diagnostičiranje izjemnega pomena.

LITERATURA

1. *Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology, The Essentials. 5th Edition. Miller N, Newman NJ Eds. Williams and Wilkins, Baltimore 1999.*
2. *Hawlina M. Nenadna izguba vida. V: Grad, Anton (ur.), et al. Urgentna nevrologija. 2. in dopolnjena izd. Ljubljana: Združenje nevrologov Slovenije, SZD. 2009, str. 121–132.*
3. *Fakin A, Kerin V, Hawlina M. Prizadetost vida pri temporalnem arteritisu. Zdr Vestn 2012, 81, supl., str. I-140–I-150.*
4. *Urbančič M, Hawlina M. Primerjava hitrih testnih strategij po izpadih v centralnem vidnem polju z uporabo programa Octopus M2. Zdr Vestn 2002; 71, supl 2: II-131–II-136.*
5. *Lavrič A, Švigelj V, Prestor B, Hawlina M. Homonimna hemianopsija - prikaz primera. Zdr Vestn 2007; 76: 165–170.*
6. *Abel A, in sod. Critical review: Typical and atypical optic neuritis. Surv Ophthalmology 2019;64:770–9.*
7. *Šivec I, Kosec D. Diplopija: praktični pristop k diagnostiki. Zdr Vestn. 2015;11.*
8. *Pelak VS. Evaluation of Diplopia: An Anatomic and Systematic Approach. Hosp Physician. 2004(40):10.*
9. *Hawlina M. Ocena RAPD s pomočjo špranjske svetilke. V: Hawlina, Marko (ur.), Stirn-Kranjc, Branka (ur.). Program in zbornik povzetkov. [Ljubljana]: Združenje oftalmologov Slovenije. 2016, str. 177.*
10. *Hawlina M. Autofluorescence, microperimetry and multilayer ERG in differential diagnosis of retinal or optic nerve dysfunction. Ophthalmologia Croatica, 2012, 17: 47–49.*
11. *Šuštar M, Hawlina M, Breclj J. Klinično elektrofiziološko testiranje vida : pregled metod in indikacije za napotitev. Zdr Vestn 2020. 89: 378–397.*

BULBOMOTORIKA IN DVOJNI VID

Lea Kovač, Ana Fakin, Martina Jarc-Vidmar

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Gibanje oči (bulbomotoriko) omogoča šest zunajočesnih mišic, ki med seboj usklajeno delujejo tako, da omogočajo pravilno poravnanost optičnih osi in zaznavanje slike v fovei, ki jo možgani združijo v eno sliko. Če pride do motenj v lomilnosti optičnih medijev očesa ali nepravilne poravnanosti optičnih osi, se lahko pojavi zaznavanje podvojene slike – dvojni vid ali diplopija. Vzroki dvojnega vida so številni in zelo različni, zato je ključno dobro poznavanje anatomskih struktur, ki sodelujejo pri očesnih gibih. Sistematičen pristop k bolniku z diplopijo omogoča razlikovanje med monokularno in binokularno diplopijo ter anatomsko umestitev okvare. Vloga oftalmologa je pomembna predvsem pri diagnosticiranju in obravnavi očesnih vzrokov dvojnega vida, včasih pa je potrebna multidisciplinarna obravnava. V prispevku posebej poudarjamo tista stanja, ki ogrožajo življenje.

Ključne besede: zunajočesne mišice, monokularna diplopija, binokularna diplopija, možganski živci.

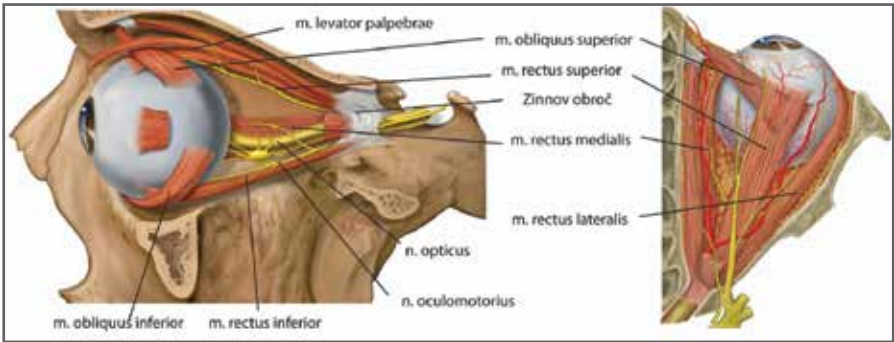
UVOD

ZUNAJOČESNE MIŠICE

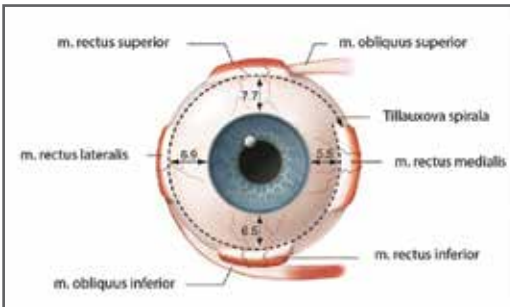
Premikanje zrkla omogoča šest zunajočesnih mišic: zgornja poševna mišica (*lat. m. obliquus superior*), ki izhaja z apeksa orbite, spodnja poševna mišica (*lat. m. obliquus inferior*), ki izhaja izza spodnjega roba orbite, lateralno od fosse lacrimalis, ter štiri mišice, ki izhajajo iz Zinnovega obroča (Slika 1) in se na zrklo pripenjajo v t. i. Tillauxovi spirali – navidezni liniji, ki povezuje njihova narastišča v naraščajoči razdalji od limbusa: medialna prema mišica (*lat. m. rectus medialis*) 5,5 mm za limbusom, spodnja prema mišica (*lat. rectus infe-*

rior) 6,5 mm za limbusom, lateralna prema mišica (*lat. m. rectus lateralis*) 6,7 mm za limbusom in zgornja prema mišica (*lat. m. rectus superior*) 7,7 mm za limbusom (Slika 2) (1).

Naštete mišice omogočajo rotacijo zrkla okoli treh Fickovih osi, ki sekajo t. i. Listingovo ravnino, navidezno koronarno ravnino, ki prehaja skozi center rotacije zrkla (Slika 3).

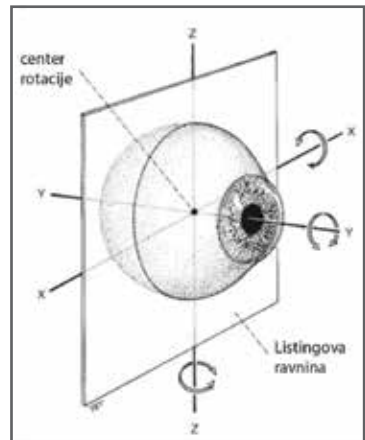


Slika 1: Anatomija zunajočesnih mišic.



Slika 2 (zgoraj): Tillauxova spirala.

Slika 3 (desno): Fickove osi rotacije očesa in Listingova ravnina.



V primarnem položaju pogleda, ko oči fiksirajo točko v daljavi naravnost pred sabo, tvori vidna os očesa z osjo orbite kot 23 stopinj. Največji učinek posamezne mišice na oko v tem položaju je njena primarna funkcija. Glede na položaj očesa v trenutku delovanja mišice imajo lahko tudi dodatno, sekundarno funkcijo (Tabela 1).

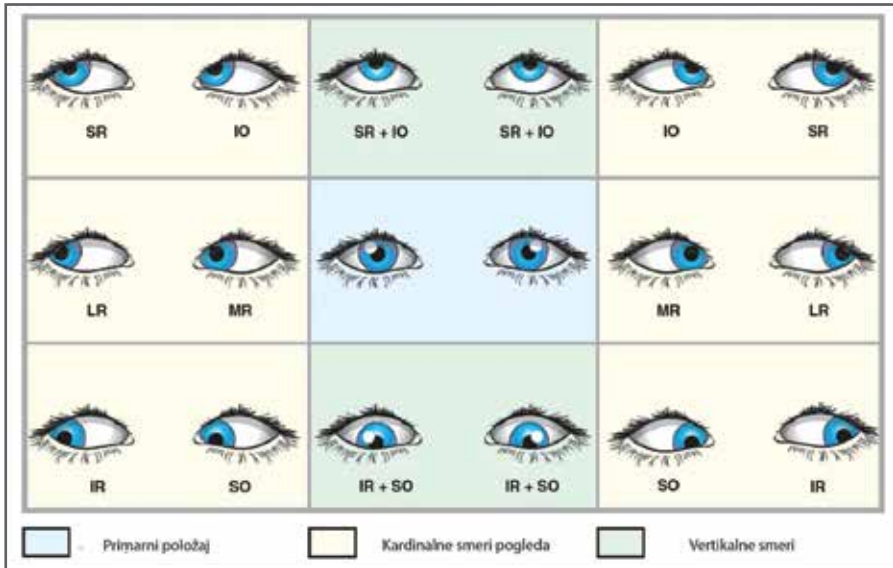
Tabela 1: Zunajočesne mišice.

	MIŠICA	PRIMARNA FUNKCIJA	SEKUNDARNA FUNKCIJA	INERVACIJA
HORIZONTALNE PREME MIŠICE	<i>m. rectus medialis</i>	addukcija	/	<i>n. oculomotorius</i> (spodnja veja)
	<i>m. rectus lateralis</i>	abdukcija	/	<i>n. abducens</i>
VERTIKALNE PREME MIŠICE	<i>m. rectus superior</i>	elevacija	addukcija, intorzija	<i>n. oculomotorius</i> (zgornja veja)
	<i>m. rectus inferior</i>	depresija	addukcija, ekstorzija	<i>n. oculomotorius</i> (spodnja veja)
POŠEVNE MIŠICE	<i>m. obliquus superior</i>	intorzija	depresija, abdukcija	<i>n. trochlearis</i>
	<i>m. obliquus inferior</i>	ekstorzija	elevacija, abdukcija	<i>n. oculomotorius</i> (spodnja veja)

Legenda: m. – musculus, n. – nervus.

Dukcije so gibi posameznega očesa okoli Fickovih osi: i) rotacija očesa okoli horizontalne osi X navzgor (elevacija) in navzdol (depresija), ii) rotacija okoli vertikalne osi Z nazalno (addukcija) in temporalno (abdukcija) ter iii) rotacija okoli sagitalne osi Y – rotacija zgornjega limbusa v nazalno smer (intorzija) in rotacija zgornjega limbusa temporalno (ekstorzija) (1). Testiramo jih pri enem pokritem očesu. **Verzije** so binokularni, simultani, konjugirani gibi oči (kot med očesoma ostaja konstanten), **vergence** pa so binokularni, simultani, nekonjugirani gibi oči (kot med očesoma se spreminja): konvergenca (simultana addukcija) in divergenca (simultana abdukcija).

Čeprav pri premiku očesa v določeno smer lahko sodeluje več mišic hkrati, v vsaki smeri prevladuje delovanje ene mišice. Glede na to razlikujemo šest kardinalnih smeri pogleda (Slika 4). Vključno s primarnim položajem, elevacijo in depresijo merimo odklon zrkul v devetih diagnostičnih smereh pogleda.



Slika 4: Diagnostični položaji očesa.

Legenda: IO – *m. obliquus inferior*; IR – *m. rectus inferior*; LR – *m. rectus lateralis*; MR – *m. rectus medialis*; SO – *m. obliquus superior*; SR – *m. rectus superior*. (Prirejeno po Kanski's *Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*, 2020.)

PRINCIPI BULBOMOTORIKE

Zunajočesne mišice delujejo v parih. Funkcijo vsake mišice (agonista), ki oko premika v eno smer, uravnoveša druga mišica (antagonist), ki oko premika v nasprotno smer (npr. desni *m. rectus lateralis* je antagonist desnega *m. rectus medialis*). Mišice istega očesa, ki oko premikajo v isto smer, so sinergisti (npr. desni *m. rectus superior* in desni *m. obliquus inferior*). Kontralateralne sinergistične mišice so pari mišic, odgovorni za konjugirane gibe oči v isto smer (npr. desni *m. rectus medialis* in levi *m. rectus lateralis*). Za razumevanje delovanja zunajočesnih mišic sta pomembna dva principa:

- **Sherringtonov zakon vzajemne inervacije.** Če ena zunajočesna mišica prejme več živčnih signalov, njen antagonist prejme recipročno manj živčnih signalov (npr. povečano živčno signalizacijo *m. rectus medialis* spremlja zmanjšana signalizacija *m. rectus lateralis*). Ko se ena mišica skrči, se njen antagonist avtomatično sprosti in obratno.
- **Heringov zakon enake inervacije.** Med konjugiranimi gibi kontralateralni sinergisti prejemajo simultano in enakomerno živčno signalizacijo, kar omogoči enakomerno krčenje mišic, ki obračajo oči v isto smer, in ohranjanje vzporednih optičnih osi.

Zaradi omenjenih principov pride pri paretični okvari do značilnih prilagoditvenih vzorcev delovanja mišic. V akutni fazi najprej nastopi zmanjšana aktivnost prizadete mišice. Ker istostranski antagonist prizadete mišice sedaj nima nasprotne sile, se oko v skladu s Sherringtonovim zakonom odkloni v smeri delujoče, neprizadete mišice, kar imenujemo primarna deviacija. Sčasoma se delovanje parov mišic vedno bolj uravnoveša in deviacija očesa se zmanjšuje (1).

DVOJNI VID

Dvojni vid ali diplopija je zaznavanje dveh (ali več) slik namesto ene. Lahko je posledica optičnih aberacij ali odklona vidnih osi. Razlikujemo monokularno diplopijo, ki vztraja tudi, če eno oko pokrijemo, ter binokularno diplopijo, ki se pojavi samo pri binokularnem gledanju. Včasih je diplopija, ki se pojavi brez patološkega fiziološkega vzroka, funkcionalna. Ti bolniki imajo pogosto tudi druge nespecifične somatske ali nevrološke simptome, zato je pri diagnosticiranju diplopije zelo pomembna dobra in usmerjena anamneza, ki nas lahko usmeri k vzroku in anatomski umestitvi diplopije (1,2).

PRISTOP K BOLNIKU Z DVOJNIM VIDOM

Najpomembnejši prvi korak pri diagnosticiranju dvojnega vida je razlikovanje med monokularno in binokularno diplopijo. V prvem primeru iščemo vzrok težav v očesu samem, medtem ko je pri binokularni diplopiji najbolj pomembno, da izključimo pridružene simptome okvare možganskega debla.

Pomembni so anamnestični podatki o začetku dvojnega vida (nenaden/postopen nastanek), trajanju, pogostosti pojavljanja ter kaj ga omili in kaj poslabša (npr. določena smer pogleda, mežikanje itd.). Vprašati moramo

tudi o morebitni pridruženi izgubi vida, poškodbah, škiljenju ali morebitnih operacijah škiljenja ali drugih operacijah oči v preteklosti ter o ambliopiji. Vsakega bolnika, ki ima poleg akutno nastalega dvojnega vida katerega koli od drugih pridruženih simptomov disfunkcije možganskega debla (vrtoглаvica, omotičnost, dizartrija, križani motorični ali senzorni simptomi, ataksija, motnje ravnotežja), moramo nujno napotiti v center za možganske kapi na nadaljnjo slikovno diagnosticiranje in obravnavo.

Vedno povprašamo tudi o morebitni utrudljivosti mišic in spreminjanju dvojnega vida čez dan, o variabilnosti simptomov in o simptomih povišanega znotrajlobanjskega tlaka (glavobol, slabost, bruhanje, zameglitev vida), pri bolnikih, starejših od 50 let, pa moramo vedno izključiti gigantocelični arteritis (2,3).

MONOKULARNA DIPLOPIJA

Najpogostejši vzrok monokularne diplopije so nepopravljena refraktivna napaka in druge motnje optičnih medijev (Tabela 2). Bolniki težave pogosto opisujejo kot »senco« ob robu predmetov ali podnapisov na televiziji, »obris« okrog predmeta, zabrisano sliko ali bleščanje. Če so težave v solznem filmu, pogosto opisujejo prehodni dvojni vid, ki se po mežikanju ali uporabi kapljic za oči izboljša (2).

Monokularna diplopija ni nikoli posledica deviacije vidnih osi, zato moramo vzrok iskati s podrobnim oftalmološkim pregledom. Pomembno je, da preverimo vsako oko posebej, saj so enake težave lahko prisotne na obeh očesih – v tem primeru gre za bilateralno monokularno diplopijo. Le zelo redko je bilateralna monokularna diplopija posledica okvare vidne skorje (t. i. kortikalna poliopija).

Tabela 2: Vzroki in anatomska umeščenost monokularne diplopije (4).

ANATOMSKO MESTO	VZROKI MONOKULARNE DIPLOPIJE
solzni film	slabo vlaženje očesa, ki spremeni lomnost svetlobe na površini roženice
refraktivne motnje	nezadostno korigirana ametropija, nepravilni astigmatizem
roženica	zamotnitve, brazgotine, distrofije in spremembe oblike pri keratokonusu ali po operaciji
leča	zamotnitve: katarakta in vakuole; oblika: lentikonus; pozicija: subluksacija šarenic in pupila iridodializa, polikorija, iridotomija, iridektomija
steklovina	tujki in zamotnitve
mrežnica	makularni edem, centralna serozna retinopatija, epiretinalna membrana (lahko povzroči vlek na mrežnico v fovei)
kortikalna poliopija	poškodbe, migrena, multipla skleroza, encefalopatija, epileptični napad

BINOKULARNA DIPLOPIJA

Binokularna diplopija je posledica odklona vidnih osi in jo lahko povzročijo spremembe v vseh anatomskih strukturah, od očesa do možganov, npr. sprememba položaja zrkla znotraj orbite, omejena gibljivost ali šibkost zunajočesnih mišic, bolezni živčno-mišičnega stika, pareza bulbomotornih živcev ter lezije v jedrih ali med jedri bulbomotornih živcev v možganskem deblu in z njimi povezane motnje supranuklearnih struktur (2,5).

Pomembno je dobro poznavanje bulbomotorike, kar ob natančnih anamnezi in kliničnem pregledu omogoči umestitev okvare. V pomoč so podatki, ali bolnik zaznava zamaknjeno sliko v vodoravni, navpični ali poševni smeri ter v kateri smeri pogleda sta sliki najbolj razdvojeni in najmanj razdvojeni. Pri oftalmološkem pregledu bolnika z binokularno diplopijo vedno preverimo vidno ostrino, barvni vid in zenične reakcije. Bulbomotoriko ocenimo s pregledom devetih diagnostičnih smeri pogleda tako, da bolnik sledi tarči ali prstu na razdalji približno 30 cm. Izvedemo tudi alternirajoči test pokrivan-

ja oči (*angl.* cover test) v vseh smereh pogleda, s katerim odkrijemo manj očitne odklone. Če je očesna gibljivost popolna in se kot odklona ne spreminja s smerjo pogleda, gre za t. i. komitantno škiljenje, ki je skoraj vedno posledica dekompenziranega prirojenega škiljenja. V tem primeru je potrebna le ustrezna ortoptična obravnava brez dodatnega diagnosticiranja (3). Če se kot odklona spreminja s smerjo pogleda (t. i. nekomitantno škiljenje) in odkrijemo omejeno gibljivost očesa, moramo ugotoviti, ali gre za restriktivno okvaro, ki ovira gibljivost očesa, ali je vzrok v okvarjenem delovanju zunajočesne mišice oziroma povezanih živčnih struktur, ki ga nadzorujejo. Med restriktivno in paretično diplopijo razlikujemo tako, da izvedemo dukcijski test. V lokalni anesteziji s pinceto nežno zgrabimo veznico in oko obrnemo v smer delovanja mišice – če očesa ne moremo pasivno premakniti, gre za restriktivno motnjo, če oko lahko pasivno premaknemo, a ni aktivnega giba, gre za parezo (6).

BOLEZNI ORBITE ALI RESTRIKTIVNE BOLEZNI ZUNAJOČESNIH MIŠIČ

Večina bolnikov z boleznijo orbite ima tudi pridružene vidne znake periorbitalnih anomalij ali spremembe opažajo sami (npr. retrakcija vek, periorbitalni edem, rdečina vek, veznice itd.). Orbitalne bolezni, kot so orbitalni celulitis, idiopatsko vnetje orbite in masne lezije, se lahko pričnejo z očesno bolečino in dvojnim vidom (4,5).

Ščitnična orbitopatija

Najpogostejši vzrok restriktivne diplopije je ščitnična orbitopatija. Ta sicer lahko povzroči infiltrativne spremembe vseh zunajočesnih mišic, a sta najpogosteje prizadeti mišici *m. rectus inferior* in *m. rectus medialis*, kar se kaže z omejeno elevacijo in abdukcijo zrkla. Z eksoftalmometrom izmerimo morebitno proptozo, ki jo nakazuje meritev, večja od 21 mm za katero koli oko, ali razlika v meritvi, večja od 2 mm. Ocenimo položaj vek in izmerimo njihovo funkcijo, morebitno retrakcijo ali zaostajanje veke ob pogledu navzdol ter smo pozorni na druge pridružene težave v sklopu ščitnične orbitopatije (hemoza veznice, rdečina očesa, ekspozicijska keratopatija, bolečina ob premikanju) (1,2,6).

Neoplazme

Razraščanje masnega procesa v orbiti ali vraščanje maligne novotvorbe v orbito iz sosednjih anatomskih struktur lahko prizadene neposredno same mišice ali bulbomotorne živce in ovira gibljivost očesa (4,7).

Restrikcija po poškodbi

Zlomi orbitalnih sten lahko povzročijo premik kostnih delcev ali intraorbitalne vsebine. Najpogosteje se pri topem udarcu v predel orbite s predmetom manjšega premera poškodujeta spodnja in medialna stena orbite. Pri tem lahko pride do t. i. »blow out« zloma orbitalnega dna s herniacijo intraorbitalne vsebine v maksilarni sinus in vkleščanjem orbitalnega maščevja ali spodnjih zunajočesnih mišic med kostne delce, kar se večinoma kaže z omejeno elevacijo očesa in dvojnimi vidom pri pogledu navzgor. V tem primeru sta nujni računalniška tomografija (CT) glave in čim prejšnja kirurška oskrba (8).

Restrikcija po operaciji

Pri operaciji intraorbitalnih struktur lahko pride do poškodbe očesnih mišic ali hematoma. Retrobulbarna injekcija lahko neposredno poškoduje ali izzove vnetje katere koli zunanje očesne mišice ter povzroči brazgotinjenje in zmanjšano funkcijo prizadete mišice (6).

Orbitalni miozitis

Idiopatsko vnetje ene ali več zunanjih očesnih mišic povzroči oftalmoplegijo različne stopnje, bolečine ob gibanju zrkla, pogosto pa tudi konjunktivalno hiperemijo, hemozo in redkeje proptozo. Orbitalni miozitis se lahko pojavi sam, redko pa ga lahko povzročajo sistemske bolezni, kot so sistemski eritematozni lupus, sarkoidoza ali Wegenerjeva granulomatoza (6,9).

ŠIBKOST ZUNAJOČESNIH MIŠIC

Mitohondrijske miopatije, nekatere prirojene miopatije in mišične distrofije (npr. okulofaringealna distrofija) povzročijo pešanje moči zunajočesnih mišic, ki jih lahko prizadenejo asimetrično ter tako povzročijo neravnovesje mišičnih moči in diplopijo. Odkriti moramo tudi morebitno pridruženo prizadetost drugih skeletnih ali obraznih mišic, na dedno bolezen pa nakazuje tudi prisotnost bolezni v družini (6,7).

BOLEZNI ŽIVČNO-MIŠIČNEGA STIKA (ŽMS)

Klasični simptom bolezni ŽMS je spreminjajoča mišična šibkost. Značilen je dvojni vid, ki ga na začetku dneva ni ali je le blag, čez dan, do večera, pa se stopnjuje ali se poslabša med branjem. Najpogostejša bolezen ŽMS je miastenija gravis, ki se v več kot polovici primerov najprej pokaže s ptozo in dvojnimi vidom brez prizadetosti zenice ali drugih znakov šibkosti (10). V ambulantni zato dvojni vid pogosto spregledamo, saj lahko posnema številne druge motnje bulbomotorike.

Utrudljivost zunanjih očesnih mišic testiramo z zadrževanjem ekscentričnega pogleda, ki lahko razkrije dvojni vid. Šibkost levatorja veke se kaže s ptozo – razdalja med robom zgornje veke in roženičnim svetlobnim odsevom je manjša od 4 mm. Za miastenijo je značilen t. i. Coganov znak (*angl.* Cogan's lid twitch) – če bolnik gleda navzdol za 10–20 sekund in nato hitro pogleda naravnost, se veka hitro dvigne in spusti nazaj. Uporabimo lahko tudi test z ledenimi obkladki – če se ptoza po 2–5 minutah hlajenja z ledenimi obkladki izboljša za 2 mm ali več, potrdimo sum na bolezen ŽMS. Zaradi hlajenja se namreč prehodno zmanjša delovanje encima acetilholinesteraze, zato se v ŽMS razgradi manj nevrottransmitterja acetilholina, kar poveča krčljivost mišice. Dolgotrajnejše hlajenje lahko zmanjša krčenje mišice in je zato test lahko lažno negativen (11). Diagnozo lahko postavimo s potrditvijo protiteles proti acetilholinskemu receptorju v krvi, izboljšanjem mišične aktivnosti po intravenskem vbizganju neostigmina (inhibitorju encima acetilholinesteraze) ali zmanjšanim odzivom mišičnih vlaken po ponavljajoči stimulaciji na elektromiografskih preiskavah (10).

PAREZE MOŽGANSKIH ŽIVCEV

Zunajočesne mišice oživčujejo trije možganski živci: *n. oculomotorius* (III.), *n. trochlearis* (IV.) in *n. abducens* (VI.). Njihova jedra se nahajajo v mezencefalonu (III. in IV. možganski živec) in v ponsu (VI. možganski živec). Živčni fascikulusi nato prečkajo možgansko deblo in izstopajo ventralno (III. in VI. možganski živec) oziroma dorzalno (IV. možganski živec), nato pa potekajo znotraj subarahnoidnega prostora v kavernozi sinus. Iz kavernoznega sinusa vsi bulbomotorni živci potujejo v orbito skozi *fissuro orbitalis superior* ter se pridružijo mišicam, ki jih oživčujejo (7). Pri izoliranih okvarah možganskih

živcev gre najpogosteje za mikrovaskularne ishemične vzroke, zato moramo diagnostični proces usmeriti v odkrivanje in zdravljenje dejavnikov tveganja srčno-žilnih bolezni in sladkorne bolezni ter izključiti gigantocelični arteritis, ki je nujno stanje (12).

Okvara živčnih vlaken kjer koli v poteku živca povzroči parezo mišic, ki jih ta živec oživčuje. Pri kompleksnih motnjah bulbomotorike, ki ne ustrezajo vzorcju okvare posameznega bulbomotornega živca, moramo pomisliti na okvaro več možganskih živcev hkrati in iskati bolezenski proces na mestu njihovih stičišč (npr. kavernozi sinus, *fissura orbitalis superior*, orbita). Ob pridruženih drugih nevroloških znakih moramo posumiti na dogajanje v možganskem deblu (2,5).

Pareza III. možganskega živca (*n. oculomotorius*)

Okulomotorni živec (*n. oculomotorius*) se po vstopu skozi *fissuro orbitalis superior* v orbito razdeli na zgornjo vejo, ki oživčuje *m. levator palpebrae* in *m. rectus superior*, ter spodnjo vejo, ki oživčuje *m. rectus medialis*, *m. rectus inferior* in *m. obliquus inferior*. V dorzomedialnem delu živčnega fascikulusa poteka tudi parasimpatično nitje, ki se nato pridruži spodnji veji živca in oživčuje sfinkter zenice (7). Ta umeščenost je pomembna za razlikovanje med kompresivnimi (t. i. kirurškimi) lezijami, ki pritiskajo na živec (neoplazme, žilne anevrizme) in hitro prizadenejo parasimpatično nitje, in bolezenskimi vzroki, ki so posledica slabe prekrvitve živca, pri čemer so prizadeta predvsem slabše ožiljena živčna vlakna v notranjosti živca (1).



Slika 5: Pareza levega okulomotornega živca, ki se kaže s ptozo in položajem zrkla navzdol in navzven.

Okvaro okulomotornega živca razdelimo na popolno okvaro (prizadene vse mišice, ki jih oživčuje), nepopolno okvaro (prizadene le posamezno vejo živca) ter na okvaro s popolno/delno prizadetostjo zenice (široka, neodzivna ali slabo odzivna zenica z anizokorijo, ki je najbolj očitna na svetlobi) ali brez nje (normalno odzivna zenica). Pri popolni parezi je prisotna ptoza, zavrte so elevacija, depresija in addukcija očesa, kar povzroči značilen položaj zrkla navzdol in navzven v primarnem pogledu (Slika 5). Nepopolna pareza lahko prizadene le posamezno vejo okulomotornega živca ali del skupne veje, zato je tudi vzorec prizadetosti zunanjih mišic različen (6,7).

Večina pridobljenih parez okulomotornega živca je posledica mikrovaskularne ishemije, pri čemer je zenica prizadeta le redko (13). Pri akutni, boleči parezi s prizadetostjo zenice je najpogostejši vzrok možganska anevrizma ali poškodba (7,13). Bolniki s parezo okulomotornega živca in široko, neodzivno zenico potrebujejo nujno računalniškotomografsko angiografijo (CTA). Ker zenica v več kot četrtini primerov kompresivnih lezij ni prizadeta (13), jih klinično ne moremo dovolj zanesljivo izključiti. Čeprav so anevrizme redke, je smrtnost, če jih spregledamo, visoka, zato novejšje smernice priporočajo slikovno diagnosticiranje pri vseh parezah okulomotornega živca ne glede na prizadetost zenice (5,13). S CTA lahko zaznamo že anevrizme, večje od 2–3 mm (14,15), kompresijo živca pa navadno povzročajo anevrizme, večje od 4 mm. Najpogosteje se nahajajo ob stiku med notranjo karotidno arterijo in posteriorno komunikantno arterijo (5).

Pri normalnem izvidu CTA je pri bolnikih, starejših od 50 let, s pridruženimi dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni najverjetnejši vzrok pareze mikrovaskularna ishemija. V tem primeru je potrebna obravnava osnovnih bolezni na primarni ravni, pareza pa se spontano izboljša v nekaj mesecih. Pri mlajših od 50 let, ki so brez dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni in imajo normalno CTA, moramo opraviti magnetnoresonančno slikanje (MRI) glave s kontrastnim sredstvom za oceno poteka celotnega okulomotornega živca (14).

Pareza IV. možganskega živca (*n. trochlearis*)

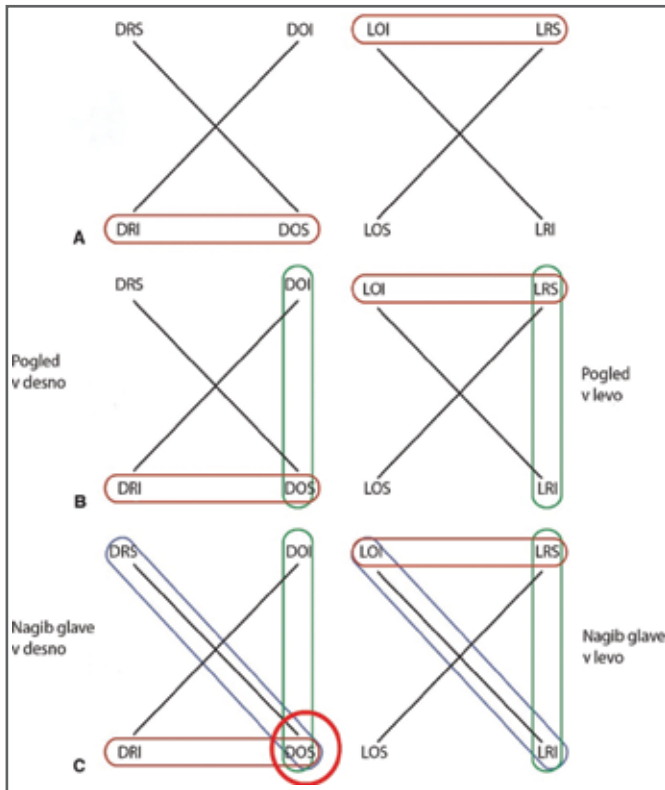
Trohlearni živec (*n. trochlearis*) oživčuje mišico *m. obliquus superior*, ki omogoča depresijo in intorzijo očesa. Pareza trohlearnega živca povzroči navpično razdvojenost slike oziroma poševno zvrnjeno sliko. Ta je najbolj izrazita pri gledanju na blizu ali v smeri navzdol in stran od prizadetega očesa. V primarnem položaju je prizadeto oko navadno v hipertropiji (Slika 6a), ob

blagi parezi pa je odklon očesa lahko neopazen, zato so pareze trohlearnega živca slabo prepoznane. Izolirano delovanje mišice *m. obliquus superior* najbolje preverimo v addukciji očesa, kjer se pareza pokaže z zavrto depresijo očesa v addukciji (Slika 6b). Pri vertikalni ali poševno-vertikalni diplopiji uporabimo tristopenjski Parks-Bielschowskyjev test (Slika 7), s katerim določimo paretično mišico. Pri parezi mišice *m. obliquus superior* je dvojna slika najbolj izrazita, ko je glava nagnjena v stran paretične mišice, in se izboljša pri nagibu glave v nasprotni smeri (npr. desnostranska pareza trohlearnega živca se kaže s poslabšanjem dvojne slike pri nagibu glave v desno), zato si bolniki pomagajo s kompenzatorno držo glave z nagibom v nasprotno stran od prizadetega očesa, kjer je slika najmanj razdvojena (2).

Pareza trohlearnega živca je pogosto idiopatska ali prirojena, čeprav ne povzroča simptomov, dokler ne pride do dekompenzacije. Zaradi daljšega poteka živca, ki iz možganskega debla izstopa dorzalno in nato zavije anteriorno, je obojestranska pareza pogosta pri poškodbah glave. Relativno pogoste so tudi mikrovaskularne ishemične okvare, medtem ko tumorji ali anevrizme trohlearni živec prizadenejo le redko (6,7).

Slika 6: Pareza levega trohlearnega živca.
A – hipertropija levega zrkla v primarnem položaju; B – ortoforija pri pogledu v levo; C – hipertropija levega očesa v addukciji pri pogledu v desno; D – ortoforija pri nagibu glave v desno; E – povečanje hipertropije levega zrkla pri nagibu glave v levo.





Slika 7: Parks-Bielschowskyjev test in grafična predstavitev aktivnosti ciklovertikalnih zunajočesnih mišic. Primer bolnika s hipertropijo desnega očesa zaradi pareze desne *m. obliquus superior*.

A – prvi korak: hipertropija desnega očesa je lahko posledica zmanjšane delovanja depresorjev desnega očesa: *m. rectus inferior* (DRI) ali desne *m. obliquus superior* (DOS) ali zmanjšane delovanja levatorjev levega očesa: leva *m. obliquus inferior* (LOI) ali leva *m. rectus superior* (LRS)(rjava barva).

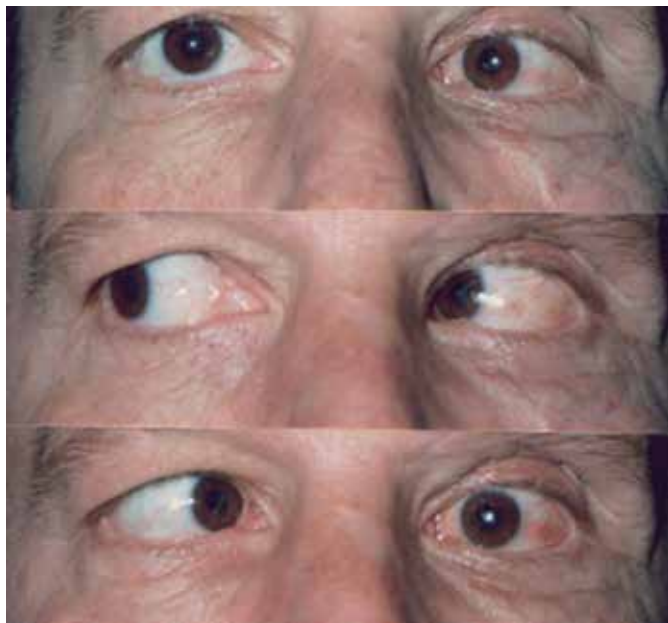
B – drugi korak: desnostranska hipertropija se poveča pri pogledu v levo, kar kaže na zmanjšano delovanje DOI in DOS ali LRS in LRI (zelena barva).

C – tretji korak: hipertropija se poslabša pri nagibu glave v desno. Pri tem je desno oko v intorziji, levo pa v ekstorziji, možni vzrok so šibkost DRS ali DOS ter LOI ali LRS (modra barva). Edina mišica, ki je na presečišču pri vseh pogledih oz. nagibih glave, je DOS, torej gre za šibkost te mišice (krog rdeče barve).

(Prirejeno po American Academy of Ophthalmology, 2021.)

Pareza VI. možganskega živca (*n. abducens*)

Šesti možganski živec oživčuje samo mišico *m. rectus lateralis*. Tipično se pareza živca kaže kot dvojna slika v vodoravni smeri in je bolj izrazita ob pogledu v smeri prizadetega živca ali pri gledanju na daljavo (takrat oči divergirajo). Test pokrivanja (*angl. cover test*) razkrije ezotropijo in zavrtjo abdukcijo na prizadeti strani. Bolnik obrača glavo v smer prizadete mišice, kjer še vidi enojno sliko (2).

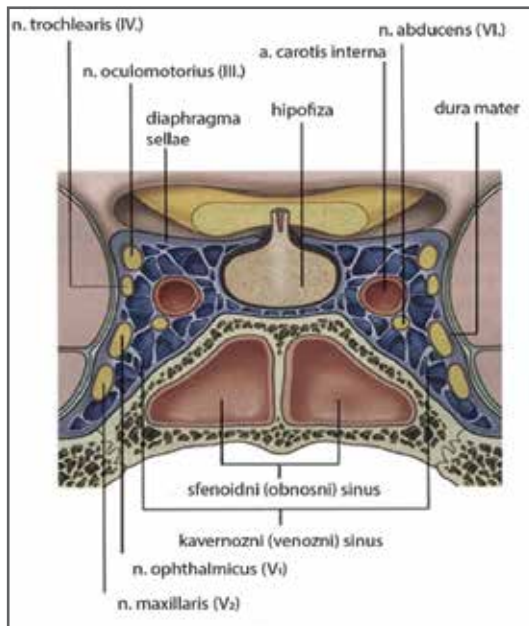


Slika 8: Pareza levega VI. možganskega živca. Zgoraj: ezotropija levega zrkla v primarnem položaju zaradi večje aktivnosti leve *m. rectus medialis*; sredina: normalna addukcija levega zrkla; spodaj: omejena abdukcija levega zrkla.

Najpogostejši vzrok akutne pareze VI. možganskega živca pri bolnikih, starejših od 50 let in z dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni, je mikrovaskularna ishemija. V tem primeru stanje spremljamo, slikovno diagnosticiranje pa opravimo, če po 2–3 mesecih ni izboljšanja. Pri mlajših od 50 let brez dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni moramo opraviti MRI glave, da izključimo demielinizacijsko ali kompresivno etiologijo (3).

BOLEZNI KAVERNOZNEGA SINUSA

V kavernoznem sinusu bulbotomotorni živci potekajo blizu drug drugega (Slika 9), zato moramo na bolezenske procese v njem ali v okolnih strukturah pomisliti predvsem pri parezi več možganskih živcev hkrati. Diferencialnodia- gnostičnih možnosti je veliko – lahko gre za dogajanje v samem kavernoznem sinusu (npr. Tolosa-Huntov sindrom, sarkoidoza, IgG4, granulomatoza s poliangiitizmom) ali se vanj širijo procesi iz okolnih struktur (žilne lezije notranje karotidne arterije, karotikokavernozne fistule, masne lezije zaradi hipofizne apopleksije, neoplastične in venetne lezije v sfenoidnem sinusu, infektivne lezije zaradi tromboze kavernoznega sinusa, neposredno širjenje okužbe z obraza, širjenje malignoma iz nazofarinksa ali sfenoidalnega sinusa, oddaljeni zasevki (2,4).



Slika 9: Kavernozni sinus.

MOŽGANSKO DEBLO

Lezije v možganskem deblu (možganska kap, krvavitev, tumor ali neoplazma, poškodba, žilna malformacija) lahko prizadenejo jedra ali fascikuluse bulbotornih živcev ali povezave med njimi. Ker je v možganskem deblu strnjenih veliko struktur, ki sodelujejo pri senzoričnih in motoričnih funkcijah ter koordinaciji in drži telesa, lezije v možganskem deblu le redko povzročijo izolirano diplopijo, zato moramo nanje posumiti ob pridruženih senzornih simptomih obraza ali telesa, telesni mišični šibkosti, izgubi sluha, disfagiji, dizartriji, vrtoglavici ali motnjah ravnotežja. Ti bolniki potrebujejo nujno slikovno diagnosticiranje in ustrezno obravnavo v centru za kapi (2,3).

INTERNUKLEARNE MOTNJE OČESNIH GIBOV

Internuklearna oftalmoplegija (INO)

Enostranska lezija medialnega longitudinalnega fascikulusa, ki povezuje jedro okulomotornega živca za mišico *m. rectus medialis* in kontralateralno jedro abducentnega živca (*n. abducens*), povzroči upočasnenost sakadnih gibov pri addukciji očesa na strani lezije in nistagmus kontralateralnega očesa v abdukciji. Addukcija na prizadeti strani je lahko popolna ali zavrta.

Obojestranska internuklearna oftalmoplegija (*angl. wall eyed bilateral ophthalmoplegia*, WEBINO)

Okvara obeh medialnih longitudinalnih fascikulusov povzroči obojestransko zavrto addukcijo in nistagmus v obeh vodoravnih smereh pogleda in divergenco pogleda v primarnem položaju (16).

Najpogostejši vzrok INO pri mlajših je demielinizacija, pri starejših od 50 let pa mikrovaskularna ishemija. Redkeje je INO posledica okužbe, tumorja, poškodbe ali napredujoče supranuklearne pareze (6).

SUPRANUKLEARNE MOTNJE OČESNIH GIBOV

Supranuklearne poti tvorijo povezave med jedri možganskih živcev in možgansko skorjo, malimi možgani in perifernimi vestibularnimi strukturami. Motnje v supranuklearnih povezavah lahko povzročijo motnje konjugiranih ali nekonjugiranih gibov. Če sta obe očesi enakomerno prizadeti, bolnik ne bo

imel dvojnega vida. Okavare so lahko prirojene ali pridobljene (kap, krvavitev, poškodba, tumor, multipla skleroza, hidrocefalus, sifilis, Wernickejeva encefalopatija, nevrodegenerativne bolezni). Motnje supranuklearnih poti se lahko kažejo z diplopijo. Konjugirane horizontalne pareze so najpogosteje posledica okvare v ponsu ali frontalni možganski skorji, vertikalne pareze pa v mezencefalonu. Nekonjugirane pareze imajo različne umestitve (2,6,7).

SKEW deviacija

Primer vertikalne nekonjugirane pareze je t. i. »skew« deviacija pogleda, ki je lahko posledica lezije v možganskem deblu, malih možganih ali perifernem vestibularnem sistemu. Prisotna je deviacija pogleda navzgor ali deviacija le enega očesa navzgor. Najpogostejši vzrok je kap v področju možganskega debla ali malih možganov.

Če je okvarjena supranuklearna pot, jedra možganskih živcev niso prizadeta, kar lahko testiramo z okulocefalnim manevrom. Refleksni gibi oči, ki jih sprožijo premiki glave, so v tem primeru intaktni. Bolnik fiksira približno 40 cm oddaljeno točko, medtem pa zdravnik počasi obrača bolnikovo glavo gor in dol ter levo in desno, kar zaobide supranuklearne živčne poti in okvare na teh mestih (7).

NUJNA STANJA PRI BOLNIKI Z DVOJNIM VIDOM

V urgentni ambulanti je najbolj pomembno, da prepoznamo tista nevarna stanja, ki se lahko kažejo z dvojnimi vidom in ogrožajo vid ali celo življenje.

Poškodba glave

Poškodbe glave lahko povzročijo različne okvare znotrajlobanjskih struktur, vkleščenje mišic, znotrajlobanjske krvavitve in zlome, zato je pojav dvojnega vida takoj po poškodbi nujno stanje, ki zahteva takojšnje slikovno diagnosticiranje in ustrezno nevrološko ali nevrokirurško obravnavo (6).

Pareza III. možganskega živca s prizadetostjo zenice

Pareza III. možganskega živca s prizadetostjo zenice je najpogosteje posledica kompresivne lezije, posumiti pa moramo tudi na znotrajlobanjsko anevrizmo (najpogosteje zadajšnje komunikantne arterije). Razpok anevrizme morda pomeni masivno subarahnoidalno krvavitev, ki je lahko smrtna, zato je nujna takojšnja nevrooftalmološka oziroma nevrokirurška obravnava (14).

Pridruženi nevrološki simptomi

Pri binokularni diplopiji s pridruženimi nevrološkimi težavami, kot so nistagmus, istostranska prizadetost možganskih živcev ali kontralateralne motnje sensorike, mišična šibkost, vrtoglavica in motnje ravnotežja ali požiranja moramo pomisliti na akutno kap možganskega debla, ki je nujno stanje. Ti znaki se lahko pojavijo tudi pri drugih stanjih, ki prizadenejo možgansko debla, kot so ekspanzivni znotrajlobanjski procesi, demielinizacijski proces (multipla skleroza), nevropatija (Guillain-Barréjev sindrom) ali vnetno dogajanje (meningitis), zato zahtevajo nujno nevrološko obravnavo in slikovno diagnosticiranje (2–5).

Proptoza ali dislokacija zrkla

Proptoza ali izbočenje zrkla je posledica ekspanzivnih procesov za zrkлом pri intraorbitalnih neoplazmah ali pri ščitnični orbitopatiji. Ob tem lahko pride tudi do utesnitve vidnega živca in poslabšanja vidne ostrine oziroma izpadov v vidnem polju, zato moramo vedno pregledati očesno ozadje, oceniti vidni živec in v primeru ugotovljene utesnitve čim prej ukrepati glede na vzrok (4).

Prizadetost več možganskih živcev hkrati

Če ugotavljamo izolirane znake prizadetosti zgolj posameznega možganskega živca, vzrok iščemo vzdolž njegovega poteka. Pri znakih prizadetosti več možganskih živcev hkrati pa moramo iskati bolezenski proces na mestu stičišč, kjer se potek živcev anatomsko zbliža. Poleg opisanih pridruženih nevroloških motenj v možganskem deblu sta taki stičišči tudi kavernozi sinus in orbita. Kavernozi sinus je venski pletež, v katerega se zlivajo oftalmične vene. Skozenj poleg bulbomotornih živcev potekajo tudi prvi dve veji V. možganskega (trovejnega) živca, simpatično nitje in notranja karotidna arterija. Življenje ogrožujoče stanje je septična tromboza kavernoznega sinusa, ki jo navadno povzroči širjenje okužbe iz okolnih struktur (sinuzitis, absces, vnetje srednjega ušesa ali periorbitalni celulitis). Značilni znaki so povišana telesna temperatura, oslabeledost, otekle veke, hemoza in proptoza zaradi oviranega odtekanja venske krvi in v 50–80 % oftalmoplegija. Prizadetost je pogosto obojestranska, ker sta oba sinusa neposredno povezana, in se pri septični trombozi pojavi v 24–48 urah od pojava simptomov. Pri diagnosticiranju sta nujni računalniška tomografija (CT) ter CT venografija glave in orbit, ki lahko pokaže polnitveni defekt kavernoznega sinusa. Pri sumu na

sepo moramo odvzeti tudi krvne kulture in opraviti preiskave likvorja ter takoj uvesti empirično zdravljenje s širokospektralnim antibiotikom. Pri sladkornih bolnikih in imunsko oslabeledih posameznikih moramo pomisliti tudi na glivično okužbo.

Nujno stanje je tudi apopleksija hipofize, tj. krvavitev v hipofizni adenom, ki lahko povzroči lateralno širjenje hipofize in pritiskanje v kavernozi sinus. Poleg prizadetosti več možganskih živcev je prisoten tudi glavobol (3).

Če je ob več prizadetih živcih prizadet tudi vid, je prizadetost v apeksu orbite ali orbiti, saj pri okvarah kavernoznega sinusa vidni živec ni prizadet.

Gigantocelični arteritis (GCA)

GCA je vaskulitis velikih in srednje velikih arterij. Značilni sistemski simptomi so novonastali glavobol, klavdikacije v čeljusti, občutljivo lasišče, nenamerno hujšanje, nočno potenje ali bolečine v sklepih, povezan pa je z večjo pojavnostjo aneurizem, disekcijo aorte ter z možgansko kapjo in srčnim infarktom. Na očesno prizadetost v sklopu GCA opozarjajo prehodne izgube vida (*amaurosis fugax*). Ker arteritične ishemične optične nevropatije ali zapora centralne mrežnične arterije lahko povzročijo trajno izgubo vida, je GCA oftalmološko nujno stanje. Dvojni vid je posledica ishemične okvare katerega koli očesnega motoričnega sistema in se pojavi v 10 % primerov (17). Pri starejših od 50 let moramo pri binokularni diplopiji zato z natančno anamnezo in laboratorijskimi preiskavami vedno izključiti GCA. Značilni znaki so povišana hitrost sedimentacije > 50 mm/h, koncentracija C-reaktivnega proteina > 50 mmol/l in trombocitoza. Pri kliničnem sumu na GCA in očesni prizadetosti je potreben takojšen pričetek zdravljenja z visokimi intravenskimi odmerki sistemskih kortikosteroidov (0,25–1 g) že pred potrditvijo diagnoze z UZ ali biopsijo temporalne arterije, da preprečimo prizadetost tudi drugega očesa (18).

Miastenija gravis

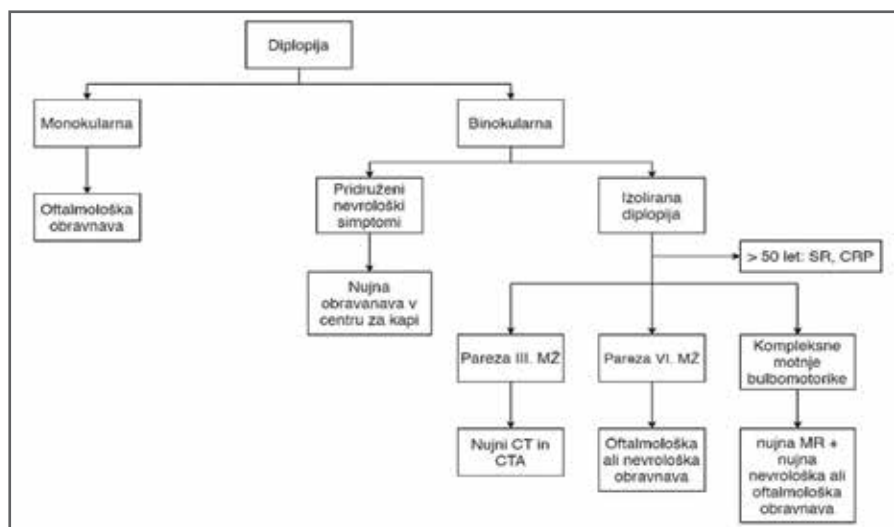
Pri spreminjajočem se dvojnem vidu in variabilni ptozi brez bolečin ali pri prizadetosti zenice moramo pomisliti na miastenijo gravis. Diagnostičnih testov načeloma ne izvajamo v urgentni ambulanti, razen ob kliničnem sumu na hitro napredujočo miastenijo, ki lahko vodi v zastoj dihanja. Sicer pa je potrebna nadaljnja nevrološka obravnava, saj je neprepoznana in nezdravljena generalizirana miastenija gravis smrtna bolezen (3,4).

ZDRAVLJENJE

Monokularno diplopijo zdravimo glede na vzrok (zdravljenje očesne površine, blefaritisa, izboljšanje solznega filma, ustrezna poprava ametropije, operacija katarakte, operacija epiretinalne membrane itd.).

Pri binokularni diplopiji moramo obravnavati in zdraviti morebitna pridružena sistemska stanja ali lokaliziran strukturni vzrok. Simptomatski bolniki si v akutni fazi lahko pomagajo s pokrivanjem oziroma zameglitvijo očesa. Če dvojna slika vztraja tudi po več mesecih, ko se stanje stabilizira, lahko pri manjših deviacijah (do 10–12 prizmatskih dioptrij) predpišemo očala s prizmami, ki omogočijo enojno sliko v primarnem pogledu. Večjih deviacij s prizmami zaradi deformacije slike ni mogoče učinkovito popravljati. V tem primeru pride v poštev okluzija enega očesa. Pri stabilnih deviacijah strabolog oceni možnost kirurške poprave škiljenja (5).

V terapevtske namene uporabljamo tudi toksin botulin, ki ga v nekaterih primerih lahko vbrizgamo v antagonist paretične mišice. Učinek odmerka pri



Slika 10: Hitri algoritem za obravnavo bolnika z dvojnim vidom v urgentni ambulanti.
Legenda: MŽ – možganski živec; SR – hitrost sedimentacije; CRP – C-reaktivni protein; CT – računalniška tomografija; CTA – CT-angiografija; MR – magnetna resonanca.

posameznem bolniku težko ocenimo. Ker učinki zdravljenja sčasoma izzvenijo, moramo postopek ponavljati (19).

Pri nekaterih bolnikih lahko dosežemo t. i. monovision, in sicer tako, da s kontaktno lečo v enem očesu bolnik z enim očesom ostro vidi na bližino, z drugim pa na daleč (20).

ZAKLJUČEK

Dvojni vid je simptom, za katerim se lahko skriva kompleksen bolezenski proces, a lahko z dobrim poznavanjem delovanja očesa in očesnih gibov ter s sistematičnim pristopom k umestitvi bolezenskega procesa obravnavo pravilno usmerimo in hitro razlikujemo med nevarnimi, včasih življenje ogrožajočimi stanji, kot so možganske kapi, anevrizme ali hitro napredujoče okužbe, ter nenevarnimi in lahko obvladljivimi težavami, kot je suho oko.

LITERATURA

1. Salomon JF. Strabismus. In: *Kanski's Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*. 9th ed. Elsevier Limited; p. 698–704.
2. Pelak VS. Evaluation of Diplopia: An Anatomic and Systematic Approach. *Hosp Physician*. 2004(40):10.
3. Margolin E, Lam CTY. Approach to a Patient with Diplopia in the Emergency Department. *J Emerg Med*. 2018 Jun;54(6):799–806.
4. Šivec I, Kosec D. Diplopija: praktični pristop k diagnostiki. *Zdr Vestn*. 2015;11.
5. Najem K, Margolin E. Diplopia. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [cited 2021 Oct 10]. Dostopno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441905/>.
6. American Academy of Ophthalmology. The Patient With Abnormal Ocular Motility or Diplopia. In: *Neuro-Ophthalmology, Section 5*. American Academy of Ophthalmology; p. 137–52. (Basic and Clinical Science Course; vols 2018–2019).
7. Salomon JF. Neuro-ophthalmology. In: *Kanski's Clinical Ophthalmology: A Systematic Approach*. 9th ed. Elsevier Limited; p. 795–814.
8. Gart MS, Gosain AK. Evidence-based medicine: Orbital floor fractures. *Plast Reconstr Surg*. 2014 Dec;134(6):1345–55.
9. Mastaglia FL, Garlepp MJ, Phillips BA, Zilko PJ. Inflammatory myopathies: clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Muscle Nerve*. 2003 Apr;27(4):407–25.
10. Pelak VS, Galetta SL. Ocular Myasthenia Gravis. *Curr Treat Options Neurol*. 2001 Jul;3(4):367–76.

11. *Myasthenia Gravis* - EyeWiki [Internet]. [cited 2021 Oct 10]. Dostopno na: https://eyewiki.aao.org/Myasthenia_Gravis.
12. Carroll SC, Gaskin BJ, Danesh-Meyer HV. Giant cell arteritis. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006 Mar;34(2):159–73; quiz 194.
13. Fang C, Leavitt JA, Hodge DO, Holmes JM, Mohny BG, Chen JJ. Incidence and Etiologies of Acquired Third Nerve Palsy Using a Population-Based Method. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Jan 1;135(1):23–8.
14. Margolin E, Freund P. Third Nerve Palsies: Review. *Int Ophthalmol Clin*. 2019;59(3):99–112.
15. Elmalem VI, Hudgins PA, Bruce BB, Newman NJ, Bioussé V. Underdiagnosis of posterior communicating artery aneurysm in non-invasive brain vascular studies. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc*. 2011 Jun;31(2):103–9.
16. Vázquez-Justes D, Martín-Cucó A, Gallego-Sánchez Y, Vicente-Pascual M. WEBINO syndrome (wall-eyed bilateral internuclear ophthalmoplegia) secondary to ischemic stroke, about a case. *Arch Soc Espanola Oftalmol*. 2020 Apr;95(4):205–8.
17. Hayreh, Singh. *Ocular manifestations of giant cell arteritis*. 1998.
18. Hellmich B, Agueda A, Monti S, Buttgereit F, de Boysson H, Brouwer E, et al. 2018 Update of the EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2020 Jan;79(1):19–30.
19. Escuder AG, Hunter DG. The Role of Botulinum Toxin in the Treatment of Strabismus. *Semin Ophthalmol*. 2019;34(4):198–204.
20. Bujak MC, Leung AK, Kisilevsky M, Margolin E. Monovision correction for small-angle diplopia. *Am J Ophthalmol*. 2012 Sep;154(3):586–592.e2.

ANIZOKORIJA

Ana Fakin

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

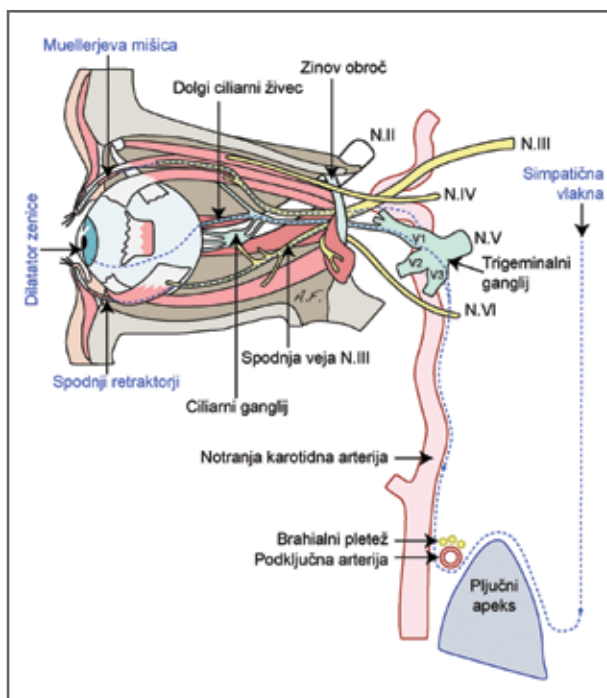
Anizokorija je stanje, pri katerem sta zenici desnega in levega očesa različno veliki. Anizokorija je najpogosteje fiziološka, v redkih primerih pa je povezana z življenjsko nevarnimi stanji. Med vzroke anizokorije uvrščamo različne patologije simpatičnega in parasimpatičnega živčevja, kot so Hornerjev sindrom, pareza okulomotornega živca in Adiejeva zenica. Parezo okulomotornega živca lahko prepoznamo ob pridruženih ptozi in prizadeti bulbomotoriki na strani širše zenice. Pri hkratnem hudem glavobolu moramo pomisliti na možnost možganske anevrizme. Za Hornerjev sindrom je značilna blaga ptoza na strani ožje zenice in ga lahko potrdimo s kokainskim testom, pri hkratnih bolečinah v vratu pa moramo pomisliti na disekcijo karotidne arterije. Na Adiejevo zenico posumimo pri neodzivni zenici brez drugih nevroloških znakov in jo lahko potrdimo s pilokarpinskim testom. Drugi vzroki anizokorije so različne patologije šarenice, ki jih lahko ugotovimo z anamnezo in pregledom s špranjsko svetilko. Pomisliti moramo tudi na farmakološko anizokorijo, pri kateri se zenica ne odziva na midriatik oz. miotik.

Ključne besede: anizokorija, Hornerjev sindrom, Adiejeva zenica, pareza okulomotornega živca, pilokarpin, kokain.

UVOD

Za razumevanje različnih vzrokov anizokorije moramo poznati anatomijo. Širino zenice (tj. odprtine v sredini šarenice) nadzorujeta dve gladki mišici, ki sta oživčeni z avtonomnim živčevjem. Za širjenje zenice je odgovorna mišica dilatator zenice (*lat. m. dilatator pupillae*), ki je oživčena s simpatičnim živčevjem, za ožanje zenice pa mišica sfinkter zenice (*lat. m. sphincter pupillae*), ki je oživčena s parasimpatičnim živčevjem [1].

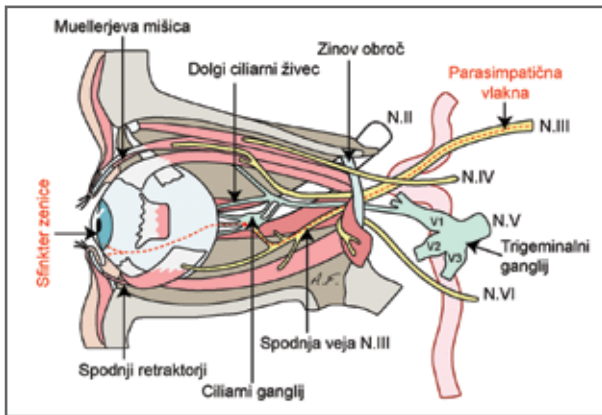
Pot simpatičnega živčevja, ki oživčuje oko, prikazujemo na Sliki 1. Prične se v posteriolateralnem hipotalamusu (prvi nevron) in poteka sprva navzdol v ciliospinalni center na ravni C8–T2, kjer je sinapsa z drugim nevronom. Slednji nato poteka mimo apeksa pljuč in brahialnega pleteža ter nato navzgor po vratu, kjer ima sinapso s tretjim nevronom v cervikalnem gangliju v višini razcepišča karotidne arterije. Tretji nevron poteka navzgor, vzdolž notranje karotidne arterije proti kavernoznemu sinusu in nato preko zgornje fisure v orbito, kjer oživčuje dilatator zenice, Müllerjevo mišico zgornje veke in re-



Slika 1: Pot simpatičnega živčevja, ki oživčuje oko. Simpatično živčevje poteka iz hipotalamusa sprva navzdol po hrbtenjači, iz katere izstopa na ravni C8–T2. Pot nadaljuje mimo apeksa pljuč, podključnične arterije in brahialnega pleteža, nato pa navzgor vzdolž notranje karotidne arterije do kavernoznega sinus, kjer se približa VI. možganskemu živcu. V orbito pride preko zgornje fisure. Vlakna, ki oživčujejo zenico, najverjetneje potekajo skupaj s prvo vejo vlaken V. možganskega živca, vlakna, ki oživčujejo retraktorje zgornje in spodnje veke, pa z zgornjo in spodnjo vejo III. možganskega živca. (Avtor slike: Ana Fakin.)

traktorje spodnje veke. vlakna tretjega nevrona, ki oživčujejo žilje ter žleze znojnice obraza in vratu, potekajo ločeno vzdolž zunanje karotidne arterije, zato samo patologija prvega ali drugega nevrona povzroči anhidrozo [2]. V kavernožnem sinusu simpatična vlakna nekaj časa potekajo v bližini VI. možganskega živca [3]. Potek simpatičnih vlaken distalno od kavernožnega sinusa in v orbiti ni popolnoma jasen [4]. Vlakna, ki oživčujejo zenico, v orbiti najverjetneje potekajo skupaj s senzoričnimi vlakni V. možganskega živca, vlakna, ki oživčujejo retraktorje zgornje in spodnje veke, pa z vlakni III. možganskega živca [5].

Pot parasimpatičnega živčevja, ki oživčuje oko, prikazujemo na Sliki 2. Prične se v Edinger-Westphalovem jedru, ki se nahaja v mezencefalonu. Iz možganskega debla izstopa skupaj s III. možganskim živcem, s katerim pride v orbito preko zgornje orbitalne fisure. V orbiti ima sinapso v intrakanalnem ciliarnem gangliju, postganglijska vlakna (kratki ciliarni živec) pa potekajo do sfinktra pupile, ki zožuje zenico, in ciliarne mišice, ki skrbi za akomodacijo [1].



Slika 2: Pot parasimpatičnega živčevja, ki oživčuje oko. Parasimpatično živčevje izstopa iz možganskega debla, pridruženo III. možganskemu živcu, s katerim pride v orbito preko zgornje orbitalne fisure (znotraj Zinnovega obroča), nato pa skupaj s spodnjo vejo III. možganskega živca teče do ciliarnega ganglija. Postganglijska vlakna potekajo skupaj s kratkimi ciliarnimi živci do sfinktra pupile in ciliarne mišice, kjer povzročijo krčenje sfinktra zenice in ciliarne mišice. (Avtor slike: Ana Fakin.)

Na mišičnih celicah dilatatorja zenice se nahajajo adrenergični receptorji alfa 1, na katere se veže noradrenalin (NA), ki se sprošča iz končičev simpatičnega živčevja. Na mišičnih celicah sfinktra zenice pa se nahajajo muskarinski receptorji M3, na katere se veže acetilholin, ki se sprošča iz končičev parasimpatičnega živčevja [1].

VZROKI ANIZOKORIJE

Vzroki anizokorije so raznoliki in jih povzemamo v Tabeli 1. Najpogosteje gre za fiziološko anizokorijo, med patološkimi pa je najpomembnejše prepoznavanje pareze okulomotornega živca in Hornerjevega sindroma, ki sta lahko življenje ogrožajoči stanji – prvo v povezavi z možgansko anevrizmo, drugo z disekcijo karotidne arterije. Pri obeh so navadno prisotni tudi drugi znaki, ki pomagajo pri postavitvi diagnoze. V nadaljevanju podrobno opisujemo različne vzroke anizokorije.

Fiziološka anizokorija

Približno 20 % ljudi ima fiziološko anizokorijo, tj. različno veliki zenici brez pridružene patologije [6]. Značilnost fiziološke anizokorije je majhna razlika med zenicama (navadno do 1 mm), ki ostane enaka na svetlobi in v temi. Zenici se dobro odzivata na svetlobo in akomodacijo ter se po zožanju hitro ponovno razširita [1].

Anizokorija, povezana s patologijo simpatičnega sistema – Hornerjev sindrom

Hornerjev sindrom je skupek kliničnih znakov, ki se pojavijo ob disfunkciji simpatične inervacije očesa. Ker se pri prizadetosti simpatičnega sistema zenica v temi manj razširi kot zdrava, se anizokorija v temi poveča.

Etiologija. V nadaljevanju povzemamo potek 1., 2., in 3. nevrona, v oklepajih pa navajamo možne vzroke patologije v omenjenih predelih: 1. nevron poteka od hipotalamusa navzdol po možganskem deblu (multipla skleroza, možganski tumor, ishemična možganska kap) do hrtenjače na ravni C8–T2 (siringomielija, poškodba hrtenice). Od tod izhaja 2. nevron, ki poteka navzgor preko brahialnega pleteža (poškodbe v predelu ramenskega obroča) mimo pljučnega apeksa (Pancoastov karcinom pljuč, poškodba v predelu prsnega

Tabela 1: Vzroki anizokorije.

VZROK	VELIKOST PATOLOŠKE ZENICE / KDAJ JE ANIZOKORIJA VEČJA	PRIDRUŽENI ZNAKI	TEST
fiziološka anizokorija	enaka razlika na svetlobi in v mraku (do 1 mm)	/	ev. kokainski test za izključitev najpomembnejše patologije
nevrološki vzroki			
Hornejev sindrom	ožja, večja razlika v temi	blaga ptoza zgornje veke, elevacija spodnje veke (izgled enoftalmusa), anhidroza	kokainski test – zdrava zenica se razširi bolj kot prizadeta
Adiejeva zenica	navadno širša, pri kronični Adiejevi zenici lahko tudi ožja (tonična)	sektorsko krčenje šarenice, hiporefleksija	pilokarpinski test – prizadeta zenica se zoži bolj kot neprizadeta
pareza okulomotornega živca	širša, večja razlika na svetlobi	motnje bulbomotorike, dvojni vid, blaga do popolna ptoza zgornje veke	/
farmakološki vzroki			
midriaza	širša, večja razlika na svetlobi	anamneza uporabe midriatikov ali obližev proti slabosti	pilokarpin – zenica se ne zoža
mioza	ožja, večja razlika v temi	anamneza uporabe miotičnih sredstev	tropikamid – zenica se ne razširi
lokalni vzroki (patologija irisa)			
poškodba, pooperativno	navadno širša, večja razlika na svetlobi	razokrožena zenica, neenakomerno širjenje	natančen pregled s špransko svetilko, anamneza
akutni glavkomi napad	navadno širša, večja razlika na svetlobi	zvišan očesni tlak, plitvo zakotje	meritev tonusa, pregled s špransko svetilko, vključno z gonioskopijo, anamneza
uveitis	navadno širša, večja razlika na svetlobi	posteriorne sinehije, atrofija šarenice	natančen pregled s špransko svetilko, anamneza

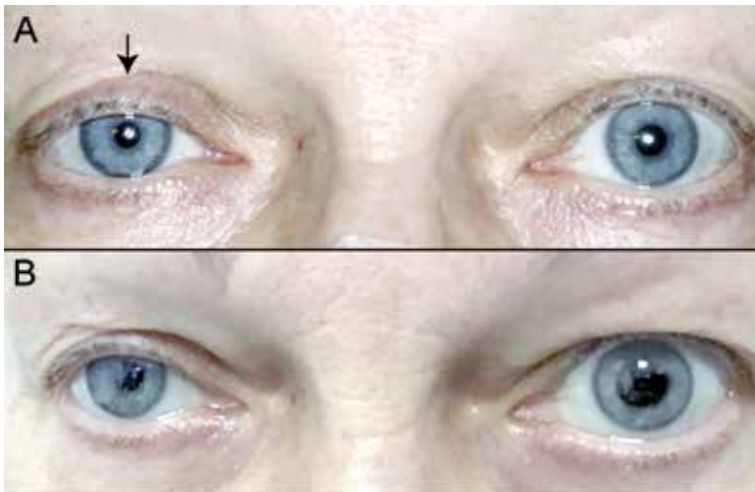
koša), navzgor po vratu (poškodbe v področju vratu, tumorji ščitnice ali vratnih bezgavk, disekcija karotidne arterije) do zgornjega cervikalnega ganglija, ki se nahaja v področju angulusa mandibule in bifurkacije karotidne arterije. Tretji nevron poteka po notranji karotidni arteriji mimo srednjega ušesa (otitis, herpes zoster) do kavernoznega sinusa (procesi v kavernoznem sinusu, npr. tromboza, tumor) in nato v orbito (procesi v orbiti, npr. Tolosa-Huntov sindrom, tumor orbite). Pri patologiji kavernoznega sinusa je Hornerjevemu sindromu lahko pridružena tudi pareza VI. možganskega živca [3]. Hornerjev sindrom je pridružen tudi glavobolom v skupkih, katerih etiologija še ni popolnoma pojasnjena, možna pa je vpletenost simpatičnega živčevja [7]. Pri otrocih je Hornerjev sindrom najpogosteje povezan s poškodbo brahialnega pleteža pri porodu, redkeje pa gre za nevroblastom paravertebralne simpatične verige [8–10].

Klinična slika. Hornerjev sindrom se kaže s povešeno zgornjo veko za 1–2 mm in z dvigom spodnje veke za 1 mm, kar povzroči izgled enoftalmusa. Zaradi hkratnega nedelovanja dilatatorja zenice na prizadeti strani je prisotna tudi anizokorija, ki je bolj izražena v temi (prizadeta zenica se ne širi). Lahko sta prisotna tudi znižan znotrajočesni tlak in hiperemija veznice. Patologija 1. ali 2. nevrona lahko povzroči tudi istostransko anhidrozo. Glede na mesto patologije so lahko prizadeti tudi drugi možganski živci (II., III., IV., V., in/ali VI.), mali možgani in periferno živčevje. Prirojen Hornerjev sindrom včasih spremlja tudi heterokromija (tj. svetlejša šarenica na prizadeti strani) [9,11,12].

Preiskave. Hornerjev sindrom lahko potrdimo s kokainskim testom (Slika 3). Izvedemo ga tako, da v obe očesi kapnemo dve kapljici 4- do 10-odstotnega kokaina in po 60 minutah izmerimo širino zenic. Zdrava zenica se razširi, ker kokain blokira privzem noradrenalina iz sinaptične špranje, s čimer se poveča koncentracija noradrenalina, medtem ko na prizadeto zenico zaradi okvare simpatičnega živčevja in s tem odsotnosti noradrenalina kokain nima učinka. Diagnostična je razlika v širini zenic za več kot 1 mm. V ambulantah, kjer kokaina ni na voljo, uporabimo 0,5- do 1-odstotni apraklonidin, šibek agonist alfa 1, ki pri deinervirani šarenici zaradi navzgornje (*angl.* up) regulacije noradrenalinskih receptorjev alfa 1 povzroči razširitev, medtem ko se zdrava zenica (kjer je le malo alfa 1 receptorjev) ne razširi ali se celo zoži (*angl.* reversal of anisocoria) [9]. Raven okvare simpatičnega živčevja lahko določimo

z 1-odstotnim hidrokisamfetaminom, ki povzroči sproščanje noradrenalina iz živčnih končičev. Pri okvari prvega ali drugega nevrona povzroči razširitev zenice, pri okvari tretjega nevrona pa zaradi odsotnosti noradrenalina v živčnih končičih (s časom zaloge izginejo) nima učinka. Test je relativno nezanesljiv, zato ga ne izvajamo rutinsko, za lokalizacijo spremembe pa je indicirano slikovno diagnosticiranje v sodelovanju z nevrologom. Pri odraslem bolniku s sumom na kongenitalni Hornerjev sindrom si lahko pomagamo s starimi slikami [13–15]. Pri diagnosticiranju prideta v poštev tudi pregled pri otorinolaringologu in biopsija vratnih bezgavk.

Zdravljenje. Zdravljenje je vzročno. Če tudi po vzročnem zdravljenju ostane moteča ptoza zgornje veke, jo lahko popravimo kirurško, npr. z müllerektomijo [16,17]. Pred posegom lahko ocenimo predvideni dvig veke s fenilefrinom [18].



Slika 3: Desnostranski Hornerjev sindrom.

A – anizokorija z desnostransko ožjo zenico, ptozo in reverzno ptozo spodnje veke, ki daje očesu izgled enoftalmusa; B – po vkapanju kokaina se zdrava zenica razširi bolj kot prizadeta, zato se razlika med zenicama poveča, kar potrjuje Hornerjev sindrom. (Vir: Arhiv Očesne klinike.)

Anizokorija, povezana s patologijo parasimpatičnega sistema

Pri prizadetosti parasimpatičnega sistema je prizadeta zenica široka in slabo odzivna na svetlobo, zato je razlika med zenicama bolj opazna na svetlobi kot v temi. Parasimpatično živčevje je lahko prizadeto v sklopu pareze III. možganskega živca ali izolirano (Adiejeva zenica).

Pareza okulomotoričnega živca (*lat. n. oculomotorius*)

Etiologija. Najpomembnejši oz. najbolj nevaren vzrok pareze III. možganskega živca (okulomotoričnega živca) je anevrizma posteriorne komunikantne arterije [19]. Drugi vzroki so mikrovaskularna ishemija, možganski tumor (npr. paraselarni tumor), poškodbe, demielinizacija, vaskulitis in razvojne okvare [20].

Klinična slika. Pareza III. možganskega živca skoraj vedno vključuje prizadetost več očesnih mišic in izjemno redko prizadene le zenico. Ločimo popolno in delno parezo III. možganskega živca, pri čemer se razdelitev nanaša na zunajočesne mišice (levator zgornje veke; spodnja, medialna in zgornja prema mišica; spodnja poševna mišica). Obe vrsti lahko bodisi vključujeta ali ne vključujeta zenice oz. sfinkter zenice (*lat. m. sphincter pupillae*). Za popolno parezo je značilna popolna ptoza, zrklo pa je zaradi ohranjenega delovanja zunanje preme mišice in zgornje poševne mišice obrnjeno navzdol in navzven. Bulbomotorika je zavrta pri pogledu navzgor in medialno. Delna pareza povzroči nepopolno prizadetost ene ali več omenjenih mišic [20,21]. Če je prizadeta samo zenica, iščemo druge vzroke (Tabela 1), najpogosteje pa gre za Adiejevo zenico.

Preiskave. Pri sumu na parezo III. možganskega živca moramo na strani prizadete (širše) zenice natančno preveriti bulbomotoriko in višino zgornje veke. Če pri pregledu bulbomotorike nismo prepričani, ali je omejena, bolnik pa navaja binokularno diplopijo, lahko za objektivizacijo opravimo Hess-Lancastrovo preiskavo. Za oceno morebitne ptoze veke uporabimo meritev MRD, s katero določimo razdaljo med robom zgornje veke in refleksom lučke na roženici (*angl. margin reflex distance*), ki je normalno 3–4 mm in se med očesoma ne razlikuje za več kot 1 mm. Vedno moramo preveriti tudi delovanje drugih možganskih živcev, vključno z vidno funkcijo. Hitrost napotitve na nadaljnje preiskave je odvisna od klinične slike. Najmanj zaskrbljujoča je popolna pareza brez prizadetosti zenice. Ta je najpogosteje ishemične narave, zlasti,

če je bolnik starejši od 40 let, ima pridružene srčno-žilne dejavnike tveganja, gre za akuten nastanek pareze brez drugih nevroloških izpadov in pareza ne napreduje [21]. Če je prizadeta zenica (bodisi pri popolni ali nepopolni parezi III. možganskega živca), gre bolj verjetno za kompresivno etiologijo. Vlakna, ki oživčujejo zenico, namreč potekajo na zunanji strani okulomotornega živca in so pri kompresiji hitro prizadeta. Izmed kompresivne patologije je najbolj nevarna anevrizma posteriorne komunikantne arterije, ki jo moramo izključiti z urgentno magnetnoresonančno preiskavo (MRI) in magnetnoresonančno angiografijo (MRA) [19].

Zdravljenje. Popolna pareza brez prizadetosti zenice je navadno ishemične narave in se v treh mesecih spontano popravi. Pri netipični klinični sliki (npr. mlad bolnik brez srčno-žilnih dejavnikov tveganja, počasen nastanek) moramo opraviti slikanje glave za izključitev druge patologije, zlasti, če se stanje ne popravlja ali se celo poslabšuje. Če se ne odločimo za nadaljnje diagnosticiranje, bolnika spremljamo na nekaj tednov, da ocenimo, ali se stanje popravlja, in da spremljamo stanje zenice [20]. Anevrizma posteriorne komunikantne arterije in druga kompresivna stanja navadno zahtevajo kirurško obravnavo, po čemer se pareza pogosto vsaj delno popravi [19].

Adiejeva tonična zenica

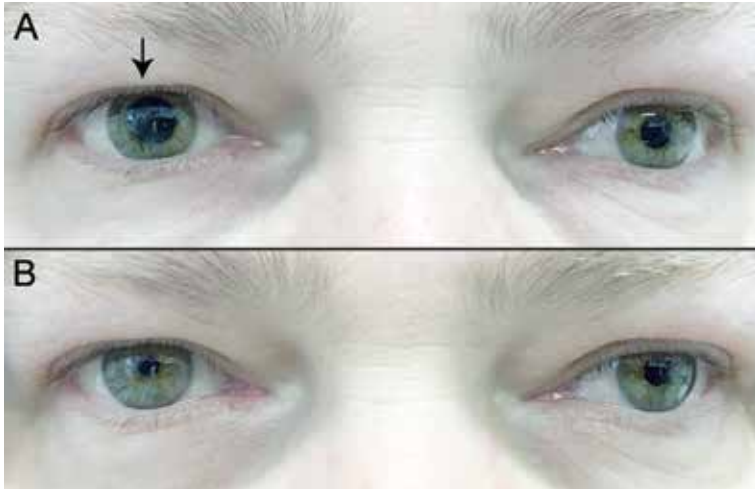
Etiologija. Vzrok Adiejeve zenice je abnormna parasimpatična inervacija šarenice (*lat. m. sphincter pupillae*). Najpogosteje se pojavlja pri mladih ženskah in je večinoma enostranska [1,22]. Vzrok je večinoma idiopatski, pri čemer gre najverjetneje za akutno vnetno denervacijo zenice in ciliarne mišice, ki ji sledi aberantna regeneracija, pri kateri se vlakna ciliarne mišice bolje regenerirajo kot vlakna šarenice. Število parasimpatičnih aksonov, namenjenih ciliarni mišici, je namreč 30-krat tolikšno kot število aksonov, namenjenih šarenici [23]. Ostali vzroki vključujejo i) lokalno patologijo v orbiti, ki prizadene ciliarni ganglij, vključno z infektivnimi vzroki, kot so sifilis, varičela, humani parvovirus-B19, HIV in lymska borelijoza; ii) ishemijo zaradi limfomatoidne granulomatoze, migrene ali gigantoceličnega arteritisa; iii) avtoimunske bolezni, kot so Sjögrenov sindrom, nodozni poliarteritis, sarkoidoza, sistemski eritematozni lupus, amiloidoza, Guillain-Barréjev sindrom in Vogt-Koyanagi-Haradov sindrom; v) srčno-žilne bolezni ter vi) lokalno in splošno anestezijo, tumorje orbite in žilnice, zlome orbite, živčno-mišične

bolezni (npr. Lambert-Eatonov sindrom) in paraneoplastične vzroke v povezavi s protitelesi anti-Hu. Lahko je tudi posledica laserske fotokoagulacije mrežnice, če poškoduje ciliarne živce v suprahoroidalnem prostoru. Opisana je bila tudi v povezavi s familiarno disavtonomijo in v zadnjem času z okužbo z virusom SARS-CoV-2 [24].

Klinična slika. Značilna je široka, tonična zenica, ki se slabo odziva na svetlobo, lahko pa je se odziva na akomodacijo. Pri pregledu s špranjso svetilko lahko vidimo nepravilno obliko zenice z vermiformnimi gibi šarenice. Kasneje se lahko zenica tudi zoži. Lahko so prisotne tudi motnje akomodacije in s tem težave pri branju, v nevrološkem statusu pa lahko opazamo tudi odsotnost globokih kitnih refleksov [24,25].

Preiskave. Vedno moramo najprej izključiti parezo III. možganskega živca (glej 2.1). Ob odsotnosti pridruženih znakov lahko opravimo pilokarpinski test (Slika 4). Pilokarpin je agonist muskarinskih receptorjev in lahko povzroči zožanje zenice. Za test uporabimo razredčen, 0,125-odstotni pilokarpin, ki ima večji učinek na deinervirani (prizadeti) šarenici, saj je na njej zaradi navzgorne (*angl.* up) regulacije prisotnih več muskarinskih receptorjev. Pri tem moramo upoštevati, da je za navzgorjo regulacijo receptorjev potrebnih nekaj tednov, zato je test pri akutni Adiejevi zenici lahko lažno negativen [25].

Zdravljenje. Nadaljnje diagnosticiranje in zdravljenje navadno nista potrebni. Če je široka zenica moteča, lahko predpišemo 0,1-odstotni pilokarpin nekajkrat dnevno, v poštev pride tudi barvna kontaktna leča. Pri pridruženi motnji akomodacije lahko predpišemo očala z ustrezno korekcijo.



Slika 4: Desnostranska Adiejeva zenica. A – anizokorija s širšo zenico na desni strani, ki se slabo odziva na svetlobo; B – 30 minut po dajanju razredčenega pilokarpina se desna zenica bolj zoži kot leva, kar potrjuje, da gre za Adiejevo zenico. (Vir: Arhiv Očesne klinike.)

Drugi vzroki

Drugi vzroki anizokorije so patologija šarenice (npr. travmatska midriaza zaradi rupture sfinktra pupile, fiksna zenica zaradi posteriornih sinehij pri uveitisu in tonična zenica zaradi ishemije pri glavkopskem napadu). Relativno pogosto se srečamo tudi s farmakološko midriazo, ki lahko nastane namenoma (agracija) ali nenamenoma, npr. pri zmotni aplikaciji midriatika. Pri farmakološki midriazi navadno ni pridruženih simptomov. Potrdimo jo lahko z midriatikom (tropikamid) oz. miotikom (pikoarpin), ki pri fiziološki anizokoriji nimata učinka. Vzrok nenamerne farmakološke anizokorije so lahko tudi obliži proti slabosti, ki vsebujejo skopolamin, antagonist acetilholinskih receptorjev, ki lahko na strani dajanja povzroči širšo zenico.

PRAKTIČNI POTEK PREGLEDA BOLNIKA Z ANIZOKORIJO

Pregled

i) Opravimo dobro anamnezo, s katero ugotovimo, ali gre za nenadno ali za postopno nastalo stanje, ali je bila razlika opažena naključno in je mor-

da prisotna že od rojstva ter ali je stanje nastalo po morebitni poškodbi, vnetju ali operaciji očesa. Povprašamo po morebitnih drugih simptomih in znakih, zlasti pri dvojnem vidu in predhodnih operacijah (npr. pljučni rak, možganske anevrizme). Bolnika prosimo za stare slike.

- ii) Opravimo pregled šarenice s špranjsko svetilko, da bi identificirali morebitno lokalno patologijo šarenice, kot so sektorsko širjenje, posteriorne sinehije in presvetlitveni defekti, ter opazujemo tudi morebitne fascikulacije, ki so lahko znak Adiejeve zenice.
- iii) Določimo, ali je razlika večja na svetlobi (prizadeta zenica se ne oža – sum na Adiejevo zenico ali parezo III. možganskega živca) ali v temi (prizadeta zenica se ne širi – sum na Hornerjev sindrom).
- iv) Preverimo, ali je prisotna ptoza (najlažje z merjenjem MRD). Če je ptoza na strani širše zenice, posumimo na parezo okulomotornega živca, če je na strani ožje zenice, pa na Hornerjev sindrom.
- v) Preverimo bulbomotoriko, da izključimo oz. potrdimo prizadetost okulomotornega živca.
- vi) Pri sumu na Hornerjev sindrom ali Adiejevo zenico opravimo farmakološki test s kokainom oz. pilokarpinom. Opravimo lahko samo en test na dan, zato ob dvomu najprej izvedemo kokainski test, ker je možna pridružena patologija bolj nevarna.

Praktična izvedba kokainskega testa

Če se bolnik strinja, fotodokumentiramo stanje zenic. V vsako oko vkapamo 1–2 kapljici 4- do 10-odstotnega kokaina, po 1 minuti pa lahko dajanje ponovimo. Pregled in fotodokumentiranje ponovimo čez 60 minut. Če je razlika večja od 1 mm, je test pozitiven (Slika 3).

Praktična izvedba pilokarpinskega testa

Če se bolnik strinja, fotodokumentiramo stanje zenic. V vsako oko vkapamo 1–2 kapljici 0,125-odstotnega pilokarpina. Pregled in fotodokumentacijo ponovimo čez 30 minut. Če se je prizadeta zenica zožala bistveno bolj kot zdrava, je test pozitiven (Slika 4). Če je anizkorija nastala kratek čas pred pregledom, je lahko izid pilokarpinskega testa lažno negativen in ga čez nekaj tednov ponovimo.

ZAKLJUČEK

Anizokorija je najpogosteje fiziološka, v redkih primerih pa je povezana z življenjsko nevarnimi stanji, kot sta možganska anevrizma in disekcija karotidne arterije. Bolnik z anizokorijo potrebuje natančno obravnavo s strani oftalmologa, ki lahko na podlagi klinične slike opredeli najverjetnejšo etiologijo anizokorije in po potrebi, indicira nadaljnjo diagnostično obravnavo.

LITERATURA

1. Chantal Josee, B. and N. Tran. Anisocoria. EyeWiki 2021.
2. Lee, J.H., et al., Neuroimaging strategies for three types of Horner syndrome with emphasis on anatomic location. *AJR Am J Roentgenol*, 2007. 188(1): p. W74–81.
3. Ebner, R.N., D.R. Ayerza, and F. Aghetoni, Sixth nerve palsy + ipsilateral Horner's Syndrome = Parkinson's Syndrome. *Saudi J Ophthalmol*, 2015. 29(1): p. 63–6.
4. Ringeisen, A. and E. Weinlander. Nerve Supply of the Eyelids. 2021.
5. Azarmina, M. and H. Azarmina, The six syndromes of the sixth cranial nerve. *J Ophthalmic Vis Res*, 2013. 8(2): p. 160–71.
6. Lam, B.L., H.S. Thompson, and J.J. Corbett, The prevalence of simple anisocoria. *Am J Ophthalmol*, 1987. 104(1): p. 69–73.
7. Albertyn, J., R. Barry, and C.L. Odendaal, Cluster headache and the sympathetic nerve. *Headache*, 2004. 44(2): p. 183–5.
8. Zafeiriou, D.I., et al., Congenital Horner's syndrome associated with cervical neuroblastoma. *Eur J Paediatr Neurol*, 2006. 10(2): p. 90–2.
9. Mirzai, H. and E.F. Baser, Congenital Horner's syndrome and the usefulness of the apraclonidine test in its diagnosis. *Indian J Ophthalmol*, 2006. 54(3): p. 197–9.
10. El-Sayed, A.A., The prognostic value of concurrent Horner syndrome in extended Erb obstetric brachial plexus palsy. *J Child Neurol*, 2014. 29(10): p. 1356–9.
11. Renard, D., L. Jeanjean, and P. Labauge, Heterochromia Iridis in congenital Horner's syndrome. *Eur Neurol*, 2010. 63(4): p. 253.
12. Marengo, M., et al., Clinical presentation and management of congenital ptosis. *Clin Ophthalmol*, 2017. 11: p. 453–463.
13. Al-Moosa, A. and E. Eggenberger, Neuroimaging yield in isolated Horner syndrome. *Curr Opin Ophthalmol*, 2011. 22(6): p. 468–71.
14. Barrea, C., et al., Horner Syndrome in Children: A Clinical Condition with Serious Underlying Disease. *Neuropediatrics*, 2016. 47(4): p. 268–72.
15. Khan, Z. and P.C. Bollu, Horner Syndrome, in *StatPearls*. 2018: Treasure Island (FL).
16. Allen, R.C., M.A. Saylor, and J.A. Nerad, The current state of ptosis repair: a comparison of internal and external approaches. *Curr Opin Ophthalmol*, 2011. 22(5): p. 394–9.

17. Ayala, E., et al., *Predictability of conjunctival-Muellerectomy for blepharoptosis repair. Orbit*, 2007. 26(4): p. 217–21.
18. Parsa, C.F., et al., *Pharmacological reversal of ptosis in a patient with acquired Horner's syndrome and heterochromia. Br J Ophthalmol*, 1998. 82(9): p. 1095.
19. Tian, L.Q. and Q.X. Fu, *Recovery of posterior communicating artery aneurysm induced oculomotor nerve palsy: a comparison between surgical clipping and endovascular embolization. BMC Neurol*, 2020. 20(1): p. 351.
20. Modi, P. and T. Arsiwalla *Cranial Nerve III Palsy*. 2021.
21. GOLDSTEIN, J.E. and D.G. COGAN, *Diabetic ophthalmoplegia with special reference to the pupil. Arch Ophthalmol*, 1960. 64: p. 592–600.
22. Gross, J.R., C.M. McClelland, and M.S. Lee, *An approach to anisocoria. Curr Opin Ophthalmol*, 2016. 27(6): p. 486–492.
23. Wilhelm, H., *Neuro-ophthalmology of pupillary function--practical guidelines. J Neurol*, 1998. 245(9): p. 573–83.
24. Sarao, S., A. Elnahry, and S. Sharma, *Adie Syndrome*. 2021.
25. Rivero Rodríguez, D., C. Scherle Matamoros, and Y. Pernas Sánchez, *Adie pupil. Pilocarpine test. Med Clin (Barc)*, 2018. 151(4): p. 170.

OPTIČNI NEVRITIS IN MULTIPLA SKLEROZA

Uroš Rot

Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Približno polovica bolnikov z optičnim nevritisom ima multiplo sklerozo oziroma bo zbolela za multiplo sklerozo. Optični nevritis pri multipli sklerozii je običajno enostranski in ima značilno klinično sliko ter po zdravljenju z visokimi odmerki kortikosteroidov tudi zelo ugodno napoved izida. Še bolj kot diagnostični testi so za potrditev optičnega nevritisa pomembne preiskave, s katerimi dokažemo razsejanost značilnih sprememb v možganih (MRI glave) in vnetje v osrednjem živčevju (pregled likvorja). Na osnovi pridobljenih informacij lahko s sodobnimi diagnostičnimi merili že zelo zgodaj postavimo diagnozo multipla sklerozii in omogočimo preventivno imunsko zdravljenje, ki je najbolj učinkovito v zgodnjih obdobjih bolezni.

Ključne besede: optični nevritis, multiplo sklerozii, diagnosticiranje, zdravljenje.

UVOD

Optični nevritis (ON) je vnetna okvara vidnega živca, ki je najpogosteje avtoimunskega vzroka. Povezan je lahko s številnimi boleznimi, zato je pojavnost zelo različna in jo v raziskavah ocenjujejo na 1–33 na 100.000 oseb (1). Približno polovica vseh bolnikov z ON ima multiplo sklerozii oziroma bo zbolela za multiplo sklerozii (MS-ON) (1). Prvi zagon MS imenujemo tudi klinično izoliran sindrom (*angl.* clinically isolated syndrome, CIS). V naši raziskavi, ki smo jo opravili pred nekaj leti, je med 147 bolniki s CIS imelo ON nekaj manj kot 40 % bolnikov (2). Bolniki z MS-ON zbolijo v povprečju pri starosti 30 let, 70 % je žensk (1,2).

KLINIČNA SLIKA

MS-ON nastopi subakutno z bolečino za očesom, ki je izrazita ob premikanju zrkel, in z izgubo vidne ostrine. Ostrina vida pri MS-ON ni zelo pogosto izrazito zmanjšana, saj ima približno tretjina bolnikov vidno ostrino $< 0,1$. Približno tretjina bolnikov navaja tudi pozitivne vidne simptome (fosfene). Pri MS-ON je skoraj vedno prizadeto le eno oko. Ob pregledu pogosto najdemo Marcus Gunnov fenomen (relativni aferentni pupilarni defekt), moten barvni vid in pri pregledu vidnega polja osrednji skotom. Pri veliki večini bolnikov z MS-ON je pregled očesnega ozadja normalen, pri 35 % bolnikov pa ugotavljamo blažji edem papile. Napoved izida bolezni je pri MS-ON zelo dobra, saj se pri več kot 90 % bolnikov vidna ostrina po enem letu popravi na $> 0,5$, pri 75 % bolnikov pa se vid popravi v celoti (1).

DIAGNOSTIČNI TESTI PRI ON

Vloga optične koherentne tomografije pri diagnosticiranju je predvsem v razlikovanju med ON in ostalimi boleznimi, ki prizadenejo vidni živec, medtem ko je manj uporabna pri opredeljevanju vzrokov ON. Tipična najdba je zadebelitev peripapilarne plasti mrežničnega živčnega vlakna (*angl.* retinal nerve fiber layer) (1).

Preiskava vidnih izvajenih odzivov je vse manj pomembna. V akutni fazi ON ugotavljamo nižjo amplitudo ali podaljšano latenco vala P100 (3). Nevrologom je pri opredelitvi morebitne klinično neme okvare vidnega živca najbolj v pomoč pri bolnikih z zgodnjo MS, ki imajo malo sprememb na MRI glave, ali pri bolnikih z netipičnim potekom bolezni. Izsledki naših analiz so pokazali, da so pri bolnikih s CIS (pretežno pri bolnikih s parcialnim mielitizmom) latence vala P100 podaljšane v približno 30 %, pri bolnikih z recidivno-remitentno MS s trajanjem bolezni približno dve leti pa že v več kot 60 %. Rezultati analize dokazujejo, da prizadetost vidnega živca nastopi relativno zgodaj v poteku MS (3).

MRI orbit pri ON pokaže povišan signal v vidnem živcu na T2-obteženih sekvencah, pogosto tudi ojačanje predela vidnega živca po uporabi gadolinijevega kontrasta. Pri MS-ON je običajno prizadet kratek sprednji segment vidnega živca.

MRI glave pri MS-ON pokaže značilne spremembe v beli možganovini, najpogosteje ob možganskih votlinah, v kaloznem korpusu ob skorji možganov, v zadnji kotanji in v hrbtnenjači. Skoraj vsi naši bolniki z MS imajo spremembe na MRI glave, približno 70 % bolnikov s CIS pa izpolnjuje druga diagnostična merila za razsejanost v prostoru (3).

Pri MS-ON ima dodano vrednost pregled likvorja, saj z njim dokažemo vnetje v osrednjem živčevju. Koncentracija beljakovin v likvorju je pri MS običajno normalna, koncentracija mononuklearnih celic v likvorju ($< 30 \text{ mm}^3$) pa povišana pri približno 60–70 % bolnikov (3). Več kot 90 % bolnikov z MS in približno 70 % bolnikov s CIS ima v likvorju pozitivne oligoklonalne trakove (OT). OT so presežki protiteles IgG, ki jih tvori le nekaj klonov plazmatk, usmerjenih proti neznanim antigenom, in se po izoelektričnem fokusiranju likvorja odložijo v področju gama elektroforetskega gela, medtem ko jih v serumu običajno ne najdemo (Slika 1). S prisotnostjo OT dokažemo intratekalno sintezo protiteles IgG v likvorju. OT niso specifični za MS in jih vidimo tudi pri drugih vnetnih boleznih osrednjega živčevja, pri nas najpogosteje pri nevroboreliozii ali paraneoplastičnih nevroloških sindromih (3).

Pri netipičnem poteku ON (obojestranski ON, huda izguba vidne ostrine, izrazit edem papile, dolg segment povišanega signala v vidnem živcu na MRI orbit) moramo pomisliti na druge vzroke. V teh primerih je na mestu odvzem krvi na akvaporinska protitelesa in protitelesa proti mielinskemu oligodendrocitnemu glikoproteinu (MOG) ter ostalo serološko diagnosticiranje zaradi izključitve sistemskih revmatskih bolezni in različnih okužb (4).

ZDRAVLJENJE ON

ON zdravimo z visokimi odmerki kortikosteroidov, tipično metilprednizolonom v odmerku 1 g 3–5 dni intravensko. Pri bolnikih, pri katerih se vidna ostrina ne popravi, včasih poskusimo tudi s plazmaferезami ali s humanimi imunoglobulini – le izjemoma pri MS-ON, pogosteje pri ON zaradi drugih vzrokov (1).

Vseh bolnikov, predvsem bolnikov z blažjim potekom bolezni, ne zdravimo. Zdravljenje z visokimi odmerki kortikosteroidov ne vpliva na potek MS ali na dolgoročno izboljšanje vidne ostrine, a pospeši zgodnje izboljšanje stanja. Izsledki nekaterih raziskav kažejo, da lahko zdravljenje z nizkimi peroralnimi odmerki steroidov stanje celo poslabša (5).

OBRAVNAVA MS-ON

Pri vsakem ON je pomembno, da ugotovimo morebitno povezanost z MS. Poleg osredotočenosti na omenjene klinične značilnosti pri opredelitvi stanja pomagamo tudi z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI) in s pregledom likvorja. Po McDonaldovih merilih iz leta 2017 lahko diagnozo MS postavimo že ob prvem zagonu, če bolnik izpolnjuje magnetnoresonančna (MR) merila za razsejanost lezij v prostoru in ima v likvorju pozitivne OT (6). Omenjeni bolniki so v tem primeru takoj kandidati za različna imunska zdravljenja. Zdravil, ki vplivajo na potek MS, je danes precej in imajo različno učinkovitost, varnostni profil in prenosljivost. Za vsa zdravila za MS velja, da so najbolj učinkovita v zgodnjih obdobjih bolezni. Zato je zelo pomembna optimalna in hitra izbira ustreznega pripravka. Pri bolnikih s predvidenim neugodnim potekom bolezni danes že takoj pričnemo zdravljenje s potentnimi zdravili, kot so anti-B-celična zdravila ali citostatiki.

Pri napovedi izida bolezni si pomagamo s kliničnimi, radiološkimi in biološkimi označevalci iz telesnih tekočin. Znano je, da je veliko število lezij na MRI glave na začetku bolezni povezano z dolgoročnim neugodnim potekom. Tudi biomarkerji v likvorju, na primer označevalci propada aksonov (neurofilamenti iz lahkkih verig, NFL) ali označevalci aktivacije mikroglije (hitinaza, YKL-40), lahko pomagajo pri napovedi izida MS. V naši, že omenjeni retrospektivni raziskavi, v katero smo vključili 147 bolnikov s CIS, ki smo jih sledili nekaj manj kot 5 let, je povišana koncentracija NFL napovedala nove zagone bolezni, povišana koncentracija YKL-40 pa je bila po drugi strani povezana z višjo stopnjo prizadetosti po petih letih sledenja (2).

Dobršen delež bolnikov s sumljivim MS-ON ne izpolnjuje diagnostičnih meril, zato ostanemo pri diagnozi CIS. Že v raziskavah pred desetletjem ali več so ugotovili, da so interferoni beta ali glatiramer acetat zelo učinkoviti tudi pri najbolj zgodnjih oblikah MS. Nekatere med njimi zato zdravimo s prej omenjenimi imunomodulatornimi zdravili. Za zdravljenje se odločimo na podlagi verjetnosti novih poslabšanj MS. Danes namreč vemo, da velika večina bolnikov z lezijami na MRI glave in/ali OT v likvorju v nekaj letih izpolnjuje merila za MS (6).

S sodobnimi diagnostičnimi možnostmi lahko danes še nekoliko bolje ocenimo verjetnost diagnoze MS pri bolnikih s CIS. Znano je, da limfociti B poleg imunoglobulinov izločajo tudi proste lahke verige, ki jih lahko izmerimo v likvorju. Izsledki raziskave zadnjih let kažejo, da je indeks prostih lahkkih verig kapa (PLVK)

v likvorju še bolj občutljiv diagnostični označevalec MS kot prisotnost OT in prav tako napoveduje nove zagone pri bolnikih s CIS (7). Pri OT-negativnih bolnikih s CIS je zato na mestu tudi določitev indeksa PLVK. Nekaj naših bolnikov s CIS in negativnimi OT je imelo patološki indeks PLVK. Pri njih smo ugotovili zgodnji imunski odziv z intratekalno sintezo IgM, ki je sicer z določitvijo OT z IgG-immunsko fiksacijo nismo mogli dokazati (neobjavljeni podatki).

PRAKTIČNI NAPOTKI PRI SUMU NA MS-ON

Obstaja velika verjetnost, da bolnik z MS-ON najprej poišče pomoč pri okulistu, ki postavi diagnozo. Pri vseh bolnikih s sumom na MS-ON je indiciran konziliarni pregled nevrologa in MRI glave po protokolu za MS zaradi ugotavljanja razpršenosti demielinizacijskih lezij v času in prostoru osrednjega živčevja. Pri zgodnjih oblikah MS je lezij pogosto relativno malo, zato je pri veliki večini bolnikov na mestu tudi pregled likvorja. V okviru analize likvorja poleg določitve osnovnih parametrov in OT toplo priporočamo določitev novejših diagnostičnih in prognostičnih označevalcev. V rutinskem diagnosticiranju danes v Laboratoriju za likvorsko diagnostiko na Nevrološki kliniki določamo PLVK in NFL. Določanje PLVK je pri diagnosticiranju MS bolj občutljivo kot OT, kar je posebej pomembno v zgodnjih obdobjih. NFL dodatno nakaže zgodnjo napoved izida bolezni, kar nevrologu olajša izbiro ustreznega preventivnega zdravljenja. Zaradi pogostosti in precej značilne klinične slike MS-ON ostale oblike serološkega testiranja (akvaporinska in anti-MOG protitelesa, ostalo serološko diagnosticiranje) svetujemo le ob netipičnem poteku ON.

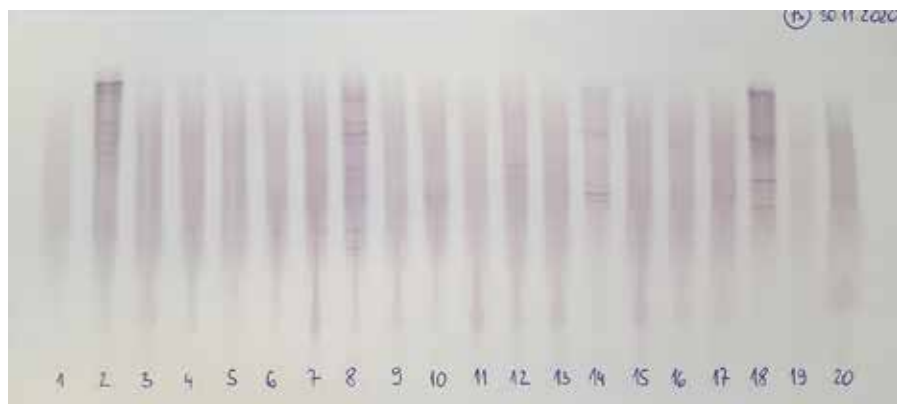
Pri bolnikih z ON, ki imajo lezije na MRI glave in patološki izvid likvorja, prevzamemo obravnavo nevrologi in jih dolgoročno spremljamo naprej, večino pa tudi zdravimo z imunskimi zdravili.

ZAKLJUČEK

ON je pogosto prva klinična manifestacija MS, ki ima značilno klinično sliko. Dobro se odziva na zdravljenje s kortikosteroidi in ima ugodno napoved izida. Poleg preiskav za potrditev diagnoze ON je zato vedno na mestu magnetnoresonančno (MRI) slikanje glave, s katerim dokažemo značilne lezije v možganih, pogosto pa tudi pregled likvorja, s katerim potrdimo vnetje v osrednjem živčevju, kar omogoči zgodnje in ustrezno zdravljenje MS.

LITERATURA

1. De Lott LB, Bennett JL, Costello F. The changing landscape of optic neuritis: a narrative review. *J Neurol* 2021 Jan 3;10.1007/s00415-020-10352-1. doi: 10.1007/s00415-020-10352-1. Online ahead.
2. Emeršič A, Perovnik M, Pišlar N, et al. Prognostic potential of CSF biomarkers in clinically isolated syndrome. *Mult Scler* 2018;24:S2:668–669.
3. Rot U, Horvat-Ledinek A, Šega-Jazbec S. Clinical, magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid and electrophysiological characteristics of the earliest multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2008;110:233–238.
4. Clinical and radiologic approach to 'typical' versus antibody-related optic neuritis. *Curr Opin Ophthalmol* 2019;30:412–417.
5. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1992;326:581–588.
6. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018;17:162–173.
7. Emeršič A, Anadolli V, Krsnik M, Rot U. Intrathecal immunoglobulin synthesis: the potential value of an adjunct test. *Clin Chim Acta* 2019;489:109–116.



Slika 1: Oligoklonalni trakovi v likvorju pri bolnikih z multipla skleroza. Vzporedno izoelektrično fokusiranje seruma (lihe vrstice) in likvorja (sode vrstice) na agaroznem gelu z IgG-imunsko fiksacijo in obarvanjem z alkalno fosfatazo. (Vir: Laboratorij za likvorsko diagnostiko, Klinični oddelek za bolezni živčevja, Nevrološka klinika, UKC Ljubljana.)

ATIPIČNE OPTIČNE NEVROPATIJE PRI AVTOIMUNSKIH BOLEZNIH OSREDNJEGA ŽIVČEVJA

Alenka Horvat Ledinek

Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Atipični optični nevritis je optična nevropatija zaradi vnetnih infekcijskih ali avtoimunskih bolezni. Diagnosticiranje atipičnega optičnega nevritisa je velik izziv, zlasti na začetku bolezni. Pomembno je, da izključimo spekter bolezni nevromielitis optika in bolezni spektra anti-MOG ter prizadetost vidnih živcev v sklopu redkih avtoimunskih encefalitisov. Seveda ne smemo spregledati povezave med atipičnim optičnim nevritisom in sistemskimi vezivnotkivnimi boleznimi. Zelo pomembno je, da razširimo diagnosticiranje ter izvide krvnih preiskav dopolnimo z likvorskim in elektrofiziološkim diagnosticiranjem in slikovnim diagnosticiranjem z magnetnoresonančno preiskavo.

Ključne besede: atipični optični nevritis, akvaporin 4, MOG, kronični ponavljajoči se optični nevritis.

Optični nevritis (ON) je najpogostejša optična nevropatija, ki prizadene mlajše odrasle. Običajno gre za akutno demielinizacijsko vnetje vidnega živca, ki ga najpogosteje povezujemo z multiplo sklerozo (MS) (1).

Atipični ON je optična nevropatija zaradi vnetnih, infekcijskih ali avtoimunskih bolezni (2). Pogosteje zbolijo moški, mlajši od 18 let in starejši od 50 let. Kaže se s subakutno izgubo vida s periorbitalno bolečino ali brez nje (2,3). Običajno gre za obojestransko prizadetost vidnega živca. Z magnetnoresonančnim slikanjem (MRI) ugotovimo prizadetost pretežno posteriornih delov vidnega živca, lahko tudi optične kiazme, in obarvanost ovojnice vidnega živca (2,3). V zadnjih dveh desetletjih smo priča velikemu razmahu na področju odkrivanja protiteles kot tudi MRI, kar je v veliko pomoč pri diagnosticiranju in zdravljenju nekaterih atipičnih oblik ON.

SPEKTER BOLEZNI NEVROMIELITIS OPTIKA (SBNMO)

Spekter bolezni nevromielitis optika (SBNMO) je avtoimunska, vnetna, demielinizacijska bolezen osrednjega živčevja (OŽ), ki jo imenujemo tudi Devicova bolezen. Prvi opisi segajo v leto 1894, protitelesa pa so odkrili in jih opisali šele leta 2004 (4).

Akvaporin 4 je vodni kanalček, ki se nahaja na astrocitih in ga v največji koncentraciji najdemo na očesnem živcu, hipotalamusu, diencefalonu, možganskem deblu, ob tretjem in četrtem ventriklu in hrbtenjači (4,5). Protitelesa proti akvaporinu 4 so razreda IgG in so visokospecifična za to bolezen. Najdemo jih pri kar 90 % bolnikov z SBNMO (4,5). Bolezen je pogostejša pri ženskah in se pojavi v katerem koli starostnem obdobju (6).

Klinična slika je odvisna od mesta spremembe. Najpogosteje se kaže z ON, transverznim mielitom, sindromom *area postrema* (nepojasnjene epizode kolcanja, slabosti in bruhanja), klinično sliko prizadetosti možganskega debla ali drugo akutno prizadetostjo diencefalona (6,7). Optični nevritis je običajno obojestranski in zelo hitro pripelje do pomembnega zmanjšanja vida. Pogosteje je prizadet posteriorni del vidnega živca ali celo optična kiazma (6,7). Za SBNMO je značilno, da poteka v zagonih; le redko gre za monofazni potek. Pri več kot 60 % bolnikov pride do zagona bolezni že v prvem letu. Okrevanje po zagonu ni popolno in se odraža v visoki stopnji funkcionalne oviranosti. Nezdravljena bolezen pri več kot polovici bolnikov pripelje do slepote ali pomembne oviranosti pri hoji (7).

Odvisno od klinične slike MRI prikaže prizadetost optičnega živca, predvsem posteriornih segmentov, vključno z optično kiazmo (Slika 1). Lezije so prisotne tudi okoli tretjega in četrtega ventrikla, mezencefalona in ponsa. Hrbtenjačne lezije se raztezajo čez tri ali več segmentov, zelo redko so prisotne kratke lezije. Najpogosteje je prizadet vratno-prsni predel (8) (Tabela 1). Pri diagnosticiranju si pomagamo tudi z likvorskim diagnosticiranjem. Pri bolnikih pogosteje najdemo pleocitozo, več kot 50 mononuklearnih ali polimorfonuklearnih celic, medtem ko oligoklinalne trakove zelo redko, pri zgolj 15–30 %. Protitelesa proti akvaporinu 4 v serumu odkrijemo pri približno dveh tretjinah bolnikov.



Slika 1: ON v sklopu SBNMO, posteriorna prizadetost, dolga lezija, obarvanost s kontrastnim sredstvom.

Diagnostična merila za postavitve diagnoze so bila revidirana leta 2015 in omogočajo postavitve diagnoze SBNMO tudi pri bolnikih z negativnimi protitelesi proti akvaporinu 4. Takšnih bolnikov je 10–25 % (8). Pri tej skupini bolnikov je za postavitve diagnoze potreben pojav najmanj dveh tipičnih slik, od katerih mora vsaj ena obsegati ON, transverzni mielitis ali sindrom *area postrema*. Poleg potrditve razsoja v prostoru mora bolnik izpolnjevati še magnetnoresonančna merila (8).

Zdravljenje SBNMO obsega zdravljenje akutnega zagona bolezni in zdravljenje, s katerim preprečujemo ponovne zagone bolezni (9). Akutni zagon zdravimo z infuzijami kortikosteroidov. Glede na jakost zagona lahko po pulznem zdravljenju nadaljujemo s peroralnim zdravljenjem s kortikosteroidi v padajočem odmerku. Pri bolnikih s suboptimalnim odgovorom na zdravljenje s kortikosteroidi se odločimo za zdravljenje s plazmaferezo. Z imunosupresivnimi zdravili (azatioprin, mikofenolat mofetil) ali monoklonskimi protitelesi (rituksimab, ekulizumab itd.) zmanjšamo tveganje ponovnih zagonov bolezni, ki lahko pripeljejo do hujše funkcionalne oviranosti (10).

Tabela 1: Ključne klinične in paraklinične razlike med MS, SBNMO in boleznimi spektra anti-MOG.

	MS	SBNMO	SBMOG
Ženske: moški	3:1	9:1	3:1
Starost	20–30	35–45	31–40
Protitelesa	brez	anti-akvaporin 4	anti-MOG
Potek ON	monofazen	monofazen/ponavljajoč se obojestranski	ponavljajoč se obojestranski
Prizadetost hrbtenjače	pogosto	pogosto	redkeje
Druge manifestacije		<i>area postrema</i> , možgansko deblo, diencefalon	
Likvor	oligoklonalni trakovi	brez oligoklonalnih trakov	brez oligoklonalnih trakov
MRI	sprednji del vidnega živca, krajši segment, v možganih ovoidne lezije na tipičnih mestih, v hrbtenjači kratke lezije v vratnem predelu	zadnji del vidnega živca, daljši segment, v možganih puhaste lezije na tipičnih mestih, v hrbtenjači centralne, dolge lezije čez tri segmente v vratno-prsnem predelu	sprednji del vidnega živca, daljši segment, v možganih redko lezije, v hrbtenjači centralne ali lateralne lezije v prsno-ledvenem predelu
Potek bolezni	zagoni bolezni v 85 %	zagoni bolezni	enofazni ali v zagonih
Okrevanje po zagonu	dobro	v večini primerov nepopolno	dobro

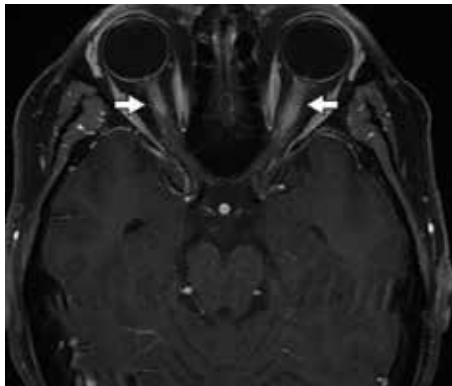
Legenda: MS – multipla skleroza; SBNO – spekter bolezni nevromielitis optika; SBMOG – spekter bolezni MOG; MRI – magnetnoresonančno slikanje.

BOLEZNI SPEKTRA ANTI-MOG

Mielinski oligodendrocitni glikoprotein (MOG) se nahaja na mielinski ovojnici in na površini oligodendrocitnih izrastkov v osrednjem živčevju in je neposredno imunogen (11). Protitelesa anti-MOG so imunoglobulini razreda IgG, ki povzročajo od komplementa odvisno citotoksičnost in so jih prvič opisali leta 2007 (11).

Ženske zbolijo pogosteje kot moški, največkrat v starosti 31–40 let (12). Bolezen se najpogosteje kaže s sliko optičnega nevritisa, mielitisa in prizadetosti možganskega debla, redkeje kot encefalitis ali cerebelitis (12). Mielitis se najpogosteje pojavi v prsno-ledvenem predelu. Za boleznimi spektra anti-MOG so visokospecifične lezije v konusu (12).

ON najpogosteje zajame sprednje segmente vidnega živca, vključno z intraorbitalnim predelom, z MRI pa vidimo perinevralno ojačanje signala. Pri četrtini bolnikov ugotavljamo obojestransko prizadetost vidnega živca (Slika 2) (12).



Slika 2: ON v sklopu spektra bolezni MOG, kratka prizadetost sprednjega segmenta.

Opisujejo sindrome prekrivanja bolezni spektra anti-MOG z avtoimunskim encefalitisom s protitelesi proti receptorju za N-metil-D-aspartat (anti-NMDAR) in z optičnim nevritisom, povezanim s protitelesi proti domeni $\alpha 1$ glicinskega receptorja (anti-GlyR) (13).

Protitelesa anti-MOG najdemo le v serumu, medtem ko je v likvorskem izvidu prisotna limfocitna pleocitoza. Število limfocitov je večje kot pri multipli sklerozi. Oligoklonalne trakove najdemo pri 10 % bolnikov (14). Z MRI glave pri veliki večini bolnikov prepoznamo le nespecifične subkortikalne lezije. V redkih primerih imajo predilekcijska mesta, ki so infratentorialni predeli, predvsem mezencefalon, pons, olivi in cerebelarni pedunkli (14).

Diagnostična merila so objavili leta 2018. Za postavitve diagnoze je potrebno izpolnjevanje vseh meril, ki so:

1. monofazni ali ponavljajoč se optični nevritis, mielitis, encefalitis možganskega debla ali kombinacija naštetih simptomov;
2. prisotnost protiteles anti-MOG;
3. izvid MRI ali elektrofizioloških preiskav, združljiv z demielinizacijo osrednjega živčevja (14).

Smernic za zdravljenje bolnikov z boleznimi spektra anti-MOG še nimamo, zato se opiramo na smernice za zdravljenje bolnikov z SBNMO.

KRONIČNI PONAVLJAJOČI SE OPTIČNI NEVRITIS (KRON)

Kronični ponavljajoči se ON je redka avtoimunska nevropatija vidnega živca, ki se dobro odziva na imunosupresivno zdravljenje, ob ukinitvi zdravljenja pa pride do relapsa (15). Ženske zbolijo bolj pogosto kot moški. Zelo hitro se lahko razvije retroorbitalna bolečina, ki ji sledi subakutna izguba vida. Lahko sta prizadeta oba vidna živca. Izguba vida sega od blage do popolne izgube vida. Bolezen poteka v zagonih, ki si sledijo v dneh ali letih. V veliki večini se vid po imunosupresivnem zdravljenju povrne.

Diagnostična merila so postavili leta 2014. Postavitve diagnoze KRON zahteva izpolnjevanje naslednjih meril (15):

1. ponavljajoč se optični nevritis;
2. klinični dokaz zmanjšane vidne ostrine;
3. odsotnost protiteles proti akvaporinu 4 in MOG;
4. obarvanost vidnega živca na MRI;
5. dober odziv na zdravljenje s kortikosteroidi in hitro poslabšanje ob ukinitvi zdravljenja.

Protitelesa anti-MOG pogosto najdemo pri bolnikih s KRON. Njihova prisotnost lahko pomeni večje tveganje obojestranske izgube vida in večjo pogostost zagonov (15). Akutno zdravljenje vključuje zdravljenje s kortikosteroidi, lahko v obliki pulznega zdravljenja, ki mu sledi peroralno zdravljenje v padajočem odmerku. Nemalokrat se odločimo za zdravljenje z imunosupresivnimi zdravili, s čimer želimo vzdrževati remisijo bolezni.

OPTIČNI NEVRITIS IN DRUGE AVTOIMUNSKÉ BOLEZNI

ON je lahko manifestacija nekaterih sistemskih vezivnotkivnih bolezni, kot so sistemski eritematozni lupus, Sjögrenov sindrom, granulomatozni angiitis, sarkoidoza in nekatere druge (16).

PRIPOROČENE PREISKAVE PRI ATIPIČNEM OPTIČNEM NEVRITISU

Pri bolnikih s klinično sliko atipičnega optičnega nevritisa opravimo preiskave, ki jih navajamo v Tabeli 3.

Tabela 3: Priporočene preiskave pri bolniku z atipičnim optičnim nevritisom.

Preiskave krvi	hemogram, DKS, SR, jetrni testi encim angiotenzin konvertaza protitelesa anti-akvaporin 4 protitelesa anti-MOG sistemske vezivnotkivne bolezni vitamin B12
Likvorsko diagnosticiranje	osnovna analiza oligoklonalni trakovi antinevronska protitelesa
Slikovno diagnosticiranje	MRI RTG

Legenda: DKS – diferencialna krvna slika; SR – sedimentacija; MRI – magnetnoresonančno slikanje; RTG – rentgensko slikanje.

ZAKLJUČEK

Atipični optični nevritis je zelo redka optična nevropatija in je največkrat manifestacija avtoimunskih ali vnetnih bolezni. Odkrivanje specifičnih protiteles, na primer protiteles proti akvaporinu-4 ali MOG, je v veliko pomoč ne le pri postavitvi diagnoze, temveč tudi pri zdravljenju in napovedi izida bolezni. Pri vsakem atipičnem poteku ON moramo opraviti razširjeno laboratorijsko diagnosticiranje krvi in likvorja ter ustrezno slikovno diagnosticiranje.

LITERATURA

1. Beck, RW. *The Optic Neuritis Treatment Trial*. *Arch Ophthalmol* 1988;106 : 1051–53.
2. Abel A, in sod. *Critical review: Typical and atypical optic neuritis*. *Surv of Ophthalmology* 2019;64:770–9.
3. Gaier ED, in sod. *Atypical Optic Neuritis*. *Neuro – Ophthalmol* 2016;15:74–82.
4. Lennon, V.A., in sod. *A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis*. *Lancet*, 2004; 364: 2106–12.
5. Lennon, V.A., in sod. *IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel*. *J Exp Med* 2005;202: 473–7.
6. Asgari N, in sod. *A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians*. *Neurology* 2011;76:1589–95.
7. Houzen H, in sod. *Prevalence and clinical features of neuromyelitis optica spectrum disorders in northern Japan*. *Neurology* 2017;89:1995–2001.
8. Wingerchuk DM, in sod. *International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders*. *Neurology* 2015;85:177–89.
9. Kleiter I, in sod. *Neuromyelitis optica: evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses*. *Ann Neurol* 2016;79: 206–216.
10. Pittock SJ, in sod. *Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study*. *Lancet Neurol* 2013;12:554–62.
11. Reindl M, in sod. *Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: How clinically useful are they?* *Curr Opin Neurol* 2017;30 : 295–301.
12. Jurynczyk M, in sod. *Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study*. *Brain* 2017;140:3128–38.
13. Jarius, S, in sod. *Screening for MOG-IgG and 27 other anti-glia and anti-neuronal autoantibodies in 'pattern II multiple sclerosis' and brain biopsy findings in a MOG-IgG-positive case*. *Mult Scler*, 2016; 22: 1541–49.
14. Jarius, S., in sod. *MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing*. *J Neuroinflammation*, 2018.15:134.
15. Petzold A, in sod. *Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy: A systematic review of 122 cases reported*. *J Neurol*. 2014;261:17–26.
16. Caron-Cantin, M., in sod. *Clinical and radiologic approach to 'typical' versus antibody-related optic neuritis*. *Curr Opin Ophthalmol*, 2019. 30:412–17.

DEDNE IN TOKSIČNE OPTIČNE NEVROPATIJE

Rok Šega, Martina Jarc-Vidmar

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Dedne in toksične optične nevropatije so redka in heterogena skupina bolezni, ki prizadenejo mitohondrije v ganglijskih celicah mrežnice in vidnega živca. Delimo jih na dedne in pridobljene. Najpogostejši dedni optični nevropatiji sta dominantna optična atrofija (DOA) in Leberjeva hereditarna optična nevropatija (LHON). Med pridobljene uvrščamo optične nevropatije zaradi izpostavljenosti nevrotoksičnim snovem, nutricistične optične nevropatije in optične nevropatije mešane etiologije. Vsem mitohondrijskim optičnim nevropatijam je skupno, da se izrazijo s klinično sliko napredujočega, obojestranskega in nebolečega poslabšanja vida, temporalno atrofijo optičnega živca in propadom papilomakularnega snopa. Dinamika napredovanja bolezni, stopnja okvare vida in zdravljenje so odvisni od vrste nevropatije in se med seboj razlikujejo. V prispevku predstavljamo najpogostejši dedni optični nevropatiji DOA in LHON, alkoholno-tobačno optično nevropatijo ter optično nevropatijo po izpostavljenosti nevrotoksičnim snovem. Opisujemo tudi klinično sliko, diagnosticiranje in zdravljenje.

UVOD

Napredek na področju genetike in biokemije presnove mitohondrijev je omogočil poglobljeno razumevanje patologije dednih in pridobljenih optičnih nevropatij. Mitohondrijske optične nevropatije so redka in heterogena skupina bolezni, za katere je značilno nepravilno delovanje mitohondrijev ganglijskih celic mrežnice, kar vodi v celično apoptozo, propad ganglijskih celic in atrofijo vidnega živca (1–3). Delimo jih na dedne in pridobljene. Najpogostejši dedni optični nevropatiji sta dominantna optična atrofija (DOA) in Leberjeva hereditarna optična nevropatija (LHON) (4,5). Pridobljene mitohondrijske optične nevropatije se lahko razvijejo po izpostavljenosti nevro-

toksičnim snovem, zaradi pomanjkanja hranil (prehranske) ali pa so posledica kombinacije več dejavnikov (mešane etiologije) (2,3,6–8). Med nevrotoksične snovi, ki vplivajo na delovanje mitohondrijev, uvrščamo zdravila za zdravljenje tuberkuloze, nekatere antibiotike, amiodaron, antiretrovirusna zdravila, imunosupresivna zdravila in različne toksine. Najpogostejši prehranski stanji, povezani z nastankom nevropatije, sta pomanjkanje folata in vitamina B12, redkeje pomanjkanje ostalih vitaminov B-kompleksa. Med nevropatijami mešane etiologije je najpogostejša kombinacija tobaka, alkohola ter pomanjkanja vitamina B12 in folata (2,3,6–8). Očesni simptomi so podobni ne glede etiološko ozadje. Kaže se kot postopno, napredujoče, neboleče, obojestransko slabšanje vidne ostrine, barvnega vida in kontrastne občutljivosti s prisotnostjo centralnega oziroma centrocekalnega skotoma. V akutni fazi je lahko prisotna povsem normalna, hiperemična ali edematoza papila, ki sčasoma postane tipično temporalno bleda in atrofična s pridruženim propadom papilomakularnega snopa. Bledica papile se z napredovanjem bolezni lahko stopnjuje v atrofijo celotnega optičnega diska (1–3,6–8). V nekaterih primerih so lahko pridruženi tudi zunajočesni simptomi, npr. periferna nevropatija, demielinizacijske spremembe osrednjega živčevja, posturalni tremor, ataksija, mioklonus, miopatije, motnje srčnega ritma, diabetes mellitus, diabetes insipidus in naglušnost (1,3,9–12). Dinamika napredovanja bolezni, stopnja okvare vida ter zdravljenje in okrevanje so odvisni od vrste nevropatije in se med seboj razlikujejo (2,3,7,8). V nadaljevanju predstavljamo najpogostejši dedni mitohondrijski optični nevropatiji DOA in LHON, alkoholno-tobačno optično nevropatijo ter optično nevropatijo po izpostavljenosti nevrotoksičnim snovem. Opisujemo tudi klinično sliko, diagnosticiranje in zdravljenje.

DOMINANTNA OPTIČNA ATROFIJA 1 – KJEROVA BOLEZEN TIPA 1

Dominantna optična atrofija je genetsko heterogena bolezen, ki jo povzročajo mutacije tako na avtosomnih kot na spolnih kromosomih. V 70 % je posledica različnih mutacij (poznamo več kot 400 mutacij) v genu *OPA1* na kromosomu 3q28-q29 (13). Bolezen, ki je posledica mutacije v genu *OPA1*, imenujemo dominantna optična atrofija 1 in je najpogostejša dedna mitohondrijska nevropatija z ocenjeno razširjenostjo (prevalenco) 1/12.000–50.000 (5,14). Gen *OPA 1* kodira istoimenski protein, ki je dinaminska-GTPaza, locirana na notranji membrani mitohondrija. *OPA 1* protein je odgovoren za pravilno

zlivanje in delovanje notranje membrane mitohondrija, ohranjanje omrežja krist in odstranjevanje citokroma c. Nepravilno delovanje proteina OPA 1 povzroči strukturne spremembe in razpad dvojne membrane mitohondrija ter izpust citokroma c v celični citosol. Razpad membrane vodi v povečano količino reaktivnih kisikovih spojin in zmanjšano proizvodnjo adenzin trifosfata (ATP), medtem ko izpust citokroma c vodi v nepovratno celično smrt. Skupni učinek opisanih mehanizmov povzroči izgubo ganglijskih celic mrežnice, kar se v očesu izrazi kot atrofija vidnega živca (3,5,12,13). Bolezen se deduje avtonomno dominantno, pri čemer je verjetnost prenosa okvarjenega gena na potomce 50 % (15). Za bolezen je značilna variabilnost v penetranci pri prizadetih članih iste družine. V zelo redkih primerih se bolezen pojavi *de novo* (13,16).

Bolezen se najpogosteje prične v prvem ali drugem desetletju življenja. Izrazi se kot postopno, počasi napredujoče, neboleče in obojestransko poslabšanje vidne ostrine s centralnim oziroma centrocekalnim skotomom, prizadetim zaznavanjem barvnega vida, predvsem na modro-rumenem barvnem spektru, in z zmanjšanjem kontrastne občutljivosti (5,12,13,17). Na očesnem ozadju je prisotna temporalno bleda in atrofična papila s pridruženim propadom papilomakularnega snopa. Bledica papile se predvsem pri bolnikih s težjim potekom bolezni lahko stopnjuje v atrofijo celotnega optičnega diska (5,13,17,18). Zaradi heterogenega genetskega ozadja in nepopolne penetrance je variabilnost simptomov in dinamike bolezni med prizadetimi družinami in znotraj iste družine lahko zelo velika (13,16). Vidna ostrina lahko variira vse od zaznave svetlobe do 1,0 po Snellenu. Približno 40 % bolnikov ima vidno ostrino, boljšo od 0,3, polovica bolnikov pa med 0,3 in 0,1 (12,19). Večina bolnikov ohrani relativno dobro funkcijo vida vse do poznega poteka bolezni. Spontanega izboljšanja ne pričakujemo (20). Zenične reakcije in circadiani ritem ostanejo ohranjeni zaradi hkratnega dogajanja na obeh očesih in ohranitve intrinzičnih fotosenzitivnih melanopsinskih ganglijskih celic. Če je ob pojavu simptomov prizadet samo en vidni živec, je prisoten relativni aferentni pupilarni defekt (RAPD) (5,18). 20 % bolnikov z mutacijo gena *OPA1* razvije t. i. sindrom DOA plus, pri katerem so poleg optične nevropatije lahko prisotne tudi senzorično-nevralna izguba sluha, ataksija, miopatija, periferna nevropatija in kronična napredujoča zunanja oftalmoplegija (12,20).

LEBERJEVA HEREDITARNA OPTIČNA NEVROPATIJA

Leberjeva hereditarna optična nevropatija (LHON) je druga najpogostejša dedna mitohondrijska optična nevropatija z ocenjeno razširjenostjo 1/32.000–65.000 (4). Bolezen je v več kot 90 % primerov posledica točkovne mutacije v mitohondrijski DNK na enem od treh značilnih mest. Mutacija G11778A predstavlja 50–70 % primerov, mutacija G3460A 8–25 % in mutacija T14484C 10–15 % (21). Vse tri mutacije vodijo v nepravilno delovanje kompleksa I. dihalne verige mitohondrijev ganglijskih celic mrežnice. Posledici sta slabša preskrba z ATP, ki je ključen za normalno delovanje celic, in velika obremenitev z reaktivnimi kisikovimi spojinami, kar vodi v postopno apoptozo ganglijskih celic mrežnice in atrofijo vidnega živca. To privede do hitrega slabšanja vida, ki se stopnjuje do skoraj popolne izgube centralnega vida (3,22). Na pojavnost simptomov vplivajo pridruženi genetski, hormonski in okoljski dejavniki. Znana sprožilna dejavnika sta kajenje in prekomerno uživanje alkohola (23–25). Ocenjujejo, da moški s potrjeno patogeno mutacijo izgubijo vid v 50 %, ženske pa v 10 % (26).

LHON se lahko pojavi kadar koli v življenju, najpogosteje v drugem in tretjem desetletju, zelo redko po 50. letu. Največkrat se izrazi kot subakutna, neboleča izguba vida na eno oko s poslabšanjem drugega očesa v nekaj tednih (27,28). LHON kronološko razdelimo v štiri faze.

V brezsimptomni fazi so na očesnem ozadju lahko prisotne spremembe s peripapilarno telangiektatično mikroangiopatijo in raznoliko stopnjo edema v plasti mrežničnih živčnih vlaken ter odstopanja v izvidih elektrofiziološkega diagnosticiranja (29,30).

Za subakutno fazo, ki označuje prvih 6 mesecev simptomov, je značilno slabšanje vidne ostrine z začetnim nastankom centralnega skotoma v vidnem polju enega očesa, motnjo v zaznavi rdeče-zelenega barvnega spektra in zmanjšanjem kontrastne občutljivosti. Podobni simptomi se na drugem očesu pojavijo v povprečju 6–8 tednov pozneje s prizadetostjo obeh oči v šestih mesecih. Obojestranska prizadetost že od samega začetka je prisotna le v približno četrtini primerov (27,29).

Za dinamična fazo, ki označuje obdobje od 6 mesecev do prvega leta simptomov, sta značilni nadaljnje slabšanje vidne ostrine na raven štetja prstov in večanje skotoma. V subakutni in dinamični fazi se na očesnem ozadju dodatno izrazijo zvijugane žile, hiperemična papila, psevdoedem optičnega diska in povečana debelina sloja mrežničnih živčnih vlaken. Zenične reakcije ostanejo ohranjene, če se patološki proces simultano dogaja na obeh očesih. Če je prizadet le en vidni živec, je prisoten relativni aferentni pupilarni defekt (RAPD). Optični disk je v 20–40 % primerov lahko videti povsem normalno (27,31).

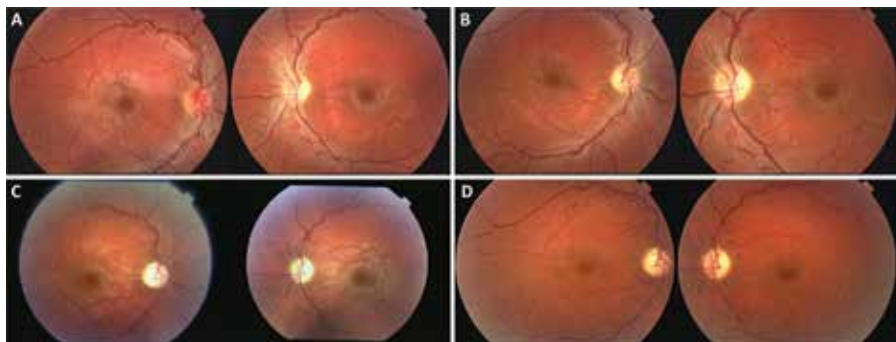
Za kronično fazo, ki nastopi po prvem letu simptomov, so značilni relativno stabilni izpadi v centralnem delu vidnega polja (centrocekalni skotom), stanjšanje temporalnega dela optičnega živca in propad papilomakularnega snopa (27,31). Večina oseb ostane trajno slabovidnih vse življenje in izpolnjuje zahteve za izdajo potrdila o kategorizaciji slepote in slabovidnosti (32). Napoved izida je najbolj ugodna pri mutaciji T14484C, saj pri kar 40–70 % bolnikov pride do spontanega izboljšanja simptomov. Izrazi se kot izboljšanje vidne ostrine, razvoj majhnih otočkov normalnega vida (fenestracij) znotraj skotoma in izboljšanje zaznave barvnega vida, lahko tudi več let po nastopu bolezni (4,29).

V redkih primerih optično nevropatijo spremljajo zunajočesne manifestacije, ki vključujejo periferno nevropatijo, demielinizacijske spremembe osrednjega živčevja, posturalni tremor, ataksijo, mioklonus, miopatije in motnje srčnega ritma, kar imenujemo sindrom LHON plus oziroma Hardingova bolezen (9–11).

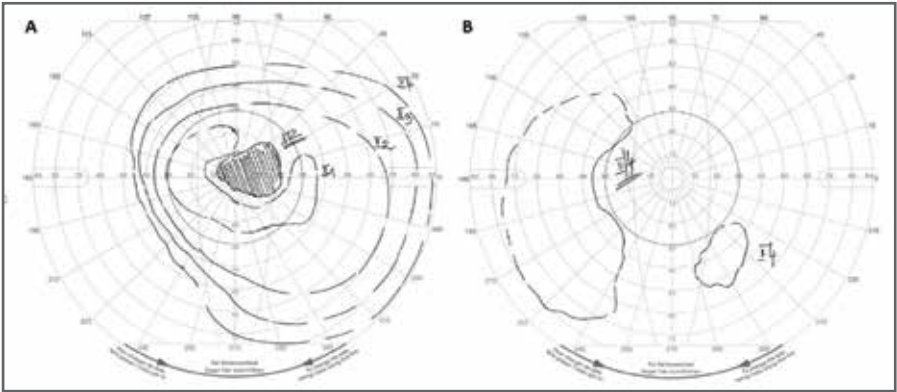
LHON se v redkih primerih lahko pojavi že v otroštvu in se po kliničnih značilnostih in napovedi izida nekoliko razlikuje od LHON v odrasli dobi. V dobri polovici primerov se bolezen izrazi kot klasična oblika z akutnim nastankom, v 15 % kot počasi napredujoča, v 22 % pa kot prikrita oz. subklinična, pri čemer je razporeditev tipičnih mutacij podobna kot v odraslosti (33). Razmerje med moškim in ženskim spolom ocenjujejo na 1,8 : 1, kar bi lahko nakazovalo na nevroprotektivni učinek ženskih spolnih hormonov (34). LHON v otroštvu je povezana z bolj ugodno napovedjo izida, saj lahko spontano izboljšanje simptomov pričakujemo pri tretjini vseh primerov in pri kar 60 % bolnikov

z akutnim potekom bolezni (33,35). Najvišjo stopnjo spontanega izboljšanja izkazujeta mutaciji G3460A in T14484C, saj pride do izboljšanja v približno polovici primerov. Končna vidna ostrina pri teh dveh mutacijah je v 90 % večja od 0,1. V zelo redkih primerih je čas do prizadetosti drugega očesa lahko tudi več let. Opisujejo primere, pri katerih se je poslabšanje vida na drugem očesu pojavilo po 12, 16 in celo 18 letih (36–38).

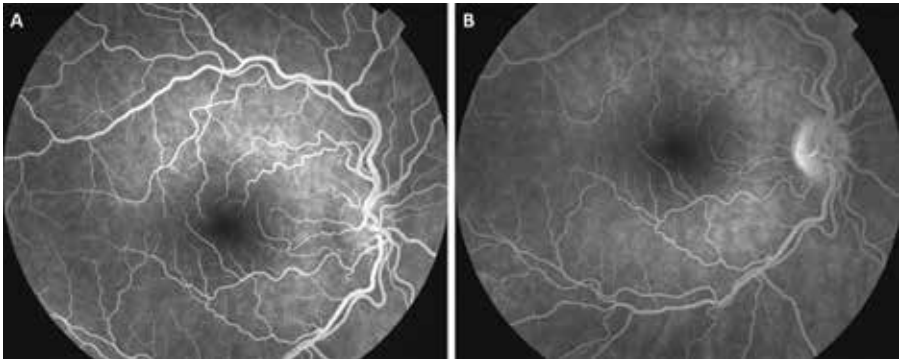
Klinični primer. Dvajsetletni moški je bil leta 2004 napoten na Očesno kliniko v Ljubljano zaradi dvomesečnega obojestranskega slabšanja vida, najprej na levem, nato še na desnem očesu. Ob prvem pregledu sta bili ugotovljeni slaba vidna ostrina (vdo: 0,2 sc; vlo: gib roke) in zmanjšana zaznava barvne vida (Ishihara do: 3/15; lo: 0/15). Na desnem očesnem ozadju je izstopal psevdoedem optičnega živca s hiperemično papilo in zvijuganim ožiljem, na levem pa temporalno bleda in atrofična papila (Slika 1A). Opravili smo Goldmannovo preiskavo vidnega polja (Slika 2) in fluoresceinsko angiografijo (Slika 3).



Slika 1: Očesno ozadje. A – ob prvem pregledu: psevdoedem optičnega živca s hiperemično papilo in zvijuganim ožiljem na desnem očesnem ozadju, temporalno bledata in atrofična papila na levem očesnem ozadju; B – dva meseca kasneje: na desnem očesnem ozadju zmanjšanje psevdoedema in postopna bledica papile, na levem očesnem ozadju nadaljnja bledica in atrofija papile; C – čez 2 leti: izrazita bledica in atrofija obeh optičnih živcev; D – čez 5 let: nespremenjeno stanje.



Slika 2: Goldmannova preiskava vidnega polja ob prvem pregledu (vdo: 0,2 sc; vlo: gib roke). A – značilen skotom na desnem očesu; B – popoln centralni izpad v vidnem polju levega očesa.



Slika 3: Zgodnje faze (A) in pozne faze (B) flouresceinske angiografije. Na obeh slikah prisotno izrazito zvijugano ožilje mrežnice s hiperemijo papili. V poznih fazah ni videti puščanja kontrasta na papili.

Za izključitev morebitnih vnetnih, demielizacijskih, kompresivnih in infiltrativnih vzrokov smo opravili tudi magnetnoresonančno slikanje (MRI) glave, ki ni pokazalo pridružene znotrajlobanjske patologije. Ob sumu na LHON je bil napoten na genetsko testiranje, ki je pokazalo novo atipično mitohondrijsko mutacijo G13042T. Isto mutacijo so kasneje potrdili tudi pri bolnikovem bratrance s podobno klinično sliko (39). Svetovali so abstinenco od tobaka in

alkohola. Specifičnega zdravljenja takrat še niso poznali. Z napredovanjem bolezni se je vid poslabšal na zaznavanje gibov pred obrazom. Ob zadnjem pregledu leta 2020 ostaja stanje nespremenjeno (Slika 1B–D).

TOBAČNO-ALKOHOLNA OPTIČNA NEVROPATIJA

Tobačno-alkoholna optična nevropatija je zelo redka oblika pridobljene mitohondrijske optične nevropatije mešane etiologije. V 20. stoletju je bila relativno pogosta diagnoza, ki se je z razvojem diagnostičnih metod umaknila v ozadje in jo danes srečamo zelo redko, saj je v večini diagnoza izključevanja. Bolezen srečujemo pri osebah z zgodovino prekomernega uživanja alkohola in tobačnih izdelkov. Raziskave kažejo, da gre največkrat za dva ločena procesa (7). Zaradi slabe prehranjenosti ob prekomernem uživanju alkohola se pogosto razvije pomanjkanje folata in vitamina B12, kar vodi v nutritivno optično nevropatijo. Nutritivna optična nevropatija se po nadomeščanju vitaminov B in uravnoteženi prehrani pogosto izboljša (40). Dolgoletno kajenje pipe in cigar ter uporaba tobaka za žvečenje lahko pri starejših osebah vodita v tobačno optično nevropatijo, ki se po opustitvi tobačnih izdelkov v 3–12 mesecih predvidoma izboljša (41,42). Točnega patofiziološkega mehanizma bolezni še ne poznamo. Predvidevajo, da prosti radikali in cianid v tobaku vplivajo na oksidativno fosforilacijo v mitohondriju, pomanjkanje vitamina B12 in folata pa na demielinizacijo optičnega živca (43,44). Tako se obe bolezni izrazita podobno kot ostale optične nevropatije z mitohondrijsko disfunkcijo s postopnim, napredujočim, obojestranskim poslabšanjem vidne ostrine, kontrastne občutljivosti in barvnega vida ter pridruženim centrocekalnim skotomom (2,6,7,45).

OPTIČNA NEVROPATIJA PO IZPOSTAVLJENOSTI NEVROTOKSIČNIM SNOVEM

Optične nevropatije se lahko pojavijo po izpostavljenosti različnim toksičnim snovem. Mednje uvrščamo zdravila za zdravljenje tuberkuloze (etambutol, izoniazid), nekatere antibiotike (kloramfenikol, linezolid, eritromicin, streptomycin, ciprofloksacin), amiodaron, digoksin, antiretrovirusna in imunosupresivna zdravila (klorokin, kinin, ciklosporin) ter različne toksine (metanol, etilen glikol, tobak, cianid, svinec, arzen, organska topila) (2,6–8). V večini

primerov poškodba ni omejena zgolj na optični živec, ampak zajema tudi mrežnico, kiazmo ali optični trakt in se lahko izrazi s pridruženimi sistemskimi simptomi. Patofiziološki mehanizem zastrupitve v večini primerov ni natančno pojasnjen in se med posameznimi toksini najverjetneje razlikuje (2,7,8). Domnevajo, da nevrotoksične snovi in njihovi presnovki vplivajo na metabolizem mitohondrijev preko različnih motnjav v procesu oksidativne fosforilacije, kar vodi v porušenje homeostaze in kopičenje reaktivnih kisikovih spojin. Zato pride do apoptoze celic in atrofije vidnega živca ter poslabšanja očesnih simptomov (2,3,8).

Akutne zastrupitve največkrat povezujemo z zaužitjem metanola in etilen glikola, ki imata močno nevrotoksično delovanje. Za zastrupitev z njima je značilen gost obojestranski centralni skotom, ki se razvije po 6 urah od zaužitja ali kasneje, fotofobija, zamegljen vid, vidne halucinacije, glavobol, zmedenost, slabost, bruhanje, bolečine v trebuhu, metabolna acidoza in odpoved dihal, ki lahko vodi v koma in smrt. Na očesnem ozadju so vidni hiperemična in edematozna papila, številne mrežnične krvavitve in edem mrežnice (8,46,47). Okvare so večinoma trajne in nepopravljive (8,48,49).

Toksične optične nevropatije, povzročene z zdravili ali toksini, se kažejo podobno kot ostale mitohondrijske optične nevropatije s postopnim, napredujočim in obojestranskim poslabšanjem vida, centrocekalnim skotomom in pridruženimi motnjami barvnega vida ter znižano kontrastno občutljivostjo. V akutni fazi je papila lahko videti povsem normalna ali rahlo edematozna. Temporalna bledica in atrofija papile ter propad papilomakularnega snopa se razvijeta šele po nekaj tednih od pojava simptomov (2,3,6,7). Stopnja okvare je odvisna od vrste zdravila oziroma toksina, trajanja izpostavljenosti, koncentracije zdravila, pridruženih sistemskih bolezni, hitrosti prepoznave zastrupitve in zdravljenja. Bistveno je, da bolnika vedno vprašamo, katera zdravila trenutno jemlje.

V zadnjih letih smo na Očesni kliniki v Ljubljani obravnavali več toksičnih optičnih nevropatij po jemanju zdravil za zdravljenje tuberkuloze. Ob ugotovitvi, da gre za toksično optično nevropatijo, smo se povezali z zdravniki s pulmološkega oddelka Univerzitetne klinike Golnik, ki so bolnikom ustrezno spremenili zdravljenje, kar zaradi vse bolj pogoste odpornosti na antibiotike pogosto ni enostavno. Približno 6 % bolnikov, zdravljenih z etambutolom, razvije toksično optično nevropatijo. Simptomi se najpogosteje pojavijo med 4. in 12. mesecem jemanja zdravil in zelo redko v prvih dveh mesecih zdravljenja.

Ogroženi so predvsem bolniki s slabšo ledvično funkcijo. Toksičnost je odvisna od trajanja jemanja in od odmerka, zato sta ključni zgodnja prepoznavna in zamenjava antibiotičnega zdravljenja (7,8,50). Znani so tudi primeri toksične optične nevropatije ob zdravljenju z izoniazidom. Dejavnika tveganja sta slabši ledvična in jetrna funkcija. Isoniazid ima v primerjavi z etambutolom po ukinitvi zdravljenja boljše napoved izida (2,7).

Potencialno nevrotoksično zdravilo je tudi amiodaron, ki ga uporabljamo za zdravljenje motenj srčnega ritma (2,7,8). Vpliva amiodarona na nastanek optične nevropatije še niso točno pojasnili, saj si izsledki številnih raziskav nasprotujejo (7,51–53). Ob jemanju amiodarona pri dveh tretjinah bolnikov opazimo patognomonične, nenevarne in popravljive spremembe na roženici (*lat. cornea verticillata*) (51,54). Ob odkritju moramo vedno izključiti pridruženno patologijo optičnega diska, ki ni nujno v povezavi z jemanjem amiodarona (8). V primeru poslabšanja vida moramo upoštevati previdnostno načelo in se z internisti posvetovati o zamenjavi zdravila.

Po odstranitvi nevrotoksičnega zdravila ali toksina lahko pričakujemo vsaj minimalno izboljšanje vidnih simptomov (2,7,8). Bolnikom, ki smo jih obravnavali pri nas, se je vid po zamenjavi protituberkuloznega zdravljenja izrazito izboljšal.

DIAGNOSTICIRANJE

Mitohondrijske optične nevropatije so relativno redka skupina bolezni, zato je pot do končne diagnoze pogosto zahtevna in lahko traja tudi več let (26). Za postavitve diagnoze je najbolj pomembna dobra anamneza, ki nas napelje na sum genetske bolezni zaradi slepote v družini, morebitne izpostavljenosti nevrotoksičnim snovem ali pomanjkanja hranil. Diagnosticiranje vključuje oftalmološki pregled (vključno z oceno vidne ostrine, barvnega vida, vidnega polja, tonometrijo, pregledom očesnega ozadja), optično koherentno tomografijo (OCT), elektrofiziološko diagnosticiranje ter laboratorijsko in slikovno diagnosticiranje (CT glave, MRI glave).

V procesu diagnosticiranja moramo izključiti številne druge bolezni, ki se lahko kažejo s podobno klinično sliko. Najprej s pregledom očesnega ozadja in elektrofiziološkim diagnosticiranjem izključimo retinopatijo (55). Ob enostranskem, hitro napredujočem poslabšanju vida pomislimo na optični nevritis ali neuromielitis optika (Devicovo bolezen). V primeru dolgotrajne slabosti

vidnosti in počasnega napredovanja bolezni izključujemo normotenzivni glavkom ter kompresivno in infiltrativno optično nevropatijo (17,31,56,57). Z laboratorijskimi preiskavami seruma in urina preverimo koncentracije vitaminov in nevrotoksičnih zdravil ter morebitno izpostavljenost toksinom. Če sumimo na dedno mitohondrijsko optično nevropatijo, končno diagnozo potrdimo z genetskim testiranjem vzorca krvi (27).

Klinična slika in rezultati preiskav se lahko razlikujejo glede na kronološki potek bolezni (6,12,31). Na očesnem ozadju je v akutni fazi lahko prisotna povsem normalna, hiperemična ali edematoza papila, ki sčasoma postane tipično temporalno bleda in atrofična (1–3,6,7). Bledica papile se z napredovanjem bolezni lahko stopnjuje v atrofijo celotnega optičnega diska. Na OCT in OCTA papil lahko v akutni fazi, predvsem v temporalnem kvadrantu in na področju papilomakularnega snopa, vidimo edem s povečanjem debeline sloja mrežničnih živčnih vlaken, ki mu sledita stanjšanje, izguba ganglijskih celic mrežnice in zmanjšan pretok krvi (3,16).

Elektrofiziološke preiskave so v akutni fazi lahko še povsem normalne (predvsem ob neizraziti klinični sliki), lahko pa že pokažejo spremembe v amplitudi in obliki vala N95 slikovne elektoretinografije (ERG) ter v amplitudi in latenci vala P100 VEP. Val P50 slikovne ERG večinoma ostaja primerno oblikovan z normalno amplitudo, a nekoliko krajšo latenco. To nakazuje na postopno propadanje ganglijskih celic vidnega živca in selektivno prizadetost mieliniziranih živčnih vlaken. V kronični fazi bolezni so zmanjšane predvsem amplitude vala N95 slikovne ERG ter zelo znižane in podaljšane latence P100 vidnih evociranih potencialov (VEP) (7,17,39,58).

Oftalmologi moramo pri obravnavi bolnikov pridobiti čim bolj zanesljivo osebno in družinsko anamnezo. V primeru obojestranske napredujoče izgube vida, ki se ne izboljšuje, in ob izključitvi reverzibilnih vzrokov moramo bolnika napotiti na obravnavo v ustrezno terciarno ustanovo.

ZDRAVLJENJE

Pri vseh mitohondrijskih optičnih nevropatijah svetujemo abstinenco od alkohola in kajenja, saj sta znana dejavnika tveganja, ki lahko sprožita in vodita

v poslabšanje stanja. Vsem bolnikom svetujemo zdrav življenjski slog in uravnoteženo prehrano ter nadomeščanje vitaminov B-kompleksa, zlasti folata in vitamina B12 (3,6–8,16).

V primeru toksične optične nevropatije moramo snov, ki povzroča nevropatijo, čim prej prepoznati in jo po možnosti odstraniti iz bolnikovega okolja oziroma zdravljenja ter uporabiti ustrezen antidot (2,6–8). Pri akutni zastrupitvi z metanolom in etilen glikolom je lahko prvi znak prav poslabšanje vida, kar zahteva čim prejšnjo prepoznavo in ob slabšanju stanja intenzivno internistično zdravljenje (8,46,47).

Od leta 2015 je na evropskem tržišču za zdravljenje LHON registrirana zdravilna učinkovina idebenon (59). Gre za sintetični derivat koencima Q10 z močnim antioksidativnim delovanjem, ki zaradi svoje strukture lažje prehaja možgansko-žilno pregrado in membrano mitohondrijev. Idebenon prenaša elektrone neposredno iz citosola na kompleks III. oksidativne verige in tako poveča nastanek ATP, kar upočasni propadanje ganglijskih celic mrežnice in povzroči ponovno aktivacijo celic v stanju zmanjšane aktivnosti. Zdravljenje privede do izboljšanja vidne ostrine in skrajša čas do spontanega izboljšanja (26,60).

Z zdravljenjem bolnikov s simptomi, ki so prisotni manj kot leto dni, je smiselno pričeti čim prej. Idebenon moramo jemati najmanj eno leto v odmerku 900 mg/dan, razdeljenem v tri odmerke. Po enem letu ocenimo odziv na zdravljenje. Če se simptomi izboljšajo, z zdravljenjem nadaljujemo, dokler ne dosežemo platoja in nato še vsaj eno leto. Strokovnega konsenza glede uporabe idebenona pri bolnikih v kronični fazi z več kot leto dni izraženimi simptomi in pri brezsimptomnih nosilcih mutacije še ni (31,56).

Z napredkom biotehnologije se je pojavila možnost zdravljenja LHON z genskim zdravljenjem, ki temelji na uporabi adenovirusnih vektorjev. Cilj zdravljenja je dostava kopije zdravega gena v jedra ganglijskih celic mrežnice, kjer se ta vključi in vodi v proizvodnjo funkcionalnega proteina, ki se nato prenese v mitohondrije. Rezultati pred kratkim objavljenih raziskav na živalih so spodbudni in pričakujemo lahko, da se bo razvoj genskega zdravljenja v prihodnje nadaljeval (61,62).

V zadnjih nekaj letih so pričeli izvajati raziskave o učinku idebenona pri zdravljenju dominantne optične atrofije. Rezultati do sedaj opravljenih predkliničnih in kliničnih raziskav so nasprotujoči in zaenkrat ne ponujajo dokončnega odgovora o njegovi klinični uporabnosti (63,64). Tako ostaja zdravljenje DOA zgolj podporno (13).

Vsem bolnikom z dednimi mitohondrijskimi optičnimi nevropatijami, zlasti bolnikom v akutni fazi in mladim, moramo ponuditi možnost genetskega svetovanja. S prenatalnim diagnosticiranjem in fertilizacijo *in vitro* lahko prenos bolezni na potomce v določeni meri celo preprečimo (65).

ZAKLJUČEK

Z mitohondrijskimi optičnimi nevropatijami se pri vsakodnevnem kliničnem delu srečamo redko. Diagnoza temelji na dobri anamnezi, oceni strukture in funkcionalnosti vidnega živca ter potrditvi z laboratorijskimi in genetskim preiskavami. Pot do potrditve bolezni je pogosto dolgotrajna in zahteva obsežno subspecialistično diagnosticiranje. Bolnikom moramo ponuditi informacije o dejavnih tveganja, morebitno genetsko svetovanje in ustrezno zdravljenje z zdravili. Bolezen je včasih zamaskirana s pridruženimi nevrološskimi simptomi in je nemalokrat ne prepoznamo. Pri obojestranski, napredujoči in neboleči izgubi vida moramo ne glede na starost in spol vedno izključiti možnost mitohondrijske optične nevropatije. Končni izid je odvisen od vrste nevropatije, hitrosti prepoznavne in dostopnosti zdravljenja.

LITERATURA

1. Sadun AA, La Morgia C, Carelli V. Mitochondrial optic neuropathies: Our travels from bench to bedside and back again. *Clin Exp Ophthalmol*. 2013;41(7):702–12.
2. Wang MY, Sadun AA. Drug-related mitochondrial optic neuropathies. *J Neuro-Ophthalmology*. 2013;33(2):172–8.
3. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. Mitochondrial optic neuropathies - Disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30(2):81–114.
4. Meyerson C, Van Stavern G, McClelland C. Leber hereditary optic neuropathy: Current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2015;9:1165–76.
5. Chun BY, Rizzo JF. Dominant optic atrophy: Updates on the pathophysiology and clinical manifestations of the optic atrophy 1 mutation. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27(6):475–80.
6. Pilz YL, Bass SJ, Sherman J. A Review of Mitochondrial Optic Neuropathies: From Inherited to Acquired Forms. *J Optom [Internet]*. 2017;10(4):205–14. Dostopno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.optom.2016.09.003>.
7. Grzybowski A, Zülsgdorff M, Wilhelm H, Tonagel F. Toxic optic neuropathies: An updated review. *Acta Ophthalmol*. 2015;93(5):402–10.
8. Sharma P, Sharma R. Toxic optic neuropathy. *Indian J Ophthalmol*. 2011;59(2):137–41.

9. Howell N. Mitochondrial gene mutations and human diseases: A prolegomenon. *Am J Hum Genet.* 1994;55(2):219–24.
10. Nikoskelainen EK, Marttila RJ, Huoponen K, Juvonen V, Lamminen T, Sonninen P, et al. Leber's "plus": Neurological abnormalities in patients with Leber's hereditary optic neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995;59(2):160–4.
11. Yu-Wai-Man P. Genetic manipulation for inherited neurodegenerative diseases: Myth or reality? *Br J Ophthalmol.* 2016;100(10):1322–31.
12. Skidd PM, Lessell S, Cestari DM. Autosomal dominant hereditary optic neuropathy (ADOA): A review of the genetics and clinical manifestations of ADOA and ADOA+. *Semin Ophthalmol.* 2013;28(5–6):422–6.
13. Lenaers G, Neutzner A, Le Dantec Y, Jüschke C, Xiao T, Decembrini S, et al. Dominant optic atrophy: Culpit mitochondria in the optic nerve. *Prog Retin Eye Res [Internet].* 2021;83:100935. Dostopno na: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2020.100935>
14. Almind GJ, Ek J, Rosenberg T, Eiberg H, Larsen M, LuCamp LC, et al. Dominant optic atrophy in Denmark - report of 15 novel mutations in OPA1, using a strategy with a detection rate of 90%. *BMC Med Genet.* 2012;13(Omim 605290):1–7.
15. KJER P. Infantile optic atrophy with dominant mode of inheritance: a clinical and genetic study of 19 Danish families. *Acta Ophthalmol Suppl [Internet].* 1959;164(Supp 54):1–147. Dostopno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13660776>.
16. Chun BY, Rizzo JF. Dominant Optic Atrophy and Leber's Hereditary Optic Neuropathy: Update on Clinical Features and Current Therapeutic Approaches. *Semin Pediatr Neurol [Internet].* 2017;24(2):129–34. Dostopno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2017.06.001>.
17. Lenaers G, Hamel C, Delettre C, Amati-Bonneau P, Procaccio V, Bonneau D, et al. Dominant optic atrophy. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7(1):1–12.
18. Yu-Wai-Man P. Therapeutic Approaches to Inherited Optic Neuropathies. *Semin Neurol.* 2015;35(5):578–86.
19. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Burke A, Sellar PW, Clarke MP, Gnanaraj L, et al. The prevalence and natural history of dominant optic atrophy due to OPA1 mutations. *Ophthalmology [Internet].* 2010;117(8):1538-1546.e1. Dostopno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.12.038>.
20. Yu-Wai-Man P, Votruba M, Moore AT, Chinnery PF. Treatment strategies for inherited optic neuropathies: Past, present and future. *Eye [Internet].* 2014;28(5):521–37. Dostopno na: <http://dx.doi.org/10.1038/eye.2014.37>.
21. Hudson G, Yu-Wai-Man P, Chinnery PF. Leber hereditary optic neuropathy. *Expert Opin Med Diagn [Internet].* 2008 Jul;2(7):789–99. Dostopno na: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17530059.2.7.789>.
22. Howell N. Leber hereditary optic neuropathy: Respiratory chain dysfunction and degeneration of the optic nerve. *Vision Res.* 1998;38(10):1495–504.
23. Kirkman MA, Yu-Wai-Man P, Korsten A, Leonhardt M, Dimitriadis K, De Coo IF, et al. Geneenvironment interactions in Leber hereditary optic neuropathy. *Brain.* 2009;132(9):2317–26.
24. Giordano L, Deceglie S, D'Adamo P, Valentino ML, La Morgia C, Fracasso F, et al. Cigarette toxicity triggers Leber's hereditary optic neuropathy by affecting mtDNA copy number,

- oxidative phosphorylation and ROS detoxification pathways. *Cell Death Dis.* 2015;6(12):1–10.
25. Newman NJ. *Leber hereditary optic neuropathy: Bad habits, bad vision.* *Brain.* 2009;132(9):2306–8.
 26. Jurkute N, Yu-Wai-Man P. *Leber hereditary optic neuropathy: Bridging the translational gap.* Vol. 28, *Current Opinion in Ophthalmology.* Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 403–9.
 27. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Hudson G, Chinnery PF. *Inherited mitochondrial optic neuropathies.* Vol. 46, *Journal of Medical Genetics.* 2009. p. 145–58.
 28. Poincenot L, Pearson AL, Karanjia R. *Demographics of a Large International Population of Patients Affected by Leber's Hereditary Optic Neuropathy.* In: *Ophthalmology.* Elsevier Inc.; 2020. p. 679–88.
 29. Barboni P, Savini G, Valentino ML, Montagna P, Cortelli P, De Negri AM, et al. *Retinal nerve fiber layer evaluation by optical coherence tomography in Leber's hereditary optic neuropathy.* *Ophthalmology.* 2005 Jan;112(1):120–6.
 30. P. R-E, M.D. S, G.G. G, M.G. S, J. DC, A.E. H. *The clinical features of Leber's hereditary optic neuropathy defined by the presence of a pathogenic mitochondrial DNA mutation.* *Brain [Internet].* 1995;118(2):319–37. Dostopno na: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L25140008>
 31. Carelli V, Carbonelli M, De Coo IF, Kawasaki A, Klopstock T, Lagrèze WA, et al. *International consensus statement on the clinical and therapeutic management of leber hereditary optic neuropathy.* *J Neuro-Ophthalmology.* 2017;37(4):371–81.
 32. Kirkman MA, Korsten A, Leonhardt M, Dimitriadis K, de Coo IF, Klopstock T, et al. *Quality of life in patients with leber hereditary optic neuropathy.* *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2009;50(7):3112–5.
 33. Majander A, Bowman R, Poulton J, Antcliff RJ, Reddy MA, Michaelides M, et al. *Childhood-onset Leber hereditary optic neuropathy.* *Br J Ophthalmol.* 2017;101(11):1505–9.
 34. Black GCM, Craig IW, Oostra RJ, Norby S, Rosenberg T, Morten K, et al. *Leber's hereditary optic neuropathy: Implications of the sex ratio for linkage studies in families with the 3460 ND1 mutation.* *Eye [Internet].* 1995;9(4):513–6. Dostopno na: <https://doi.org/10.1038/eye.1995.117>.
 35. Barboni P, Savini G, Valentino ML, La Morgia C, Bellusci C, De Negri AM, et al. *Leber's hereditary optic neuropathy with childhood onset.* *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(12):5303–9.
 36. Ohden KL, Tang PH, Lilley CC, Lee MS. *Atypical leber hereditary optic neuropathy: 18 Year interval between eyes.* *J Neuro-Ophthalmology.* 2016;36(3):304–7.
 37. Brenner L, Bynke G, Bynke H. *Leber's hereditary optic neuropathy: A report of two unusual cases.* *Neuro-Ophthalmology.* 1999;22(4):239–44.
 38. Nikoskelainen EK, Huoponen K, Juvonen V, Lamminen T, Nummelin K, Savontaus ML. *Ophthalmologic findings in Leber Hereditary Optic Neuropathy, with special reference to mtDNA mutations.* *Ophthalmology [Internet].* 1996;103(3):504–14. Dostopno na: [http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420\(96\)30665-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0161-6420(96)30665-9)

39. Jarc-Vidmar M, Tajnik M, Breclj J, Fakin A, Sustar M, Naji M, et al. *Clinical and electrophysiology findings in Slovene patients with Leber hereditary optic neuropathy. Doc Ophthalmol.* 2015;130(3):179–87.
40. Carroll FD. *Nutritional amblyopia. Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 1966 Sep;76(3):406–11.
41. Newman NJ. *Optic neuropathy. Neurology.* 1996 Feb;46(2):315–22.
42. Foulds WS, Chisholm IA, Pettigrew AR. *The toxic optic neuropathies. Br J Ophthalmol [Internet].* 1974 Apr;58(4):386–90. Dostopno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/4370506>.
43. Smiddy WE, Green WR. *Nutritional amblyopia. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol [Internet].* 1987;225(5):321–4. Dostopno na: <https://doi.org/10.1007/BF02153397>.
44. Pryor WA. *Biological effects of cigarette smoke, wood smoke, and the smoke from plastics: the use of electron spin resonance. Free Radic Biol Med.* 1992 Dec;13(6):659–76.
45. Chiotoroiu SM, Noaghi M, Stefaniu GI, Secureanu FA, Purcarea VL, Zemba M. *Tobacco-alcohol optic neuropathy-clinical challenges in diagnosis. J Med Life.* 2014;7(4):472–6.
46. Baumbach GL, Cancilla PA, Martin-Amat G, Tephly TR, McMartin KE, Makar AB, et al. *Methyl Alcohol Poisoning: IV. Alterations of the Morphological Findings of the Retina and Optic Nerve. Arch Ophthalmol.* 1977;95(10):1859–65.
47. McKellar MJ, Hidajat RR, Elder MJ. *Acute ocular methanol toxicity: Clinical and electrophysiological features. Aust N Z J Ophthalmol [Internet].* 1997 May;25(10):225–30. Dostopno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1442-9071.1997.tb01397.x>.
48. Al aseri Z, Altamimi S. *Keeping a high index of suspicion: lessons learned in the management of methanol ingestion. BMJ Case Rep [Internet].* 2009 Jan 1;2009:bcr0920081013. Dostopno na: <http://casereports.bmj.com/content/2009/bcr.09.2008.1013.abstract>.
49. Shukla M, Shikoh I, Saleem A. *Intravenous methylprednisolone could salvage vision in methyl alcohol poisoning. Vol. 54, Indian journal of ophthalmology. India;* 2006. p. 68–9.
50. Fraunfelder FW, Sadun AA, Wood T. *Update on ethambutol optic neuropathy. Expert Opin Drug Saf.* 2006;5(5):615–8.
51. Passman RS, Bennett CL, Purpura JM, Kapur R, Johnson LN, Raisch DW, et al. *Amiodarone-associated optic neuropathy: a critical review. Am J Med.* 2012 May;125(5):447–53.
52. Mindel JS, Anderson J, Hellkamp A, Johnson G, Poole JE, Mark DB, et al. *Absence of bilateral vision loss from amiodarone: a randomized trial. Am Heart J.* 2007 May;153(5):837–42.
53. Hayreh SS. *Pathogenesis of some controversial non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy. In: Ischemic optic neuropathies. Hayreh SS. Springer-Verlag Berlin Heidelberg;* 2011. p. 317–336.
54. Johnson LN, Krohel GB, Thomas ER. *The clinical spectrum of amiodarone-associated optic neuropathy. J Natl Med Assoc.* 2004 Nov;96(11):1477–91.
55. Šuštar M, Hawlina M, Breclj J. *Clinical electrophysiological testing of the visual system: Review of the methods and indications for referral. Zdr Vestn.* 2020;89(7–8):378–97.
56. Carelli V, Hawlina M, Klopstock T, Vignal-Clermont C, Yu-Wai-Man P. *Leber's Hereditary Optic Neuropathy – A Global Perspective. Eur Ophthalmic Rev.* 2019;13(Suppl 2:3–7).
57. Sadun AA, La Morgia C, Carelli V. *Lebers hereditary optic neuropathy: New quinone therapies change the paradigm. Expert Rev Ophthalmol.* 2012;7(3):251–9.

58. Ziccardi L, Sadun F, De Negri AM ari., Barboni P, Savini G, Borrelli E, et al. Retinal function and neural conduction along the visual pathways in affected and unaffected carriers with Leber's hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(10):6893–901.
59. Raxone | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2021 Jan 4]. Dostopno na: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/raxone>.
60. Hargreaves IP. Coenzyme Q10 as a therapy for mitochondrial disease. *Int J Biochem Cell Biol* [Internet]. 2014;49(1):105–11. Dostopno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biocel.2014.01.020>
61. Moster M, Sadun A, Klopstock T, Newman N, Vignal-Clermont C, Carelli V, et al. rAAV2/2-ND4 for the Treatment of Leber Hereditary Optic Neuropathy (LHON): Final Results from the RESCUE and REVERSE Phase III Clinical Trials and Experimental Data in Nonhuman Primates to Support a Bilateral Effect (2339). *Neurology* [Internet]. 2020 Apr 14;94(15 Supplement):2339. Dostopno na: http://n.neurology.org/content/94/15_Supplement/2339.abstract.
62. Lam BL, Feuer WJ, Schiffman JC, Porciatti V, Vandenbroucke R, Rosa PR, et al. Trial end points and natural history in patients with G11778A leber hereditary optic neuropathy: Preparation for gene therapy clinical trial. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132(4):428–36.
63. Romagnoli M, La Morgia C, Carbonelli M, Di Vito L, Amore G, Zenesini C, et al. Idebenone increases chance of stabilization/recovery of visual acuity in OPA1-dominant optic atrophy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(4):590–4.
64. Smith TG, Seto S, Ganne P, Votruba M. A randomized, placebo-controlled trial of the benzoquinone idebenone in a mouse model of OPA1-related dominant optic atrophy reveals a limited therapeutic effect on retinal ganglion cell dendropathy and visual function. *Neuroscience* [Internet]. 2016;319:92–106. Dostopno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.01.042>.
65. Hyslop LA, Blakeley P, Craven L, Richardson J, Fogarty NME, Fragouli E, et al. Towards clinical application of pronuclear transfer to prevent mitochondrial DNA disease. *Nature*. 2016 Jun;534(7607):383–6.

NENADNE IN PREHODNE IZGUBE VIDA

Marko Hawlina

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Nenadna izguba vida je lahko posledica bolezenskih sprememb v očesu ali na vidnem živcu, pogosto pa lahko spremlja nevrološke bolezni. Pravilno prepoznavanje napovednih znakov je ključnega pomena za hitro ukrepanje, ki lahko reši vid. Stanji, ki zahtevata takojšnje ukrepanje, sta zapora centralne mrežnične arterije in gigantocelični arteritis. Pri izgubi vida je bistvena anamneza o časovnem poteku izgube vida, o prisotnosti bolečine in o vrsti izpada v vidnem polju. Če bolnik izpad zazna kot zatemnitev (pozitivni skotom), je patološki proces pred mrežnico ali na mrežnici. Najpogostejši vzroki so krvavitev v steklovino, odstop mrežnice in zapora centralne mrežnične arterije oz. vene, pred tem ima lahko bolnik prehodne motnje vida. Če del vidnega polja manjka (negativni skotom), gre za okvaro na vidnem živcu ali višjih poteh. Pri mlajših bolnikih je vzrok navadno optični nevritis, pri starejših pa pogosto pride do izgube vida zaradi anteriorne ishemične optične nevropatije, lahko v sklopu gigantoceličnega arteritisa. Velika večina primerov izgube vida je nebolečih. Izjeme so optični nevritis, arteritična ishemična optična nevropatija in glavkomski napad. Pri bolnikih z binokularnimi izpadi in izpadi v vidnem polju gre za patološke procese v področju kiazme ali retrokiazmalno in zahtevajo nevrološko obravnavo.

Ključne besede: nenadna izguba vida, prehodna izguba vida, zapora centralne mrežnične vene, zapora centralne mrežnične arterije, optični nevritis, anteriorna ishemična optična nevropatija, gigantocelični arteritis.

UVOD

Nenadna izguba ali poslabšanje vida je stanje, ki pogosto spremlja nevrološke bolezni, lahko pa je posledica bolezenskih sprememb v očesu ali vidnem živ-

cu (1). Diferencialna diagnoza temelji na časovnem poteku izgube vida, monokularnosti oz. binokularnosti, vrsti izpada vidnega polja ter ugotavljanju relativnega aferentnega defekta in barvnega vida. Velika večina izgub vida je nebolečih. Izjeme so optični nevritis, arteritična ishemična optična nevropatija in glavkomski napad. Glavobol je pogost simptom ekspanzivnih procesov, medtem ko so za demielinizacijski optični nevritis značilne bolečine pri premikanju oči. Pomemben lokalizacijski dejavnik je bolnikova percepcija izpada v vidnem polju – če ga bolnik zazna kot zatemnitev, izpad imenujemo pozitivni skotom. V tem primeru je patološki proces pred mrežnico ali na mrežnici. Če del vidnega polja manjka (podobno kot slepa pega), izpad imenujemo negativni skotom. Pri tem gre za okvaro na vidnem živcu ali višjih poteh.

V vsakdanji praksi se pogosto srečujemo z bolniki z nepojasnjeno izgubo vida. Na voljo je nekaj kliničnih prijemov, s katerimi si lahko razjasnimo vrsto izgube vida in klinično določimo mesto okvare. Testne metode, ki so na voljo tudi v ambulantni spošnega zdravnika, so pregled ostrine vida s Snellenovimi tabelami, pregled vida na bližino z Jaegerjevimi tabelami ali orientacijsko s časopisom (velja, da branje časopisnega teksta zahteva vidno ostrino vsaj 0,4), določitev ostrine vida s stenopeično zaslonko, testiranje relativnega aferentnega pupilarnega defekta, testiranje barvnega vida s tabelami po Ishihari, konfrontacijski test vidnega polja ter presvetlitev optičnih medijev in fundoskopija. V oftalmološki ambulantni dodatno uporabljamo biomikroskopiranje sprednjega segmenta očesa, pregled očesnega ozadja z lečo +90 in test vidnega polja (statična oz. kinetična perimetrija). Za bolj natančno oceno okvare pri zapori mrežničnih žil si pomagamo z optično koherentno tomografijo ter fluoresceinsko in indocianinsko angiografijo.

ANAMNEZA

Bolnik z izgubo vida je navadno vznemirjen, pogosto nekritičen do svojih simptomov in jih ne zna natančno opisati. Zelo pogosto pove, da se mu je stemnil vid, čeprav ima v resnici lahko negativni skotom. Pogosto navede, da je prišlo do izgube vida le na enem očesu, čeprav je izpad lahko homonimen. Razlog je v dejstvu, da bolnik bolje zaznava temporalno polovico polja kot nazalno, zato moramo v anamnezi posebno skrb posvetiti dinamiki izgube

vida in s ciljanimi vprašanji opredeliti vrsto izpada. Pri tem igrata bistveno vlogo bolnikova starost in njegovo splošno stanje.

PREGLED IN DIAGNOSTIČNE METODE

Najprej ugotovimo, ali gre za monokularno ali binokularno izgubo vida, in z natančno anamnezo opredelimo dinamiko in vse pomembne okoliščine, zlasti, ali so izgubo vida spremljale bolečine. Nato izmerimo vidno ostrino s Snellenovimi tabelami. Če bolnik nima s seboj očal za daljavo, lahko vidno ostrino ocenimo s stenopeično zaslonko, ki nevtralizira refrakcijske anomalije, seveda, če so optični mediji prosti. Naslednja enostavna diagnostična metoda je pregled barvnega vida s tabelami po Ishihari. Običajno gre za tabele, ki imajo 11 ali 15 znakov s številkami, ki jih bolnik prebere. Izvid izrazimo kot razmerje (ulomek) med številom tabel, ki jih vidi bolnik, in številom, ki jih vidi zdrav preiskovanec, npr. 4/11. Nadaljnji enostaven test je test po Amslerju. Z ročno svetilko ocenimo zenične reakcije, morebitni relativni aferentni pupilarni defekt (RAPD, Marcus Gunnov znak), bolnika pregledamo z biomikroskopom in z direktnim oftalmoskopom z razdalje presvetlimo optične medije v midriazi. Presvetlitev uporabljamo pri vseh vrstah motenj v optičnih medijih, zlasti pomembno je, da izključimo nenadno nastalo krvavitev v steklovino (hematovitreus). Očesno ozadje natančno pregledamo z direktnim oftalmoskopom ter z indirektno oftalmoskopijo z biomikroskopom in lečo +90. Pregledamo zadajšnji pol in periferijo. Optična koherentna tomografija (OCT) in OCT angiografija je neinvazivna slikovna preiskava, s katero ocenimo prisotnost edema v makuli oz. debelino živčnih vlaken na papili vidnega živca. Pri zapori mrežničnih žil je pomembna metoda fluoresceinska angiografija, s katero ocenimo obseg zapore in prisotnost edema v makuli. Pri testiranju vidnega polja v ambulanti se poslužujemo konfrontacijske metode, pri kateri na razdalji 1 m od bolnika pomikamo prste s periferije proti centru in s tem svoje vidno polje primerjamo z bolnikovim. Seveda moramo pri tem tako bolniku kot tudi sebi pokriti eno oko. S konfrontacijskim testom lahko relativno dobro ocenimo tip izpada in si s tem ustvarimo vtis, ali gre za prekiazmalno ali retrokiazmalno okvaro. Instrumentalno testiranje vidnega polja poteka na dva načina: s kinetično perimetrijo po Goldmannu in s statično perimetrijo z napravo Octopus ali Humphrey.

MONOKULARNA IZGUBA VIDA S POZITIVNIM SKOTOMOM

Monokularna izguba vida je posledica bolezenskega procesa v očesu ali na vidnem živcu do kiazme. Če je bolnik starejši od 65 let in navaja pozitivni skotom, ki je nastal postopno, je velika verjetnost, da ima katarakto, ki se je razvila razmeroma hitro, ali starostno degeneracijo makule (rumene pege). Ti dve stanji sta najpogostejši pri starejših bolnikih, pri bolnikih z diabetično retinopatijo pa moramo upoštevati tudi možnost krvavitve v steklovino ali pojav diabetične papilopatije. Razlikovanje med temi stanji je enostavno s presvetlitvijo optičnih medijev z direktnim oftalmoskopom v midriazi. Če pri presvetlitvi ne dobimo rdečega odseva, gre najverjetneje za motnjave v optičnih medijih, če je rdeč odsev prisoten, pa so motnje najverjetneje na mrežnici. Možen razlog nenadne neboleče monokularne izgube vida s pozitivnim skotomom pri bolnikih s srčno-žilnimi boleznimi je nenadna zapora centralne mrežnične arterije ali vene. Emboli, ki se tvorijo v vratnih arterijah ali na srčnih zaklopkah, lahko dajejo prodromalne simptome prehodnih zatemnitev vida (*amaurosis fugax*). Prehodne motnje vida trajajo nekaj sekund do nekaj minut, lahko tudi eno do dve uri, nato pa se vid normalizira. Pozorni moramo biti tudi na znake očesnega ishemičnega sindroma, pri katerem gre za ishemijo že na ravni oftalmične arterije ali znake možganskih tranzitornih ishemičnih atak (TIA). Pri bolnikih opravimo osnovne krvne preiskave, SR in CRP ob sumu na gigantocelični arteritis, lipidogram, krvni sladkor in teste za izključitev hipreviskoznih stanj ter jih napotimo k internistu na ultrazvočno diagnosticiranje srca in vratnih arterij.

Pri zapori centralne mrežnične arterije (*angl.* central retinal artery occlusion, CRAO) je vzrok navadno trombombolija, izključiti pa moramo tudi srčno-žilne dejavnike tveganja, atrijsko fibrilacijo, sistemske vaskulitise in motnje koagulacije, pri starejših pa pomislimo na gigantocelični arteritis. Ob hudi prizadetosti vida je lahko prisoten RAPD; na očesnem ozadju vidimo blede ishemično mrežnico s centralno rdečo liso v fovei (*angl.* cherry red spot), izrazito zožene mrežnične arterije, ki so neneakomernega kalibra s ponekod prekinjenim pretokom, pogosto tudi embole. Bistveno je takojšnje ukrepanje – masaža zrkla, Diamox intravensko oz. peroralno v odmerku 2 x 250 mg in znižanje očesnega tlaka. Zdravljenje z rTPA naj bi bilo indicirano samo v prvih 90 minutah, a le, če bolnik nima sistemskih ali nevroloških dejavnikov tveganja. Ta čas se ob

nepopolni okluziji lahko podaljša na 6 ur. Pri zapori veje mrežnične arterije (*angl.* branch retinal artery occlusion, BRAO) vidimo ishemično mrežnico ob prizadeti arteriji in tipičen višinski (altitudinalni) izpad v vidnem polju. Pri hkratnem edemu papile moramo pomisliti tudi na vnetje ter izključiti okužbo z bartonelo in borelijo ter sifilis in toksoplazmozo. Do nenadne zapore vej centralne mrežnične arterije na obeh očeh lahko pride tudi pri mladih pri Susacovem sindromu, ki je sicer redek, a ga je treba prepoznati, ker zahteva intenzivno protivnetno zdravljenje.

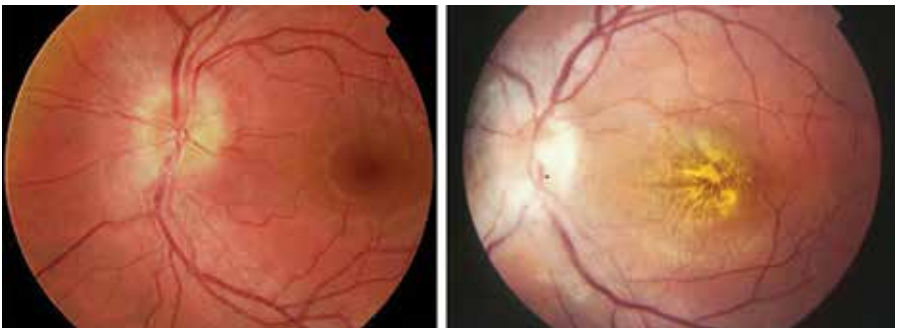
Zapora mrežnične vene je pri starejših pogosta bolezen, povezana s pomembno okvaro vida. Je druga najpogostejša bolezen žil mrežnice, takoj za diabetično retinopatijo (3). Glede na mesto zapore jo delimo na zaporo centralne mrežnične vene (*angl.* central retinal vein occlusion, CRVO) in zaporo veje mrežnične vene (*angl.* branch retinal vein occlusion, BRVO), glede na ohranjenost kapilarne mreže pa na ishemično in neishemično obliko. Bolezen ogroža vid predvsem zaradi makularnega edema in ishemije makule ter poznih zapletov (neovaskularizacija mrežnice, neovaskularizacija šarenice, neovaskularni glavkom). Na očesnem ozadju vidimo difuzne mrežnične krvavitve v vseh štirih kvadrantih, dilatirane, zvijugane vene, edem papile, mehke eksudate, pri BRVO pa krvavitve ob prizadeti veni. Dejavniki tveganja so lokalni (glavkom, očesna hipertenzija) in sistemski (arterijska hipertenzija, hiperlipidemija, sladkorna bolezen, motnje koagulacije, vaskulitisi, hiperviskozna stanja). Zdraviti moramo osnovno bolezen. Očesno zdravljenje je lokalno z lasersko fotokoagulacijo oz. z intravitrealnim zdravljenjem. Uporabljamo anti-VEGF zdravila, ki zmanjšajo edem in aktivnost novonastalih žil.

Pogost razlog neboleče monokularne izgube vida s pozitivnim skotomom je tudi odstop mrežnice, opozorilna simptoma, ko mrežnica še leži, pa sta iskrenje in nenaden pojav plavajočih motnjav na enem očesu. Zlasti pri mlajših moških s pogostim stresom je izguba vida lahko posledica centralne serozne retinopatije. Stanje je v veliki večini primerov reverzibilno in ne zahteva zdravljenja.

MONOKULARNA IZGUBA VIDA Z NEGATIVNIM SKOTOMOM

Monokularna izguba vida z negativnim skotomom je znak, da je prišlo do okvare na ravni ganglijskih celic mrežnice (glavkom) ali na vidnem živcu (2). Za glavkomski izpad, ki ga povzroči glavkom odprtega zakotja, je značilno, da se

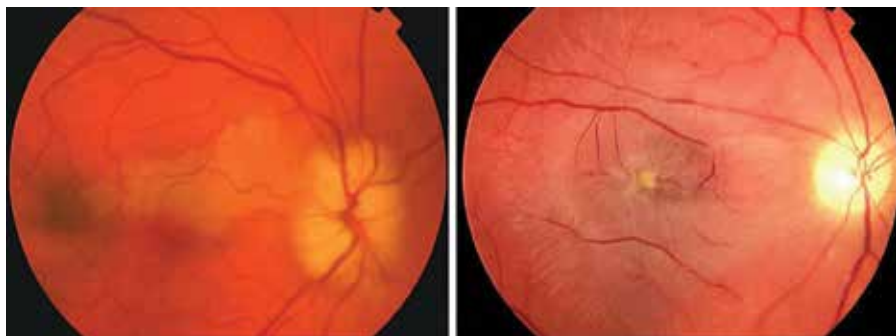
prične v nazalnem zgornjem kvadrantu, poteka v loku navzgor in temporalno ter šele v poznem poteku zajame centralni vid. Izguba vida je postopna in običajno neboleča, vendar jo bolniki lahko doživljajo kot nenadno, ko pride do centralne izgube vida. Najpogostejši nevrološki razlog monokularnega negativnega skotoma pri osebah, mlajših od 45 let, je demielinizacijski optični nevritis. Tipičen je centralni skotom, bolniki povedo, da vidijo megleno, včasih kot skozi tančico. Pogosti so tudi periferni izpadi, ki se prehodno lahko pojavijo na obeh očesih, zato včasih težko ocenimo, ali gre za ekspanzivni proces. Zlasti pri izpadih, ki niso centralni, moramo kljub navidezni monokularni prizadetosti pomisliti na kompresivni proces v predelu kiazme in opraviti računalniško tomografijo (CT) ali magnetnoresonančno slikanje (MRI). Pri optičnem nevritisu je značilno, da je barvni vid prizadet prej kot vidna ostrina in se tudi kasneje popravi. Diferencialnodiagnostično moramo izključiti tudi atipične oblike optičnega nevritisa in nevroretinitis, ki po pravilu ni povezan z demielinizacijo (Slika 1). Značilen je pozitiven RAPD, tudi če vid še ni hudo prizadet. Bolečine pri premikanju zrkla navadno niso hude in po nekaj dneh popustijo. Optični nevritis zdravimo z intravenskim metilprednizolonom v odmerku 1 g/dan tri dni in ga nadaljujemo v padajočih oralnih odmerkih še dva tedna. Bolečine, ki nastopijo npr. pri glavkomu zaprtega zakotja, so mnogo hujše, čeprav lahko bolniki včasih pred pravim napadom doživljajo kratkotra-



Slika 1: Papilitis (levo), značilen za optični nevritis v povezavi z demielinizacijo. Viden je zabrisan rob papile s hiperemijo. Desna slika prikazuje nevroretinitis, kjer je vidna zabrisana in edematozna papila in makularna zvezda. Nevroretinitis praviloma ni povezan z demielinizacijo. V tem primeru je šlo za okužbo z bartonelo (bolezen mačje praske). (Vir: arhiv Očesne klinike.)

jne prodromalne napade. Pravi glavkomi napad spremlja močan glavobol, lahko tudi bruhanje. Roženica je motna, zenica pa široka in fiksirana, zrklo je na otip trdo. Bolniki so navadno starejši in imajo pogosto visoko hipermetropijo (daljnovidnost).

Nikakor pa pri starejših od 50 let ne smemo spregledati boleče izgube vida v okviru gigantoceličnega arteritisa (GCA). Značilen je "nov glavobol" z bolečinami po polovici glave in včasih s klavdikacijo masetra in bolečinami v mišicah. Pri tem stanju pride do ishemije vidnega živca v približno polovici primerov. V začetku se to lahko kaže s prehodnimi izgubami vida, česar ne smemo spregledati in moramo izključiti GCA. Najpogosteje se vaskulitis manifestira na posteriornih ciliarnih arterijah, kar se klinično kaže kot anteriorna ishemična optična nevropatija (AION). Ta je lahko povezana tudi z okluzijo cilioretinalne arterije ali z okluzijo centralne mrežnične arterije, kar je patognomonično za GCA (Slika 2). Lahko pa sta papili normalni, na prizadetem očesu pa je ostrina vida znižana in sta prisotna centralni skotom in RAPD. Ishemija zadnjega dela vidnega živca namreč ne povzroča edema papile. To obliko imenujemo posteriorna optična nevropatija (PION). Pri anteriorni ishemični optični nevropatiji so izpadi navadno višinski (altitudinalni) in lahko zajemajo tudi večino vidnega polja. Za posteriorno ishemično optično nevropatijo so značilni cen-



Slika 2: *Leva slika prikazuje arteritično anteriorno ishemično optično nevropatijo (AAION) s pridruženno okluzijo cilioretinalne arterije. Zelo blede papila in okluzija cilioretinalne arterije je patognomonična za gigantocelični arteritis (GCA). Prav tako je patognomonična za GCA kombinirana okluzija centralne retinalne arterije in AAION, kar prikazuje desna slika. (Vir: arhiv Očesne klinike.)*

tralni skotom ob sicer normalnem izgledu papile, navadno pozitiven RAPD in prizadetost barvnega vida (4).

Če bolnika ne zdravimo, se pri tretjini bolnikov v 24 urah do 4 tednih stanje ponovi tudi na drugi strani. Navadno so vrednosti SR močno povišane, vendar so v 10–15 % bolnikov lahko tudi normalnih mejah, zato nas to ne sme zavesti, da odložimo zdravljenje. Bolj občutljiv je izvid CRP, ki pa je prav tako lahko normalen pri 1 % bolnikov. Pri izgubi vida začnemo takojšnje zdravljenje z intravenskim metilprednizolonom v odmerku 1g/dan 3–5 dni in nato prednizon v odmerku 0,8 mg/kg telesne teže v odvisnosti od SR, CRP oz. simptomov. Pri težjih oblikah danes uporabljamo tudi biološka zdravila. Zlati standard za potrditev diagnoze je bila nekoč biopsija povrhnje temporalne arterije (*lat.* arteria temporalis superficialis), danes pa jo nadomešča ultrazvočno diagnosticiranje, ki ga načrtujemo urgentno, vendar zaradi tega nikakor ne smemo odložiti zdravljenja.

Precej bolj pogosta je neareritična ishemična optična nevropatija. Gre za nenadno in nebolečo izgubo vida zaradi motnje pretoka v vejah kratkih posteriornih arterij, ki za zrkлом tvorijo Zinnov obroč in pialni pleksus. Pri obeh, arteritični in neareritični obliki, pogosto najprej pride do segmentnega infarkta spodnje ali zgornje polovice vidnega živca in do posledičnega višinskega izpada zgornje ali spodnje polovice vidnega polja. Na papili vidnega živca vidimo ishemični edem in črtaste krvavitve, kasneje segmentno atrofijo. Slika je lahko podobna kot pri arteritični obliki, čeprav pri slednji pogosto vidimo povsem blede infarcirano papilo. Stanje je pogosto pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo, če se krvni tlak zniža pod spodnjo mejo avtoregulacije. Pogosto se bolniki zjutraj zbudijo z izpadom, saj se ponoči krvni tlak zaradi fiziološkega nihanja dodatno zniža. Pri tem ne gre za embolijo, ampak za motnjo perfuzije in posledično trombozo. Vid se navadno slabša 48 ur in se za razliko od optičnega nevrinitisa le redko popravi. Navadno pride tudi do okvare centralnega vida, a je občasno ohranjen. Drugi napad na istem očesu je redek (< 5 %), možnost ponovitve dogodka na drugem očesu v petih letih pa je 19–25 %. Včasih prizadetost drugega očesa nastopi hitro, zato pri bolnikih opravimo 24-urno merjenje krvnega tlaka. Pomembno je pravilno odmerjanje antihipertenzivov brez hitrih zniževanj tlaka, predvsem pa se izogibamo visokim večernim odmerkom. Antiagregacijska zdravila nekoliko zmanjšajo pojavnost na drugem očesu (za približno 5 %), a stanja ne preprečijo. Tveganje akutne-

ga miokardnega infarkta pri teh bolnikih ni bistveno povečano, razširjenost (prevalenca) možganskih okvar je le blago zvišana. Včasih stanje nastopi po operacijah v splošni anesteziji, verjetno zaradi hipotenzivnega učinka. Pri bolnikih z izraženimi dejavniki tveganja lahko pride tudi do prehodnih izgub vida, ki se navadno kažejo z nekajminutnim višinskim negativnim skotomom. Pri teh bolnikih moramo svetovati čimprejšnjo natančno internistično obravnavo, 24-urno merjenje krvnega tlaka in uvedbo preventivnega zdravljenja. Žal zdravljenje pri razviti neareritični AION, razen v redkih primerih, ko so poročali o izboljšanju po anti-VEGF zdravljenju ali zdravljenju s steroidi, ni uspešno (1,6).

BINOKULARNA IZGUBA VIDA

Vsi binokularni izpadi so negativnega tipa. Izpadi so po pravilu povzročeni z nevrološkiimi boleznimi. Bolniki se pogosto zavedajo izpada na temporalni strani, redkeje pa izpada na nazalni strani, saj zajema bistveno manjši del vidnega polja. Zato moramo pri ugotavljanju, ali je šlo za binokularni izpad, o tem bolnika ciljano vprašati.

Binokularne izpade v grobem razdelimo na izpade, ki povzročajo heteronimno hemianopsijo, in izpade, ki povzročajo homonimno hemianopsijo. Pri heteronimni hemianopsiji gre običajno za bitemporalni izpad, ki ga povzroča proces na kiazmi. Največkrat gre za adenom hipofize, ki pritiska na kiazmo s spodnje strani, zato izpad napreduje od zgoraj navzdol. Če pride do nenadnega bitemporalnega izpada, ki ga navadno spremljajo bolečine, je možen vzrok nenadno nastala krvavitev v področju hipofize (apopleksija). Možni so tudi drugi ekspanzivni procesi, kot so kraniofaringeom, nevrofibrom, karotikokavernozne fistule in podobno.

Homonimni izpadi nastopajo z izpadi na eni strani vidnega polja obeh oči in zajemajo področje glede na umeščenost lezije v traktusu ali optični radiaciji. Vsi homonimni izpadi so negativni skotomi in običajno spoštujejo vertikalni meridian.

Za prizadetost traktusa so značilni nekongruentni izpadi. Če so nastali nenadno, so zaradi bližine velikih žil posebej značilni za anevrizme in jih moramo obravnavati kot nujno stanje, tudi ob odsotnosti drugih nevroloških simptomov, in izpeljati takojšnjo nevroradiološko diagnosticiranje (5).

Kongruentni izpadi so značilni za optično radiacijo in okcipitalni korteks ter nimajo velike lokalizacijske vrednosti. Pogosto je zaradi velike reprezentacije makule v okcipitalnem korteksu centralni vid ohranjen (*angl.* macular sparing). Vzroki nenadnih homonimnih izpadov so največkrat vaskularni (možganska kap), lahko tudi vnetni ali ekspanzivni. Pri mlajših bolnikih je pogosta prehodna hemianopsija z utripajočim skotomom ob migrenskih napadih, pri starejših pa gre pri prehodnih homonimnih izpadih lahko za tranzitorne ishemične atake (TIA) (5,7).

ZAKLJUČEK

Izguba vida je nadvse pomembna okvara bolnikovega zdravja. Neredko je pravilno prepoznavanje napovednih znakov ključnega pomena za hitro napotitev in posredovanje, s katerim lahko rešimo vid. V ambulantni težko razlikujemo med očesnimi razlogi in nevrološki razlogi prizadetosti vida. Pri monokularnih izpadih ima veliko lokalizacijsko vrednost opredelitev, ali gre za pozitivni ali za negativni skotom. Običajno so razlogi za pozitivni skotom v očesnih medijih ali mrežnici, pri bolnikih z negativnim monokularnim skotomom pa so (z izjemo glavkoma) navadno v povezavi s prizadetostjo vidnega živca. Pri bolnikih z binokularnimi izpadi gre za patološke procese v predelu kiazme ali retrokiazmalno, kar vedno povzroča negativne izpade, zato sta potrebni nevroradiološka in nevrološka obravnava. Med naštetimi oblikami lahko razlikujemo z dobro anamnezo in preprostimi diagnostičnimi pomagali, kot so Snellenove tabele, tabele po Ishihari, konfrontacijski test vidnega polja in pregled zeničnih reakcij s presvetlitvijo optičnih medijev z direktnim oftalmoskopom.

LITERATURA

1. Burde RM, Savino PJ, Trobe JD (eds.): *Clinical decisions in Neuroophthalmology*. 3rd edition. Mosby, St.Louis 2002.
2. Hawlina M. *Nenadna izguba vida*. V: Grad, Anton (ur.), et al. *Urgentna nevrologija*. 2. in dopolnjena izd. Ljubljana: Združenje nevrologov Slovenije, SZD. 2009, str. 121–132.
3. Jaki Mekjavič P, Mavri A, Štalc M. *Zapora mrežničnih ven*. *Zdr Vestn*, 2011; 80: 805–19.
4. Fakin A, Kerin V, Hawlina M. *Prizadetost vida pri temporalnem arteritisu*. *Zdr Vestn* 2012, 81, supl., str. I-140–I-150.

5. Lavrič A, Švigelj V, Prestor B, Hawlina M. Homonimna hemianopsija – prikaz primera. *Zdr Vestn* 2007; 78: 165–70.
6. Trobe JD. *The physician's guide to eye care*. American Academy of Ophthalmology, Palace Press, San Francisco 1997.
7. Walsh JT (ed): *Visual fields: examination and interpretation*. 2nd edition. American Academy of Ophthalmology, Palace Press, San Francisco 1996.

INDIKACIJE IN PROTOKOL TROMBOLIZE PRI ZAPORI CENTRALNE MREŽNIČNE ARTERIJE

Matija Zupan

Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Zapora centralne mrežnične arterije (*angl.* central retinal artery occlusion, CRAO) je sinonim za očesno kap. Kaže se z nenadno in praviloma enostransko nebolečo izgubo vida. Etiologija je večinoma nearteritična in enaka kot pri ishemični možganski kapi. Naravni potek bolezni je neugoden, saj na prizadetem očesu ohrani funkcionalen vid manj kot petina bolnikov. Čim prejšnje reperfuzijsko zdravljenje v obliki intravenske trombolize (do 4,5 ure) ali lokalne (intraarterijske) trombolize (do 6 ur) je povezano z večjo možnostjo ohranitve vida. Po oftalmološki potrditvi diagnoze moramo bolnika takoj preusmeriti k vaskularnemu nevrologu, ki ga obravnava po protokolu za ishemično možgansko kap. V Sloveniji bi bilo smiselno vzpostaviti osnovno klinično pot, prilagojeno posameznim ustanovam, na podlagi katere bi obravnava CRAO postala povsem utečena. Prispevek je izhodišče za strokovno razpravljanje in vključuje predlog algoritma obravnave CRAO.

Ključne besede: algoritem, ishemična očesna kap, tromboliza, zapora centralne mrežnične arterije.

UVOD

Zapora centralne mrežnične arterije (*angl.* central retinal artery occlusion, CRAO) ali njene veje povzroči motnjo krvnega pretoka z akutno ishemično okvaro mrežnice. CRAO je sinonim za ishemično očesno kap (1) in je nujno stanje. V 95 % gre za nearteritično obliko, v 5 % pa za arteritično obliko CRAO (gigantocelični arteritis) (2). V prispevku se osredotočamo na nearteritično obliko CRAO. Pri nearteritični obliki je etiologija podobna kot pri ishemični možganski kapi (IMK), tj. trombembolizem ob karotidni bolezni, aterosklerozi

aortnega loka, motnjah srčnega ritma (npr. atrijska fibrilacija) ter strukturnih boleznih srca (npr. tromb v levem prekatu ob miokardnem infarktu) in motnjah koagulacije (npr. antifosfolipidni sindrom). CRAO se pojavlja podobno pogosto pri obeh spolih in na leto prizadene 2/100.000 oseb (3). V Sloveniji lahko vsako leto pričakujemo vsaj 40 oseb s CRAO. Klinično se kaže z nenadno in nebolečo, praviloma monokularno izgubo vida s pozitivnim skotomom (4). Na očesnem ozadju vidimo češnjevordeč madež, t. i. cherry red spot, ki kaže na ohranjeno horoidno prekrvavitev pod centralno foveo, ki jo obdaja bleda in edematozna mrežnica. Naravni potek CRAO ni ugoden, saj se po podatkih iz literature vidna ostrina (VO) do ravni, ki omogoča funkcionalen vid, popravi samo pri 17 % bolnikov (5). Pri kar polovici bolnikov se ohrani le manjši del perifernega vidnega polja (6).

Razlikovanje med arteritično in nearteritično obliko CRAO je pomembno predvsem zaradi različnega zdravljenja. Pri arteritični obliki je ključna čim prejšnja uvedba zdravljenja s kortikosteroidi. Optimalno akutno zdravljenje nearteritične oblike CRAO je še vedno precej kontroverzno. Številne tradicionalne metode zdravljenja, kot so paracenteza sprednjega očesnega prekata, hiperbarični kisik, acetazolamid, hemodilucija in masaža zrkla, se niso izkazale kot učinkovite in varne, zato jih v smernicah ne priporočajo (7). Glede na patofiziologijo bi bolnikom s CRAO lahko koristilo reperfuzijsko zdravljenje z intravensko trombolizo (IVT) ali intraarterijsko trombolizo (IAT), a sta njuni učinkovitost in varnost po analogiji z IMK kritično odvisni od časa med pojavom simptomov in začetkom zdravljenja. Zaradi slabe prepoznavnosti simptomov CRAO v splošni populaciji in odsotnosti zavedanja, da gre v bistvu za obliko »očesne« oz. v laikom bolj razumljivem jeziku »možganske kapi«, velika večina bolnikov prispe v bolnišnico zelo pozno. Tedaj zaradi presežene ishemične tolerance mrežnice rekanalizacija arterije več ne privede do pomembnega kliničnega izboljšanja, saj pride do nepovratne ishemične okvare mrežnice. Drugi razlog poznega in neuspešnega zdravljenja je odsotnost vzpostavljenih kliničnih poti za čim hitrejše reperfuzijsko zdravljenje CRAO po oftalmološki potrditvi diagnoze. Zlasti IAT je za večino ustanov tudi v razvitem in bolje urejenem okolju velik organizacijski zalogaj. V prispevku s prikazom relevantne anatomije in patofiziologije nearteritične oblike CRAO razpravljamo o možnostih reperfuzijskega zdravljenja in predlagamo algoritem obravnave bolnikov.

NEVROANATOMIJA

Oftalmična arterija (OA) je prva veja notranje karotidne arterije v njenem intraduralnem segmentu (8), ki oddaja centralno mrežnično arterijo (CMA) (9). OA tvori dve arterijski povirji, ki oskrbujeta mrežnico. Zunanja mrežnica in horoidea se prehranjujeta iz horoidnega povirja, ki se polni iz vej posteriornih ciliarnih arterij, notranje sloje mrežnice pa oskrbuje povirje CMA (2). CMA sprva poteka intraorbitalno, nato vstopi v duralno ovojnico optičnega živca, kasneje pa še v substanco optičnega živca, znotraj katerega poteka do optičnega diska, kjer se razveji in prehranjuje notranjo mrežnico (10). Cilio-retinalna veja, ki izhaja iz posteriorne ciliarne cirkulacije, pri dobri četrtini ljudi oskrbuje del ganglijskih celic mrežnice, kar je pomembno pri napovedi izida CRAO (11). Premer CMA na ravni optičnega diska je 160 μm (12). Najožji del CMA je 2 mm pred vidnim delom pri fundoskopiji, kjer arterija poteka skozi kribrozno lamino (*lat.* lamina cribrosa), in na mestu, kjer predira duro (2). To so običajna mesta, kjer se ugnezdijo trombemboli.

PATOFIZIOLOGIJA

Ishemija mrežnice

Aksone ganglijskih celic mrežnice, ki so najbolj distalni odrastki optičnega živca, prištevamo k osrednjemu živčevju. Mrežnica je presnovno zelo aktivno tkivo in je kritično odvisna od nenehne dostopnosti hranil za aerobno glikolizo (13). Na podlagi modelov *ex vivo* in živalskih modelov mrežnične ishemije so ugotovili, da se pri CRAO notranja mrežnica oskrbuje z difuzijo kisika iz horoidne cirkulacije (13). Podobno kot pri IMK tudi pri ishemiji mrežnice lahko govorimo o t. i. penumbri, tj. tkivu, v katerem je sicer krvni pretok kritično zmanjšan, a ga z ustreznim in pravočasnim reperfuzijskim zdravljenjem lahko rešimo pred nepovratno okvaro (14). Svojevrsten izziv je zaenkrat prikaz penumbre mrežnice, ki ga v klinični praksi še ne poznamo, pri IMK pa ga s pridom uporabljamo na podlagi perfuzijskega slikanja možganov s CT ali MRI. Slednje omogoča opredelitev tkiva možganov, ki ga lahko z reperfuzijskim zdravljenjem ohranimo tudi zunaj standardnega časovnega okna za IVT, pri zdravljenju z IVT celo do 9 ur (15), pri zdravljenju s trombektomijo pa celo do 24 ur (16).

Pri primatih je zapora CMA proksimalno od njenega vstopa v optični živec po 105 minutah privedla do hudih ishemičnih okvar mrežnice (17). Stopnja celične smrti v mrežnici je bila odvisna od trajanja zapore CMA. Zanimivo je, da je pri starejših živalih s kronično arterijsko hipertenzijo in na aterogeni dieti mrežnica dlje tolerirala ishemijo, saj se je nepovratna okvara mrežnice pojavila šele po 240 minutah trajanja zapore (18). To govori v prid boljši toleranci mrežnice na ishemijo pri starejših živalih z dejavniki tveganja za aterosklerozo, za kar pri človeku trenutno ni dokazov.

Sestava trombembolov

Na podlagi njihovega videza v vejah CMA pri fundoskopiji so v preteklosti sklepali, da so trombemboli sestavljeni pretežno iz holesterola in kalcija in tako niso dober substrat za trombolizo (19). Večina trombembolov se v poteku CMA ugnezdi retrobulbarno na mestih, kjer je CMA fiziološko najožja, in jih zato pri fundoskopiji ne vidimo. Ker si CRAO in IMK delita iste patofiziološke mehanizme, ki vključujejo nastanek fibrina, substrata za trombolizo (20), je tudi pri trombembolih iz kristalnih elementov smiselno reperfuzijsko zdravljenje.

REPERFUZIJSKO ZDRAVLJENJE

Intravenska tromboliza

IVT je temelj reperfuzijskega zdravljenja IMK v časovnem oknu 4,5 ure od nastopa simptomov (21). Čeprav gre pri CRAO za očesno kap, posebnih smernic glede IVT pri tej obliki kapi ni (22), saj so podatki o njeni učinkovitosti iz randomiziranih raziskav pičli. V randomizirano raziskavo IVT pri CRAO so vključili bolnike, pri katerih so simptomi vztrajali 4,5 ure do 24 ur po njihovem začetku (23), kar presega čas ishemične tolerance mrežnice na podlagi živalskih modelov (do 240 minut) (18). Ni presenetljivo, da v raziskavi pri tej skupini bolnikov učinkovitosti IVT niso potrdili.

V metaanalizo 9 raziskav IVT pri CRAO so vključili 147 bolnikov (5). V dveh so uporabili alteplazo, v štirih streptokinazo in v treh urokinazo. Za IVT ob IMK v Sloveniji uporabljamo izključno alteplazo. Stopnja izboljšanja VO je bila boljša pri bolnikih, ki so prejeli IVT, v primerjavi z naravnim potekom CRAO ali v primerjavi z uporabo alternativnih, v uvodu omenjenih načinov zdravljenja (5). Pri 50 % bolnikov, ki so prejeli IVT v obdobju 4,5 ure od nastopa

simptomov, se je po IVT VO izboljšala do funkcionalnosti, opredeljene kot izboljšanje izhodiščne VO z 20/200 ali manj na 20/100 ali več. To je pomenilo 32,3-odstotno absolutno zmanjšanje tveganja za slab klinični izid. Število potrebnih zdravljenj (*angl.* number needed to treat, NNT) je bilo samo 4. Ključna ugotovitev metaanalize je, da IVT, izvedena kasneje od 4,5 ure po začetku simptomov, ni privedla do izboljšanja VO v primerjavi z naravnim potekom CRAO (5). Na izboljšanje VO je pomembno vplival čas zdravljenja z IVT, saj je kar 8 od 13 (62 %) bolnikov, zdravljenih z alteplazo znotraj 4,5 ur, imelo dober izid zdravljenja, medtem ko so dober izid ugotovili le pri 4 od 23 (17 %) bolnikov, zdravljenih v obdobju 4,5–12 ur po nastopu simptomov (5). Pri petih z IVT zdravljenih bolnikih (vse so zdravili s starejšima trombolitikoma urokinazo in streptokinazo) je prišlo do resnih hemoragičnih zapletov, od katerih so se kar štirje končali s smrtjo (5).

V nadaljnjih treh serijah primerov so bolnike zdravili izključno z alteplazo (24–26). V prvi raziskavi (24) so preverjali prisotnost ultrazvočno vidnega retrobulbarnega »spot« znaka, ki kaže na prisotnost kalcija v trombembolu. Takšen trombembol je v primerjavi s fibrinskim manj lizabilen (27). IVT je prejelo 11 od 46 bolnikov; pri štirih bolnikih od 11 (36 %) brez »spot« znaka se je VO pomembno izboljšala, medtem ko se pri sedmih bolnikih od 11 (64 %) s »spot« znakom ni. V monocentrični seriji 30 bolnikov, zdravljenih z IVT v obdobju 10 let, je bil srednji čas od nastopa simptomov do IVT 273 minut, v 55,2 % pa je po enem mesecu prišlo do pomembnega izboljšanja VO (25). V drugi raziskavi (26) pri 20 zaporednih bolnikih, zdravljenih z IVT v 4,5 ure od nastopa simptomov, poročajo o boljšem izidu zdravljenja kot pri konzervativno zdravljenih bolnikih v raziskavi EAGLE (*angl.* European Assessment Group for Lysis in the Eye) (28). Le pri enem bolniku je v navedenih treh serijah prišlo do znotrajmožganske krvavitve (v povezavi s takojšnjim antikoagulacijskim zdravljenjem). V randomizirani raziskavi (23) je en bolnik utrpel simptomatsko znotrajlobanjsko krvavitev, a se je izkazalo, da je šlo za možgansko amiloidno angiopatijo, ki poveča tveganje za omenjeni zaplet. Pri dveh bolnikih je prišlo do neovaskularizacije mrežnice, ki je zahtevala fotokoagulacijsko zdravljenje (23). Neovaskularizacija je povezana s tveganjem za neovaskularni glavkom, medtem ko reperfuzijsko zdravljenje tveganje zmanjša (29). Trenutno poteka randomizirana dvojno slepa raziskava o učinkovitosti alteplaze v odmerku 0,9 mg/kg v primerjavi z aspirinom v odmerku 300 mg v obdobju 4,5 ure od

začetka simptomov pri bolnikih s CRAO in začetno VO < 1/20, ki naj bi se začela jeseni 2022 (30).

Intraarterijska tromboliza

Pri IAT gre za lokalno vbrizganje trombolitika preko femoralnega arterijskega pristopa in propagacijo katetrov do notranje karotidne arterije pod rentgensko presvetlavo, trombolitik pa vbrizgamo v proksimalno OA (2). Čeprav IAT omogoča natančno lokalno odmerjanje trombolitika, je tehnično in organizacijsko bistveno zahtevnejša od IVT. Poleg serijskih fundoskopij po vsaki aplikaciji trombolitika in stalne prisotnosti oftalmologa med posegom zahteva neprekinjen dostop do katetrskega laboratorija s celotno nevointervencijsko in anesteziološko ekipo. IAT je lahko povezana s spazmom OA, v 8 % pa tudi s periproceduralno IMK (31). V raziskavi EAGLE so primerjali izid CRAO med skupino, zdravljeno konzervativno (masaža zrkla, izovolemična hemodilucija, blokator beta topikalno in intravenska infuzija acetazolamida), in skupino, zdravljeno z IAT (28). Srednji čas med nastopom simptomov in zdravljenjem je bil v skupini konzervativno obravnavanih 11 ur, v skupini z IAT pa skoraj 13 ur (28). Do klinično pomembnega in statistično značilnega izboljšanja VO po enem mesecu glede na izhodiščno vrednost je prišlo v obeh skupinah pri približno 60 % bolnikov. Raziskavo pa so predčasno prekinili, saj je v skupini zdravljenih z IAT prišlo do pomembno več zapletov (37,1 % oz. 3,4 %) (28). Med zapleti v skupini zdravljenih z IAT sta izstopala dva primera možganske krvavitve, trije primeri vazospazma notranje karotidne arterije in dva primera hematoma na vbodnem mestu femoralno (28). Ocenjujejo, da je glavni razlog za neuspešnost IAT pozno zdravljenje, saj noben bolnik ni prejel IAT v obdobju 4,5 ure od začetka simptomov. Raziskava je torej predvsem pokazala, kako težko je zagotoviti zgodnje zdravljenje z IAT pri CRAO, ne moremo pa negativnih rezultatov imeti za dokaz neuspešnosti tega načina zdravljenja.

Prihodnost reperfuzijskega zdravljenja CRAO

Čeprav reperfuzijsko zdravljenje zaenkrat ni standardni način zdravljenja CRAO, ki bi ga priporočali v relevantnih smernicah, pa ga kot možno izbiro ponujajo v več kot polovici akademskih centrov v ZDA (32). Potrebne so nadaljnje raziskave tako IVT kot IAT pri CRAO, saj potrebujemo standardizirano, z dokazi podprto boljše zdravljenje CRAO.

Brez zdravljenja manj kot petina bolnikov po CRAO dosega funkcionalno VO (5). Monokularna izguba vida prizadene kakovost življenja zaradi zmanjšanja vidnega polja, motenj globinskega vida in povečanega tveganja za slepoto pri procesih, ki prizadenejo drugo oko (2). To se kaže v zmanjšanem socialnem delovanju, poslabšanem duševnem zdravju in odvisnosti od pomoči drugih (2). V tej luči so pri izbranih bolnikih upravičena tveganja, ki so jim izpostavljeni pri reperfuzijskem zdravljenju. Ocenjeno tveganje za simptomatsko znotrajlobanjsko krvavitev je podobno tveganju pri IVT ob posnemovalkah ishemične možganske kapi (npr. epileptični napad s postiktalno hemiparezo) in znaša približno 1 % (33). Pri bolnikih s hkrati prisotnimi klinično nemimi možganskimi infarkti je tveganje znotrajlobanjske krvavitve višje in podobno kot pri IVT ob blažjih oblikah IMK, približno 3,2 % (34).

Zgodnejše zdravljenje z IVT tako pri IMK kot pri CRAO izboljša možnosti ugodnega funkcionalnega izida (35,36). Če presežemo čas ishemične tolerance mrežnice, zdravljenje z IVT najverjetneje ne bo učinkovito, tudi pri rekanalizaciji arterije, saj je vmes že prišlo do nepovratnih okvar mrežnice. Znano je, da se stopnja rekanalizacije po IVT z manjšim premerom žilne svetline povečuje (37). Premer CMA (160 μm) je optimalen za učinkovito IVT, saj je znano, da je stopnja rekanalizacije zapore veje M3 srednje možganske arterije, ki meri v premeru 1,5 mm, 66 %, pri notranji karotidni arteriji, ki meri v premeru 3,6 mm, pa le 6 % (37). V zadnjem času pri bolnikih z akutno IMK poročajo o večji učinkovitosti in varnosti IVT z novejšim trombolitikom tenekteplazo, ki pogosteje privede do rekanalizacije arterije, je bolj specifična za fibrin (38), potencialno manj tvegana za sistemske hemoragične zaplete in je povezana z boljšim funkcionalnim izidom zdravljenja, zlasti pri bolnikih, ki so tudi kandidati za trombektomijo (39). Tenekteplazo omenjajo tudi v najnovejših evropskih smernicah za IVT pri IMK. V Sloveniji je v ta namen še ne uporabljamo, v preteklosti pa smo po njej posegali pri akutnem miokardnem infarktu. Zdravilo bi utegnulo biti obetavno tudi pri CRAO, saj ima daljši razpolovni čas kot alteplaza in jo v nasprotju s slednjo vbrizgamo le v enkratnem bolusnem odmerku.

PREDLOG PROTOKOLA OBRAVNAVE BOLNIKA S SUMOM NA AKUTNO CRAO

Za obravnavo akutne IMK imamo v Sloveniji vzpostavljen protokol obravnave, ki pa ne vključuje bolnikov s CRAO. Pri organizaciji akutne obravnave CRAO bi morali slediti patofiziološkim vzporednicam med CRAO in IMK. Protokol mora zagotavljati hitro prepoznavo in obravnavo CRAO ter po oftalmološki potrditvi diagnoze postati del protokola obravnave akutne IMK. Na ta način bi lahko zmanjšali tveganje za hemoragične, predvsem centralne zaplete. Protokol podajam po etapah – prepoznavna simptomov CRAO, ukrepi nujne medicinske pomoči, oftalmološka obravnava, vaskularna nevrološka obravnava, obravnava zapletov reperfuzijskega zdravljenja in spremljanje uspešnosti zdravljenja.

Prepoznavna simptomov CRAO na terenu in ukrepi nujne medicinske pomoči

Ker večina bolnikov s CRAO v bolnišnico prispe zelo pozno ter sta prepoznavna in zavedanje pomena očesne kapi kot ozdravljive bolezni v splošni populaciji izrazito slabi, moramo laično javnost in primarno zdravstveno raven spodbujati k prepoznavi simptomov in takojšnjemu ustreznemu ukrepanju. Poleg uveljavljenega prepoznavnega sistema GROM za možgansko kap bi morali začeti poudarjati, da na motnjo prekrvitve možganov in/ali očesa lahko kaže tudi nenadna izguba vida na eno oko ali obe očesi in da gre za nujno stanje. V tujini se že uveljavlja akronim »BE-FAST«, ki pomeni razširitev uveljavljenega sistema FAST (*angl.* Face-Arm-Speech-Time) v Balance-Eyesight-FAST, ki poleg klasičnih simptomov in znakov možganske kapi upošteva tudi akutni pojav motenj ravnotežja in vida (40). Ob nenadni izgubi vida morajo bolniki in/ali svojci poklicati reševalno službo na telefonsko številko 112, kot to velja za akutno IMK, ki bolnika urgentno prepelje v ustrezno ustanovo.

Začetna oftalmološka obravnava

Bolnika z nenadno nebolečo izgubo vida naj naprej pregleda oftalmolog, ki potrdi CRAO in izključi druga oftalmološka stanja, ki lahko posnemajo CRAO (npr. neareritično ishemično optično nevropatijo, intraokularno krvavitev, odstop mrežnice, hemoragično obliko diabetične retinopatije in aktivno horoidno neovaskularizacijo – mokro starostno degeneracijo makule) (2,41). Ker včasih klasičnih fundoskopskih sprememb pri CRAO zelo zgodaj po na-

stopu zapore ni, priporočajo makularno optično koherentno tomografijo, ki pri CRAO prikaže zadebelitev notranjega sloja mrežnice zaradi edema (42). Zaradi časovne potratnosti odsvetujejo mrežnično fluoresceinsko angiografijo (41). Priporočajo določitev izhodiščne VO, formalno testiranje vidnega polja pa šele po zdravljenju z IVT. Zaradi hitrosti izvedbe zlasti v okviru urgentnih centrov priporočajo fundoskopijo brez midriatika (43). Poudariti moramo, da bolnik z nenadno prehodno nebolečo izgubo vida, pri katerem sumimo na *amaurosis fugax* (tj. očesno TIA), potrebuje nujno vaskularno nevrološko diagnosticiranje in takojšnjo uvedbo sekundarnega preventivnega zdravljenja.

Vaskularna nevrološka obravnava

Na tej stopnji je obravnava praktično identična obravnavi bolnika z akutno IMK. Odločilno je, da po postavljeni diagnozi CRAO brez odlašanja vzpostavimo ustaljeno urgentno pot bolnika neposredno od oftalmologa do vaskularnega nevrologa. Bolnika s potrjeno CRAO mora čimprej obravnavati (vaskularni) nevrolog, ki opravi nevrološki in okvirni internistični pregled, standardne urgentne krvne preiskave (vključno s sedimentacijo eritrocitov in C-reaktivnim proteinom, zlasti pri starejših od 50 let, zaradi možnosti gigantoceličnega arteritisa), posname EKG in izključi kontraindikacije za IVT, ki jih podajamo v Tabeli 1. Takoj zatem moramo opraviti slikovno diagnosticiranje možganov in možganskih arterij. Opravimo CT glave in aortocervikalno CT-angiografijo (CTA), ki zajame arterijsko žilje od aortnega loka do verteksa. Tako izključimo večji svež ishemični infarkt možganov, ki je lahko klinično nem in bi lahko bil kontraindikacija za IVT, hkrati pa pridobimo pomembne informacije o anatomiji in patoloških spremembah arterijskega žilja, ki lahko odločilno vplivajo na nadaljnje zdravljenje, zlasti znotrajžilno zdravljenje (npr. ob kontraindikacijah za IVT). V ustanovah, kjer nevrologi sploh niso na voljo ali jih ni zunaj rednega delovnega časa, morajo urgentni zdravniki/internisti v urgentnih centrih ob potrjeni CRAO aktivirati mrežo TeleKap. Konzultant vaskularni nevrolog bolnika pregleda po videokonferenci in odredi slikovno diagnosticiranje na enak način kot pri akutni IMK. Pregleda tudi slike CT in CTA ter oceni morebitne kontraindikacije za reperfuzijsko zdravljenje.

Tabela 1: Kontraindikacije za intravensko trombolizo. (Povzeto po (44).)

Nativna CT slika	Obsežna hipodenzna področja kažejo na nepovratno ishemično okvaro, pri kateri IVT ni učinkovita, tveganje za hemoragično preobrazbo pa povečano.
Znotrajlobanjska krvavitev	IVT je kontraindicirana pri kateri koli obliki znotrajlobanjske krvavitve.
Predhodna IMK v zadnjih treh mesecih	IVT je lahko škodljiva, zato se odločamo individualno.
Huda poškodba glave v zadnjih treh mesecih	IVT je kontraindicirana.
Akutna poškodba glave	Zaradi nevarnosti krvavitve odsvetujejo IVT pri posttraumatski IMK, ki nastopi v akutni fazi poškodbe. Enako velja za CRAO.
Znotrajlobanjska, znotrajspinalna operacija v zadnjih treh mesecih	IVT je potencialno nevarna.
Anamneza znotrajlobanjske krvavitve	IVT je potencialno nevarna, zato se odločamo individualno (odvisno od vzroka predhodne krvavitve).
Subarahnoidna krvavitev	Simptomi in znaki subarahnoidne krvavitve so kontraindikacija za IVT.
Malignom ali krvavitev iz prebavil v zadnjih treh tednih	IVT je potencialno nevarna.
Koagulopatija	Odsvetujejo IVT pri vrednosti trombocitov $< 100.000/\text{mm}^3$; $\text{INR} > 1,7$; $\text{APTČ} > 40 \text{ s}$ ali $\text{PČ} > 15 \text{ s}$. Pri bolnikih brez znane hemoragične diateze IVT začnemo, še preden poznamo izvide; pri patoloških vrednostih IVT ustavimo.
Nizkomolekularni heparini	IVT je kontraindicirana pri terapevtskih odmerkih v zadnjih 24 urah, ne pa pri preventivnih.

Neposredni oralni antikoagulanti (zaviralci trombina in faktorja Xa)	IVT je kontraindicirana, razen če so APTČ, INR, vrednost trombocitov, ekarinski čas strjevanja krvi, trombinski čas in aktivnost faktorja Xa za ustrezno zdravilo normalni ali bolnik ni zaužil zdravila vsaj 48 ur (ob normalni ledvični funkciji). *Pri dabigatranu lahko posežemo po protiučinkovini idarucizumab (2 x 2,5 g v dveh zaporednih bolusih pred IVT), s katerim izničimo njegov antikoagulacijski učinek.
Infekcijski endokarditis (dokazan, zadošča tudi močan sum)	IVT je kontraindicirana zaradi povečanega tveganja znotrajlobanjskih krvavitev.
Disekcija aortnega loka	Ob dokazani disekciji ali zgolj ob sumu nanjo je IVT kontraindicirana.
Intraaksialna znotrajlobanjska neoplazma	IVT je potencialno nevarna.

Legenda: APTČ – aktiviran parcialni tromboplastinski čas; IMK – ishemična možganska kap; IVT – intravenska tromboliza; PČ – protrombinski čas; CRAO – zapora centralne mrežnične arterije.

Indikacija za IVT je torej oftalmološko potrjena CRAO s simptomi, ki trajajo največ 4,5 ure, oz. če od časa, ko je bil bolnik nazadnje brez simptomov, ni minilo več kot 4,5 ure, kar je tudi standardno časovno okno za IVT pri akutni IMK (3). Po izključitvi kontraindikacij za IVT bolnik prejme alteplazo v odmerku 0,9 mg/kg telesne mase, maksimalno 90 mg, in sicer 10 % kumulativnega odmerka v bolusu, preostanek v enourni kontinuirani infuziji na perfuzorju. IVT apliciramo že v urgentnem centru oz. urgentni nevrološki ambulanti, nato pa uredimo sprejem v enoto za možgansko kap (v Sloveniji UKC Ljubljana in UKC Maribor ter SB Celje) oz. v ustrezno intenzivno enoto v drugih regionalnih bolnišnicah, kjer izvajajo IVT pri akutni IMK. To je velika večina splošnih bolnišnic v Sloveniji, ki predstavljajo mrežne centre mreže TeleKap. Sestavni del obravnave je pojasnilo bolniku in/ali svojcem o namenu zdravljenja ter njegovih koristih in možnih zapletih.

Obravnavna intervencijskega nevroradiologa

Če so pri bolniku s CRAO prisotne absolutne kontraindikacije za IVT, v izbranih primerih lahko opravimo IAT. To velja tudi za tiste bolnike, ki prispejo v bolnišnico v 4,5–6 urah po nastopu simptomov (41). IAT lahko izvede le intervencijski nevroradiolog, ki je 24/7 prisoten samo v obeh UKC. Po védenju avtorja so pri CRAO v Sloveniji izkušnje z IAT še bolj pičle kot izkušnje z IVT.

Obravnavna po reperfuzijskem zdravljenju

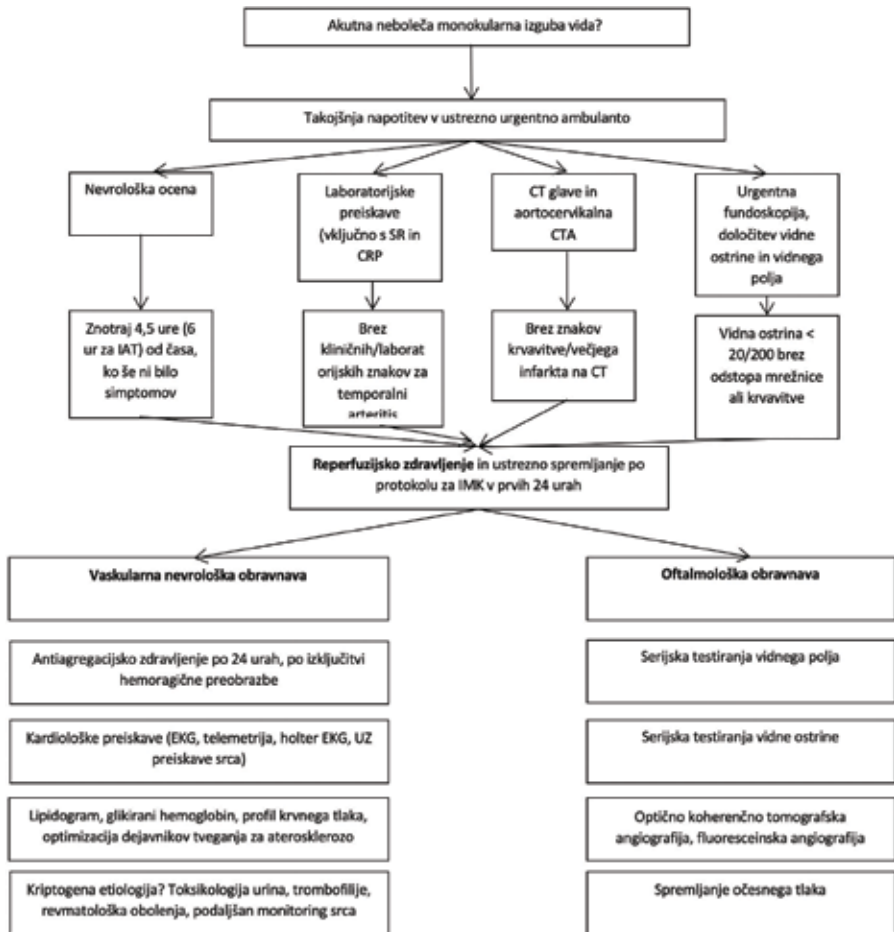
Prvih 24 ur po IVT/IAT bolnika obravnavamo v enoti za možgansko kap ali v drugi primerljivi intenzivni enoti po protokolu, ki velja za bolnike z IMK. Možnost zapletov po reperfuzijskem zdravljenju je največja prav v tem času, zato je ključno, da jih prepoznamo in ustrezno zdravimo (npr. angioedem orofaciolaringealnega področja, anafilaksija, centralni in periferni hemoragični zapleti, zapleti na vbodnem mestu pri IAT, običajno s femoralnim pristopom). Po 24 urah opravimo kontrolno CT slikanje glave brez kontrastnega sredstva. Če izključimo znotrajlobanjsko krvavitev, lahko uvedemo sekundarno preventivno farmakoterapijo. Bolnika lahko premestimo na običajen nevrološki ali internistični oddelek, kjer po potrebi opravimo dodatno diagnosticiranje za iskanje vzrokov CRAO (dodatne krvne in angiografske preiskave, kardiološka obravnava). Pri izbranih bolnikih z istostransko hemodinamsko pomembno zožitvijo notranje karotidne arterije je smiselno čimprejšnje revaskularizacijsko zdravljenje, po možnosti v prvih 7 dneh, najkasneje pa v 2 tednih. O njem se sicer odločamo na ustreznem konziliju, izbiramo pa lahko med trombendarteriektomijo in karotidno angioplastiko z vstavitvijo žilne opornice. Če je izvor trombembolov pri CRAO kardioembolični, uvedemo ustrezno anti-koagulacijsko zdravljenje.

Oftalmološka ocena uspešnosti reperfuzijskega zdravljenja

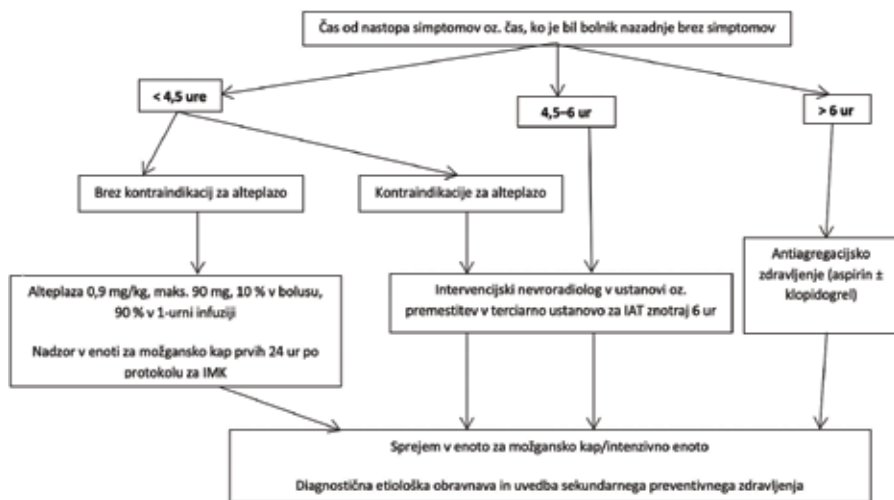
V literaturi ni enotnega mnenja, kdaj in na podlagi katerega oftalmološkega merila ocenjujemo uspešnost reperfuzijskega zdravljenja po CRAO (2). Po reperfuzijskem zdravljenju IMK prvo oceno uspešnosti zdravljenja podamo dve uri po začetku IVT, naslednjo po 24 urah in nato po 7 dneh oz. ob odpustu (kar je prej), končno oceno pa po treh mesecih. V objavljeni multicentrični seriji primerov CRAO, zdravljenih z IVT, so opravili oftalmološko oceno po zdravljenju na dan 5 ± 2 po IVT ali ob odpustu (kar je bilo prej) in na dan 30 ± 5 (26). Vsakokrat so ocenili najboljšo korigirano VO; za funkcionalno popravo vida so šteli VO, določeno z indeksom povprečnega logaritma minimalnega

kota resolucije (*angl.* mean logarithm of the minimum angle of resolution, $\log\text{MAR} \leq 0,5$, tj. enakovredno VO po Snellenovih tablicah 6/20), kar po opredelitvi Svetovne zdravstvene organizacije omogoča branje (26). Sekundarna izida zdravljenja, ki neposredno kažeta na rekanalizacijo CMA ne glede na VO, sta optična koherentna tomografska angiografija makule in doplerska ultrazvočna preiskava CMA po 90 dneh (33).

Ukrepanje pri sumu na CRAO prikazujemo na Sliki 1 in na Sliki 2.



Slika 1: Predlog diagnostično-terapevtskega algoritma pri CRAO. (Povzeto po (2).)



Slika 2: Predlog algoritma za odločanje o reperfuzijskem zdravljenju pri CRAO. (Povzeto po (41).)

ZAKLJUČEK

Glede na obstoječe dokaze moramo CRAO oz. očesno kap obravnavati na enak način kot akutno IMK. Čas je namreč vid, podobno kot pri IMK velja, da so čas možgani. Naravni potek CRAO je neugoden, saj na obolelem očesu ohrani funkcionalni vid manj kot petina bolnikov. Nedvomno potrebuje dodatne randomizirane raziskave, s katerimi bi pridobili trdne dokaze o učinkovitosti in varnosti reperfuzijskega zdravljenja pri CRAO. V nasprotju z možgani je velika neznanka prikaz ishemične penumbre mrežnice, ki bi po analogiji z akutno IMK nekaterim bolnikom s CRAO najverjetneje omogočal učinkovito reperfuzijsko zdravljenje tudi po daljšem času od nastopa simptomov. Že na podlagi trenutno dostopnih podatkov lahko rečemo, da je smiselno vzpostaviti klinične poti s stopenjskimi protokoli ukrepanja pri CRAO, ki se v pomembnem deležu vključujejo v obstoječe protokole zdravljenja akutne IMK. Prispevek je izhodišče za nadaljnje razpravljanje o organizaciji reperfuzijskega zdravljenja CRAO v Sloveniji.

LITERATURA

1. Sacco RL, Kasner SE, Broderick JP et al. American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2013;44:2064–2089.
2. Mac Grory B, Lavin P, Kirshner H et al. Thrombolytic Therapy for Acute Central Retinal Artery Occlusion. *Stroke* 2020;51(2):687–695.
3. Leavitt JA, Larson TA, Hodge DO et al. The incidence of central retinal artery occlusion in Olmsted County, Minnesota. *Am J Ophthalmol* 2011;152:820–3.e2.
4. Hawlina M. Nenaдна izguba vida. V: JEŠETOV dan. Nujna stanja v oftalmologiji, sladkorna bolezen in oko [ur. Kranjc Stirn B, Cvenkel B, Globočnik Petrovič M]. Ljubljana, 3.4.2013:7–12.
5. Schrag M, Youn T, Schindler J et al. Intravenous fibrinolytic therapy in central retinal artery occlusion: a patient-level meta-analysis. *JAMA Neurol* 2015;72:1148–1154.
6. Hayreh SS, Zimmerman MB. Central retinal artery occlusion: visual outcome. *Am J ophthalmol* 2005;140:376–391.
7. Arnold AC. Urgent evaluation of the patient with acute central retinal artery occlusion. *Am J Ophthalmol* 2018;196:xvi–xvii.
8. Gibo H, Lenkey C, Rhoton AL Jr. Microsurgical anatomy of the supra-clinoid portion of the internal carotid artery. *J Neurosurg* 1981;55:560–574.
9. Singh S, Dass R. The central artery of the retina. I. origin and course. *Br J Ophthalmol* 1960;44:193–212.
10. Michalinos A, Zogana S, Kotsiomitis E et al. Anatomy of the ophthalmic artery: a review concerning its modern surgical and clinical applications. *Anat Res Int* 2015;2015:591961.
11. Brown GC, Shields JA. Cilioretinal arteries and retinal arterial occlusion. *Arch Ophthalmol* 1979;97:84–92.
12. Lee KE, Klein BE, Klein R et al. Association of retinal vessel caliber to optic disc and cup diameters. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48:63–67.
13. Wangsa-Wirawan ND, Linsenmeier RA. Retinal oxygen: fundamental and clinical aspects. *Arch Ophthalmol* 2003;121:547–557.
14. McLeod D, Beatty S. Evidence for an enduring ischaemic penumbra following central retinal artery occlusion, with implications for fibrinolytic therapy. *Prog Retin Eye Res* 2015;49:82–119.
15. Berge E, Whiteley W, Audebert H et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021;6(1):I–LXII.
16. Turc G, Bhogal P, Fischer U et al. European Stroke Organisation (ESO) - European Society for Minimally Invasive Neurological Therapy (ESMINT) Guidelines on Mechanical Thrombectomy in Acute Ischaemic Stroke Endorsed by Stroke Alliance for Europe (SAFE). *Eur Stroke J* 2019;4(1):6–12.

17. Hayreh SS, Jonas JB. Optic disk and retinal nerve fiber layer damage after transient central retinal artery occlusion: an experimental study in rhesus monkeys. *Am J Ophthalmol* 2000;129:786–795.
18. Hayreh SS, Zimmerman MB, Kimura A et al. Central retinal artery occlusion. Retinal survival time. *Exp Eye Res* 2004;78:723–736.
19. Hayreh SS. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders. *Prog Retin Eye Res* 2005;24:493–519.
20. Hong JH, Sohn SI, Kwak J et al. Retinal artery occlusion and associated recurrent vascular risk with underlying etiologies. *PLoS One* 2017;12:e0177663.
21. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E et al; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 2008;359:1317–1329.
22. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al; American Heart Association Stroke Council. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2018;49:e46–e110.
23. Chen CS, Lee AW, Campbell B et al. Efficacy of intravenous tissue-type plasminogen activator in central retinal artery occlusion: report from a randomized, controlled trial. *Stroke* 2011;42:2229–2234.
24. Nedelmann M, Graef M, Weinand F et al. Retrobulbar spot sign predicts thrombolytic treatment effects and etiology in central retinal artery occlusion. *Stroke* 2015;46:2322–2324.
25. Préterre C, Godeneche G, Vandamme X et al. Management of acute central retinal artery occlusion: intravenous thrombolysis is feasible and safe. *Int J Stroke* 2017;12:720–723.
26. Schultheiss M, Härtig F, Spitzer MS et al. Intravenous thrombolysis in acute central retinal artery occlusion - A prospective interventional case series. *PLoS One* 2018;13:e0198114.
27. Altmann M, Ertl M, Helbig H et al. Low endogenous recanalization in embolic central retinal artery occlusion—the retrobulbar “spot sign”. *J Neuroimaging* 2015;25:251–256.
28. Schumacher M, Schmidt D, Jurklics B et al; EAGLE-Study Group. Central retinal artery occlusion: local intra-arterial fibrinolysis versus conservative treatment, a multicenter randomized trial. *Ophthalmology* 2010;117:1367–75.e1.
29. Jung YH, Ahn SJ, Hong JH et al. Incidence and clinical features of neovascularization of the iris following acute central retinal artery occlusion. *Korean J Ophthalmol* 2016;30:352–359.
30. A Phase III Randomized, Blind, Double Dummy, Multicenter Study Assessing the Efficacy and Safety of IV Thrombolysis (Alteplase) in Patients With acute Central retinal Artery Occlusion (THEIA). NCT03197194. Dostopno na: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03197194> [internetni vir, dostopno 14.10.2021].
31. Ahn SJ, Kim JM, Hong JH et al. Efficacy and safety of intra-arterial thrombolysis in central retinal artery occlusion. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54:7746–7755.
32. Youn TS, Lavin P, Patrylo M et al. Current treatment of central retinal artery occlusion: a national survey. *J Neurol* 2018;265:330–335.
33. Zinkstok SM, Engelter ST, Gensicke H et al. Safety of thrombolysis in stroke mimics: results from a multicenter cohort study. *Stroke* 2013;44:1080–1084.
34. Khatri P, Kleindorfer DO, Devlin T et al; PRISMS Investigators. Effect of alteplase vs aspirin

- on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits: the PRISMS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320:156–166.
35. Pielen A, Pantenburg S, Schmoor C et al; EAGLE Study Group. Predictors of prognosis and treatment outcome in central retinal artery occlusion: local intra-arterial fibrinolysis vs. conservative treatment. *Neuroradiology* 2015;57:1055–1062.
 36. Emberson J, Lees KR, Lyden P et al; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborative Group. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014;384:1929–1935.
 37. Rahme R, Abruzzo TA, Martin RH et al. Is intra-arterial thrombolysis beneficial for M2 occlusions? Subgroup analysis of the PROACT-II trial. *Stroke* 2013;44:240–242.
 38. Tanswell P, Modi N, Combs D et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of tenecteplase in fibrinolytic therapy of acute myocardial infarction. *Clin Pharmacokinet* 2002;41:1229–1245.
 39. Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L et al; EXTEND-IA TNK Investigators. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke. *N Engl J Med* 2018;378:1573–1582.
 40. El Ammar F, Ardelt A, Del Brutto VJ et al. BE-FAST: A Sensitive Screening Tool to Identify In-Hospital Acute Ischemic Stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020 Jul;29(7):104821.
 41. Dumitrascu OM, Newman NJ, Bioussé V. Thrombolysis for Central Retinal Artery Occlusion in 2020: Time Is Vision! *J Neuroophthalmol* 2020;40(3):333–345.
 42. Chen H, Chen X, Qiu Z et al. Quantitative analysis of retinal layers' optical intensities on 3D optical coherence tomography for central retinal artery occlusion. *Sci Rep* 2015;5:9269.
 43. Bioussé V, Bruce BB, Newman NJ. Ophthalmoscopy in the 21st century: the 2017 H. Houston Merritt lecture. *Neurology* 2018;90:167–175.
 44. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T et al. Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2019;50(12):e344–e418.

NEARTERITIČNA ISHEMIČNA OPTIČNA NEVROPATIJA

Lea Kovač

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Nearteritična ishemična optična nevropatija (NION) je najpogostejša akutna nevropatija odraslih in eden glavnih vzrokov slepote in slabovidnosti pri starejših od 50 let. Klinično razlikujemo anteriorno ishemično optično nevropatijo, ki se vedno kaže z edemom papile, in posteriorno ishemično optično nevropatijo, pri kateri sprememb na očesnem ozadju ni videti. Za obe obliki je značilno hitro poslabšanje vidne ostrine z izpadi v vidnem polju in pozitivnim relativnim aferentnim pupilarnim defektom (RAPD) ob enostranski prizadetosti. NION je multifaktorsko pogojena bolezen, povezana z lokalnimi anatomskimi lastnostmi vidnega živca in njegove prekrvitve ter sistemskimi dejavniki tveganja, kot sta arterijska hipertenzija in sladkorna bolezen. Patofiziološko gre večinoma za hipotenzivno motnjo v prekrvitvi papile, zelo redko za tromboembolijo. Ker kljub številnim preizkušnim načinom zdravljenja dokazano učinkovitega zdravljenja zaenkrat ni, moramo predvsem nadzorovati in preprečevati dejavnike tveganja, povezane z NION.

Ključne besede: anteriorna ishemična optična nevropatija, posteriorna ishemična optična nevropatija, sistemski kortikosteroidi, zaviralci VEGF, edem papile, prekrvitev živca.

UVOD

Ishemične optične nevropatije (ION) so med glavnimi vzroki slepote in slabovidnosti pri odraslih (1). Z anatomskega stališča razlikujemo dve klinični entiteti:

- anteriorno ishemično optično nevropatijo (AION), ki prizadene prelaminarni del vidnega živca in predstavlja 90 % vseh ION;

- posteriorno ishemično optično nevropatijo (PION), ki prizadene postlaminarni del vidnega živca (2).

Za razliko od optičnega nevritisa, ki je najpogostejša optična nevropatija pri mladih, je ishemična optična nevropatija posledica nezadostne prekrvitve in ne vnetja živca (3).

PREKRVITEV VIDNEGA ŽIVCA

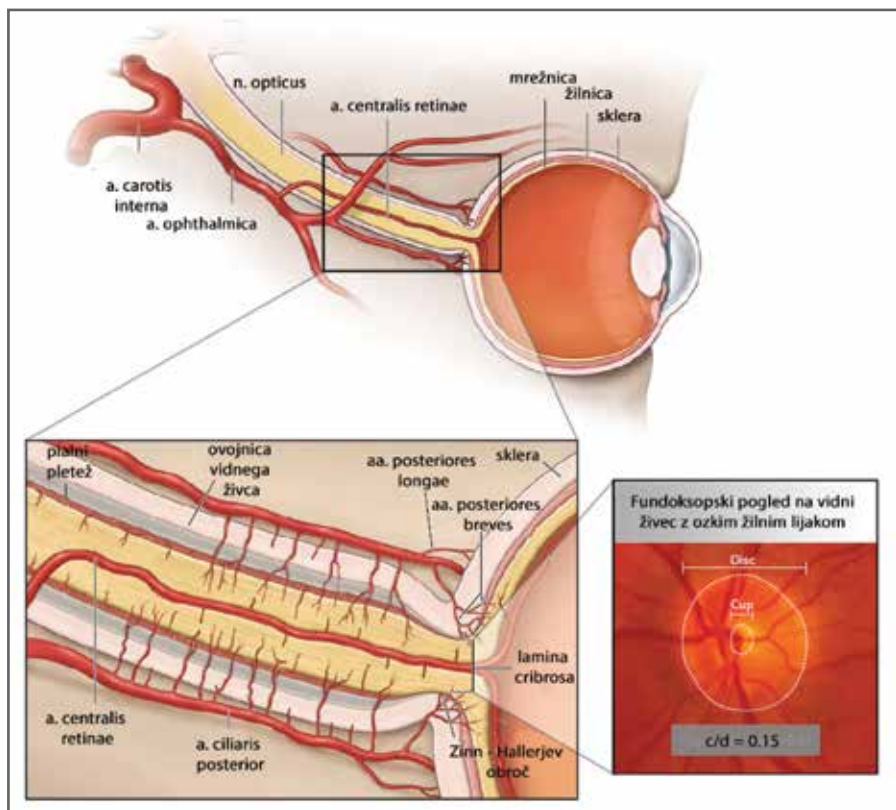
Živčna vlakna vidnega živca prehajajo iz zrkla skozi kribrozno lamino (*lat. lamina cribrosa*) v orbito. Anteriorni (prelaminarni) del vidnega živca pred kribrozno lamino je papila vidnega živca z žilnim lijakom. Število živčnih vlaken, ki potekajo po vidnem živcu, se med posamezniki le malo razlikuje, zato je velikost papile odvisna predvsem od prirojene širine skleralnega kanala in velikosti kribrozne lamine – pri ožjem skleralnem kanalu gre za manjšo papilo in ožji žilni lijak.

Vidni živec prehranjujejo žilni pleteži, ki izvirajo iz oftalmične arterije (*lat. arteria ophthalmica*), ki je veja notranje karotidne arterije (*lat. arteria carotis interna*) (Slika 1).

Centralna mrežnična arterija vstopi v vidni živec približno 1 cm za očesom, a ga neposredno ne prehranjuje, temveč oskrbuje notranje plasti mrežnice. Zunanje plasti mrežnice se prehranjujejo preko žilničnih arterij, ki izvirajo iz posteriornih ciliarnih arterij (3).

Posteriorni (postlaminarni) del vidnega živca prehranjuje okolni pialni pletež, ki ga tvorijo drobne vejice oftalmične arterije in kratke posteriorne ciliarne arterije (*lat. arteriae ciliares posteriores breves*). Od teh le manjše število dejansko prodre v notranjost vidnega živca, zato je center, kjer potekajo predvsem živčna vlakna iz makule, v primerjavi z anteriornim delom relativno slabo ožiljen in bolj ranljiv za nenadne spremembe v perfuziji in ishemijo.

Anteriorni (prelaminarni) del vidnega živca preskrbuje arterijski pletež, ki ga tvorijo anastomoze stranskih vej kratkih posterionih ciliarnih arterij, vejice pialnega pleteža in horoidalnih žil (t. i. Zinn-Hallerjev obroč). Pretok v teh drobnih arteriolah je pogosto prizadet zaradi lokalnih sprememb žilja, ki jih povzročajo npr. ateroskleroza in vnetne spremembe, medtem ko jih emboli navadno ne dosežejo. Hipoperfuzija na področju oftalmične arterije in njenih



Slika 1: Sagitalni prerez očesa in vidnega živca. (Prerejeno po Biousse: Ischemic optic neuropathies, 2015.)

vej lahko povzroči ION z različnimi kliničnimi slikami glede na mesto ishemije v poteku optičnega živca (3).

NEARTERITIČNA ANTERIORNA ISHEMIČNA OPTIČNA NEVROPATIJA (NAION)

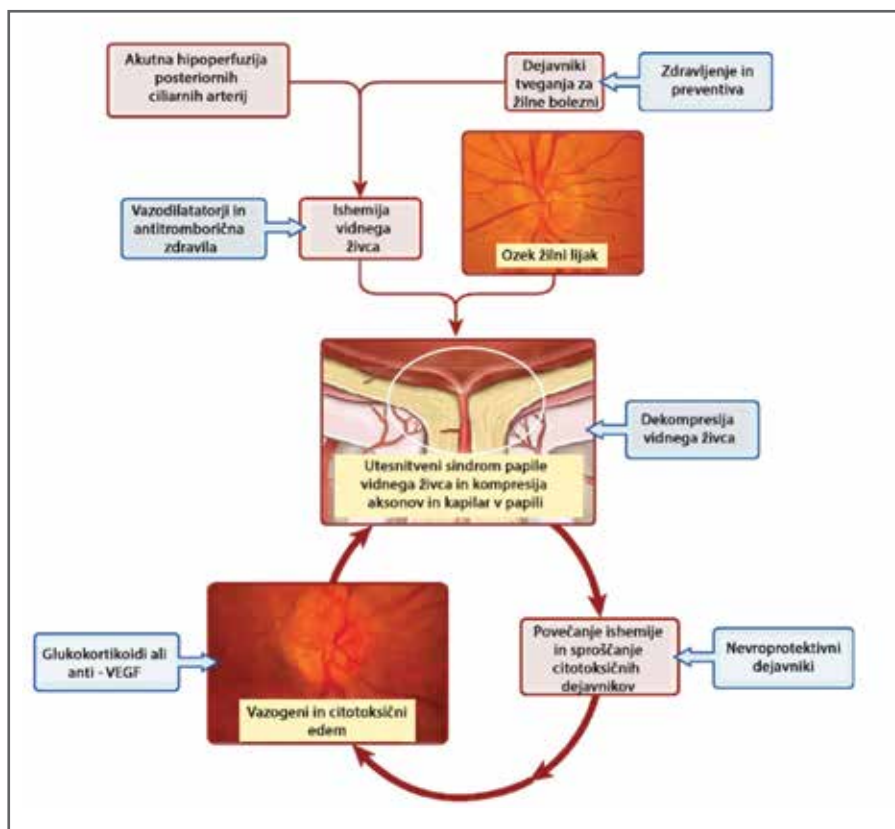
NAION je najpogostejša akutna optična nevropatija, ki prizadene starejše od 50 let, in je za glavkomom drugi najpogostejši vzrok trajne okvare vida zaradi prizadetosti vidnega živca pri odraslih. Povprečna starost bolnikov z NAION je

v različnih raziskavah 57–65 let, a se lahko pojavi v kateri koli starosti, tudi pri mlajših (4). Enako pogosto prizadene moške in ženske (2).

Patofiziologija in dejavniki tveganja za naion

Čeprav NAION včasih laično razlagamo kot »kap vidnega živca«, sta možganskožilna bolezen in NAION kljub podobnim dejavnikom tveganja dve povsem različni entiteti (3). Mehanizmi nastanka NAION še niso popolnoma raziskani, ishemija vidnega živca pa je pogojena s številnimi dejavniki in je najverjetneje posledica hipotenzivne motnje v mikrocirkulaciji papile. Le zelo redko je posledica trombemboličnega dogodka, ki povzroči hujšo in bolj trajno motnjo pretoka ter večjo okvaro vidnega živca (2,3).

Najpomembnejši dejavnik tveganja za NAION je majhna papila z odsotnim ali ozkim žilnim lijakom in z razmerjem med premerom papile in premerom žilnega lijaka (*angl.* »cup-to-disc« ratio), manjšim od 0,2. Takšne anatomske razmere so predispozicija hitrejšega nastanka utesnitvenega (t. i. kompartment) sindroma na prehodu vlaken vidnega živca skozi kribrozno lamino in skleralni kanal. Dodatno tveganje pomenijo tudi druge spremembe prostornine papile, ki utesnjujejo vidni živec, kot so druze, edem papile zaradi povišanega znotrajlobanjskega tlaka ali maligne arterijske hipertenzije (2). Do NAION pride pogosteje pri ljudeh s pridruženo arterijsko hipertenzijo (prisotna pri 50 % bolnikov) ali sladkorno boleznijo (prisotna pri 25 % bolnikov) (5). Možni dejavniki tveganja so tudi hiperholesterolemija, možganska kap, srčni infarkt, kajenje in ateroskleroza, a neposredne povezave z NAION še niso dobro raziskali. Fiziološka nočna hipotenzija (2) in hipotenzija zaradi spalne apneje (6,7) sta dejavnika, ki lahko sprožita kaskado nastanka edema papile ob pridruženih anatomske predispoziciji. V redkih primerih so z NAION povezana tudi hiperkoagulabilna stanja (8). Perfuzija papile je odvisna od perfuzijskega tlaka, ki je razlika med arterijskim tlakom in znotrajočesnim tlakom (IOP). Zmanjšano perfuzijo lahko tako povzroči nižji sistemski tlak ali povišan IOP. Akutna arterijska hipotenzija zaradi šoka, srčno-pljučnega obvođa, hemodialize in masivne ali kronične krvavitve s hudo anemijo lahko povzroči enostranski ali obojestranski NAION (2,3,5). Tudi zapora vej centralne mrežnične vene morda lahko povzroči hipoperfuzijo in edem papile zaradi venske staze (9), čeprav tega mehanizma nastanka NAION še niso dokazali.



Slika 2: Patofiziološki mehanizem nastanka NAION in možna prijemališča potencialnih metod zdravljenja. (Prirejeno po Biousse: Ischemic Optic Neuropathies, 2015.)

Do nenadnega povišanja IOP lahko pride med operacijo katarakte, akutnim glavkomom zaprtega zakotja ali po intravitrealni injekciji (2,3).

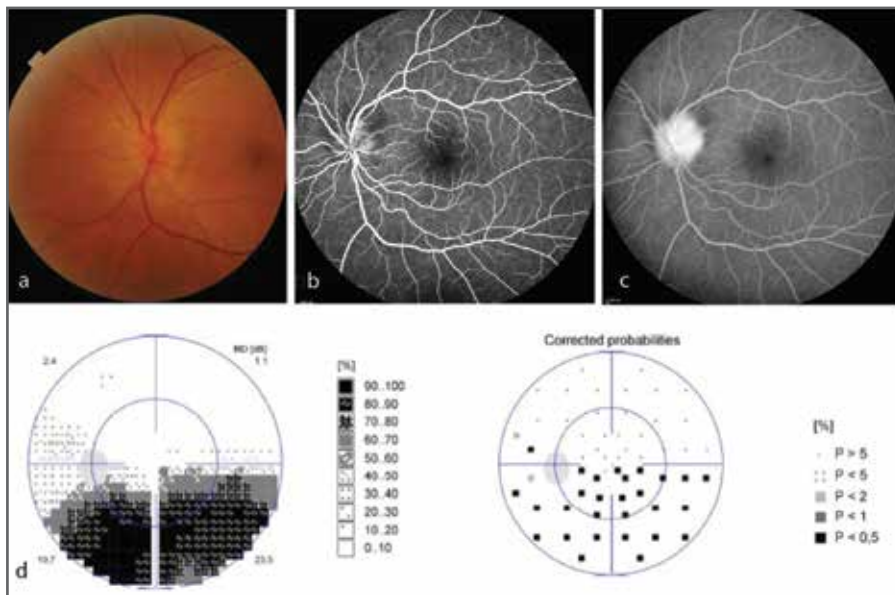
Tudi nekatera zdravila povezujejo z nastankom NAION, vključno z amidaronom, vazopresorji, vazokonstriktorji in inhibitorji fosfodiesteraze-5 (3,10). Ker imajo bolniki večinoma tudi pridružene sistemske bolezni, je težko preučevati izolirani učinek posameznih zdravil na nastanek NAION. Nenadno nastala hipoperfuzija v področju posterionih ciliarnih arterij ob pridruženih dejavnikih tveganja za žilne bolezni povzroči akutno ishemijo papile vidnega

živca. Če je papila majhna in z ozkim žilnim lijakom, lahko že majhen ishemični edem povzroči nastanek lokalnega utesnitvenega sindroma in mehansko kompresijo aksonov. Utesnitev povzroči aksoplazemsko stazo in citotoksični edem aksonov, kar vodi v sklenjeni krog povečevanja mehanskega pritiska na drobne kapilare ter s tem manjšo prekrvitev in povečevanje edema (Slika 2) (1).

Klinične značilnosti

Klinično se NAION tipično kaže z nenadno nebolečo izgubo vida na enem očesu, ki se razvije v nekaj urah ali nekaj dneh. Več kot dve tretjini bolnikov opažata poslabšanje vida zjutraj oziroma po daljšem počitku. To naj bi bilo povezano s fiziološko hipotenzijo, ki se zgodi med spanjem in je pri osebah z dejavniki tveganja lahko sprožilec v kaskadi nastanka ishemične nevropatije (2).

Večinoma nastopita poslabšanje vidne ostrine in izpad v vidnem polju, lahko pa je vidna ostrina ohranjena in bolniki opisujejo le izpad oziroma zameglitev v prizadetem delu, najpogosteje spodaj nazalno. Začetni potek je lahko statičen, ko se vidna ostrina hitro zmanjša in nato ostane enaka, ali napredujoč s postopnim zmanjševanjem vidne ostrine v nekaj dneh ali tednih, preden se dokončno stabilizira (11). Če se vid v dveh mesecih od začetka simptomov ponovno poslabša, gre za napredujočo obliko NAION. (12) Vidna ostrina je lahko od 1,0 do dojema svetlobe, a je navadno boljša kot pri arteritični obliki NAION, saj je v več kot 50 % začetna vidna ostrina boljša od 0,1.

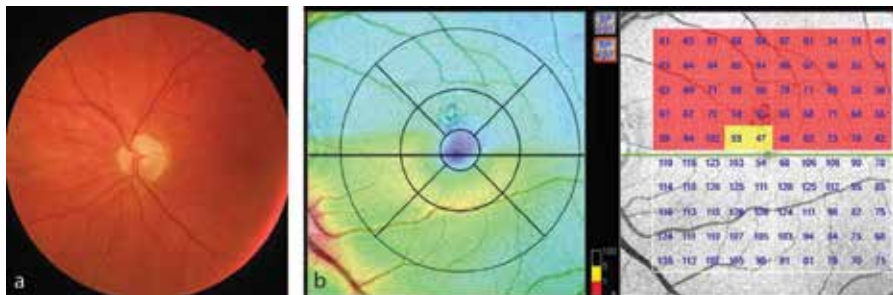


Slika 3: Akutna levostranska NAION. A – hiperemični edem papile s plamenastimi krvavitvami; B – zakasnjeno sektorsko polnjenje žil na papili v zgodnjih fazah fluoresceinske angiografije; C – puščanje kontrasta na papili v poznih fazah; D – tipični altitudinalni izpad v vidnem polju.

Prisotna je diskromatopsija, ki je navadno sorazmerna s stopnjo poslabšanja vidne ostrine. Zenice so ob pregledu simetrične, prisoten pa je relativni aferentni pupilarni defekt (RAPD), če na drugem očesu ni okvare. Izpadi v vidnem polju so lahko različni; približno 25 % bolnikov ima centralni izpad v vidnem polju, 55–80 % pa altitudinalni izpad, pogosteje v spodnji polovici vidnega polja (Slika 3d) (11,12).

Ob pregledu očesnega ozadja je v akutni fazi vedno prisoten edem papile (Slika 3a), ki lahko zajema celotno papilo ali le posamezen segment (navadno altitudinalni). Tipično je edem papile hiperemičen, pri zelo bledem izgledu papile pa je bolj verjetna arteritična etiologija. Peripapilarne plamenaste krvavitve (Slika 3a) so prisotne pri skoraj 75 % bolnikov, čeprav niso vedno prisotne takoj ob pojavu simptomov. Edem nato v 6–8 tednih spontano izzveni, nato pa pride do difuzne ali segmentne atrofije in bledice vidnega

živca (Slika 4a) ter stanjšanja ganglijskega sloja mrežnice (Slika 4b). Papila vidnega živca na neprizadetem očesu skoraj vedno kaže izgled t. i. disc at risk. Gre za majhno papilo z odsotnim ali ozkim žilnim lijakom in razmerjem c/d (*angl.* cup-to-disc) < 0,2. Če na drugem (neprizadetem) očesu ne najdemo ozkega žilnega lijaka, je diagnoza NAION manj verjetna (3).



Slika 4: Stanje po levostranski NAION. A – sektorska bledica vidnega živca; B – stanjšanje ganglijskega sloja mrežnice v zgornji polovici makule.

Diagnosticiranje

Pri tipični NAION z anamnezo nenadne, neboleče izgube vida na enem očesu s klasičnimi znaki hiperemičnega edema papile s peripapilarni krvavitvami in majhnim optičnim diskom na drugem očesu diagnozo postavimo klinično in dodatno diagnosticiranje ni potrebno. Ugotoviti moramo morebitne sistemske bolezni, ki so lahko dejavniki tveganja, in jih ustrezno obravnavati. Pri starejših od 50 let moramo izključiti arteritično obliko AION, povezano z gigantoceličnim arteritisom (GCA), ki je oftalmološko nujno stanje ter pri prizadetosti vida zahteva takojšnje zdravljenje in nadaljnjo obravnavo pri revmatologu.

Pri netipični klinični sliki in pri mlajših bolnikih moramo izključiti druge vzroke edema papile vidnega živca (optični nevritis, infiltrativna optična nevropatija, zapora mrežnične vene, infektivni vzroki) z ustreznimi laboratorijskimi in serološkimi preiskavami, vključno s fluoresceinsko angiografijo in slikovnim diagnosticiranjem glave. Fluoresceinska angiografija značilno kaže zakasnjeno polnjenje v vejah kratkih posteriornih ciliarnih arterij v prizadetem segmentu (Slika 3b) in v kasnejših fazah puščanje kontrasta na papili (Slika 3c) (2). Te-

stiranje glede morebitnih protrombogenih vzrokov ni rutinsko potrebno, a je smiselno pri mlajših bolnikih brez dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni, pri bolnikih, ki nimajo ozkega žilnega lijaka, pri hkratni obojestranski NAION, pri ponavljajoči se NAION na istem očesu in pri znani družinski obremenjenosti s trombofilijo ali motnjo strjevanja krvi (3,8).

Zdravljenje

Uspešnega zdravljenja NAION zaenkrat še ne poznamo. Čeprav so preizkusili več kirurških in medikamentoznih načinov zdravljenja, za nobenega ni zadostnih, na izsledkih raziskav temelječih dokazov o učinkovitosti v primerjavi z naravnim potekom bolezni. Pri NAION lahko s sistemskimi glukokortikoidi zmanjšamo edem in s tem tudi pretok na papili. V večji retrospektivni raziskavi so pokazali izboljšanje ali stabilizacijo vidne ostrine in izboljšanje vidnega polja po zdravljenju z visokimi odmerki sistemskih kortikosteroidov v akutni fazi NAION v primerjavi z nezdravljenimi kontrolami (13), a v drugih raziskavah teh rezultatov niso potrdili (14,15). Zato je učinkovitost sistemskih glukokortikoidov pri zdravljenju NAION vprašljiva (16). Z intravitrealnimi injekcijami glukokortikoidov ali zaviralcev rastnega dejavnika žilnega endotela učinkovito zmanjšamo edem, vendar brez jasno dokazanega funkcionalnega učinka (16). Objavljeni primeri zdravljenja z bevacizumabom (17), ranibizumabom (18) in afliberceptom (19) poročajo o različnih rezultatih; pri nekaterih ni bilo opaznega funkcionalnega učinka ali je po injekciji celo prišlo do NAION, pri nekaterih pa ugotavljajo bistveno izboljšanje vidne ostrine in vidnega polja že po eni intravitrealni injekciji. Za natančno opredelitev učinkovitosti takšnega zdravljenja so potrebne večje randomizirane raziskave.

Zaenkrat je obravnava bolnikov z NAION usmerjena predvsem v preprečevanje in zdravljenje dejavnikov tveganja, ki lahko sprožijo ali pripomorejo k nastanku NAION – spremljanje arterijske hipertenzije (izogibanje antihipertenzivnim zdravilom tik pred spanjem zaradi preprečevanja večjih znižanj tlaka ponoči), sladkorne bolezni in hiperholesterolemije na ravni primarne zdravstvene oskrbe. Ob anamnezi težav s spanjem sta na mestu polisomnografija in zdravljenje morebitne obstruktivne spalne apneje, odsvetujemo pa zdravljenje z inhibitorji encima fosfodiesteraze-5 (zdravila za erektilno disfunkcijo) (16,20).

Preventivno jemanje nizkih odmerkov aspirina pri preprečevanju ponovnega pojava NAION nima dokazanega učinka (16,21), saj je vzrok nastanka primar-

no hipotenzija in ne trombembolični dogodek (22). Povezava med NAION in večjim tveganjem srčno-žilnih dogodkov ni dokazana, a ima vsaj 60 % bolnikov z NAION vsaj en dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni. Te moramo obravnavati glede na smernice kot pri drugih bolnikih z enakimi dejavniki tveganja (23), zato se zdravniki vseeno pogosto odločijo za uvedbo aspirina (16).

Napoved izida bolezni

V večini primerov se vidna ostrina dva tedna napredujoče poslabšuje, po dveh mesecih pa se navadno stabilizira. Spontano se izboljša pri 13–42 % bolnikov in se lahko izboljšuje do 6 mesecev (11,24). Izboljšanje vida je bolj verjetno pri mlajših. Približno polovica bolnikov ima končno vidno ostrino 0,6 ali več, skoraj četrtina pa 0,1 ali manj (24).

NAION se na istem očesu redko pojavi ponovno (3–8 %), saj se zaradi atrofijske in stanjšanja živčnih vlaken po akutni epizodi zmanjša volumen optičnega diska in s tem razreši utesenjenost žilja v žilnem lijaku (16). Na drugem očesu se lahko v prvih treh letih pojavi v 25 % primerov (2). Končne vidne ostrine glede na začetno klinično sliko ne moremo napovedati, do ponovnega NAION pa pride pogosteje pri bolnikih z nižjimi vrednostmi diastolnega krvnega tlaka (11).

NEARTERITIČNA POSTERIORNA ISHEMIČNA OPTIČNA NEVROPATIJA (PION)

PION je akutna nevropatija zaradi ishemije v posteriornem (retrobulbar-nem) delu vidnega živca. Ishemična prizadetost vidnega živca posteriorno od kribrozne lamine je mnogo redkejša od anteriorne oblike, saj predstavlja manj kot 5 % vseh ishemičnih optičnih nevropatij (25).

Etiološko poznamo tri različne tipe PION: arteritično, ki je posledica GCA (8–28 % PION), nearteritično (53–65 % PION) in perioperativno, ki je redek zaplet kirurškega posega (7–39 %) (25,26).

Nearteritična PION je, podobno kot NAION, multifaktorsko pogojena, podobni pa so tudi dejavniki tveganja: arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, arterioskleroza, ateroskleroza in drugi vzroki arterijske hipotenzije. Za razliko od NAION majhen optični disk z ozkim žilnim lijakom ne pomeni povečanega tveganja PION (25).

Klinične značilnosti

Klinično se PION tipično kaže z nenadno nebolečo izgubo vida na enem očesu ali obeh očesih in v akutni fazi lahko napreduje. Vidna ostrina je večinoma slabša od 0,1, boljša od 0,5 pa le v 20 % (25). Pri perioperativnem PION se bolniki zavejo izgube vida takoj po zburanju iz anestezije. Navadno je prisotna huda obojestranska izguba vida ali popolna slepota, ki je večinoma nepopravljiva (2). Izpadi v vidnem polju so lahko različni, najpogosteje pa gre za centralni izpad kot posledico prekrvitve vidnega živca, ki ima najslabšo prekrvitev v centru, kjer potekajo makularna vlakna. Pri enostranski PION je prisoten RAPD, sicer pa ob pregledu očesa ni videti posebnosti v sprednjih delih ali na očesnem ozadju. V akutni fazi ima vidni živec normalen izgled, po 6–8 tednih pa se razvijeta bledica in atrofija vidnega živca (25).

Diagnosticiranje

Ker je PION je diagnoza izključitve, vedno zahteva dodatno laboratorijsko in slikovno diagnosticiranje. Predvsem je pomembno, da razlikujemo med arteritično PION in nearteritično PION pri starejših od 50 let ter izključimo demielinizacijski retrobulbarni nevritis in druge vnetne, kompresivne, infiltrativne, toksične, nutritivne ali dedne optične nevropatije. Fluoresceinska angiografija je pri izoliranem PION brez posebnosti (27). Nenadna izguba vida z RAPD in izpadom v vidnem polju, normalen izgled vidnega živca v akutni fazi, ki v 6–8 tednih pobledi, in odsotnost drugih patoloških vzrokov kažejo na verjetno nearteritično PION (2,3).

Zdravljenje

Za nearteritično PION ne poznamo zdravila. Z visokimi odmerki sistemskih glukokortikoidov v zgodnjih fazah so v eni od raziskav dokazali izboljšanje vidne ostrine in vidnega polja v primerjavi z nezdravljenimi primeri (25), a učinkovitosti zdravljenja v drugih raziskavah niso potrdili. Poskrbeti moramo predvsem za spremljanje in ureditev sistemskih bolezni, ki so dejavniki tveganja (2). Kirurško PION moramo preprečevati, saj je izguba vida večinoma nepovratna in se doslej nobeno zdravljenje ni izkazalo kot učinkovito. Profilaktični ukrepi vključujejo ureditev pridruženih bolezni in dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni pred kirurškim posegom, preprečevanje hipotenzije in hemodilucije zaradi prekomernega nadomeščanja tekočin med kirurškim posegom, izogibanje pritiskanju na zrklo med posegom ter skrajšanje trajanja operacije (2).

Napoved izida

O naravnem poteku PION je le malo podatkov. Na podlagi izsledkov redkih opravljenih raziskav se vidna ostrina spontano izboljša v 34 %, ostane enaka v 28 % in se poslabša v 38 % (26). Po perioperativni in arteritični PION izboljšanja vidne ostrine ne moremo pričakovati niti po zdravljenju s sistemskimi glukokortikoidi (2).

ZAKLJUČEK

ION je relativno pogost vzrok izgube vida zaradi prizadetosti vidnega živca, s katerim se srečujemo v oftalmološki ambulanti. Pomembni sta poznavanje tipičnih kliničnih značilnosti in razlikovanje med arteritično obliko ION v sklopu GCA, ki je nujno stanje, ter nearteritično obliko, za katero dokazano učinkovitega zdravljenja sicer ne poznamo. Vendar lahko z ustrezno obravnavo vplivamo na dejavnike tveganja za nastanek NION, ki so včasih povezani tudi z drugimi sistemskimi zapleti.

LITERATURA

1. Arnold AC. *Pathogenesis of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy*. 2003;23(2):7.
2. Hayreh SS. *Ischemic optic neuropathy*. *Prog Retin Eye Res*. 2009 Jan;28(1):34–62.
3. Biousse V, Newman NJ. *Ischemic Optic Neuropathies*. Campion EW, editor. *N Engl J Med*. 2015 Jun 18;372(25):2428–36.
4. Janáky M, Fülöp Z, Pálffy A, Benedek K, Benedek G. *Non-arteritic ischaemic optic neuropathy (NAION) in patients under 50 years of age: Acta Ophthalmologica Scandinavica 2005*. *Acta Ophthalmol Scand*. 2005 May 24;83(4):499–503.
5. Hayreh SS, Joos KM, Podhajsky PA, Long CR. *Systemic diseases associated with nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy*. *Am J Ophthalmol*. 1994 Dec 15;118(6):766–80.
6. Bilgin G, Koban Y, Arnold AC. *Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy and Obstructive Sleep Apnea*. *J Neuroophthalmol*. 2013 Sep;33(3):232–4.
7. Yang HK, Park SJ, Byun SJ, Park KH, Kim J-W, Hwang J-M. *Obstructive sleep apnoea and increased risk of non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy*. *Br J Ophthalmol*. 2019 Aug;103(8):1123–8.
8. Hayreh SS. *Non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy and thrombophilia*. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009 May;247(5):577–81.
9. Levin LA, Danesh-Meyer HV. *A Venous Etiology for Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy*. *ARCH OPHTHALMOL*. 2008;126(11):4.
10. Campbell UB, Walker AM, Gaffney M, Petronis KR, Creanga D, Quinn S, et al. *Acute nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy and exposure to phosphodiesterase type*

- 5 inhibitors. *J Sex Med.* 2015 Jan;12(1):139–51.
11. Hayreh SS, Zimmerman MB. Nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: natural history of visual outcome. *Ophthalmology.* 2008 Feb;115(2):298–305.e2.
 12. Arnold AC, Hepler RS. Natural history of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc.* 1994 Jun;14(2):66–9.
 13. Hayreh SS, Zimmerman B, Kardon RH. Visual improvement with corticosteroid therapy in giant cell arteritis. Report of a large study and review of literature. *Acta Ophthalmol Scand.* 2002 Aug;80(4):355–67.
 14. Saxena R, Singh D, Sharma M, James M, Sharma P, Menon V. Steroids versus No Steroids in Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Ophthalmology.* 2018 Oct;125(10):1623–7.
 15. Rebolleda G, Pérez-López M, Casas-Llera P, Contreras I, Muñoz-Negrete FJ. Visual and anatomical outcomes of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy with high-dose systemic corticosteroids. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2013 Jan;251(1):255–60.
 16. Atkins EJ, Bruce BB, Newman NJ, Bioussé V. Treatment of Nonarteritic Anterior Ischemic Optic Neuropathy. *Surv Ophthalmol.* 2010 Jan;55(1):47–63.
 17. Rootman DB, Gill HS, Margolin EA. Intravitreal bevacizumab for the treatment of nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: a prospective trial. *Eye.* 2013 Apr;27(4):538–44.
 18. Pece A, Querques G, Quinto A, Isola V. Intravitreal Ranibizumab Injection for Nonarteritic Ischemic Optic Neuropathy. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2010 Oct;26(5):523–7.
 19. Ayhan Z, Kocaoğlu G, Yaman A, Bajin MS, Saatci AO. Single intravitreal aflibercept injection for unilateral acute nonarteritic ischemic optic neuropathy. *Case Rep Ophthalmol Med.* 2015;2015:783241.
 20. Miller NR, Arnold AC. Current concepts in the diagnosis, pathogenesis and management of nonarteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye.* 2015 Jan;29(1):65–79.
 21. Salomon O, Huna-Baron R, Steinberg DM, Kurtz S, Seligsohn U. Role of aspirin in reducing the frequency of second eye involvement in patients with non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Eye.* 1999 May;13(3):357–9.
 22. Hayreh SS. Controversies on neuroprotection therapy in non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy. *Br J Ophthalmol.* 2020 Feb;104(2):153–6.
 23. Hasanreisoglu M, Robenshtok E, Ezrahi D, Stiebel-Kalish H. Do Patients with Non-Arteritic Ischemic Optic Neuritis Have Increased Risk for Cardiovascular and Cerebrovascular Events? *Neuroepidemiology.* 2013;40(3):220–4.
 24. Optic nerve decompression surgery for nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy (NAION) is not effective and may be harmful. The Ischemic Optic Neuropathy Decompression Trial Research Group. *JAMA.* 1995 Feb 22;273(8):625–32.
 25. Hayreh SS. Posterior ischaemic optic neuropathy: clinical features, pathogenesis and management. *Eye.* 2004 Nov;18(11):1188–206.
 26. Sadda SR, Nee M, Miller NR, Bioussé V, Newman NJ, Kouzis A. Clinical spectrum of posterior ischemic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol.* 2001 Nov;132(5):743–50.
 27. Bhatt NP, Morales RE, Mathews MK. MRI findings in Post-operative Bilateral Posterior Ischemic Optic Neuropathy. *Open J Ophthalmol.* 2013;3:51–3.

GIGANTOCELIČNI ARTERITIS

Ana Fakin

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Gigantocelični, velikocelični ali temporalni arteritis je sistemski vaskulitis. Tipični simptomi so glavobol, bolečine pri žvečenju, bolečine v mišicah in motnje vida. Pogosto v krvni sliki ugotavljamo zvišane vrednosti parametrov vnetja SR in CRP. Očesni simptomi se pojavijo pri 30–75 % bolnikov, pri približno 15 % pa pride do trajne prizadetosti vida. Prizadetost vida se najpogosteje odraža v obliki anteriorne ishemične optične nevropatije (AION), okluzije centralne mrežnične arterije (CRAO) ali posteriorne ishemične optične nevropatije (PION). Pozorni moramo biti na opozorilne znake, kot so prehodne motnje vida (*amaurosis fugax*), zameglitev slike ob spremembi telesnega položaja in dvojni vid. Diagnozo potrdimo z ultrazvočno preiskavo temporalnih in drugih obraznih arterij in/ali z biopsijo temporalne arterije. Da bi preprečili nepovratno izgubo vida, je odločilno pravočasno imunosupresivno zdravljenje, s katerim moramo ob utemeljenem kliničnem sumu pričeti takoj.

Ključne besede: temporalni arteritis, velikocelični arteritis, anteriorna ishemična optična nevropatija.

POJAVNOST GCA

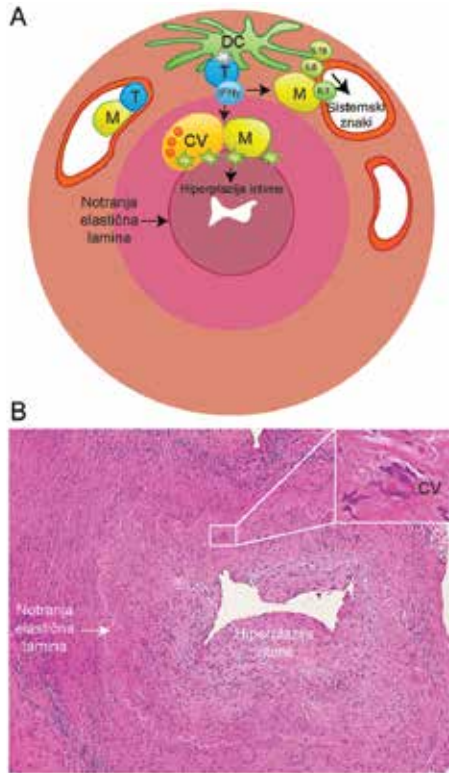
Gigantocelični arteritis (GCA), tudi velikocelični arteritis ali temporalni arteritis, je najpogostejši primarni sistemski vaskulitis v odrasli dobi [1]. Približno dvakrat pogosteje prizadene ženske [2].

Leta 2018 je bila objavljena prospektivna raziskava, v kateri smo pojavnost GCA v Sloveniji ocenili na 9/100.000 ljudi, starih ≥ 50 let [3]. V raziskavo so bili vključeni bolniki z GCA, ki so bili v letih 2012–2017 obravnavani v Univerzitetnem kliničnem centru Ljubljana (UKC LJ), ki je v preučevanem obdobju glede na dostopne statistične podatke pokrival oskrbo 704.342 ljudi oz. 323.297

ljudi, starih ≥ 50 let (ljubljanska in gorenjska regija). Bolniki s sumom na GCA so bili napoteni večinoma na Oddelek za revmatologijo, ob prisotnosti težav z vidom pa na Očesno kliniko. Kar 154 bolnikov (91 %) je bilo diagnosticiranih na Oddelku za revmatologijo, 15 (9 %) pa na Očesni kliniki. Mediana starosti je bila 75 let, mediana časa trajanja bolezni pred postavljenjo diagnozo pa 30 dni [3]. Ocenjena pojavnost v Sloveniji je za dva- do trikrat nižja kot v skandinavskih državah in je primerljiva s pojavnostjo v Španiji, Kanadi in Jeruzalemu ter nekoliko višja kot v Italiji [4–8]. Bolniki z GCA so tipično starejši od 50 let, saj se pojavnost GCA s starostjo povečuje. V literaturi opisujejo najvišjo pojavnost pri starosti ≥ 80 let, medtem ko je v Sloveniji najvišja v starosti 70–79 let (20/100.000) in so bolniki te starosti v omenjeni raziskavi predstavljali skoraj polovico (47 %) vseh primerov [3].

PATOGENEZA

Patohistološko je za gigantocelični arteritis značilno kronično vnetje, ki prizadene velike in srednje velike žile z dobro definirano notranjo elastično lamino, najpogosteje aorto, in njene veje [9,10]. Bolezen ima dve komponenti. Prva komponenta je povečana produkcija citokinov, ki povročijo znake sistemskega vnetja. Za drugo komponento je značilen interferon gama, ki ga sproščajo limfociti T v arterijski steni in aktivira tkivne makrofage. Slednji povzročijo poškodbo tkiva, odgovor na poškodbo pa je hiperplazija intime, ki privede do okluzije svetline žile in tkivne ishemije [11] (Slika 1). Pojav ishemije kjer koli vzdolž vidne poti lahko povzroči izgubo vida [12,13]. Najpogostejši vzrok prizadetosti vida je zapora posteriorne ciliarne ali oftalmične arterije, ki povzroči ishemijo papile vidnega živca ali t. i. anteriorno ishemično optično nevropatijo (AION) [14]. Redkejši vzroki prizadetosti vida so zapora centralne mrežnične arterije (CRAO), zapora cilioretinalne arterije (ishemija makule) ali zapora arterij, ki prehranjujejo retrobulbarni del vidnega živca (posteriorna ishemična optična nevropatija, PION) [15,16]. Anatomijo žilja, ki prehranjuje vidni živec, prikazujemo na Sliki 2. Anteriorni del vidnega živca se prehranjuje pretežno iz povirja posteriornih ciliarnih arterij (PCA), ki prehranjujejo tudi žilnico. Del vidnega živca pred kribrozno lamino prehranjujejo krožne anastoמוze, t. i. krog Zinna in Hallerja (*angl.* circle of Zinn and Haller). Posteriorni del vidnega živca prehranjujejo veje PCA, pie in oftalmične arterije [17,18].



Slika 1: Patogeneza gigantoceličnega arteritisa. A – shematski prikaz patogeneze gigantoceličnega arteritisa. (Avtor: Ana Fakin.) B – histopatološki preparat temporalne arterije s spremembami, tipičnimi za temporalni arteritis: hipeplazija intime s stenoza, destrukcija notranje elastične lamele in prisotnost celic velikank (CV). (Vir: Arhiv Zvezdane Dolenc Stražar, dr. med., Inštitut za patologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani.)
 Legenda: DC – dendritična celica; T – limfocit T; IFN γ – interferon gama; M – makrofag; CV – celica velikanka; IL – interlevkin.

KLINIČNA SLIKA

Leta 1990 so ameriški revmatologi sprejeli merila za klasifikacijo gigantoceličnega arteritisa, ki so starost 50 let ali več, nova umeščenost ali kakovost glavobola, klinično spremenjena temporalna arterija, pospešena sedimentacija eritrocitov (SR) nad 50 mm/h in značilna histološka slika biopsije temporalne arterije. Za postavitev diagnoze gigantocelični arteritis mora bolnik izpolnjevati vsaj tri merila, ki imajo 91,2-odstotno specifičnost in 93,5-odstotno občutljivost [19]. Omenjena merila so bila postavljena za razlikovanje GCA od ostalih vaskulitsov in prvenstveno niso bila namenjena postavitvi diagnoze pri posameznih bolnikih. Zaradi raznolikosti klinične slike je pri postavitvi diagnoze pomembna predvsem opredelitev stopnje suma za temporalni arteritis.

Simptomi in znaki

Tipični simptomi in znaki temporalnega arteritisa so glavobol, bolečine pri žvečenju, motnje vida, bolečine v mišicah ter utrujenost in hujšanje, ki so lahko pri različnih bolnikih različno izraženi [20]. Očesni simptomi in znaki se pojavljajo pri 30–75 % bolnikov [14,21]. Mednje uvrščamo izgubo vida različnih stopenj, prehodno izgubo vida (*amaurosis fugax*), moteno gibljivost očesa (oftalmoplegija), ptozo, miozo, dvojni vid, očesno bolečino in Hornerjev sindrom [14,21]. Pri približno 15 % bolnikov pride do nepovratne izgube vida, ki je lahko enostranska ali obojestranska [6,22,23]. Opozorilni znaki pred trajno izgubo vida so *amaurosis fugax*, zameglitev slike ob spremembi telesnega položaja in dvojni vid [24]. Z najhujšo prizadetostjo vida je povezana CRAO, ki lahko povzroči tudi popolno slepoto, medtem ko gre pri AION najpogosteje za izpad v spodnjem delu vidnega polja, pri PION pa za centralni ali centrocekalni skotom (glej 3.3.).

Očesno ozadje

Pregled očesnega ozadja razkrije mesto prizadetosti vidne poti. Pri AION vidimo edem papile. Papila je bleda, nad nivojem in zabrisanih robov, ob njej pa so lahko prisotne tudi črtaste krvavitve in mehki eksudati. Če je pri bolniku prisotna cilioretinalna arterija, je pogosto pridružena tudi njena ishemija (Slika 3), saj se vidni živec in cilioretinalna arterija prehranjujeta iz iste (horoidalne) cirkulacije. Pri PION je očesno ozadje v mejah normale, prisoten pa je

relativni aferentni pupilarni defekt (RAPD). Pri CRAO lahko v makuli vidimo značilen češnjevordeč madež (*angl.* cherry-red spot).



Slika 3: Očesno ozadje pri bolniku z AION in okluzijo cilioretinalne arterije. Očesno ozadje bolnika z anteriorno ishemično optično nevropatijo (AION) v sklopu GCA. Vidimo edem papile vidnega živca in področje ishemije mrežnice v poteku cilioretinalne arterije. Ishemija v tem področju je tipična za GCA, saj se cilioretinalna arterija in vidni živec prehranjujeta iz posteriornih cilioretinalnih arterij. (Vir: Arhiv Očesne klinike Ljubljana.)

Vidno polje

Primere vidnega polja pri bolnikih z AION, PION in CRAO v sklopu GCA prikazujemo na Sliki 3.

Leta 2010 smo pri 36 slovenskih bolnikih, ki so bili zdravljeni na Očesni kliniki v Ljubljani zaradi prizadetosti vida v sklopu GCA, opravili retrospektivni pregled vidne funkcije s poudarkom na vidnem polju [25]. Od tega je bilo 67 % žensk in 33 % moških, njihova povprečna starost pa je bila 79 let (razpon 62–92 let). Pri 65 % bolnikov je bila prizadetost vida enostranska, pri 35 % pa obojestranska. Najpogostejši klinični prezentaciji sta bili AION (16 enostranskih, 4 obojestranski) in PION (5 enostranskih, 5 obojestranskih). Slednji je bil bolj pogost kot opisujejo v literaturi [14,26]. Ostale prezentacije so vključevale okluzijo centralne mrežnične arterije (CRAO) in internuklearno oftalmoplegijo (INO). Več kot polovica prizadetih oči (53 %) je imela ob odpustu vidno ostrino štetje prstov ali slabšo. Perimetrija po Goldmannu je pokazala 11 različnih vzorcev prizadetosti vidnega polja. Bolniki z AION so imeli najpogosteje ohranjen le periferni otoček vidnega polja (35 %) (Slika

3A) ali sektorski izpad (35 %) (Slika 3B). Med vsemi vidnimi polji bolnikov z AION je bil napogosteje prizadet spodnji nazalni sektor, kar se ujema s podatki iz literature [27]. Vodoravna linija je bila upoštevana v večini primerov, razen ob prisotnosti zgolj perifernih ostankov vidnega polja. Bolniki s PION so imeli najpogosteje centralni ali centrocekalni skotom z zožitvijo vidnega polja ali brez nje [25] (Sliki 3E in 3F). Bolniki s CRAO so utrpeli najhujšo izgubo vidnega polja (Slika 3H).

Angiografija s fluoresceinom in indocianin zelenim

Z angiografijo s fluoresceinom (FA) in indocianin zelenim (ICG) lahko prikažemo izpad prekrvitve v področju posterioorne ciliarne arterije, cilioretinalne arterije in/ali centralne mrežnične arterije. V primeru AION lahko vidimo tudi puščanje kontrasta iz vidnega živca [28,29] (Slika 4). Ker vnetje žilne stene prizadene predvsem posterioorne ciliarne arterije, pri bolnikih z GCA na FA pogosto vidimo obsežen izpad prekrvitve žilnice [30].

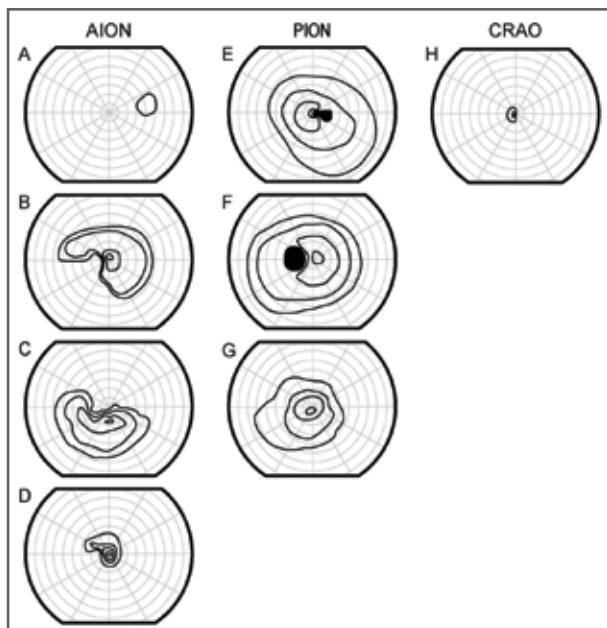
Laboratorijski kazalniki vnetja

Sedimentacija eritrocitov (SR) in C-reaktivni protein (CRP) sta nespecifična kazalnika vnetja, ki sta pogosto pri GCA pogosto povišana in ju rutinsko odvezamemo pri vseh bolnikih, starejših of 50 let, ki imajo znake AION, PION ali CRAO. Pri 90 % bolnikov je SR > 50 mm/h [31]. Vrednost CRP je pogosto > 24,5 mg/l [31,32]. Posamezni parameter vnetja sam po sebi ni specifičen za GCA, ob upoštevanju obeh parametrov hkrati pa je specifičnost kar 97 % [32]. Drugi kazalniki so zvišana vrednost interlevkina 6, trombocitoza in normocitna anemija [29]. Interlevkin-6 je induktor reakcije akutne faze vnetja in s tem tudi nastajanja CRP v jetrih. Zvišane vrednosti interlevkina-6 v plazmi (> 6,1 pg/ml) so predlagali kot označevalec GCA, ki je morda celo bolj občutljiv kot SR [31]. Trombocitoza s koncentracijo trombocitov > 400 x 10⁹/l je prisotna pri približno 60 % bolnikov s GCA (normalne vrednosti 140–340 x 10⁹/l). Pri bolnikih pogosto ugotavljamo tudi normocitno anemijo [32].

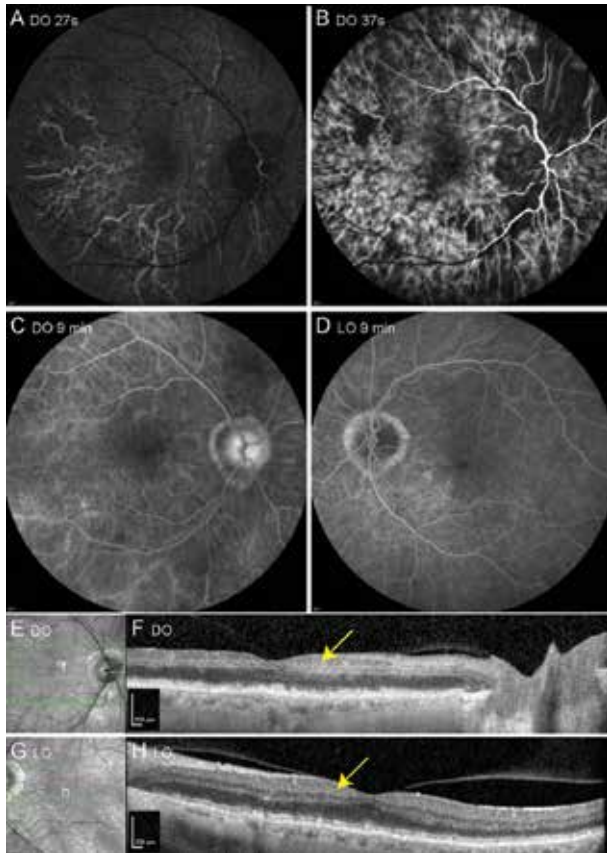
Biopsija temporalne arterije in ultrazvočna preiskava žil

Za diagnosticiranje GCA je bila dolgo zlati standard biopsija temporalne arterije, ki pokaže tipično vnetje v steni žil (Slika 1B), a je zaradi t. i. skip lezij lahko lažno negativna [33]. V zadnjem času vse pogosteje uporabljamo tudi neinvazivno ultrazvočno preiskavo (UZ) temporalne arterije in drugih arterij,

ki lahko prikažejo značilni »halo« okoli žile [34]. V sklopu obravnave bolnika s sumom na GCA najpogosteje najprej opravimo UZ, če izvid ni v skladu s klinično sliko, pa dodatno opravimo še biopsijo temporalne arterije. Pri visokem kliničnem sumu za GCA moramo z zdravljenjem pričeti že pred omenjenima preiskavama.



Slika 3: Vidno polje pri bolnikih z AION, PION in CRAO v sklopu GCA. Bolniki z anteriorno ishemično optično nevropatijo (AION) imajo najpogosteje le ostanek perifernega vidnega polja (A) ali sektorski izpad (B). Če je ostanek vidnega polja dovolj velik, izpad navadno upošteva vodoravno linijo (B–D). Bolniki s posteriorno ishemično optično nevropatijo (PION) imajo najpogosteje centrocekalni (E) ali centralni skotom (F), redkeje zožanje vidnega polja (G). H – primer vidnega polja pri bolnikih z okluzijo centralne mrežnične arterije (CRAO). Viden je le majhen ostanek centralnega vidnega polja. Pri preiskavi so bile uporabljene izoptere II/1 (šibkejši) do II/4 (svetlejši stimulusi). Če bolnik ni videl šibkejših stimulusov, so prikazane le izoptere svetlejših stimulusov (npr. A). (Vir: Arhiv Očesne klinike Ljubljana; priredila Ana Fakin.)



Slika 4: FA in ICG ter OCT pri bolniku z AION in CRAO v sklopu GCA. A – zgodnja faza ICG desnega očesa ob začetku polnjenja mrežničnih arterij. Vidimo izrazito ishemijo žilnice v povirju medialne posteriorne ciliarne arterije in zakasnjeno polnjenje centralne mrežnične arterije (CRAO); B – zgodnja faza ICG desnega očesa ob napolnjenju mrežničnih arterij. Vidimo retrogradno polnjenje medialnega dela žilnice in zakasnjeno polnjenje mrežničnih ven; C – pozna faza FA desnega očesa. Vidimo puščanje kontrasta iz papile (AION); D – pozna faza FA levega, neprizadetega očesa; E –, F – IR in OCT desnega očesa. Vidimo hiperreflektivnost notranjih slojev mrežnice (zgornja puščica), značilno za ishemijo (CRAO), in druze; G –, H – IR in OCT makule levega očesa. Vidimo normalno strukturo notranjih plasti mrežnice in druze. (Vir: Arhiv Očesne klinike Ljubljana.)

ZDRAVLJENJE

Zaradi nevarnosti nepovratne izgube vida moramo pri utemeljenem kliničnem sumu za GCA takoj pričeti z zdravljenjem. Pri nezdravljenih bolnikih je tveganje za izgubo vida na drugem očesu v naslednjih dnevih ali tednih približno 50 %, poročajo pa tudi o primerih, ko je do izgube vida na drugem očesu prišlo že po nekaj urah [35,36]. Bolnike s prizadetim vidom običajno zdravimo z nekajdnevnimi visokimi odmerki kortikosteroidov (metilprednizolon v odmerku 0,5–1 g dnevno), čemur sledi daljše vzdrževalno zdravljenje z nižjimi odmerki (začenši z 0,8–1 mg/kg/dan; največ 60 mg/dan). Nekaj povrnitve vidne funkcije lahko pričakujemo le v 10–15 % primerov [32,37,38], zato je zdravljenje pomembno predvsem, da preprečimo nadaljnje slabšanja vida. Ob ustreznem zdravljenju se vid na drugem očesu poslabša le v približno 1 % primerov [39,40]. Pri bolnikih brez prizadetosti vida zdravljenje pričnemo z zdravljenjem *per os* po enaki shemi, a brez začetnih intravenskih pulzov. Zdravljenje s steroidi traja različno dolgo, lahko tudi več let. Zdravljenje prilagajamo klinični sliki in vrednostim vnetnih parametrov. V zadnjem času vse pogosteje uporabljamo tudi novejša imunosupresivna in biološka zdravila [41–43].

ZAKLJUČEK

Gigantocelični arteritis je redko, a pomembno vnetje žilne stene, ki lahko povzroči nepovratno izgubo vida ali celo popolno slepoto. Na bolezen moramo pomisliti pri bolnikih, starejših od 50 let, z novonastalim glavobolom, bolečinami pri žvečenju, motnjami vida in zvišanimi vrednostmi kazalnikov vnetja. S pravočasnim zdravljenjem z visokimi odmerki kortikosteroidov lahko preprečimo trajno izgubo vida.

LITERATURA

1. Coath, F., et al., *Giant cell arteritis: new concepts, treatments and the unmet need that remains. Rheumatology (Oxford)*, 2018.
2. Devauchelle-Pensec, V., et al., *Epidemiology, imaging, and treatment of giant cell arteritis. Joint Bone Spine*, 2008. 75(3): p. 267–72.

3. Pucelj, N.P., et al., *The incidence of giant cell arteritis in Slovenia. Clin Rheumatol*, 2019. 38(2): p. 285–290.
4. González-Gay, M.A., et al., *Giant cell arteritis in Lugo, Spain: a more frequent disease with fewer classic features. J Rheumatol*, 1997. 24(11): p. 2166–70.
5. Pucelj, N.P., et al., *The incidence of giant cell arteritis in Slovenia. Clin Rheumatol*, 2018.
6. Gonzalez-Gay, M.A. and T. Pina, *Giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica: an update. Curr Rheumatol Rep*, 2015. 17(2): p. 6.
7. Salvarani, C., et al., *Reappraisal of the epidemiology of giant cell arteritis in Olmsted County, Minnesota, over a fifty-year period. Arthritis Rheum*, 2004. 51(2): p. 264–8.
8. Catanoso, M., et al., *Incidence, Prevalence, and Survival of Biopsy-Proven Giant Cell Arteritis in Northern Italy During a 26-Year Period. Arthritis Care Res (Hoboken)*, 2017. 69(3): p. 430–438.
9. Salvarani, C., et al., *Clinical features of polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Nat Rev Rheumatol*, 2012. 8(9): p. 509–21.
10. Weyand, C.M., Y.J. Liao, and J.J. Goronzy, *The immunopathology of giant cell arteritis: diagnostic and therapeutic implications. J Neuroophthalmol*, 2012. 32(3): p. 259–65.
11. Weyand, C.M., W. Ma-Krupa, and J.J. Goronzy, *Immunopathways in giant cell arteritis and polymyalgia rheumatica. Autoimmun Rev*, 2004. 3(1): p. 46–53.
12. Tovilla-Canales, J.L., *Ocular manifestations of giant cell arteritis. Curr Opin Ophthalmol*, 1998. 9(6): p. 73–9.
13. Ghanchi, F.D. and G.N. Dutton, *Current concepts in giant cell (temporal) arteritis. Surv Ophthalmol*, 1997. 42(2): p. 99–123.
14. Hayreh, S.S., P.A. Podhajsky, and B. Zimmerman, *Ocular manifestations of giant cell arteritis. Am J Ophthalmol*, 1998. 125(4): p. 509–20.
15. Hayreh, S.S., P.A. Podhajsky, and B. Zimmerman, *Occult giant cell arteritis: ocular manifestations. Am J Ophthalmol*, 1998. 125(4): p. 521–6.
16. Gonzalez-Gay, M.A., et al., *Permanent visual loss and cerebrovascular accidents in giant cell arteritis: predictors and response to treatment. Arthritis Rheum*, 1998. 41(8): p. 1497–504.
17. Hayreh, S.S., *Ischemic optic neuropathy. Prog Retin Eye Res*, 2009. 28(1): p. 34–62.
18. Hayreh, S., *Anatomy and physiology of the optic nerve head. Transactions - American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology*, 1974. 78: p. 240–254.
19. Hunder, G.G., *Giant cell (temporal) arteritis. Rheum Dis Clin North Am*, 1990. 16(2): p. 399–409.
20. Francis, C.E., *Giant Cell Arteritis. J Neuroophthalmol*, 2016. 36(1): p. e2–4.
21. Glutz von Blotzheim, S. and F.X. Borruat, *Neuro-ophthalmic complications of biopsy-proven giant cell arteritis. Eur J Ophthalmol*, 1997. 7(4): p. 375–82.
22. Aiello, P.D., et al., *Visual prognosis in giant cell arteritis. Ophthalmology*, 1993. 100(4): p. 550–5.
23. Font, C., et al., *Clinical features in patients with permanent visual loss due to biopsy-proven giant cell arteritis. Br J Rheumatol*, 1997. 36(2): p. 251–4.
24. Liu, G.T., et al., *Visual morbidity in giant cell arteritis. Clinical characteristics and prognosis for vision. Ophthalmology*, 1994. 101(11): p. 1779–85.
25. Fakin, A., V. Kerin, and M. Hawlina, *Visual fields in giant cell arteritis (Horton's disease).*

- Translational Neuroscience*, 2011. 2(4): p. 325–330.
26. Hayreh, S.S., *Posterior ischaemic optic neuropathy: clinical features, pathogenesis, and management*. *Eye (Lond)*, 2004. 18(11): p. 1188–206.
 27. Hayreh, S.S. and B. Zimmerman, *Visual field abnormalities in nonarteritic anterior ischemic optic neuropathy: their pattern and prevalence at initial examination*. *Arch Ophthalmol*, 2005. 123(11): p. 1554–62.
 28. Weyand, C.M. and J.J. Goronzy, *Giant-cell arteritis and polymyalgia rheumatica*. *Ann Intern Med*, 2003. 139(6): p. 505–15.
 29. Hayreh, S.S. and B. Zimmerman, *Management of giant cell arteritis. Our 27-year clinical study: new light on old controversies*. *Ophthalmologica*, 2003. 217(4): p. 239–59.
 30. Hayreh, S.S., *Anterior ischaemic optic neuropathy. Differentiation of arteritic from non-arteritic type and its management*. *Eye (Lond)*, 1990. 4 (Pt 1): p. 25–41.
 31. Azhar, S.S., R.A. Tang, and E.U. Dorotheo, *Giant cell arteritis: diagnosing and treating inflammatory disease in older adults*. *Geriatrics*, 2005. 60(8): p. 26–30.
 32. Hayreh, S.S., B. Zimmerman, and R.H. Kardon, *Visual improvement with corticosteroid therapy in giant cell arteritis. Report of a large study and review of literature*. *Acta Ophthalmol Scand*, 2002. 80(4): p. 355–67.
 33. Zenone, T. and M. Puget, *Sensitivity of clinically abnormal temporal artery in giant cell arteritis*. *Int J Rheum Dis*, 2013. 16(6): p. 771–3.
 34. Wojczal, J., et al., *Advantages in diagnosis of giant cell arteritis by ultrasound*. *Postepy Dermatol Alergol*, 2019. 36(1): p. 25–28.
 35. Garrity, S.T., et al., *Ophthalmic presentation of giant cell arteritis in African-Americans*. *Eye (Lond)*, 2017. 31(1): p. 113–118.
 36. Mitra, A., R. Chavan, and M. Gunda, *Occult giant cell arteritis and steroid therapy: how urgent is urgent?* *Compr Ther*, 2006. 32(4): p. 271–3.
 37. Foroozan, R., et al., *Recovery of visual function in patients with biopsy-proven giant cell arteritis*. *Ophthalmology*, 2003. 110(3): p. 539–42.
 38. Danesh-Meyer, H., *Giant cell arteritis: managing the ophthalmic medical emergency*. *Clin Exp Ophthalmol*, 2003. 31(3): p. 173–5.
 39. Ciofalo, A., et al., *Giant Cell Arteritis (GCA): Pathogenesis, Clinical Aspects and Treatment Approaches*. *Curr Rheumatol Rev*, 2019.
 40. Hayreh, S.S. and B. Zimmerman, *Visual deterioration in giant cell arteritis patients while on high doses of corticosteroid therapy*. *Ophthalmology*, 2003. 110(6): p. 1204–15.
 41. Tengsdal, S., A.P. Diamantopoulos, and G. Myklebust, *Leflunomide versus methotrexate in treatment of giant cell arteritis: comparison of efficacy, safety, and drug survival*. *Scand J Rheumatol*, 2019: p. 1–3.
 42. Stone, J.H., et al., *Glucocorticoid Doses and Acute-Phase Reactants at Giant Cell Arteritis Flare in a Randomized Trial of Tocilizumab*. *Arthritis Rheumatol*, 2019.
 43. Low, C. and R. Conway, *Current advances in the treatment of giant cell arteritis: the role of biologics*. *Ther Adv Musculoskelet Dis*, 2019. 11: p. 1759720X19827222.

EDEM IN PSEVDOEDEM PAPILE VIDNEGA ŽIVCA

Martina Jarc - Vidmar

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

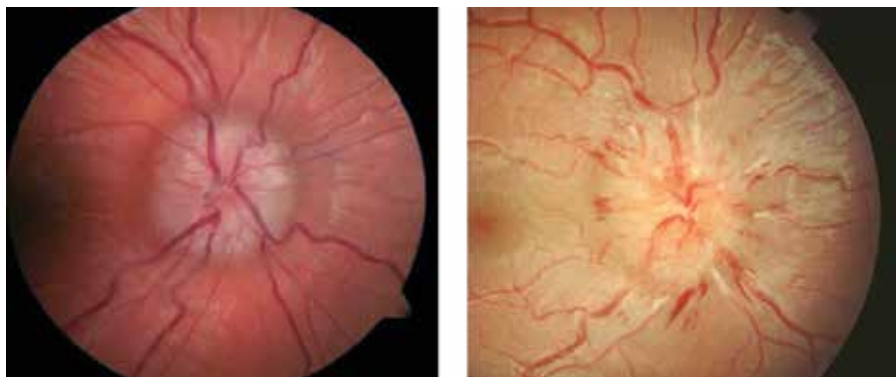
V prispevku predstavljamo praktični pristop k bolniku z edemom papile v očesni ambulanti. Razlikujemo enostranski edem papile in obojestranski edem (papiledem) zaradi povišanega intrakranialnega tlaka, ki je ogrožajoče nujno stanje in zahteva takojšno nevroradiološko diagnosticiranje in lumbalno punkcijo. Vzroki enostranskega edema papile so različni. Poznamo očesne vzroke edema papile (brez znakov optične nevropatije) in optično nevropatijo (z znaki optične nevropatije) z edemom papile zaradi ishemije, vnetja, kompresije ali infiltracije vidnega živca s tipičnimi znaki optične nevropatije (izguba vida in/ali izpad v vidnem polju, slab barvni vid, relativen aferentni pupilarni defekt). Pri obojestranskem edemu papile zaradi zvišanega intrakranialnega tlaka, pri katerem imajo bolniki sprva le prehodne motnje vida in povečano slepo pego v vidnem polju, je z oftalmološke strani bistvena prepoznava pravega papiledema. Ta se kaže z difuzno hiperemično oteklino vidnih živcev z zabrisanim robom, razširjenimi venami in odsotnostjo venskih pulzacij, značilno je tudi barvanje papile s kontrastom v poznih fazah fluoresceinske angiografije. V diferencialni diagnozi moramo pomisliti na psevdoedem papile, ki je prisoten pri družah vidnega živca oz. pri nekaterih prirojenih anomalijah vidnega živca in ni nevarno stanje.

Ključne besede: edem papile, papiledem, psevdopapiledem.

UVOD

Edem oziroma oteklina vidnega živca, ki jo vidimo pri pregledu očesnega ozadja, je lahko prisotna pri različnih boleznih (1,2). Edem je lahko enostranski ali obojestranski. Vzroke edema papile lahko razdelimo v tri skupine: i) očesni vzroki (brez prave optične nevropatije), ii) optična nevropatija z edemom

papile zaradi ishemije, vnetja, kompresije ali infiltracije vidnega živca in iii) obojestranski papiledem kot posledica visokega intrakranialnega tlaka. Za pravi papiledem kot posledico previsokega intrakranialnega tlaka so značilni difuzno dvignjeni papili optičnega živca, zabrisani robovi papil, slabše vidno žilje na papili zaradi edema, hiperemični papili z dilatiranimi kapilarami, venske dilatacije in črtaste peripapilarne krvavitve, pri preiskavi s kontrastom s fluoresceinsko angiografijo imamo prisotno puščanje žil na papili v poznih fazah ter odsotnost venskih pulzacij pri pregledu ozadja z oftalmoskopom. V napredovalih fazah lahko ob papili vidimo koncentrične gube (Patonove linije), v kronični fazi pa eksudate ob papili (Slika 1, desno). Razlikovati moramo med papiledemom, ki zahteva dodatno diagnosticiranje, in psevdopapiledemom, ki ni nevarno stanje in ga vidimo na primer pri družah na papili vidnega živca oz. pri prirojenih anomalijah vidnega živca (Slika 1, levo). Za psevdopapiledem so značilni iregularno dvignjen vidni živec z ostrimi robovi brez kapilarnih dilatacij in teleangiektazij, dobro so vidne žile na papili, pri pregledu z oftalmoskopom so prisotne venske pulzacije, ni videti gub ob papili, redko so prisotne superficialne krvavitve ob papili, ni eksudatov, ni prisotnega puščanja kontrasta na papili v poznih fazah pri preiskavi s fluoresceinsko angiografijo (1).



Slika 1: Psevdopapiledem zaradi druž na papili (levo) in pravi papiledem s krvavitvami in mehкими eksudati na papili (desno).



Slika 2: Zapora centralne mrežnične vene in edem papile vidnega živca. Pri bolnikih z zaporo vene na očesnem ozadju poleg edema papile vidimo lužaste krvavitve.

VZROKI EDEMA PAPILE

Očesni vzroki edema papile

Do oteklina vidnega živca lahko pride pri različnih očesnih boleznih, kot so zapora centralne mrežnične vene (CRVO), zapora veje mrežnične vene (BRVO) (Slika 2), hipotonija po očesnih poškodbah oz. po očesnih operacijah, vidimo jo tudi pri bolnikih z uveitisom in pri bolnikih z vitreopapilarno trakcijo.

Pri bolnikih z edemom papile zaradi očesnih vzrokov je značilno, da ni tipičnih znakov optične nevropatije (odsotnost relativnega aferentnega pupilarnega defekta (RAPD), ni vedno izpadov v vidnem polju, barvni vid je praviloma normalen). Pomembno je, da pravilno postavimo diagnozo in vedno zdravimo osnovno očesno bolezen.

Optična nevropatija z edemom vidnega živca

Pri edemu papile zaradi bolezni vidnega živca vedno ugotavljamo prisotnost tipičnih znakov optične nevropatije. Znaki optične nevropatije so izguba vidne ostrine in/ali izpad v vidnem polju, prizadet barvni vid, pri pregledu zeničnih reakcij je prisoten relativen aferentni pupilarni defekt (RAPD). Bolniki imajo izpad v vidnem polju – tipično vidijo svetlo liso oz. t. i. negativni skotom. Razlikujemo več patogenetskih mehanizmov, ki vodijo v edem papile: ishemijska, vnetje, kompresija in infiltracija vidnega živca.

Ishemija vidnega živca

Ločimo arteritično in nearteritično anteriorno ishemično optično nevropatijo (AION) (3,4,5). Arteritična (vnetna) anteriorna ishemična optična nevropatija se tipično pojavi po 65. letu pri bolnikih s temporalnim arteritisom. Bolniki imajo poleg izgube vida novonastal glavobol, bolečine v mišicah in sklepih, bolečine pri žvečenju ter hujšajo. Potrebno je nujno diagnosticiranje (hemogram, SR, CRP, UZ temporalnih arterij oz. biopsija temporalnih arterij). Zdravimo jo z visokimi odmerki Medrola intravensko in nadaljujemo s peroralnim Medrolom v padajočem odmerku. Huda nevarnost je prizadetost oz. poslabšanje vida še na drugem očesu. Pri nearteritični AION, ki se praviloma pojavi pri mlajših bolnikih s sistemskimi srčno-žilnimi boleznimi, gre za nenadno, neboleče poslabšanje vida, ponavadi zjutaj, bolniki pa imajo značilen altitudinalni izpad v zgornji oz. spodnji polovici vidnega polja. Potreben je skrbno spremljanje srčno-žilnih dejavnikov tveganja (hemogram, testi za vaskulitise, lipidogram, merjenje krvnega tlaka, UZ vratnih žil, ambulantno slikanje glave). Zdravimo osnovno bolezen oz. v zdravljenje dodamo Aspirin 100 mg/dan (Slika 3). Verjetnost ponovitve na drugem očesu v petih letih je 25 %.



Slika 3: Edem papile pri nearteritični ishemični optični nevropatiji (AION) pri bolniku z antifosfolipidnim sindromom.

Vnetje vidnega živca

Vzroki so lahko demielinizacija (optični nevritis – pri tretjini bolnikov je lahko prisoten edem papile), različne okužbe (bakterijske, glivične, virusne), avtoimunske bolezni (bolezni spektra s protitelesi proti mielinškemu oligodendrocitnemu glikoproteinu (MOG) in optični nevromielitis – Devicova bolezen)

(6,7,8). Optični nevritis se značilno pojavlja pri mlajših bolnikih. Vid se poslabša v 1–7 dneh, pri premikanju zrkla pa je prisotna bolečina. Ugotavljamo izrazito slab barvni vid in centralni izpad v vidnem polju (Slika 4). Pri bolnikih, starejših od 50 let, nevritis ni tipičen, zato moramo pomisliti tudi na druge vzroke poslabšanja vida. Napoved izida glede vida je pri optičnem nevritisu praviloma dobra. Zdravimo ga z visokimi odmerki intravenskih kortikosteroidov, pri vseh bolnikih pa poleg osnovnih krvnih testov opravimo še magnetnoresonančno slikanje (MRI) glave. Pregleda jih nevrolog, ki opravi tudi lumbalno punkcijo za določitev oligoklonalnih protiteles. Optični nevritis je lahko prvi znak multiple skleroze.



Slika 4: Edem papile pri optičnem nevritisu, barvna slika (zgoraj), slikanje s kontrastom (spodaj): levo vidimo obarvanje papile v poznih fazah, desno barvanje žilnih sten periferno.

Kompresija vidnega živca

Najpogostejši vzroki kompresije vidnega živca so meningeom, gliom in ščitnična optična nevropatija (9,10). Meningeom je tumor ovojnice vidnega živca, ki se pojavlja pri ženskah v srednjih letih in poteka s počasi napredujočo, postopno izgubo vida. Bolniki imajo lahko tudi omejeno giblјivost in proptozo. Na ozadju vidimo edem papile z tipičnimi šanti (Slika 5). Z računalniško tomografijo (CT) vidimo tubularno zadebelitev in tipične kalcinacije. Gliom je tumor celic, ki proliferirajo znotraj optičnega živca, in je lahko povezan z neurofibromatozo tipa 1. Bolniki so ponavadi mlajši in imajo relativno dobro vidno ostrino, pri slikovnem diagnosticiranju pa vidimo značilno fuziformno zadebelitev vidnega živca. Ščitnična orbitopatija je zaradi optične nevropatije lahko vid ogrožajoče stanje in jo zdravimo z visokimi odmerki intravenskih glukokortikoidov. Če to ne zadostuje, je potrebna kirurška dekompresija.



Slika 5: Edem papile pri meningeomu (vidimo šant žile na papili).

Infiltracija vidnega živca

Vidni živec je lahko infiltriran z družami in neoplazmami (v okviru sistemskih neoplazem, limfoma, levkemije, zasevkov). Za družo je značilno odlaganje hialinoga materiala na papili. Pojavljajo se lahko familiarno, so pogosto obojestranske in prisotne pri 0,3 % populacije. Pogostejše so pri bolnikih z angiodinimi strijami in pri bolnikih s pigmentno retinopatijo. Značilno je, da ne gre za pravi edem papile temveč za psevdopapiledem (11). Zanj so značilni neenakomerno dvignjen vidni živec z ostrimi robovi, dobro vidne žile na papili in odsotnost puščanja kontrasta na papili v poznih fazah pri preiskavi s fluoresceinsko angiografijo. Druze najlažje diagnosticiramo z ultrazvočno preiskavo, slikanjem z avtofluorescenco (druze so avtofluorescentne in jih

vidimo kot hiperavtofluorescentne točke na papili na sliki AF) in z OCT (Slika 6). Vidna ostrina je ponavadi dobra, bolniki pa so večinoma brezsimptomni. Redko pride do poslabšanja vida (npr. zaradi peripapilarne horoidne neovaskularizacije), redko se pojavijo tudi nazalni izpadi v vidnem polju. Bolezen počasi napreduje.

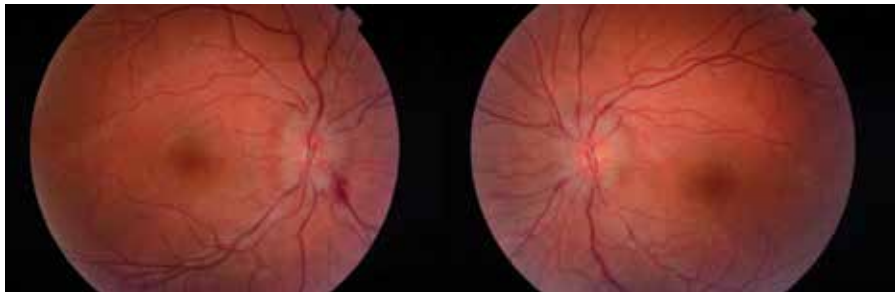


Slika 6: Pseudopapiledem – druze na papili vidnega živca, ki jih dobro vidimo pri slikanju z avtofluorescenco (desno).

Papiledem – obojestranski edem papil zaradi zvišanega intrakranialnega tlaka

Prvič so papiledem opisali leta 1853, o njegovi patogenezi pa obstajajo različne hipoteze. Najverjetneje zvišan intrakranialni tlak v ovojnici vidnega živca povzroči stazo aksoplazmatskega transporta in oteklino živčnih vlaken ter posledično kompresijo malih žil na papili, kar vodi v akumulacijo zunajcelične tekočine (12). Za papiledem oz. zastojno papilo vidnega živca je značilno, da imajo bolniki sprva prehodne motnje vida (obojestranske motnje vida, ki trajajo nekaj sekund), normalno vidno ostrino, normalen barvni vid, v vidnem polju pa značilno povečano slepo pego. Pogosto so pridruženi tudi drugi znaki visokega intrakranialnega tlaka – glavobol, bruhanje, dvojni vid zaradi pareze abducentnega živca in tinitus. Kronični papiledem lahko vodi v postopno atrofijo papil s posledičnim zmanjšanjem vida in z izpadi v vidnem polju. Sprva je povečana slepa pega, kasneje pa se pojavijo nazalni izpadi, nato pa nastopi postopno koncentrično zoženje vidnega polja. Vzroki za povišan intrakranialni tlak in posledično papiledem so: hidrocefalus, tumorji osre-

dnjega živčnega sistema (OŽS), krvavitev OŽS, spremembe možganskih ovojníc (okužbe, vnetja, neoplazme), zvišan venski tlak, cerebralna tromboza venskih sinusov, benigna intrakranialna hipertenzija (Slika 7). Ker gre v večini za življenje ogrožajoča stanja, zahteva papiledem nujno diagnosticiranje, ki vključuje slikovno diagnosticiranje glave ter nevrološki in oftalmološki pregled.

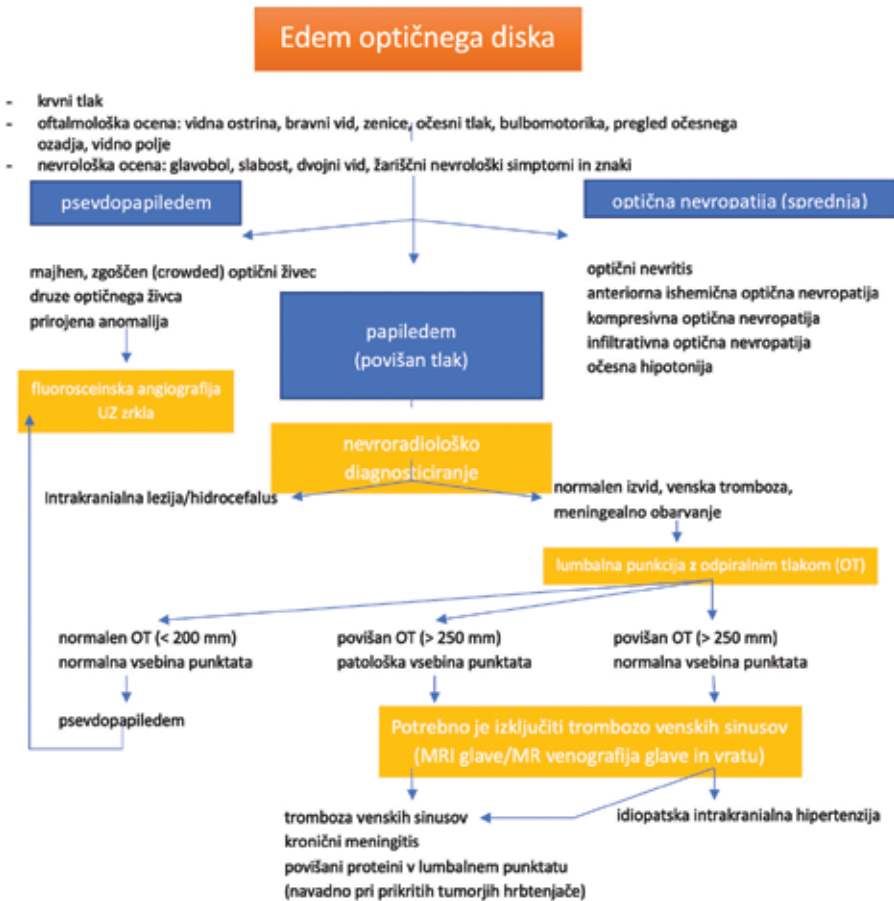


Slika 7: Obojestranski papiledem pri bolnici s trombozo venskih sinusov.

Redko lahko vidimo obojestransko oteklino vidnega živca tudi pri bolnikih z obojestranskimi optičnimi nevropatijami – pri bolnikih z konsekutivno AION, pri bolnikih z Leberjevo hereditarno optično nevropatijo (LHON), pri bolnikih z obojestransko optično nevropatijo zaradi obojestranskega papilitisa (npr. NMO), pri bolnikih z nutritivno-toksičnimi optičnimi nevropatijami (potrebno je nadomeščanje vitamina B, folne kisline in ukinitve uživanja alkohola oz. prenehanje s kajenjem). Za vse bolnike z obojestranskimi optičnimi nevropatijami je značilno, da sta prizadeta vidna ostrina in barvni vid ter prisotni izpadi v vidnem polju.

Obojestranski edem papil lahko vidimo tudi pri nezdravljeni maligni arterijski hipertenziji in pri obojestranski hkratni zapori centralne mrežnične vene. Papiledem je lahko tudi posledica jemanja zdravil (vitamin A, tetraciklini, ciklosporin), spalne apneje ali kronične anemije.

Pri diagnosticiranju papiledema je nujno slikanje glave (CT glave, MRI glave s kontrastom, MRI venografija, lumbalna punkcija z meritvijo odpiralnega intrakranialnega tlaka in analizo likvorja). Shematski pristop k bolniku prikazujemo na Sliki 8.



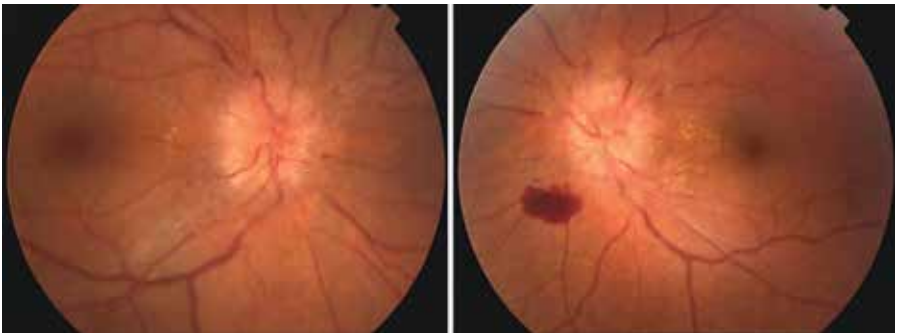
Slika 8: Shematski prikaz diagnostičnih preiskav pri bolniku z edemom papile. (Povzeto po (1).)

Za benigno intrakranialno hipertenzijo (BIKH) oz. pseudotumor cerebri je značilno, da so izvidi slikovnega diagnosticiranja (MRI in CT glave) v mejah normale, pri lumbalni punkciji pa ugotavljamo povišan intrakranialni tlak. Večinoma gre za mlajše bolnice s preveliko telesno maso, ki imajo znake povišanega intrakranialnega tlaka (glavobol, tinitus, prehodne motnje vida, dvojni vid, koncentrični izpadi v vidnem polju), na ozadju vidimo papiledem. Bolnike z BIKH zdravimo s sistemskimi diuretiki (Edemox), svetujemo znižanje

telesne mase, v poštev pride tudi operacija (ventrikuloperiotnealni šant) (13) (Slika 9,10). Cilj je zmanjšanje glavobolov in dvojnega vida ter ohranitev vidne funkcije.



Slika 9: Obojestranski papiledem pri bolnici z idiopatsko intrakranialno hipertenzijo. Pri zdravljenju sta zadoščala zmanjšanje telesne mase in zdravljenje z zdravilom Edemox.



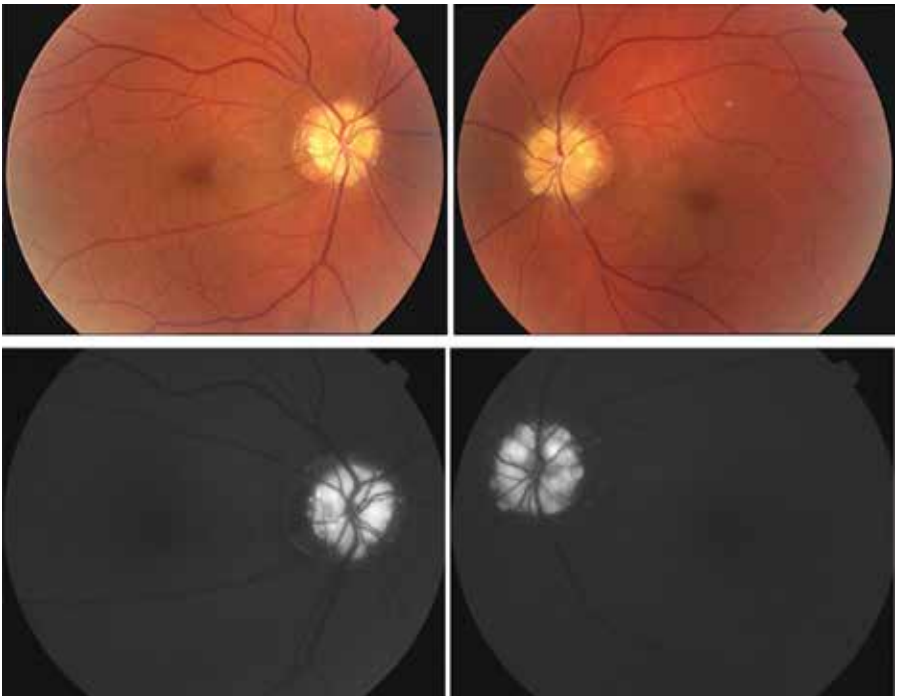
Slika 10: Obojestranski papiledem pri bolnici z idiopatsko intrakranialno hipertenzijo. Pri zdravljenju nista zadoščala zmanjšanje telesne mase in zdravilo Edemox, potrebna je bila operacija (ventrikuloperitonealni šant).

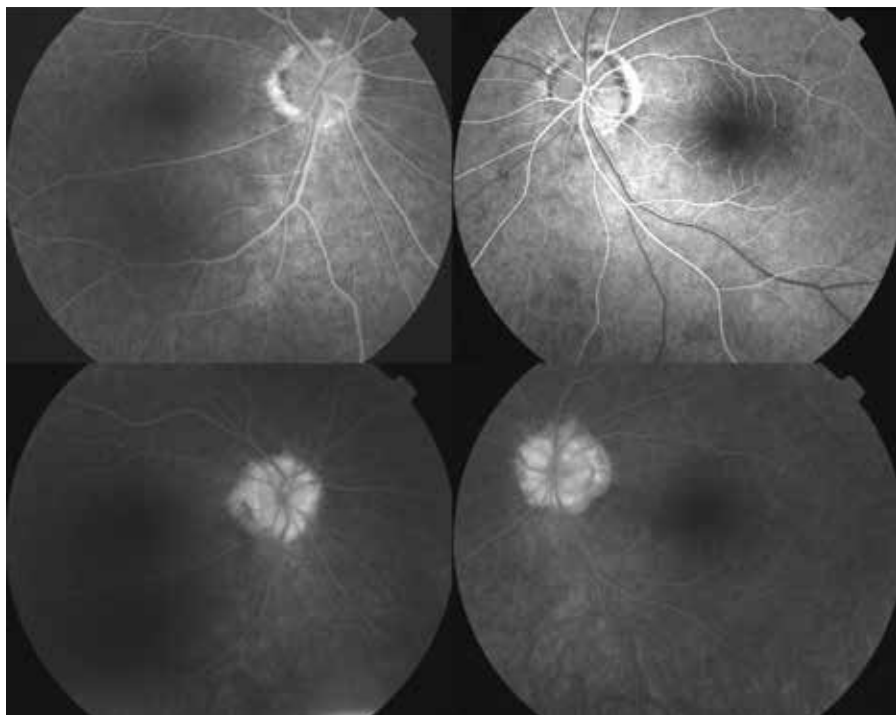
Pri pregledu očesnega ozadja pri bolniku s papiledemom je pomembno, da z oftalmoskopom ocenimo prisotnost venskih pulzacij. Odsotnost venskih pulzacij je znak povišanega intrakranialnega tlaka. Na Sliki 11 prikazujemo bolnika z odsotnimi venskimi pulzacijami s kroničnim edemom papile in možganskim tumorjem.



Slika 11: Kronični papiledem zaradi možganskega tumorja.

Pri bolnikih z psevdoedemom papil zaradi druž ugotavljamo prisotnost spontanah venskih pulzacij (Slika 12) .





Slika 12: Pseudopapiledem zaradi druž. Spontane venske pulzacije so praviloma prisotne, pri slikanju z avtofluorescenco vidimo družo na papili, v poznih fazah fluoresceinske angiografije pa obarvanje papil zaradi druž v poznih fazah brez puščanja kontrasta na papili.

PRAKTIČNI PRISTOP K BOLNIKU Z EDEMOM PAPILE

Bistvena je ciljana **anamneza** glede na bolnikovo starost in podatek, ali gre za nenadno izgubo vida (ishemija?) ali za postopno izgubo vida (nekaj dni – nevritis, postopno – kompresija?) oz. morda le za prehodne motnje vida (papiledem?). Pri mlajših bolnikih z enostranskim edemom papile pomislimo na nevritis in jih dodatno povprašamo o prisotnosti bolečin pri premikanju zrkla in o mravljinčenju. Pri sumu na dedne optične nevropatije je pomembna družinska anamneza o družinskih članih, ki morda ne vidijo. Pri starejših bolnikih z nenadno izgubo vida in edemom papile najprej pomislimo na ishemično optično nevropatijo in jih povprašamo glede osnovnih bolezni

(arterijska hipertenzija, sladkorna bolezen, hiperlipidemija, ostale bolezni) ter podrobno tudi glede simptomov temporalnega arteritisa (bolečine pri žvečenju, hujšanje, glavobol, hujšanje, bolečine v ramenskih mišicah, vročina). Povprašamo jih tudi o morebitnih boleznih v zadnjem času (prehladi, vročina v zadnjem času, težave z zobovjem, covid). Pomembni so še podatki o uživanju alkohola, kajenju in morebitnem jemanju nevrotoksičnih zdravil (npr. amiodaron, etambutol) za izključitev nutritivno-toksičnih optičnih nevropatij.

Pri **preiskavah v urgentni ambulanti** poleg vidne ostrine brez korekcije in s korekcijo naročimo preiskave vidnega polja (Campus Goldman ali G2TOP), pregledamo zenične reakcije (opišemo morebitno prisotnost RAPD), pogledamo gibljivost zrkel ter povprašamo o dvojnem vidu in določimo barvni vid po Ishihari. Bolniku nato pregledamo očesno ozadje v midriazi. Napotimo ga na optično koherentno tomografijo (OCT) ring papil in OCT makul, s katerima opazujemo debelino mrežničnih živčnih vlaken na papili in strukturo fovee. Posebej si lahko ogledamo debelino ganglijskih celic v makuli, ki je pri začetnih atrofijah vidnega živca zelo zgodaj znižana.

Vedno moramo izključiti morebitni psevdoedem papile vidnega živca. Druze vidnega živca najlaže vidimo s slikanjem očesnega ozadja z avtofluorescenco, ki druze prikaže kot hiperavtofluorescentne točke na papili; globlje ležeče druze lahko prikažemo z ultrazvokom zrkel in OCT.

Starejšim bolnikom s sumom na temporalni arteritis v urgentni ambulanti vzamemo kri za določitev vrednosti SR in CRP ter ob visokih vrednostih bolnika napotimo k revmatologu na nujni UZ temporalnih arterij oz. opravimo biopsijo temporalnih arterij in pričnemo z zdravljenjem z Medrolom.

Pri bolnikih z obojestranskim edemom papil in prehodnimi motnajmi vida je nujna napotitev k nevrologu za slikovno diagnosticiranje glave oz. hrbtenjače in lumbalno punkcijo.

Od preiskav je pomembno tudi slikanje ozadja s kontrastnim sredstvom (fluoresceinska angiografija), opravimo pa tudi standardne krvne preiskave (hemogram, elektroliti, jetrni testi, lipidogram), teste za vaskulitise (SACE, RF, ANA, ENA, ANCA), serološke teste (Borrelia, Treponema pallidum, kvantiferonski test, Toxocara, Bartonella, anti-akvaporin, anti-MOG), teste za nutritivne vzroke slabšega vida (vitamin B12, folna kislina, vitamin A) in rentgensko slikanje prsnega koša (RTG pc). Bolnike z nejasno nevropatijo oz. izgubo vida naročimo tudi na elektrofiziološke preiskave (slikovna elektroretinografi-

ja, PERG), bliskovna elektroretinografija in vidne izzvane poteniale (VEP), ki pokažejo morebitne motnje prevajanja po vidnem živcu oziroma vidni poti in so zelo pomembna diagnostična metoda v nevrooftalmologiji. Glede posameznih bolnikov se posvetujemo konziliarno z različnimi specialisti (nevrologi, nevrokirurgi, revmatologi, onkologi, internisti).

Zdravljenje bolnikov z edemom papile je odvisno od vzroka edema papile in ga podrobno opisujemo v drugih poglavjih tega zbornika.

ZAKLJUČEK

Pri bolnikih z edemom papile je pomemben shematski pristop k diagnosticiranju. Odločilna je ciljana anamneza glede pojava bolnikovih težav z vidom in ostalih spremljajočih težav. Lahko gre namreč za prehodne motnje vida (npr. pri papiledemu), za nenadno poslabšanje vidne ostrine (npr. pri ishemični optični nevropatiji) ali postopno izgubo vidne ostrine (nekaj dni – nevritis, dlje – kompresijske lezije). Pomembna je tudi bolnikova starost, saj se vzroki edema papile razlikujejo glede na starost; pri mlajših so pogostejši nevritis in NMO optična nevropatija, pri starejših pa ishemične optične nevropatije. Pri enostranskem edemu papil pri starejših bolnikih moramo pomisliti, ali gre morda za temporalni arteritis, saj le s pravočasnim zdravljenjem z visokimi odmerki korikosteroidov preprečimo poslabšanje vida tudi na drugem očesu. Pri pregledu očesnega ozadja lahko ugotavljamo enostranski ali obojestranski edem. Pri enostranskem edemu gre lahko za ishemijo, vnetje, kompresijo ali infiltracijo vidnega živca. Pri obojestranskem edemu papil zaradi zvišanega intrakranialnega tlaka, pri katerem imajo bolniki sprva le prehodne motnje vida in povečano slepo pego v vidnem polju, je z oftalmološke strani bistveno, da prepoznamo pravi papiledem, ki se kaže z difuzno hiperemično oteklino vidnih živcev z zabrisanim robom, razširjenimi venami in odsotnostjo venskih pulzacij ter barvanjem papile s kontaktom v poznih fazah fluoresceinske angiografije. Pomembno je urgentno slikovno diagnosticiranje glave in napotitev k nevrologu za izključitev morebitnih intrakranialnih mas oz. hidrocefalusa oz. tromboze venskih sinusov ter lumbalne punkcije za pregled cerebrospinalne tekočine in določitev odpiralnega intrakranialnega tlaka. Razlikovati moramo med pravim papiledemom zaradi povišanega intrakranialnega tlaka in psevdopapiledemom, ki ni nevarno stanje (npr. zaradi prirojenih anomalij diska, druž na papili).

LITERATURA

1. Biousse V, Newman NJ. *Neuro-ophthalmology Illustrated*, Thieme, 2009: 237–256.
2. Sadun AA, Wang MY. *Abnormalities of the optic disc*. *Handb Clin Neurol* 2011; 102:117–57.
3. Patel HR, Margo CE. *Pathology of Ischemic Optic Neuropathy*. *Arch Pathol Lab Med* 2017, 141:162–66.
4. Faroozan R. *New treatments for Nonarteritic Anterior Ischemic optic Neuropathy*. *Neurol Clin* 2017. 35:1–15.
5. Biousse V, Newman NJ. *Ischemic Optic neuropathies*. *N Engl J Med* 2015. 25: 2428–36.
6. Kline LB. *Optic nerve disorders*. *Ophthalmology monographs, American Academy of ophthalmology*.1996: 55–73.
7. Borisow N et al. *Diagnosis and Treatment of NMO spectrum disorder and MOG-encephalomyelitis*. *Front Neurol* 2018 (9):888.
8. Jarius S et al. *Neuromyelitis optica*. *Nat Rev Dis Primers*. Review. 2020 81):85.
9. Meyer DR. *Compressive optic neuropathy*. *Ophthalmology* 2007, 114 (1): 199–200.
10. Saeed P, Tavakoli RS, Bisschop PHLT. *Dysthyroid optic Neuropathy*. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2018. 34: 560–567.
11. Bassi ST, Mohana KP. *Optical coherence tomography in papilledema and pseudopapilledema with and without optic nerve head drusen*. *Indian J Ophthalmol* 2014 (12):1146–51.
12. Hayreh Ss. *Pathogenesis of optic nerve edema in raised intracranial pressure*. *Prog Retin Eye res* 2016.108–44.
13. Hoffmann J et al. *The effect of CSF drain on the optic nerve in idiopathic intracranial hypertension*. *J Headache Pain* 2019: 59.

KOMPRESIVNA OPTIČNA NEVROPATIJA

Nina Čufer, Marko Hawlina

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

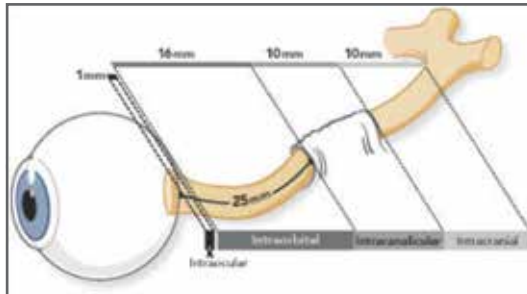
Za kompresivno optično nevropatijo je značilna počasi napredujoča in neboleča izguba centralnega vida z izgubo barvnega vida in relativnim aferentnim defektom. Izgled papile variira in je odvisen od umeščenosti in trajanja kompresije. Vzrok kompresivne optične nevropatije so orbitalni tumorji (gliom, meningeom ovojnice vidnega živca), znotrajlobanjski tumorji (adenom hipofize, meningeom, kraniofaringeom), anevrizme, orbitalne okužbe in endokrini orbitopatija. Preiskave vključujejo opredelitev izpada vidnega polja, optično koherentno tomografijo papil in makul (stanjšanje ganglijske celične plasti nazalno v makuli zgodaj pokaže kompresivno optično nevropatijo v kiazmi) in elektrofiziološke preiskave za diagnosticiranje in spremljanje prizadetosti prevajanja vidnega živca in retrogradne okvare funkcije aksonov ganglijskih celic. Magnetnoresonančno slikanje (MRI) in računalniška tomografija (CT) glave s kontrastom navadno zadostujeta za diagnosticiranje vzročne patologije, a je v nekaterih primerih potrebna biopsija.

Zdravimo vzrok pritiska na vidni živec. Vnetje in edem lahko zdravimo s kortikosteroidi. Obsevanje daje dobre rezultate ob redkih neželenih učinkih. Kirurška dekompresija je učinkovita pri endokrini kompresivni optični nevropatiji, medtem ko pri tumorjih, ki obdajajo vidni živec, lahko poslabša vidno funkcijo.

Ključne besede: kompresivna optična nevropatija, gliom, meningeom, endokrini orbitopatija.

UVOD

Kompresivna optična nevropatija (KON) je posledica intrinzičnega ali ekstrinzičnega pritiska v poteku vidnega živca. Drugi vzroki optične nevropatije so demielinizacija, ishemija, infiltracija, presnovni vzroki in poškodba (1). Vidni živec meri v dolžino približno 50 mm (1). Izhaja iz sitaste ploščice beločnice, najdaljši potek (25 mm) pa ima znotraj orbite, od koder izstopi skozi optični kanal in gre do kiazme, kjer poteka kot delno križano nitje optičnega trakta do genikulatnih ganglijev in kot optična radiacija okcipitalno v primarno vidno skorjo. Vidni živec je sestavljen iz mrežničnih ganglijskih celic aksonov in glije ter je obdan z ovojnico, ki je sestavljena iz treh plasti meningealnih membran (dure, arahnoidne in pie mater). Prekrvitev vidnega živca izvira iz mreže žil v pie mater, ki izhajajo iz oftalmične arterije, in posteriorno iz zgornje hipofizne arterije. Papilo prehranjuje Zinn-Hallerjev obroč iz anastomoz kratkih posteriornih ciliarnih arterij (2).



Slika 1: Anatomija vidnega živca. (Vir: entokey.com.)

EPIDEMIOLOGIJA

Adenom hipofize se pojavlja s pogostostjo 10,5 % in povzroča simptome, ko je dovolj velik (4).

Najpogostejša primarna tumorja v orbiti sta gliom vidnega živca in meningiom ovojnice vidnega živca (MOVŽ). Gliom se najpogosteje pojavlja pri nevrofibromatozi tipa 1 in predstavlja 3–5 % vseh otroških tumorjev (1), MOVŽ pa se navadno pojavlja pri ženskah v srednjih letih in je največkrat enostranski (4).

Ščitnična orbitopatija največkrat nastane zaradi avtoimunskega hipertiroidizma (bazedovke ali Gravesove bolezni), lahko tudi ob evtiroidizmu ali hipotiroidizmu (Hashimotovi bolezni). (4) Tudi ob odsotnosti eksoftalmusa lahko pride do endokrine optične nevropatije (6). Pojavnost (incidenca) ščitnične orbitopatije je 16/100.000 pri ženskah in 2,9/100.000 pri moških (4).

Tabela1: Vzroki kompresivne optične nevropatije (4).

<p>Infekcijski (bakterijski in glivični)</p> <ul style="list-style-type: none"> - aspergilom 	<p>Neoplastični</p> <ul style="list-style-type: none"> - tumorji orbite (gliom vidnega živca (NF1), meningeom ovojnice vidnega živca, kapilarni hemangiom) - znotrajlobanjski tumorji (adenom hipofize, meningeom, kraniofaringeom, švanom, limfom, sarkom, zasevek, dermoid)
<p>Vnetni</p> <ul style="list-style-type: none"> - idiopatsko orbitalno vnetje – psevdotumor - sarkoidoza - ščitnična orbitopatija – hipertiroidizem (Gravesova bolezen ali bazedovka), lahko tudi ob evtiroidizmu ali hipotiroidizmu (Hashimotova bolezen) - IgG4 bolezen 	<p>Kostni tumorji/lezije</p> <ul style="list-style-type: none"> - fibrozna displazija - Pagetova bolezen - osteom - osteoporoza - hiperostoza - Langerhansova celična histiocitoza
<p>Žilni</p> <ul style="list-style-type: none"> - anevrizma (notranje karotidne arterije ali oftalmične arterije) - karotidno-kavernozna fistula - orbitalna vensko-limfna patologija (limfangiom) - orbitalna venska patologija (orbitalni vorteks) - pritisk notranje karotidne arterije 	<p>Drugo</p> <ul style="list-style-type: none"> - mukokela - granulomatozni meningitis
<p>Travmatski</p> <ul style="list-style-type: none"> - hematoma - zlom 	

PATOFIZIOLOGIJA

Regeneracija aksonske poškodbe vidnega živca je slaba, glia naredi brazgotino, ki omeji difuzijo rastnih dejavnikov. Ishemična poškodba vidnega živca nastane zaradi pritiska na žilje, ki prehranjuje vidni živec, ali zaradi pritiska mase, ki okvari aksonski transport in prenos signalov po živcu (4). Do ishemične poškodbe vidnega živca lahko pride v apeksu orbite in kanalu vidnega živca, kjer vidni živec potuje skozi ozke kostne strukture. Mehanski pritisk lahko povzroči endokrini orbitopatija zaradi povečanja orbitalnega maščevja in zunajočesnih mišic, predvsem spodnjega in medialnega rektusa (5).

KLINIČNA SLIKA

V anamnezi povprašamo o rakavih boleznih, obsevanju, presnovnih boleznih, avtoimunskih boleznih in tveganju srčno-žilnih dogodkov.

Ocenimo vidno ostrino po Snellenu, očesni tlak, časovni potek izgube vida, monokularnost ali binokularnost, izpad v vidnem polju, relativni aferentni defekt ter barvni vid s tablicami po Ishihari. Bolniki z orbitalno patologijo imajo pogosto orbitalne znake, kot so edem vek, retrakcija vek, zastajanje zgornje veke ob pogledu navzdol (*angl.* lid lag), ptozo ali proptozo in omejeno bulbomotoriko. Odsotnost orbitalnih znakov sicer ne izključuje orbitalne patologije (7).

Značilna je počasi napredujoča in neboleča izguba centralnega vida, navadno monokularna, z izgubo barvnega vida in relativnim aferentnim defektom ter je včasih povezana z glavoboli. Izguba vida na obeh očesih je lahko posledica lezij v medialni črti (adenom hipofize, kraniofaringeom, meningeom, velika anevrizma) ali obojestranskih orbitalnih lezij (ščitnična orbitopatija, sarkoidoza) (3). Hitro ali nenadno izgubo vida ugotavljamo pri travmatski optični nevropatiji ali razpoku anevrizme ali hipofizni apopleksiji (3). Ščitnična orbitopatija je večinoma binokularna in asimetrična (8,9).

OČESNO OZADJE

Izgled papile variira in je odvisen od umeščenosti in trajanja kompresije. Pri akutni intraorbitalni patologiji je papila edematozna, pri znotrajlobanjski patologiji pa je sprva normalnega izgleda, kasneje pa blede (atrofična). Zaradi

kronične zapore centralne mrežnične vene lahko na papili vidimo optociliarne venske kolaterale, ki se v 30 % pojavijo pri meningeomu vidnega živca (10). V kronični fazi so lahko prisotne gube mrežnice v makuli. Nekateri bolniki s kronično optično nevropatijo razvijejo ekskavacijo papile, zato ob odkritju težje razlikujemo od normotenzivne glavkomske optične nevropatije, čeprav imajo običajno hkrati bledico papile in normalen očesni tlak (11).

VIDNO POLJE

Pregled vidnega polja (Octopus G2, Campus Goldmann) lahko pokaže centralno izgubo vidnega polja (negativni skotom), ki ni nujno izrazita, ter povečano slepo pego pri bolnikih z edemom papile pri akutni intraorbitalni patologiji. Pri procesih v kiazmi (adenom hipofize) je prisoten bitemporalni izpad (heteronimna hemianopsija), ki upošteva vertikalno medialno črto. Pri kompresivni optični nevropatiji zaradi ščitnične orbitopatije je okvara vidnega polja največkrat spodaj ter počasi napreduje in ima predvidljiv vzorec napredovanja (6).

LABORATORIJSKE PREISKAVE

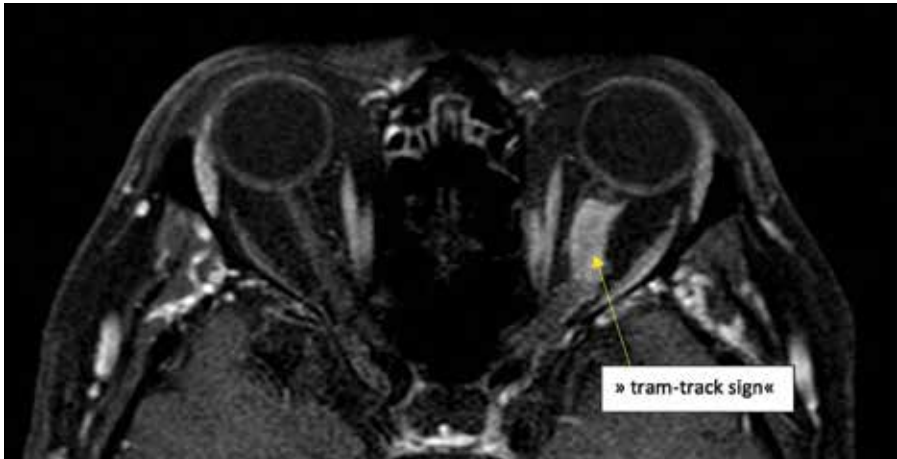
Obvezne laboratorijske preiskave so celotna krvna slika, jetrni testi, lipidi, ščitnični hormoni (T3, T4, ščitnična protitelesa, TRH), LH, FSH, prolaktin, ACTH, IGF-1, kortizol, kostnospecifična ALP in PSA. Vrednost ACE je navadno povišana pri bolnikih z aktivno sarkoidozo (4).

OPTIČNA KOHERENTNA TOMOGRAFIJA (OCT)

Izsledki nedavnih raziskav kažejo, da je stanjšanje ganglijske celične plasti (GCL) nazalno v makuli bolj občutljiv in zgodnejši kazalnik kompresivne optične nevropatije v kiazmi kot standardizirana perimetrija (11). Obseg okvare GCL je dober prognostični dejavnik vidne funkcije po obsevanju, a lahko kljub trajni okvari GCL pride do znatnega izboljšanja vidne ostrine (12).

MAGNETNORESONANČNO SLIKANJE (MRI) IN RAČUNALNIŠKA TOMOGRAFIJA (CT) GLAVE S KONTRASTOM

Ob sumu na kompresivno lezijo sta indicirani preiskavi MRI s kontrastom (s supresijo signala maščobnega tkiva) in CT glave s kontrastom. Navadno zadoščata za diagnosticiranje vzročne patologije, v nekaterih primerih pa moramo opraviti še biopsijo in histopatološki pregled. MRI glave je preferenčna slikovnodiyagnostična metoda, s CT glave pa prikažemo kalcinacije in kostne strukture.



Slika 2: Pri meningeomu ovojnice vidnega živca je na CT ali MRI s kontrastom diagnostični znak tramvajske tračnice (angl. tram track sign) – tumorska masa, ki kopiči kontrastno sredstvo, obdaja strukturno ohranjeni vidni živec (5). S CT glave s kontrastom razlikujemo med vretenasto strukturo glioma na MRI glave (T2 sekvenca) in meningeomom ovojnice vidnega živca, saj so pri slednjem vidne kalcinacije (5). (Vir: Ljubljana, Klinični center, november 2018.)

ELEKTROFIZIOLOŠKE PREISKAVE

Elektrofiziološke preiskave so pomembne za spremljanje napredujoče izgube vida brez izrazitih morfoloških znakov povečanja lezije ali pri težjih oblikah ščitnične orbitopatije, pri kateri je nevroradiološka ocena otežena. Če lezija zajema vidni živec zgolj enega očesa in se ne dotika kiazme, elektrofiziološko

opažamo znižanje amplitude vidnih evociranih potencialov (VEP) in delno zakasnitev latence odziva VEP na tem očesu. Te spremembe ni mogoče razlikovati od drugih vzrokov nevropatije. Če lezija zajema kiazmo, ugotavljamo odstopanja VEP pri draženju s temporalno polovico vidnega polja (z njo dražimo križana vlakna vidnega živca), medtem ko je pri draženju z nazalno polovico polja signal normalen (t. i. navzkrižna asimetrija pri draženju s polpolji) (13).

ZDRAVLJENJE

Zdravimo vzrok kompresivne optične nevropatije. Vnetje zdravimo s kortikosteroidi. Izsledki raziskav kažejo, da je stopnja kompresivne optične nevropatije pri ščitnični orbitopatiji znatno nižja, očesna bulbomotorika pa boljša pri bolnikih, ki poleg zdravljenja s kortikosteroidi prejmejo tudi obsevanje orbite (14). Obsevanje daje dobre rezultate pri meningeomu ovojnice in lezijah v neposredni bližini vidnega živca, kjer lahko kirurška dekompresija poslabša vidno funkcijo. Zapleti obsevanja so redki; resen zaplet je postradiacijska retinopatija (10). Če ob ščitnični orbitopatiji pride do pritiska na vidni živec, je potrebna kirurška dekompresija. Pri benignih in počasi rastočih tumorjih je lahko zdravljenje konzervativno, tj. s spremljanjem.

KLINIČNI PRIMER

63-letna gospa je pred enim mesecem opazila postopno slabšanje vida na levo oko. Povedala je, da vidi, »kot bi gledala skozi razbito steklo, ki se širi iz središča navzven«. Levo je bila vidna ostrina 0,4 cc, prisotna sta bila pozitiven relativni aferentni refleks in izguba barvnega vida (Ishihara 1/15); desno je bila vidna ostrina 1,0, v ostalem v mejah normale. Sprednja biomikroskopija je bila v mejah normale, brez protruzije. Na očesnem ozadju je bila papila slabše omejena, prisotno je bilo stanjšanje makularnih ganglijskih celic nazalno v makuli (GCL) levo na optični koherentni tomografiji (OCT). Elektrofiziološke preiskave so pokazale levo znake prizadetosti prevajanja vlaken vidnega živca (abnormni VEP) in retrogradno okvaro funkcije aksonov ganglijskih celic (znižan val N95 pri slikovni ERG). Na vidnem polju je bil viden izpad centralno in periferno temporalno, ustrezno s stanjšanjem RNFL temporalno na OCT. Bila je že pregledana pri nevrologu, ki nevroloških izpadov ni ugotavl-

jal. Diagnozo smo postavili z MRI glave, ki je pokazalo meningeom ovojnice vidnega živca 3 mm za bulbusom. Nevrokirurg ni podal indikacije za biopsijo tumorja za dodatno opredelitev diagnoze in tudi ne indikacije za kirurško zdravljenje. Gospa je bila obravnavana na onkološkem konziliju. Zdravljena je bila s stereotaktičnim obsevanjem tumorja, s katerim je začela tri mesece po pojavu simptomov. Na kontrolnem pregledu tri mesece po obsevanju je povedala, da opaža precejšnje izboljšanje vida. Vidna ostrina po Snellenu se je izboljšala za tri vrstice. Na vidnem polju so bile še prisotne točke znižane občutljivosti periferno temporalno. Klinično je blag edem papile levo izzvenel, ostala je le blaga prizadetost GCL vlaken v makuli levo. Tudi elektrofiziološko stanje tri mesece po obsevanju je pokazalo izboljšanje.

Komentar: Pri bolnici je šlo za kompresivno optično nevropatijo zaradi meningeoma ovojnice vidnega živca intraorbitalno. Po obsevanju je prišlo do pomembnega izboljšanja vidne funkcije.

ZAKLJUČEK

Pri optični nevropatiji, anteriorni ali posteriorni, moramo pomisliti na kompresivni vzrok in ga izključiti. Vzroki kompresije so različni in so lahko intraorbitalno ali intrakranialno. Značilni znaki so počasi napredujoča in neboleča izguba centralnega vida, navadno monokularna, z izgubo barvnega vida in relativnim aferentnim defektom, včasih povezana z glavoboli. Pri tem moramo biti pozorni na možnost, da gre za anevrizmo ali tumorje, ki pritiskajo le na en vidni živec in povzročajo enostranski izpad v vidnem polju, ki lahko izgleda kot optični nevritis. Izgled papile variira ter je odvisen od umeščenosti in trajanja kompresije. Pri diagnosticiranju opravimo pregled vidnega polja, OCT papil in makul ter laboratorijske preiskave. MRI in CT glave s kontrastom sta indicirana pri sumu na kompresivno lezijo in sta navadno diagnostična. Elektrofiziološke preiskave so pomembne za spremljanje napredujoče izgube vida brez izrazitih morfoloških znakov povečanja ali pri težjih oblikah ščitnične orbitopatije, pri katerih je nevroradiološka ocena otežena. Zdravljenje je vzročno. Vnetje zdravimo s kortikosteroidi. Dobre rezultate daje tudi obsevanje, medtem ko kirurška dekompresija v bližini vidnega živca lahko poslabša vidno funkcijo.

LITERATURA

1. Bastakis GG, Ktena N, Karagogeos D, Savvaki M. Models and treatments for traumatic optic neuropathy and demyelinating optic neuritis. *Dev Neurobiol.* 2019 Aug;79(8):819–836.
2. Hayreh, S. S. Blood Supply of the Optic Nerve. *Ischemic Optic Neuropathies.* 2011;p.35–78.
3. Danesh-Meyer H V, Yap J, Frampton C, Savino P J. Differentiation of Compressive from Glaucomatous Optic Neuropathy with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology. American Academy of Ophthalmology.* 2014 Aug;121(8):1516–23.
4. Rodriguez-Beato F Y, De Jesus O. *Compressive Optic Neuropathy.* StatPearls Publishing; 2021 Jan.
5. Mueller-Forell W, Pitz S. Orbital pathology. *Eur J Radiol.* 2004;49:p.105–142.
6. Freitag S K, Tanking T. A Nomenclature to Describe the Sequence of Visual Field Defects in Progressive Thyroid Eye Disease—Compressive Optic Neuropathy (An American Ophthalmological Society Thesis). *American Journal of Ophthalmology.* 2019Dec;213.p.293–305.
7. Thurtell M J., Tomsak R L. *Compressive Optic Neuropathy.* Neuro- Ophthalmology. Oxford university press. 2019 Apr: p.21–25.
8. Thyparampil P, Yen, M T. *Compressive Optic Neuropathy in Thyroid Eye Disease.* *International Ophthalmology Clinics.* 2016 Winter;56(1): p.51–67.
9. Dolman PJ. Evaluating Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26(3):229–48.
10. Parker R T, Ovens C A, Fraser C L, Samarawickrama C. Optic nerve sheath meningiomas: prevalence, impact, and management strategies. *Eye and Brain.* 2018 Oct; 2018:10:p. 85–99.
11. Micieli J A., Newman N J. Biousse V. The role of optical coherence tomography in the evaluation of compressive optic neuropathies. *Curr Opin Neurol.* 2019 Feb;32(1):p.115–123.
12. Vuong L N., Hedges T R. Ganglion cell layer complex measurements in compressive optic neuropathy. *Curr Opin Ophthalmol;* 2017 Nov;28(6):p.573–578.
13. Šuštar M, Hawlina M, Breclj J. Klinično elektrofiziološko testiranje vida. *Zdrav Vestn.* 2020;89(7–8):378–97.
14. Shams P N, Tanking T. Reduced Risk of Compressive Optic Neuropathy Using Orbital Radiotherapy in Patients With Active Thyroid Eye Disease. *American Journal of Ophthalmology.* 2014 Feb;157.p1299–1305.

TRAVMATSKA OPTIČNA NEVROPATIJA

Gregor Hawlina, Marko Hawlina

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Travmatska optična nevropatija (TON) je klinična diagnoza, ki se kaže z značilno klinično sliko, ki obsega anamnestično neposredno ali posredno poškodbo glave, obraza ali orbite, enostransko ali obojestransko izgubo vida, različno izraženo izgubo vidne ostrine in vidnega polja, slabši barvni vid, pozitivni relativni aferentni pupilarni defekt (pri obojestranski izraženosti je pomembno neujemanje zeničnih reakcij na svetlobo/bližino, t. i. light-near dissociation), običajno s papilo vidnega živca normalnega izgleda, redkeje z edemom, krvavitvijo, zaporo centralne mrežnične arterije, kasneje z razvojem atrofije vidnega živca. Ob tem moramo izključiti druge vzroke izgube vida pri poškodbi, kot so odprta poškodba očesa, travmatska katarakta, krvavitev v steklovino in odstop mrežnice. Obravnava mora biti individualna, zdravljenje pa prilagojeno klinični sliki. V primeru hematoma v orbiti moramo urgentno znižati intraorbitalni tlak. Ob pridruženih okvarah možganov ne smemo uporabljati kortikosteroidov.

UVOD

Letna pojavnost (incidenca) TON je 1/1.000.000, pri poškodbah glave in obraza pa se pojavlja v približno 0,5–5 %. Pogostejša je pri mlajših osebah moškega spola v zgodnjih tridesetih letih (85–90 %). Najpogostejši vzroki TON so prometne nesreče, padci in pretepi (1).

Glede nastanka TON navajajo več teorij in možnih mehanizmov. Kot vzrok omenjajo kompresijo ali neposredno mehansko poškodbo vidnega živca (raztrganje (laceracija), odtrganje (avulzija), udarnino (kontuzija), oteklino (edem), pritisk zlomljene kosti ali kostnega odlomka, krvavitev (retrobulbarno, subperiostalno, hematoma v ovojnici vidnega živca), poškodbo žilja (vazospazem, ishemijo, infarkt)) (2–7).

DIAGNOSTIČNE PREISKAVE

Po postavitvi klinične diagnoze TON svetujemo slikovne preiskave. Najprimernejša je računalniška tomografija (CT), ki omogoča podroben pregled zlomov kosti optičnega kanala, oceno anatomije kosti (8) in odkrivanje akutne krvavitve v orbiti ali znotraj ovojnice optičnega živca (9,10). Opisujejo primer krvavitve znotraj ovojnice vidnega živca in intrakiazmalne krvavitve, ki je povzročila pozno izgubo vida (11). V pregledu literature ugotavljajo zlom v optičnem kanalu pri TON v 21 % (12), pojavnost zloma v optičnem kanalu pri TON pa je spremenljiva in ne odraža resnosti izgube vida (5,8,10).

Vloga slikanja z magnetno resonanco (MRI) pri TON še ni jasno opredeljena (13). Za MRI običajno potrebujemo več časa, pogosto ni na voljo v vseh bolnišnicah in je tako za odkrivanje akutne krvavitve, zlomov in anatomije kosti manj uporabna slikovnodiagnosticska metoda.

ZDRAVLJENJE

Naravnega poteka TON ne poznamo dobro, a se lahko pri 20–38 % nezdravljenih bolnikih vidna funkcija sčasoma izboljša. Hughes je opisal 56 primerov nezdravljene TON, po kateri je bilo 44 % bolnikov trajno slepih, 16 % pa je pridobilo uporabno vidno ostrino (14). Vendar velikih, dobro nadzorovanih randomiziranih prospektivnih raziskav o zdravljenju TON ni. Literaturo o medikamentoznem in kirurškem zdravljenju TON težko natančno povzamemo zaradi razlik v klinični predstavitvi, načinih zdravljenja (npr. samo s steroidi, s steroidi in kirurškim posegom, samo s kirurškim posegom), kirurških tehnikah in pristopih, merilih za vključitev v raziskavo in meritvah rezultatov ter majhnih vzorcev. Cook in sod. so leta 1996 pregledali vse primere TON, objavljene v angleški literaturi, in opravili metaanalizo rezultatov zdravljenja (15). Bolniki so bili glede na vidno ostrino ter umeščenost in vrsto zloma razvrščeni v eno od štirih stopenj. Pri bolnikih, ki so bili zdravljeni, je bilo okrevanje vida bistveno boljše kot pri bolnikih, ki so jih zgolj opazovali. Pri bolnikih, zdravljenih samo s kortikosteroidi, samo s kirurško dekompresijo ali s kombiniranim zdravljenjem niso opazili pomembne razlike v izboljšanju. Napoved glede okrevanja vida se poslabšuje z naraščanjem stopnje resnosti poškodbe. Okrevanje vida je bilo boljše pri bolnikih brez pridruženih zlomov orbite in pri bolnikih, ki so utrpeli zlome anteriornih delov orbite.

Chou in sod. so leta 1996 povzeli rezultate zdravljenja iz literature (28 poročil) in ugotovili izboljšanje pri 94 (53 %) od 176 zdravljenih bolnikov, pri 219 (46 %) od 477 kirurško zdravljenih bolnikov in pri 25 od 81 (31 %) bolnikov brez zdravljenja (12). Avtorji so bolnike, ki so bili na medikamentoznem in kirurškem zdravljenju, razdelili v dve skupini: bolnike z vidom brez zaznavanja svetlobe (NLP) in bolnike z vidom, boljšim od zaznavanja svetlobe (LP). V skupini NLP so po zdravljenju ugotovili 36-odstotno stopnjo izboljšanja vida (14 od 39 bolnikov) in 34-odstotno (19 od 56 bolnikov) po kirurškem zdravljenju, v skupini z vidom, boljšim od LP, pa 70-odstotno stopnjo izboljšanja vida (55 od 79 bolnikov) po zdravljenju in 70-odstotno (69 od 98 bolnikov) po kirurškem zdravljenju (12).

Levin s sod. je preučeval skupaj 133 bolnikov s TON (127 enostranskih in 6 dvostranskih), pri katerih so opravili začetno oceno vida v treh dneh po poškodbi in jih spremljali vsaj en mesec (16). V raziskavi brez domnevne pristranskosti pri nobeni od zdravljenih skupin niso ugotavljali pomembnih razlik. V raziskavi tudi niso ugotavljali, da bi bil odmerek ali trajanje zdravljenja s kortikosteroidi ali čas operacije povezan z večjo verjetnostjo izboljšanja vida. Avtorji ne ugotavljajo jasnih koristi zdravljenja s kortikosteroidi niti koristi kirurške dekompresije optičnega kanala. Zaključili so, da niti zdravljenje s kortikosteroidi niti operacija dekompresije optičnega kanala ne bi smela veljati za standard oskrbe bolnikov s TON in da je smiselno posameznega bolnika obravnavati individualno.

Zdravljenje s kortikosteroidi

Čeprav so kortikosteroidi temelj zdravljenja TON, dobro nadzorovane prospektivne raziskave, v kateri bi podprli učinkovitost zdravljenja in uspešnost različnih steroidnih pripravkov, odmerkov ali trajanja zdravljenja, ni (3,6,17,18). Anderson s sod. je predlagal zdravljenje z deksametazonom v odmerku 3–5 mg/kg/dan za vse bolnike s TON ter kirurško zdravljenje za bolnike z zapoznele izgubo vida, pri katerih zdravljenje s steroidi ni bilo uspešno, in pri bolnikih z začetnim izboljšanjem vida, ki se jim je kljub zdravljenju vid kasneje poslabšal (17). Pri treh od šestih bolnikov (50 %) so po zdravljenju s steroidi opazili okrevanje, pri štirih bolnikih pa je bila potrebna transetmoidno-sfenoidna dekompresija, po kateri se je vid povrnil zgolj v enem primeru (25 %). Seiff in Spoor s sod. so opravili nerandomizirani retrospektivni raziskavi, v katerih

niso ugotavljali statistično pomembnih razlik pri zdravljenju TON s kortikosteroidi (10,19).

Ker dvojno slepih, s placebom kontroliranih, prospektivnih, randomiziranih raziskav zdravljenja TON ni, so številni avtorji pričeli zagovarjati visoke odmerke intravenskih kortikosteroidov z ekstrapolacijo podatkov o uporabi višjih odmerkov kortikosteroidov pri poškodbah osrednjega živčnega sistema (20,21). V NASCIS 2 (National Acute Spinal Cord Injury Study), multicentrični, s placebom nadzorovani, randomizirani, dvojno slepi raziskavi pri akutni poškodbi hrbtenjače so pokazali, da zdravljenje z metilprednizolonom v odmerku 30 mg/kg v bolusu v prvih 8 urah, ki mu sledi 5,4 mg/kg/uro metilprednizolona 24 ur, znatno izboljša motorično in senzorično funkcijo v primerjavi s placebom. Zdravljenje z metilprednizolonom po 8 urah ni izboljšalo nevrološkega izida. Odmerek metilprednizolona, ki so ga uporabili v raziskavi NASCIS 2, izrazito presega odmerke, ki je potreben za aktiviranje kortikosteroidnih receptorjev. To nakazuje, da lahko metilprednizolon deluje tudi preko mehanizmov, ki niso povezani z delovanjem na kortikosteroidne receptorje. Najverjetnejša razlaga za opažene učinke zdravljenja je, da metilprednizolon zavira razgradnjo celične membrane z zaviranjem lipidne peroksidacije in hidrolize na mestu poškodbe (21).

Glede uporabe visokih odmerkov kortikosteroidov moramo poudariti, da so kontraindicirani pri pridruženi travmatski poškodbi možganov. Raziskava CRASH, je namreč pokazala znatno povečanje števila smrti pri bolnikih s travmatsko poškodbo možganov, ki so prejeli kortikosteroide, v primerjavi z bolniki, ki jih niso (22,23).

Na Očesni kliniki v Ljubljani v primeru izolirane travmatske optične nevropatije brez pridružene poškodbe možganov uporabljamo protokol zdravljenja z 1000 mg Solu Medrola na 24 ur intravensko prve tri dni, čemur sledi odmerek 1 mg/kg telesne teže Medrola peroralno v padajočih odmerkih, ki jih individualno prilagajamo odzivu na zdravljenje.

Kirurško zdravljenje

Če je ob klinični postavitvi diagnoze TON prisotna tudi retrobulbarna krvavitev in je orbita napeta in trda, moramo narediti lateralno kantotomijo in kantolizo ter morebiti drenirati subperiostalni hematoma. Povišan tlak v orbiti ocenimo digitalno s palpacijo, indirektno z merjenjem intraokularnega tlaka ter z opazovanjem pulzacij mrežničnega žilja pri pregledu očesnega

ozadja. Redko je lahko pri retrobulbarni krvavitvi prisoten tudi normalen intraokularni tlak, saj se lahko krvavitev ujame v septalno mrežo v orbiti, hematoma se lokalizira in omejeno dvigne tlak v orbiti, ki pritisne na občutljive strukture. Pomembno je hitro ukrepanje, še pred slikovnim diagnosticiranjem. Na živalskem modelu so namreč pri prehodni okluziji centralne mrežnične arterije na ravni vstopa v vidni živec za 105 minut ugotavljali nepovratne poškodbe, po 240 minutah pa se je pojavila popolna atrofija vidnega živca (24). Tveganje za zaplete pri kraniotomiji in kantomiji ter potem je majhno, dobrobit pa je lahko ogromna, zato je priporočljivo, da poseg opravimo tudi v mejnih primerih. Poseg je uspešen, če znižamo intraokularni tlak ter se vid povrne in ne vidimo več pulzacij mrežničnega žilja. Po posegu opravimo slikovno diagnosticiranje (priporočljiva je CT preiskava s tankimi rezi). Če so še vedno prisotni znaki TON in so poškodbe takšne narave, da pričakujemo izboljšanje po dekompresiji orbite in optičnega kanala, priporočamo nadaljnje kirurško zdravljenje, v nasprotnem primeru pa zdravljenje s steroidi.

Pri zdravljenju TON uporabljamo več kirurških pristopov (lateralna orbitotomija, transantralni, transkonjunktivalni/intranazalni endoskopski, sublabialni transnazalni, transfrontalni, transetmoidalni pristop in njihova kombinacija ter zunajlobanjski/znotrajlobanjski). V nobeni raziskavi niso podprli prednostne uporabe posameznega kirurškega pristopa za pristop do vidnega živca (5,25–33). Različni avtorji poročajo o različni uspešnosti kirurškega zdravljenja, od skoraj 100-odstotnega izboljšanja (34,35) do 47-odstotnega izboljšanja (36).

ZAKLJUČEK

Pri travmatski optični nevropatiji se vid spontano izboljša pri 25–45 % bolnikov. Napoved izida je odvisna od patogeneze (primarne in sekundarne poškodbe), prisotnosti zlomov kosti orbite in začetne vidne ostrine. Dokazov, da s kirurškim zdravljenjem ali zdravljenjem s kortikosteroidi izboljšamo napoved izida, žal ni dovolj, pa tudi enotnih smernic za zdravljenje za zdaj še nimamo. Redki priporočajo zgolj opazovanje, zdravljenje pa naj bi prilagodili posameznemu primeru. Morebitno zdravljenje s kortikosteroidi uvedemo znotraj 8 ur po poškodbi, pri čemer moramo biti pozorni na prisotnost možganskih poškodb. Kirurško dekompresijo optičnega kanala lahko opravimo pri bolnikih, pri katerih se vidna funkcija ne popravlja, in predvsem pri

slabšanju vidne ostrine. Priporočamo jo znotraj enega tedna po poškodbi, pri komatoznih bolnikih pa jo odsvetujemo.

LITERATURA

1. Brodsky MC, Wald KJ, Chen S, Weiter JJ. (1995). Protracted posttraumatic optic disc swelling. *Ophthalmology* 192:1628–1631.
2. Aitken P, Sofferman R. (1991). Traumatic optic neuropathy. *Ophthalmol Clin North Am* 4:479–490.
3. Mauriello JA , DeLuca J, Krieger A, Schulder M, Frohman L . (1992). Management of traumatic optic neuropathy - a study of 23 patients. *Br J Ophthalmol* 76:349–352.
4. Miller NR. (1990). The management of traumatic optic neuropathy (editorial). *Arch Ophthalmol* 108:1086–1087.
5. Steinsapir KD, Goldberg RA . (1994a). Traumatic optic neuropathy. *Surv Ophthalmol* 38:487–518.
6. Volpe N, Lessell S, Kline L. (1991). Traumatic optic neuropathy: diagnosis and management. *Int Ophthalmol Clin* 31:142–156.
7. Wolin M, Lavin P. (1990). Spontaneous visual recovery from traumatic optic neuropathy after blunt head injury. *Am J Ophthalmol* 109:430–435.
8. Goldberg RA , Hannani K, Toga AW. (1992). Microanatomy of the orbital apex: computed tomography and microplanning of soft and hard tissue. *Ophthalmology* 99:1447–1452.
9. Knox BE, Gates GA , Berry SM. (1990). Optic nerve decompression via the lateral facial approach. *Laryngoscope* 100:458–462.
10. Seiff RR. (1990). High dose corticosteroids for treatment of vision loss due to indirect injury to the optic nerve. *Ophthalmic Surg* 21:389–395.
11. Crowe NW , Nickles TP, Troost T, Elster AD. (1989). Intrachiasmal hemorrhage: a cause of delayed post-traumatic blindness. *Neurology* 39:863–865.
12. Chou PI, Sadun AA, Chen YC, Su WY, Lin SZ , Lee CC. (1996). Clinical experiences in the management of traumatic optic neuropathy. *Neuro-ophthalmology* 18:325–336.
13. Takehara S, Tanaka T, Uemura K, et al. (1994). Optic nerve injury demonstrated by MRI with STIR sequences. *Neuroradiology* 36:512.
14. Hughes B. (1962). Indirect injury of the optic nerve and chiasm. *Bull Johns Hopkins Hosp* 111:98–126.
15. Cook MW, Levin LA, Joseph MP, Pinczower EF. (1996). Traumatic optic neuropathy. A meta-analysis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 122:389–392.
16. Levin LA, Beck RW, Joseph MP, et al. (The International Optic Nerve Trauma Study Group). (1999). The treatment of traumatic optic neuropathy. *The International Optic Nerve Trauma Study. Ophthalmology* 106:168–1277.
17. Anderson RL, Panje WR, Gross CE. (1982). Optic nerve blindness following blunt forehead trauma. *Ophthalmology* 89:445–455.
18. Lam BL, Weingeist TA. (1990). Corticosteroid-responsive traumatic optic neuropathy. *Am J Ophthalmol* 109:99–101.

19. Spoor TC, Hartel WC, Lensink DB, Wilkinson MJ. (1990). Treatment of traumatic optic neuropathy with corticosteroids. *Am J Ophthalmol* 110:665–669.
20. Bracken MB, Holford TR. (1993). Effects of timing of methylprednisolone or naloxone administration on recovery of segmental and long-tract neurologic function in NASCIS 2. *J Neurosurg* 79:500–507.
21. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. (1990). A randomized controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med* 322:1405–1411.
22. CRASH Trial Collaborators (2004). Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 364:1321–8.
23. CRASH Trial Collaborators (2005). Final results of MRC CRASH, a randomised placebo-controlled trial of intravenous corticosteroid in adults with head injury - outcomes at 6 months. *Lancet* 365:1957–9.
24. Hayreh SS, Jonas JB (2000). Optic disk and retinal nerve fiber layer damage after transient central retinal artery occlusion: an experimental study in rhesus monkeys. *Am J Ophthalmol* 129(6):786–95
25. Anand VK, Sherwood C, Al-Mefty O. (1991). Optic nerve decompression via transthemoidal and supraorbital approaches. *Op Tech Otolaryngol Head Neck Surg* 2:157–166.
26. Fernandez CIS, Rollon A, Padilla JDG. (1994). Posttraumatic amaurosis with partial return of visual acuity. *J Oral Maxillofacial Surg* 52:1077–1079.
27. Friedman M. (1991). Optic nerve decompression. *Op Tech Otolaryngol Head Neck Surg* 2:149.
28. Girard BC, Bouzas EA, Lama SG, et al. (1992). Visual improvement after transthemoidal-sphenoid decompression in optic nerve injuries. *J Clin Neuro-ophthalmol* 12:142.
29. Joseph MP, Lessell S, Rizzo J, Momose KJ. (1990). Extracranial optic nerve decompression for traumatic optic neuropathy. *Arch Ophthalmol* 108:1091–1093.
30. Knox BE, Gates GA, Berry SM. (1990). Optic nerve decompression via the lateral facial approach. *Laryngoscope* 100:458–462.
31. Koppersmith RB, Alford EL, Patrinely JR, Lee AG, Parke RB, Holds JB. (1997). Combined transconjunctival/intranasal endoscopic approach to the optic canal in traumatic optic neuropathy. *Laryngoscope* 107:311–315.
32. Levin LA, Joseph MP, Rizzo JF III. (1994). Optic canal decompression in indirect optic nerve trauma. *Ophthalmology* 101:566.
33. Luxenberger W, Stammberger H, Jeebles JA, Walch C. (1998). Endoscopic optic nerve decompression: the Granz experience. *Laryngoscope* 108:873–882.
34. Fukado Y. (1972). Results in 350 cases of surgical decompression of the optic nerve. *Trans Asia Pacif Acad Ophthalmol* 4:96–99.
35. Fukado Y. (1975). Results in 400 cases of surgical decompression of the optic nerve. *Mod Prob Ophthalmol* 14:474–481.
36. Fujitani T, Inoue K, Takahashi T, et al. (1986). Indirect traumatic optic nerve neuropathy-visual outcome of operative and non-operative cases. *Jpn J Ophthalmol* 30:125–134.

NEVRORADIOLOŠKE PREISKAVE PRI NEVROOFTALMOLOŠKIH BOLEZNIH

Nuška Pečarič Meglič

Klinični inštitut za radiologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Računalniška tomografija (CT) in magnetna resonanca (MRI) sta vodilni nevroradiološki slikovni metodi za preučevanje bolezenskih stanj v orbitah in v poteku vidnih poti. CT je metoda izbire za odkrivanje kostnih bolezenskih sprememb orbite in poškodb orbite ter v primerih, ko je MRI nedosegljiva ali kontraindicirana. MRI je metoda izbire za preučevanje mehkih tkiv orbite, optičnih živcev in znotrajlobanjskih delov vidne poti.

Ključne besede: orbita, optični živec, magnetna resonanca, računalniška tomografija.

UVOD

Optična živca sta podaljšek osrednjega živčnega sistema in enako mielinizirana z oligodendrociti, zato so nepravilnosti optičnih živcev pogosto povezane z možganskimi nepravilnostmi. Pogoste patologije vidnih živcev so demielinizacijski in vnetni procesi, manj pogosti so tumorji optičnih živcev, najredkeje pa so prirojene anomalije. Pri sumu na bolezen optičnih živcev navadno uporabljamo MRI po protokolu za orbite. Izključiti želimo utesnitve vidnih živcev in diagnosticirati druge patološke procese, npr. infarkt ali vnetje. Zaradi majhnega kalibra in divergentne poševne orientacije vidnih živcev je natančna ocena morfologije s konvencionalnimi protokoli pogosto nezanesljiva, k čemur pripomorejo tudi distorzije magnetnoresonančnega (MR) signala zaradi kosti baze lobanje in zraka v priležnih obnosnih votlinah ter artefakti zaradi premikanja zrkla.

ANATOMIJA OPTIČNE POTI

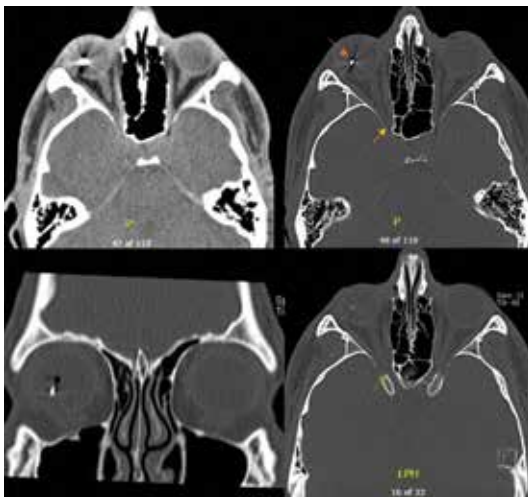
Aksoni retinalnih ganglijskih celic zapustijo zrklo v predelu optičnega diska in tvorijo optični živec, ki se nato preklopi v lateralnem genikulatnem telescu. Optični živec je dolg 50 mm in je razdeljen na štiri segmente: i) intraokularni segment dolžine 1 mm na prestopu skozi odprtino sklere (glava optičnega živca), ii) intraorbitalni segment dolžine 25 mm, ki je najdaljši segment, obdan z likvorjem in meningami in komunicira preko perinevralnega subarahnoidnega prostora s supraselarno cisterno, iii) intrakanalikularni segment dolžine 9 mm, ki poteka skupaj z oftalmično arterijo skozi kostni optični kanal baze lobanje, ter iv) intrakranialni, prekiatzmatični segment dolžine 16 mm, ki leži v supraselarni cisterni. Oba živca se v supraselarni cisterni združita v kiazmo, kjer se nazalna vlakna vsakega živca križajo, temporalna vlakna pa se ne križajo. Optična kiazma v 80 % leži približno 10 mm nad hipofizo in nad supraselarno cisterno, v 10 % leži bolj dorzalno nad dorzumom sele (t. i. postfixed kiazma) in v 10 % nad tuberkulumom sele (t. i. prefixed kiazma). Prefixed kiazma ima kratka optična živca in dolga optična traktusa, postfixed kiazma pa ima dogla vidna živca in kratka traktusa. Traktusa potekata posterolateralno vzdolž cerebralnih pedunklov do sinaps v lateralnih genikulatnih telescih. Od lateralnih genikulatnih telesc se razpne optična radiacija proti primarni vidni skorji v okcipitalnih režnjih (2).

KLINIČNE INDIKACIJE ZA SLIKANJE OPTIČNIH ŽIVCEV

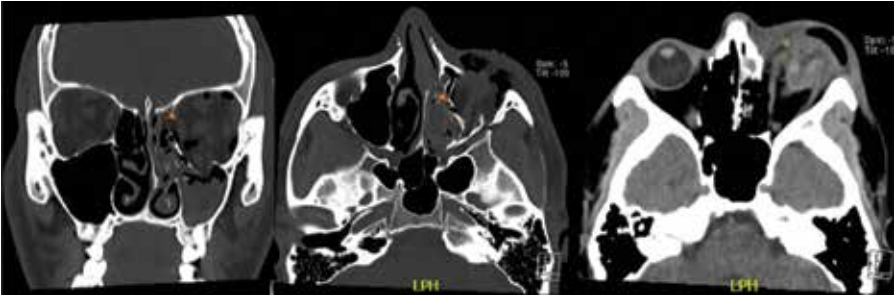
Vidna živca sta lahko prizadeta pri različnih bolezenskih stanjih, kot so primarni tumorji, zasevki, vnetni in infekcijski procesi, toksična optična nevropatija, travmatska nevropatija, znotrajlobanjska hipertenzija, glavkom in ishemija (1,2). Razen mrežnice in glave vidnih živcev večji del vidnega živca ni dostopen kliničnemu pregledu, saj je skrit za zrkлом in kostjo orbit in lobanjske baze. CT omogoča hitro dostopnost in izvedbo slikanja pri nujnih bolezenskih stanjih v orbitah in odlično prikaže skelet orbit. Orbitalna maščoba na CT nudi naraven negativen kontrast za dober topografski prikaz orbitalnih struktur. MRI odlično prikaže strukture orbitalnih mehkih tkiv in vidnih živcev ob odsotnosti ionizirajočega sevanja ter tudi bolje prikaže znotrajlobanjske dele vidne poti in morebitne pridružene znotrajlobanjske patologije.

CT ORBIT

Ocenjevanje skeletnih elementov orbite, zlasti kortikalne kosti, z MRI je zaradi nizke koncentracije mobilnih vodikovih protonov omejeno. CT je zato slikovna diagnostična metoda izbire za odkrivanje kostnih bolezenskih sprememb in pri poškodbah orbite. CT je tudi časovno krajše in z manjšimi negativnimi vplivi premikanja pri nesodelujočih odraslih in otrocih ter pri bolnikih s klavstrofobijo. CT slikanje orbit naredimo tudi takrat, ko MRI ni klinično dosegljiva ali je kontraindicirana, npr. pri sumu na kovinski tujek v orbiti, pri znanih medicinskih kovinskih vsadkih (MRI orbit pri bolnikih s srčnim spodbujevalnikom je izvedljivo ob nadzoru elektrofiziologa ali kardiologa) ali pri izrazitih artefaktih na MRI, npr. zaradi kozmetičnega make-upa in tetovaž, zobnega aparata, asimetričnega izničenja maščobe (1).



Slika 1: Kovinski tujek desega zrkla. CT orbit, mehko in skeletno okno v aksialni ravnini in skeletno okno v koronarni ravnini. Progasti artefakti kovine (oranžna puščica). Normalni orbitalni fisuri (rumena puščica) in optična kanala (zelena puščica). (Vir: Ljubljana, KIR, november 2019.)



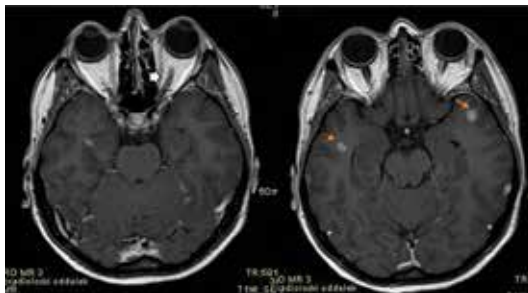
Slika 2: Fraktura leve orbite. CT orbit, skeletno okno v koronarni in aksialni ravnini in mehko okno aksialno. Blow-out fraktura dna leve orbite z ujeto spodnjo premo mišico med fragmenti (modra puščica). Blow-out fraktura medialne stene leve orbite (oranžni puščici). Ruptura in krvavitev levega zrkla in emfizem orbite (zelena puščica). (Vir: Ljubljana, KIR, junij 2021.)

MRI OPTIČNEGA ŽIVCA

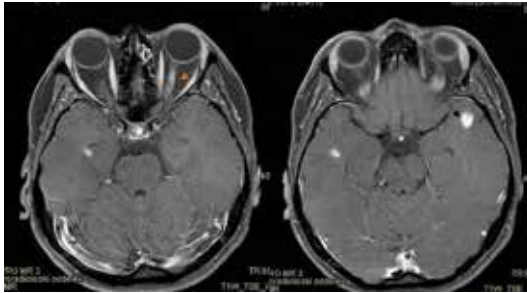
Slikanje s 3T (Tesla) MRI napravo omogoča boljše razmerje med signalom in šumom oz. večje razmerje SNR (*angl.* signal-to-noise ratio) in boljšo prostorsko ločljivost za prikaz struktur orbite in tudi znotrajlobanjske patologije v primerjavi z 1,5T MRI napravo (2). Vidnih živcev pri običajnem konvencionalnem MRI možganov pogosto ne moremo dovolj dobro prikazati zaradi majhnega kalibra in dokaj velike količine obdajajočega maščobnega tkiva. Zato je priporočljivo optimizirano ciljano slikanje orbit s tanjšimi rezinami in izničenjem signala maščobe (*angl.* fat suppression/fat-sat) v prilagojenih ravninah, večinoma transverzalno in koronarno. Apeks orbite in orbitalni kanal lahko bolje ocenimo na slikah v aksialni ravnini, optična živca, kiazma in traktusa pa na slikah v koronarni ravnini (1). Navadno uporabljamo tuljavo za glavo, s površinsko tuljavo pa lahko izboljšamo SNR za prikaz zrkla. Debelina rezin naj bo 3–4 mm z razkorakom 0–1 mm (2). Priporočeni protokol zajema T1-pulzno zaporedje (sekvenco) s spinskim odmevom (*angl.* spin echo, SE) v koronarni in aksilarni ravnini, Short Tau Inversion Recovery (STIR) ali T2 SE fat-sat v koronarni in aksialni ravnini, opcijsko tudi v sagitalni ravnini po optičnem živcu, T1 SE fat-sat po intravenskem vnosu gadolinijevega kontrastnega sredstva (Gd-KS) aksialno in koronarno (opcijsko tudi sagitalno) za orbite ter difuzijsko slikanje (*angl.* diffusion weighted imaging, DWI), fluid-attenuated

inversion recovery (FLAIR) in susceptibility weighted imaging (SWI) slikanje celotnih možganov (1,2).

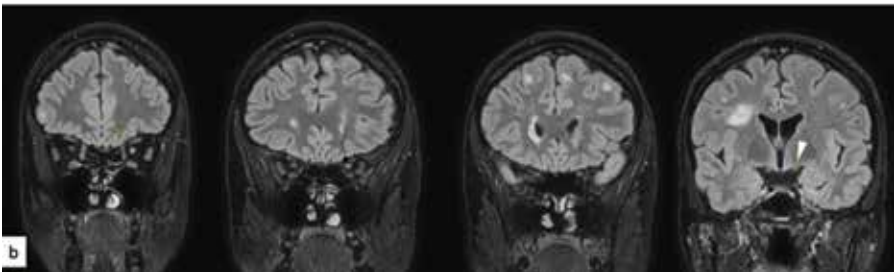
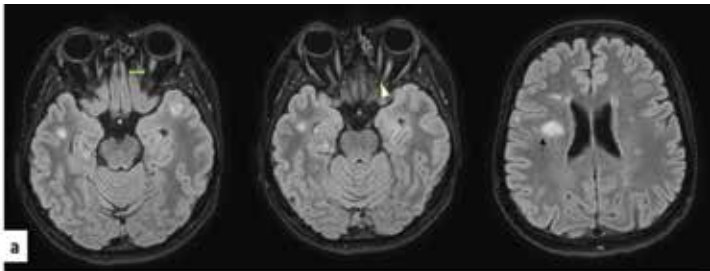
Visok signal maščobe na predkontrastnih T1-slikah omogoča oceno kostnega mozga v kostni steni orbite, oceno velikosti zunanjih očesnih mišic in zaznavo morebitne intrakonalne mase. Izničenje maščobe na pokontrastnih T1-slikah je nujna sestavina protokola slikanja orbit in vidnih živcev, ker sicer ne moremo razlikovati med T1 visokim signalom maščobe in morebitnim patološkim obarvanjem vidnega živca, ki je v orbitalnem segmentu povsem obdan z maščobnim tkivom, ter drugimi patološkimi strukturami v orbiti (1). Pomanjkljivost pulznih zaporedij z izničenjem maščobe je visoka občutljivost za nehomogenosti magnetnega polja, ki so posledica lokalnega popačenja polja na meji s kostjo in zrakom iz obnosnih votlin ter pri bolnikih z dentalnimi ali obraznimi kovinskimi vsadki, kar lahko povzroči nepopolno ali neenakomerno izničenje maščobe. STIR je nadomestna sekvenca, ki nudi boljše kakovost slike brez signala maščobe, a je daljša in zato bolj občutljiva na artefakte zaradi premikanja zrkel in žilnih pulzacij (1).



Slika 3: Optični nevritis levo, multipla skleroza (MS). MRI glave, T1 SE z Gd-KS. Levi optični živec obdan z visokim signalom orbitalne maščobe, patološkega obarvanja ni videti (bela puščica). Obarvane demielinizacijske lezije v možganskem parenhimu (oranžni puščici). (Vir: Ljubljana, KIR, september 2021.)



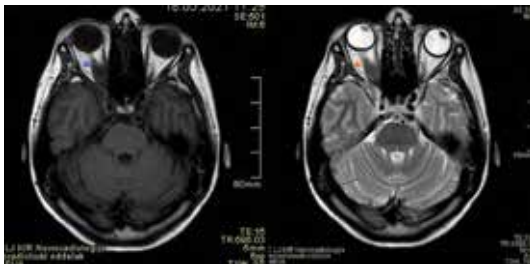
Slika 4: Optični nevritis levo, MS. MRI glave, T1 SE fat-sat z Gd-KS. Subtilno obarvanjanje levega optičnega živca je vidno zaradi boljše kontrastne ločljivosti ob izničnem signalu orbitalne maščobe (oranžna puščica). Obarvanje demielinizacijske lezije v možganih je na tej sekvenci bolj izraženo (črna puščica). (Vir: Ljubljana, KIR, september 2021.)



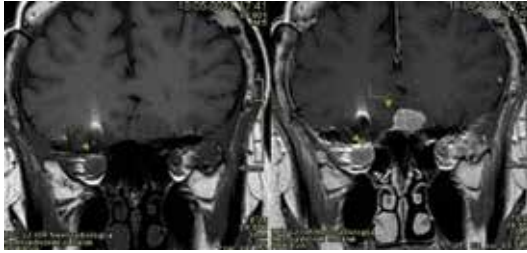
Slika 5: Optični nevritis levo, MS. 3D FLAIR z izničnim signalom maščobe. A – rekonstrukcije v aksialni ravnini, zvišan signal levega optičnega živca intraorbitalno (zeleni puščica in strešica), demielinizacijske lezije v beli možganovini (črna puščica); B – rekonstrukcije v koronarni ravnini, zvišan signal intraorbitalnega segmenta (zeleni puščica) in apikalnega segmenta (črna puščica) ter ne tudi intrakanalikularnega segmenta (modra puščica) in prekiakzmatičnega segmenta vidnega živca (zeleni strešica). (Vir: Ljubljana, KIR, september 2021.)

POGOSTE BOLEZENSKE NAJDBE

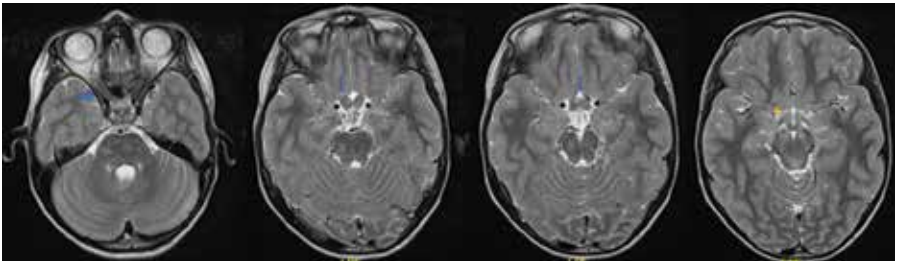
Vidni živec je sestavni del osrednjega živčnega sistema. Obdan je z vsemi tremi meningealnimi ovojnici, z možgansko tekočino in likvorjem, njegovi aksoni pa so mielinizirani z oligodendrocitnimi mielinskimi ovojnicami, ki skupaj tvorijo strukturo radiološko enoto ONSC (*angl.* Optic Nerve Sheath Complex). Najpogostejša tumorja ONSC sta meningeom in gliom vidnega živca, oba pa se lahko pokažeta kot fuziformno povečanje s kontrastnim ojačanjem T1-signala oz. s patološkim obarvanjem. Meningeom izhaja iz arahnoidnih celic možganskih ovojnic in utesnjuje centralno umeščen optični živec. Lahko raste ekscentrično ali polkrožno, patološko obarvanje polkrožnega meningeoma pa ima značilen videz tračnic. Nasprotno pa gliom ekspandira živec centrifugalno in s pridruženimi znaki, kot so kinking vidnega živca, nastanek mucinoznih cist in oddaljenih lezij, ter se pogosto širi v postkiazmatične strukture.



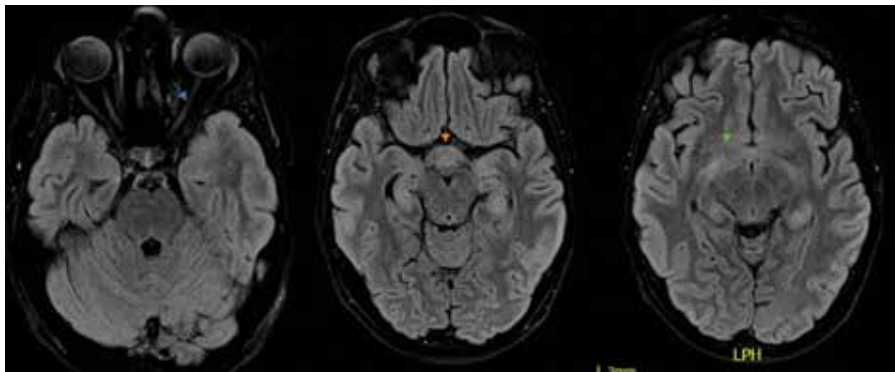
Slika 6: Meningeom desnega optičnega živca. MRI glave, T1 SE sekvenca v aksialni ravnini. Mehkotkivna masa intrakonalno v področju apeksa orbite, ki obliterira visok T1-signal orbitalne maščobe (modra puščica). Na T2-aksialni sliki je masa tudi nižjega signala od maščobe (oranžna puščica). (Vir: Ljubljana, KIR, januar 2013.)



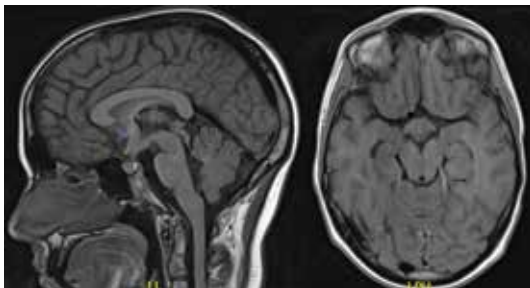
Slika 7: Meningeom desnega optičnega živca. MRI glave, T1 SE brez Gd-KS in z Gd-KS sekvenci v koronarni ravnini. Zadebeljen ONSC v apikalnem delu desne orbite, rahlo obarvan po kontrastu (ravni zeleni puščici) in s KS obarvan meningeom enakega signala intrakranialno na planumu sfenoidale (lomljena zelena puščica), ki ga je na prvi sliki brez KS težko opaziti. (Vir: Ljubljana, KIR, januar 2013.)



Slika 8: Glioma optičnih živcev, neurofibromatoza. MRI glave, T2 SE sekvenca v aksialni ravnini. Normalna vidna živca v apikalnem in kanalikularnem segmentu (debelejša modra puščica), simetrično zadebeljena vidna živca v intrakranialnem prekiiazmatičnem segmentu in zadebelena kiazma (tanjši modri puščici). Normalna optična traktusa (oranžna puščica). (Vir: Ljubljana, KIR, oktober 2021.)

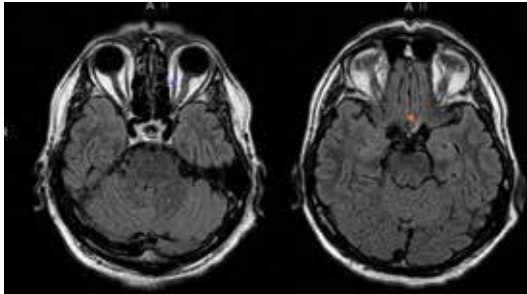


Slika 9: Gliom kiazme in traktusov, nevrofibromatoza. 3D Flair sekvenca z izničenjem signala maščobe in z rekonstrukcijami v aksialni ravnini. Tanka intraorbitalna segmenta optičnih živcev (modra puščica), zadebelitev kiazme z rahlim zvišanjem signala (oranžna puščica) ter zadebelitev in zvišanje signala infiltriranega področja optičnih traktusov (zeleni puščica). (Vir: Ljubljana, KIR, november 2021.)

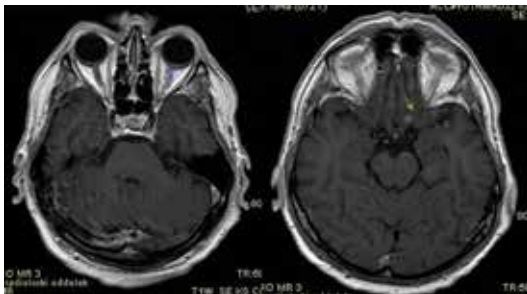


Slika 10: Gliom kiazme in traktusov, nevrofibromatoza. T1 SE brez kontrasta v sagitalni ravnini pokaže zadebelitev kiazme (modra puščica), na T1 SE z Gd-KS v aksialni ravnini ni videti patološkega obarvanja glioma (črna puščica). (Vir: Ljubljana, KIR, november 2021.)

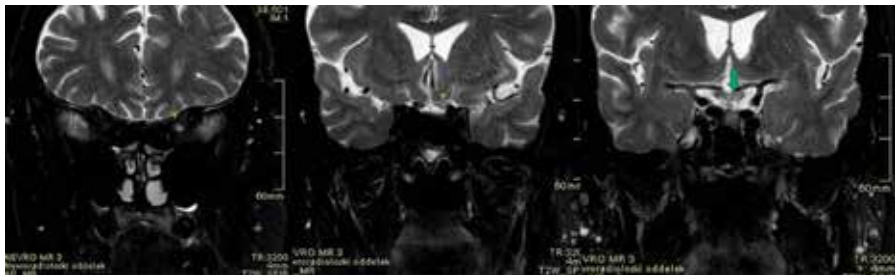
Vnetje vidnega živca oz. optični nevritis lahko v akutni fazi edema, T2-zvišanja signala, ekspanzije živca in obarvanja z Gd-KS na MRI posnema tumor, a je pri vnetju večinoma zajet bolj orbitalni segment vidnega živca. Obarvanje s KS navadno vidimo v več kot 90 % v treh tednih od pojava simptomov, najbolje na T1 fat-sat sekvenci v koronarni ravnini. Pri bolnikih z znano multiplo sklerozo (MS) in novimi znaki optičnega nevritisa ciljano slikanje orbite ni potrebno, ker so alternativni vzroki zelo redki (1).



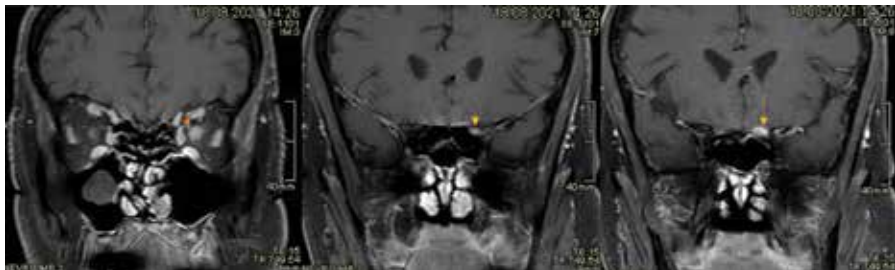
Slika 11: Optični nevritis. Flair sekvenca v aksialni ravnini brez izničenja maščobe. Pri bolniku z edemom papile, zelo hitrim poslabšanjem vida levo in sumom na kompresivno spremembo je komaj opazno rahlo zvišanje signala v intraorbitalnem segmentu levega vidnega živca (modra puščica) in bolj opazno zvišanje signala v predkiazmatičnem segmentu (oranžna puščica). (Vir: Ljubljana, KIR, avgust 2021.)



Slika 12: Optični nevritis. T1 SE sekvenca z Gd-KS brez izničenja signala maščobe. Slaba ločljivost subtilnega obarvanja orbitalnega dela levega vidnega živca (modra puščica) in majhno nodularno obarvanje intrakranialnega segmenta (zelena puščica). (Vir: Ljubljana, KIR, avgust 2021.)

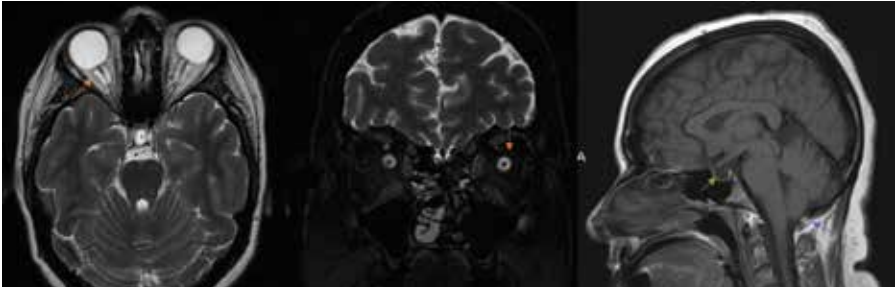


Slika 13: Optični nevritis. STIR sekvenca v koronarni ravnini. Zvišan signal v orbitalnem in intrakranialnem segmentu levega optičnega živca in v kiazmi na levi strani (zeleni puščice). (Vir: Ljubljana, KIR, avgust 2021.)



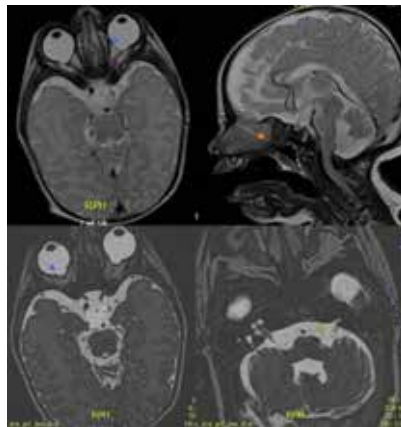
Slika 14: Optični nevritis. T1 SE fat-sat z GD-KS v koronarni ravnini. Zadebeljen in patološko obarvan levi optični živec v orbitalnem, kanalikularnem in intrakranialnem segmentu (oranžne puščice). (Vir: Ljubljana, KIR, avgust 2021.)

Pri ocenjevanju ONSC je likvor, ki obdaja vidni živec, odlično naravno kontrastno sredstvo. Zvišan znotrajlobanjski tlak pri idiopatski znotrajlobanjski hipertenziji lahko poveča oz. razširi perinevalni likvorski prostor ONSC, kar najbolje vidimo na T2 fat-sat sekvenci kot zvijuganost živca. Papiledem vidimo kot abnormo ventralno izbočenje optičnega diska na dorzalni steni zrkla. Atrofijo vidnega živca z lahkoto opazimo kot stanjšanje živca zaradi velikega kontrasta med signalom živca in likvorja na T2-sekvenci.



Slika 15: Idiopatska znotrajlobanjska hipertenzija. T2 SE aksialna sekvenca brez izničenja in STIR koronarna sekvenca z izničenjem signala orbitalne maščobe, razširjen optični perineuralni likvorski prostor (oranžni puščici). T1 SE sekvenca v sagitalni ravnini, prazna sela, izpolnjena z likvorjem (zeleni puščica), in spuščeni cerebelarni tonzili v foramen magnum (modra puščica). (Vir: Pseudotumor Cerebri: Brief Review of Clinical Syndrome and Imaging Findings, A.J. Degnan and L.M. Levy. American Journal of Neuroradiology December 2011, 32 (11) 1986–1993; DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2404>.)

Kolobom optičnega živca je žarični defekt v steni posteriornega dela zrkla na mestu papile, različne velikosti, navadno manjši od velikosti papile. Nastane zaradi nepopolnega zaprtja embrionalne fisure ter je lahko povezan z mikroftalmijo in retrobulbarnimi cistami pa tudi z malformacijami možganov (2).



Slika 16: Sindrom CHARGE, novorojenček, T2 SE v aksialni in sagitalni ravnini, T2 3D spc sekvenca debeline rezin 0,6 mm v aksialni ravnini. Koloboma obeh zrkel (modri puščici), atrezija hoan (oranžna puščica), agenezija levega kohlearnega živca (zeleni puščica).

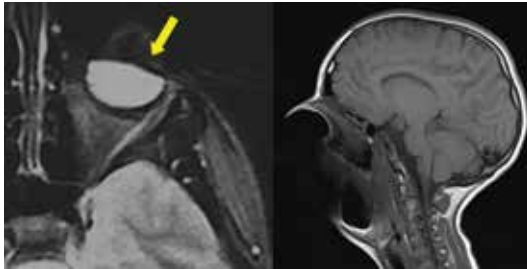
IZZIVI PRI MR DIAGNOSTICIRANJU OPTIČNIH ŽIVCEV

Neizogiben dejavnik, ki otežuje MR slikanje vidnih živcev, je majhen kaliber vidnih živcev (1,5–4 mm), ki sta najozja v poteku optičnega kanala. V teh delih je potreben stalen kompromis med zadostno prostorsko ločljivostjo in razmerjem signal-šum (*angl.* signal-to-noise ratio, SNR), da bi zmanjšali vpliv volumskega povprečenja z likvorjem in orbitalno maščobo, zlasti pri pulznih zaporedjih z veliko šuma oz. nizkim SNR, kot je difuzijsko slikanje (*angl.* diffusion weighted imaging, DWI). Poleg tega priležna zrak v obnosnih votlinah in skelet lobanjske baze ustvarjata velike lokalne nehomogenosti magnetnega polja, katerih posledica so geometrična popačenja in izpadi signala, ki lahko posnemajo videz patoloških sprememb. Artefakti so bolj izraziti pri višjih jakostih magnetnega polja in pri ehoplanarnih sekvencah z daljšimi časi odboja (*angl.* echo time, TE), ki so sicer potrebni za doseganje zadostne prostorske ločljivosti za prikaz vidnih živcev. Opisane nehomogenosti magnetnega polja neugodno vplivajo tudi na fat-sat sekvence. Artefakti premikanja glave in nehotnih gibov zrkel zameglijo videz optičnih živcev. Izsledki raziskav so pokazali, da se optična živca premikata tudi pri zdravih prostovoljcih, ki so jih prosili, da fiksirajo pogled na stacionarno tarčo na notranji površini tuljave. Premiki živcev so bili izmerjeni tudi do 11 mm in so večji, če je vidni živec relativno vpet v optični kanal (1). Za zmanjšanje artefaktov premikanja so primerna hitra pulzna zaporedja, kot je t. i. single shot fast spin echo.

Optični živec je v celotnem poteku poševno orientiran glede na standardne aksialne, sagitalne in koronarne ravnine konvencionalnega MR slikanja. Levi in desni živec se v poteku od apeksa orbit divergentno razhajata, zato ju težko slikamo istočasno, še najbolje na koronarnih sekvencah, kjer pa je zaradi njune majhnosti glede na 2D debelino rezin in divergentne poševne orinetacije učinek volumskega povprečenja še vedno signifikanten in lahko pride do arteficialno zvišanega signala vidnih živcev. Volumetrične 3D izotropne sekvence z možnostjo rekonstrukcij v poljubnih, tudi ukrivljenih ravninah, minimizirajo učinek volumskega povprečenja. 3D T1 in T2 sekvence so torej boljše od 2D sekvenc, a je čas zajemanja signala daljši (5–6 minut). T2 3D zaporedja so tudi močno T2 poudarjena (*angl.* heavily T2-weighted) in slabše občutljiva za subtilne spremembe T2 zvišanega signala.

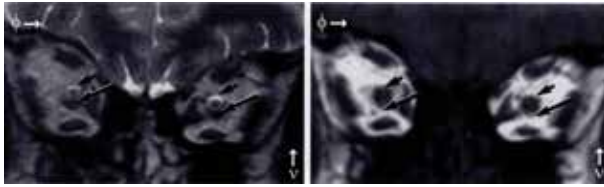
Priporočila gredo v smeri uporabe 3T MR naprav, ki omogočajo 2 x SNR v primerjavi z 1,5 T napravami, a zahtevajo prilagoditev MR protokolov, saj se

pri 3T MR napravah več radiofrekvenčne energije absorbira v bolnikih, T1-kontrast pojema, T2-relaksacijski čas se skrajša, artefakti kemičnega premika in magnetne dovzetnosti pa se lahko povečajo. Artefakti magnetne dovzetnosti (*angl.* magnetic susceptibility artifacts) so posledica razlik v občutljivosti oz. dovzetnosti za magnetenje različnih spojin, tkiv in materialov, kar vodi v nehomogenosti lokalnega magnetnega polja. Posledica so distorzija, popačenje oz. lokalna sprememba signala, npr. zelo temna in zelo svetla področja. Te artefakte vidimo zlasti okoli kovinskih vsadkov in na stikih različnih tkiv, npr. zrak-tkivo, zrak-kost.



Slika 17: Artefakti magnetne dovzetnosti. T2 aksialna slika leve orbite in T1 SE sagitalna slika glave. Popačenja slike zaradi kovinskega zobnega aparata. (Vir: Elster AD: <https://mriquestions.com/susceptibility-artifact.html>.)

Artefakti kemičnega premika nastanejo zaradi strukturne razlike v procesijskih frekvencah med maščobnimi in vodnimi protoni s posledično prostorsko misregistracijo v smeri kodiranja. Če je naprava umerjena na frekvenco vode, bo maščoba napačno preslikana glede na resnično prostorsko lokacijo, kar se pojavlja po celotni sliki, najbolj očitno pa na meji med maščobnim tkivom in tekočino (sečni mehur, orbita), kot svetla ali temna proga, pravokotna na smer kodiranja.

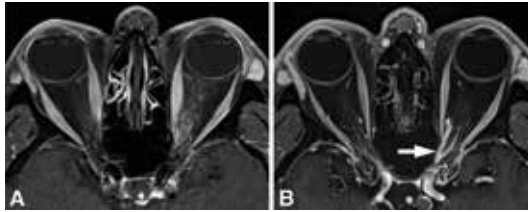


Slika 18: Artefakt kemičnega premika zaradi orbitalne maščobe. Na T2-koronarni sliki je značilno polmesečasto področje visokega signala (kratki puščiči) in izgube signala (dolgi puščiči) v smeri kodiranja na stiku ovojnice optičnega živca in orbitalne maščobe. Področje visokega signala je videti kot likvor. Na koronarni T1-sliki so artefakti manj očitni, kranialno polmesečasto zvišanje signala se zlije z maščobo, polmesečasto znižanje signala pa s signalom optičnega živca. (Vir: *Artifacts and Pitfalls in MR Imaging of the Orbit: A Clinical Review*, Richard C. Herrick et al., *RadioGraphics* 1997;17:707–724.)

TEHNIKE Z VISOKO LOČLJIVOSTJO

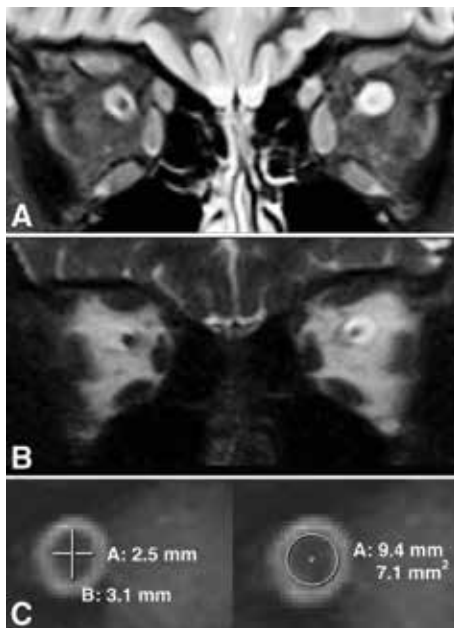
Tradicionalna T1 TSE sekvenca s supresijo maščobe je zaradi konvencionalnega kartezičnega vzorčenja podatkov v k-prostoru zelo občutljiva na artefakte premikanja (tj. dihanje, žilne pulzacije, premike zrkel) in večinoma suboptimalna.

T1 3D gradientna fat-sat sekvenca (Radial VIBE oz. Radial gradient-recalled echo-Volumetric Interpolated Breath hold Examination) izkorišča radialno vzorčenje podatkov k-prostora in je zaradi različnih smeri vzorčenja manj občutljiva za gibanje. VIBE sekvenca v primerjavi s konvencionalnimi pokontrastnimi slikami omogoča boljše prostorsko ločljivost MR slik orbit in tudi dinamično časovno ločljivost kontrastnega ojačanja optičnih živcev ali pridruženih patoloških formacij ter s tem potencialno možno ocenjevanje perfuzije in permeabilnosti.



Slika 19: Primerjava pokontrastnih slik orbit s standardno T1 SE fat-sat sekvenco (A) in 3D VIBE sekvenco (B) pri 59-letnem bolniku z meningeomom ovojníc levega optičnega živca. Na VIBE sekvenci je jasno prikazano značilno obarvanje plaque meningeoma vidnega živca videza tračnic (*angl. tram-track*), ki ga na konvencionalni sekvenci ni videti. Na T1 SE vidimo tudi zamegljeni leči in arteficialno zadebeljene zunanje očesne mišice zaradi gibanja zrkel. (*Vir: Hoch et al: J Neuro-Ophthalmol 2017; 37: 187–196.*)

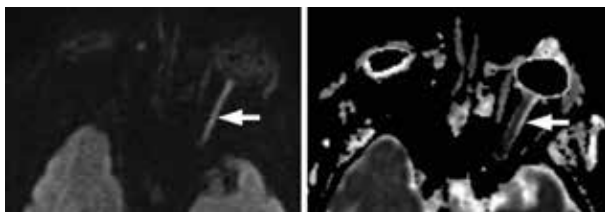
HASTE sekvenca (*angl. Half-Fourier Acquisition Single-shot Turbo Spin Echo-Siemens*) je single-shot fast spin echo sekvenca z visoko ločljivostjo T2-slik. Izkorišča lastnost zrcalne slike (*angl. mirror-image*) k-prostora in s tem potrebo po le malo več kot polovico podatkih iz k-prostora s predvidevanjem ostalih linij k-prostora. Traja manj kot sekundo in lahko virtualno izniči artefakte premikanja. Lahko jo izvedemo z izničenjem signala maščobe ali brez izničenja, celotna sekvenca pa traja 43 sekund. Za oceno premera vidnega živca je bolj natančna kot ultrazvočna ocena, HASTE izmere zmanjšanega premera vidnega živca pa dobro korelirajo z resnostjo glavkoma (1). Ker pa je slabše občutljiva za prikaz sprememb T2-signalov vidnega živca (edema, demielinacije), ne more nadomestiti klasične T2 SE oz. STIR sekvence. Koronalna HASTE sekvenca z visoko resolucijo torej omogoča natančno in zanesljivo izmero premera, obsega in ploskve vidnega živca. Avtorji priporočajo uporabo HASTE sekvence za orbite kot dodatek rutinskemu protokolu pri sumu na klinično izoliran sindrom ali MS za hitro in dobro oceno atrofije vidnih živcev.



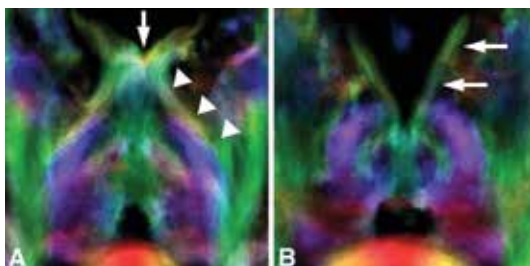
Slika 20: Primerjava STIR koronarne sekvence – čas akvizicije 4 minute (A) in HASTE koronarne sekvence – 43 sekund (B) pri 25-letni bolnici s klinično sliko levostranske optične nevropatije. HASTE sekvence bolj natančno prikaže izgubo volumna levega optičnega živca, a je manj občutljiva na spremembo T2-signala v živcu in priležnem možganskem parenhimu zaradi hitre akvizicije in dolgega TE (144 ms). Koronarni sekvenci STIR in HASTE z visoko resolucijo (C). HASTE je bolj natančna pri meritvah premera, obsega in ploščine vidnega živca. (Vir: Hoch et al: *J Neuro-Ophthalmol* 2017; 37: 187–196.)

Difuzijsko obteženo slikanje (*angl.* diffusion weighted imaging, DWI) prikaže spremembe naključnega Brownovega gibanja vodnih molekul v normalnem ali bolezensko spremenjenem tkivu. Zmanjšana difuzija vode (restrikcija difuzije) se je pokazala kot občutljiva, a ne specifična za mnoge patologije v možganih (npr. ishemične, infekcijske in vnetne bolezenske spremembe). Opisani so primeri restrikcije difuzije pri akutni ishemiji vidnega živca in pri akutnem optičnem nevritisu. Restrikcijo difuzije vidimo tudi pri gostoceličnih malignih tumorjih ONSC, npr. limfomu ali primitivnem neuroektodermalnem tumorju (PNET). Vendar pa običajna DWI sekvence pri običajnem protokolu slikanja možganov zaradi poševno usmerjenih vidnih živcev in potencialne-

ga učinka anizotropije ne zagotavlja zadostne ločljivosti za optimalno oceno vidnih živcev. Mielin je velika prepreka difuziji vode v pravokotni smeri na vzdolžno os aksona in je ob nezadostni kotni ločljivosti lahko vzrok artefaktnega zvišanja signala vidnega živca. DTI (*angl.* diffusion tensor imaging) je matematični prikaz osnovnih orinetacij vodne difuzije, ki kvantificira in izniči artefakte anizotropije in ustvari traktografijo, ki je skladna s specifičnimi traktusi belega nitja. Frakcijska anizotropija (FA) je skalarna mera stopnje difuzijske koherence v eni smeri z vrednostmi od 0 do 1, pri čemer se FA likvorja približuje vrednosti 0, FA visokokoharentnega nitja bele možganovine, kot je kalozni korpus, pa vrednosti 0,8–1. DTI in difuzijska traktografija sta tako visoko občutljivi sekvenci za oceno strukture in organizacije belega nitja ter integritete mielina in aksonov. V raziskavah so pokazali, da so DTI parametri optičnih živcev in optične radiacije spremenjeni pri glavkomu in korelirajo z resnostjo glavkoma, DTI vrednosti pa korelirajo tudi z vidno disfunkcijo na vidnih evociranih potencialih pri optičnem nevriritisu v okviru MS (1). Difuzijsko slikanje optičnih živcev je obetavna metoda z možnim kvantitativnim, objektivnim prikazom patologije vidnih živcev, občutljiva že za subtilne tkivne spremembe, kot je zgodnja selektivna aksonska okvara, ki jo težko odkrijemo z drugimi slikovnimi in kliničnimi metodami. DWI in DTI vidnih živcev ostajata izziv, s ciljem doseči čim višjo prostorsko ločljivost ob manjšem razmerju SNR že zaradi sekvence same in njene občutljivosti na artefakte zaradi anatomske lege živcev. Možna pomagala so uporaba zmanjšanega vidnega polja ali uporaba metode 'multishot', ki omogoča večje razmerje SNR, boljšo ločljivost in manj artefaktov kot metoda 'singleshot'. Za skrajšanje časa slikanja se lahko poslužimo različnih tehnik, npr. paralelnega slikanja, delne Fourierove akvizicije ali novejše simultane večrezinske akvizicije (*angl.* simultaneous multislice acquisition, SMS), ki omogoča 2- do 4-kratno pospešitev difuzijskih akvizicij brez poslabšanja kakovosti slike.



Slika 21: Ishemija optičnega živca. DWI slika in ADC mapa čez orbite v aksialni ravnini. Zvišan signal levega optičnega živca na DWI sliki je znak zmanjšanja/restrikcije proste difuzije vodnih molekul ob ishemiji in citotoksičnem edemu. Na ADC mapi nižan signal optičnega živca ustreza nižanim vrednostim difuzijskega koeficienta pri zmanjšani difuziji. (Vir: Hoch et al: J Neuro-Ophthalmol 2017; 37: 187–196.)



Slika 22: Natančen prikaz optične kiazme (ena puščica), traktusov (tri puščice) in obeh okulomotornih živcev (dve puščici) s SMS difuzijskimi akvizicijami in z difuzijskimi parametrskimi mapami s superločljivostjo 500 mikrometrov. (Vir: Hoch et al: J Neuro-Ophthalmol 2017; 37: 187–196.)

ZAKLJUČEK

MRI je vodilna slikovna metoda za odkrivanje in opredelitev bolezenskih stanj optičnih živcev v vsakodnevni klinični praksi, najpogosteje za izključitev kompresivnih sprememb, vnetij in tumorjev. Zaradi majhnosti, kompleksne anatomske lege in orientacije ter gibanja in motnjav magnetnega polja od okolnih, z zrakom izpolnjenih struktur, je dober slikovni prikaz optičnih živcev s konvencionalnimi MR tehnikami velik izziv. Nove napredne MR tehnike z visoko resolucijo, 3D tehnologijo in veliko hitrostjo zajemanja podatkov obljublajo boljši prikaz optičnih živcev in zaznavanje za zdaj še prikritih bolezenskih stanj. Multidisciplinarni pristop tima radiologov, znanstvenikov, oftalmologov in nevrologov bo imel pri dobri klinični obravnavi bolnikov nedvomno vse večjo vlogo.

LITERATURA

1. Hoch MJ, Bruno MT, Shepherd TM, Hoch et al. *Advanced MRI of the Optic Nerve. J Neuro-Ophthalmol.* 2017;37:187–196.
2. Gala F. *Magnetic resonance imaging of optic nerve. Indian Journal of Radiology and Imaging.* 2015;25(4).

VIRI SLIK

Slike 1–14, 16: lastni arhiv.

Slika 15: Degnan AJ, Levy LM. *Pseudotumor Cerebri: Brief Review of Clinical Syndrome and Imaging Findings. American Journal of Neuroradiology.* 2011;32(11). Dostopno na: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A2404>.

Slika 17: Elster AD. *Susceptibility Artifact.* 2021 [cited 2021 Nov 16]. Dostopno na: <https://mriquestions.com/susceptibility-artifact.html>.

Slika 18: Herrick RC et al. *Artifacts and Pitfalls in MR Imaging of the Orbit: A Clinical Review. RadioGraphics.* 1997;17:707–724.

Slike 19–22: Hoch et al. *Advanced MRI of the Optic Nerve. J Neuro-Ophthalmol.* 2017;37:187–196.

OČESNI BIOMARKERJI DEGENERATIVNIH MOŽGANSKIH BOLEZNI

Zvezdan Pirtošek

Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Oko, ki je po eni strani periferen, zlahka dosegljiv organ, mrežnica pa hkrati edino fiziološko 'okno' osrednjega živčnega sistema, se ponuja kot posebej zanimivo mesto več možnih biomarkerjev – takšnih, pomembnih za zgodnjo diagnozo in za spremljanje napredovanja nevrodegenerativnih bolezni, in takšnih, ki bodo odrazili učinkovitost zdravljenja. V prispevku omenjamo vrsto očesnih biomarkerjev – od solzne tekočine do debeline sloja ganglijskih celic na mrežnici – in podajamo pregled novejših literature o očesnih biomarkerjih s poudarkom na Alzheimerjevi bolezni.

Ključne besede: biološki označevalec, Alzheimerjeva bolezen, blaga kognitivna motnja, oko, optična koherentna tomografija.

UVOD

Biološki označevalec (*angl.* biomarker) je katera koli spremenljivka, ki omogoča objektivno vrednotenje normalnega biološkega procesa, patološkega procesa ali farmakološkega odziva na zdravljenje. Posebej pomembni so biomarkerji za skupino nevroloških bolezni, ki jih uvrščamo v skupino nevrodegenerativnih bolezni. Vzroka teh bolezni ne poznamo, vemo pa, da gre za kopičenje patoloških beljakovin, ki povzročajo degeneracijo in/ali odmiranje živčnih celic. Bolezen lahko traja dolgo, več let, preden se pojavijo klinični znaki. Najpogostejša degenerativna bolezen možganov je Alzheimerjeva bolezen (AB), ki se klinično kaže kot z upadom kognitivnih funkcij, nevropatološko pa že leta prej kot znotrajcelično kopičenje beljakovine tau in zunajcelično kopičenje beljakovine amiloid. Zato pred prvimi znaki bolezni govorimo o predklinični

AB. Ko bolnik začuti prve kognitivne (najpogosteje spominske) težave, a še nima težav v dnevnem funkcioniranju, gre za blago kognitivno motnjo (BKM) (*angl.* mild cognitive impairment, MCI). Prav zato je po besedah Manju Subramanian, oftalmologinje iz Bostona, eden največjih izzivov pri raziskovanju Alzheimerjeve bolezni "... to develop ways to diagnose the disease before the onset of symptoms, which would allow for early treatment that could help halt the progression of this fatal disease." Torej razviti diagnostične načine, s katerimi bi lahko bolezen diagnosticirali že pred pojavom simptomov, kar bi omogočalo zgodnje zdravljenje, ki bi lahko pomagalo zaustaviti napredovanje te usodne bolezni.

BIOMARKERJI PRI ALZHEIMERJEVI BOLEZNI

Na področju Alzheimerjeve bolezni takšne biološke označevalce že odkrivamo. Delimo jih na klinične, slikovne, genetske, biokemijske in elektro-fiziološke. Biomarkerji z največjo specifičnostjo in občutljivostjo so:

- slikovni biomarkerji:
 - magnetnoresonančno slikanje (MRI), ki pokaže atrofijo hipokampusa in entorinalnega korteksa;
 - enofotonska emisijska računalniška tomografija (SPECT), pri kateri vidimo hipoperfuzijo temporalnega in parietalnega korteksa;
 - pozitronska emisijska tomografija (FDG PET) s prisotnostjo hipometabolizma hipokampusa in entorinalnega korteksa;
 - PET z označevalci za amiloid in/ali tau;
- biokemijski biomarkerji: cerebrospinalni likvor, v katerem so pri Alzheimerjevi bolezni vrednosti proteina tau in fosforilirane oblike tau v likvorju pogosto povišane, vrednosti amiloida pa so običajno nizke.

Ker je določanje navedenih slikovnih in likvorskih bioloških označevalcev drago, invazivno in neprimerno za široko obravnavo velikega števila bolnikov, na tem področju poteka intenzivno raziskovalno delo. In prav oko, ki je po eni strani periferen, zlahka dosegljiv organ, mrežnica pa edino fiziološko 'okno' osrednjega živčnega sistema, kot posebej zanimivo mesto ponuja več možnih biomarkerjev – takšnih, pomembnih za zgodnje diagnosticiranje, ter takšnih za spremljanje napredovanja bolezni in učinkovitosti zdravljenja.

OČESNI BIOMARKERJI ZA ALZHEIMERJEVO BOLEZEN

Skorajda ni dela očesa, ki ga v zadnjih dveh desetletjih pri neurodegenerativnih boleznih ne bi preučevali v te namene z vse bolj sofisticiranimi metodami (npr. optično koherentno tomografijo, optično koherentno tomografsko angiografijo, konfokalno skenirajočo lasersko tomografijo itd.). V solzah so preučevali proteomiko in poročali: i) da imajo štirje proteini (lipocalin-1, dermicidin, lizocim C, and laktricin) pri diagnozi AB občutljivost 81 % in specifičnost 77 %; ii) da je pri AB zvišan skupni mikroRNK in najbolj obetajoč mRNK-200b-5p in iii) da razvijajo biosenzor, ki v solzah odkrije A β (3). V roženici so pri bolnikih z AB opisali morfološke spremembe žilja (4), pri zenici pa znižano latenco in amplitudo pupilarnega refleksa na osvetlitev ob kognitivni nalogi ter atipični odziv na holinergične antagoniste (5). V leči so odkrili patološke beljakovine (5). V steklovini so pri AB našli lahki neurofilament (*angl.* NFI-'light'), pomembno sestavino aksona, s katero lahko dokažemo proces neurodegeneracije in v veliki meri razlikujemo med posameznimi vrstami demence (npr. Alzheimerjevo in frontotemporalno) (6). Horoida je stanjšana (5). Mrežnico so preučevali z metodama optične koherentne tomografije in optične koherentne tomografske angiografije. Optična koherentna tomografija je slikovna tehnika, ki uporablja svetlobo z nizko koherenco za zajemanje mikrometrskih, dvodimenzionalnih in tridimenzionalnih slik znotraj optičnega razpršilnega medija. Reduciran je venski pretok skozi mrežnico (5), najdeni depoziti beta amiloida in beljakovine tau (7), vidna degeneracija ganglijskih celic (5) ter stanjšana plast ganglijskih celic (RGC) in retinalnih živčnih vlaken (RNFL) (5). Optični živec je obledel z znižano količino aksonskih projekcij (8). Z metodo konfokalne skenirajoče laserske tomografije so odlično prikazali depozite alfa sinukleina pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo (9) in samo vprašanje časa je, kdaj bodo podobno raziskavo opravili tudi pri bolnikih z AB z namenom odkrivanja beta amiloida, ki se v možganih nalaga že leta pred prvimi kliničnimi znaki.

Prav v zadnjem času se je pojavilo nekaj pomembnih del, ki nakazujejo velik potencial očesa za zgodnje odkrivanje neurodegenerativnih bolezni. Tako so Yoon in sodelavci z metodo optične koherentne tomografske angiografije preučevali 70 očes (39 bolnikov) z AB, 72 očes (37 bolnikov) z blago kognitivno motnjo (BKM) in 254 očes pri 133 zdravih prostovoljcih (10). Bolniki

so v primerjavi z bolniki z BKM in zdravimi prostovoljci imeli nižjo makularno vaskularno gostoto, slabšo perfuzijo, tanjši sloj ganglionarnih celic in notranjega pleksiformnega predela (GC-IPL), medtem ko so bile mikrovaskularne spremembe na mrežnici enake kot spremembe v možganih bolnikov z AB (10). Odličen pregled literature in metaanalizo o očesnih bioloških označevalcih je letos objavil Ge s sodelavci (11). S sistematičnim iskanjem prispevkov o mrežničnih označevalcih za AB, BKM in predsimptomatsko AB po bazah PubMed, EMBASE, Scopus & Web of Science do januarja 2021 je identificiral 19,727 citiranj in glede na merila v analizo vključil 126 prispevkov. Bolniki z AB so v primerjavi z zdravimi kontrolnimi preskovanci imeli stanjšano plast retinalnih živčnih vlaken (RNFL), stanjšano skupno makularno plast in stanjšano subfovealno horoidno plast. Tudi bolniki z BKM so v primerjavi z zdravimi kontrolnimi preskovanci imeli stanjšano plast retinalnih živčnih vlaken (RNFL) in stanjšano subfovealno horoidno plast. Kot druge možne in obetajoče biomarkerje so avtorji navedli morfologijo glave optičnega živca (*lat. n. opticus*), prisotnost retinalnega amiloida, mikrovaskularno morfologijo ter gostoto, krvni pretok in nekatere elektrofiziološke markerje.

ZAKLJUČEK – KAKO NAPREJ?

Vsekakor velja izkoristiti oko kot edinstveno okno osrednjega živčnega sistema in preučiti možno vlogo struktur in delovanja očesa kot biološkega označevalca za dogajanje v možganih. Trenutno prevladujejo presečne raziskave, kaže pa se tudi izrazita potreba po longitudinalnih. Prav tako je čas, da nadaljujemo ne le z raziskavami, ampak pričnemo tudi z njihovo klinično validacijo. Pri tem moramo biti posebej pozorni na problem specifičnosti očesnih biomarkerjev, kot so stanjšanje RNFL in žilne spremembe, saj se te pojavljajo tudi pri drugih patologijah, npr. pri glavkomu. Morda preboj ne bo v odkritju enega očesnega biomarkerja, ampak v njihovi kombinaciji.

LITERATURA

1. Kalló, G., Emri, M., Varga, Z., Ujhelyi, B., Tozsér, J., Csutak, A., et al. Changes in the chemical barrier composition of tears in Alzheimer's disease reveal potential tear diagnostic biomarkers. *PLoS One* 2016 (6):e0158000.

2. Kenny, A., Jiménez-Mateos, E. M., Zea-Sevilla, M. A., Rábano, A., Gili-Manzanaro, P., Prehn, J. H. M., et al. Proteins and microRNAs are differentially expressed in tear fluid from patients with Alzheimer's disease. *Sci. Rep.* 2019 (9), 1–14.
3. Wang, Y.-R., Chuang, H.-C., Tripathi, A., Wang, Y.-L., Ko, M.-L., Chuang, C.-C., et al. High-Sensitivity and Trace-Amount Specimen Electrochemical Sensors for Exploring the Levels of β -Amyloid in Human Blood and Tears. *Anal. Chem.* 2021 (93), 8099–8106.
4. Dehghani, C., Frost, S., Jayasena, R., Fowler, C., Masters, C. L., Kanagasigam, Y., et al. Morphometric Changes to Corneal Dendritic Cells in Individuals With Mild Cognitive Impairment. *Front. Neurosci.* 2021 (14): 556137.
5. Singh, A. K., and Shilpa, V. Use of ocular biomarkers as a potential tool for early diagnosis of Alzheimer's disease. *Indian J. Ophthalmol.* 2020 (68), 555–561.
6. Subramanian, M.L., Vig, V., Chung, J. et al. Neurofilament light chain in the vitreous humor of the eye. *Alz Res Therapy* 2020 (12), 111.
7. Koronyo, Y., Biggs, D., Barron, E., Boyer, D. S., Pearlman, J. A., Au, W. J., et al. Retinal amyloid pathology and proof-of-concept imaging trial in Alzheimer's disease. *JCI Insight* 2017 (16): e93621.
8. Bambo, M. P., Garcia-Martin, E., Gutierrez-Ruiz, F., Pinilla, J., Perez-Olivan, S., Larrosa, J. M., et al. Analysis of optic disk color changes in Alzheimer's disease: A potential new biomarker. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2015 (132), 68–73.
9. Veys, L., Vandenabeele, M., Ortuño-Lizarán, I., Baekelandt, V., Cuenca, N., Moons, L., et al. Retinal α -synuclein deposits in Parkinson's disease patients and animal models. *Acta Neuropathol.* 2019 (137), 379–395.
10. Yoon, S. P., Grewal, D. S., Thompson, A. C., Polascik, B. W., Dunn, C., Burke, J. R., et al. Retinal microvascular and neurodegenerative changes in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment compared to controls. *Ophthalmol. Retin.* 2019 (3), 489–499.
11. Ge Yi Yun et al. Retinal biomarkers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Research Reviews*, 2021 (69): 101361.

VIDNE ILUZIJE IN HALUCINACIJE

Simon Podnar

Nevrološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Čeprav so vidne halucinacije in iluzije redkejše od zmanjšane vidne ostrine in izpadov v vidnem polju, niso nič manj pomembne za klinično oftalmološko prakso. Pri njihovem opisu smo povsem odvisni od bolnikove anamneze. Pojavljajo se lahko v številnih oblikah, njihove značilnosti pa nas pomembno usmerijo pri iskanju vzroka. Med vzroke uvrščamo okvare mrežnice, klasično migreno z avro, epileptične napade, nekatere neurodegenerativne bolezni, zdravila, prepovedane droge in alkohol, encefalitis in druge vzroke delirija, narkolepsijo, nekatere psihiatrične bolezni in slabovidnost. Razlikovanje med njimi pogosto omogoči relativno enostavno postavitve etiološke diagnoze, če so moteče, pa pogosto tudi zdravljenje.

Ključne besede: epilepsija, migrena, mrežnica, vidne iluzije, vidne halucinacije.

UVOD

V klinični oftalmološki praksi se najpogosteje srečujemo z različnimi vrstami zmanjšanja vidne funkcije, kot sta zmanjšanje vidne ostrine in izpad v vidnem polju (negativni simptomi). Sicer redkejši, a vseeno pomembni so tudi pozitivni simptomi, tj. fenomeni, ki običajno niso prisotni. Med njimi so pomembne predvsem vidne iluzije in halucinacije. Vidna halucinacija je zaznavanje navideznih zunanjih vidnih dražljajev, ki jih v resnici ni, medtem ko je vidna iluzija popačenje sicer resničnih zunanjih vidnih dražljajev. Halucinacije razvrstimo na:

- preproste in neoblikovane halucinacije (luči, pike, geometrijski vzorci);
- zapletene in oblikovane halucinacije (ljudje, predmeti, prizori).

Značilnosti halucinacij pogosto pomagajo pri opredelitvi njihovega vzroka [1]. Najpogostejše vzroke vidnih halucinacij predstavljamo v Tabeli 1.

OKVARE MREŽNICE

Halucinacije z izvorom v mrežnici se pojavljajo kot:

- bliskanja – retinalni fosfeni (brez strukture);
- fotopsije (imajo geometrijsko strukturo).

Halucinacije v mrežnici nastanejo zaradi draženja fotoreceptorjev. Vzrok so lahko:

- bolezni (vnetje);
- vlek (odstop mrežnice);
- mehanski vzroki (poškodbe).

Opazovanje očesnih struktur – nanosov v steklovini (tj. plovcev), ki se pojavljajo v podobi ameb ali senc, niso halucinacije, ampak očesni pojavi.

Tabela 1: Vzroki vidnih halucinacij.

VZROKI VIDNIH HALUCINACIJ
okvare mrežnice
klasična migrena z avro
epileptični napadi
nevrodegenerativne bolezni
zdravila, prepovedane droge in alkohol
encefalitis in drugi vzroki delirija
pedunkularna halucinoza
narkolepsija
psihiatrične bolezni
slabovidnost zaradi različnih razlogov

Pogosto gre za odstop steklovine, ki povzroča kratke izbruhe svetlobnih bliskov, ki jim sledijo novi plovci. Pri bolnikih s halucinacijami z izvorom v mrežnici mora oftalmolog čim prej pregledati očesno ozadje z razširjenimi zenicami.

OKVARE VIDNEGA ŽIVCA

Edem vidnega živca lahko povzroči fotopsije ali fosfene, ki se pojavijo zaradi draženja bližnje mrežnice kot posledice edema. Enostavne in neoblikovane vidne halucinacije imajo lahko tudi bolniki z optičnim nevritisom, pri katerih edema glave vidnega živca ne najdemo.

MIGRENA

Vidne migrenske avre običajno sestavljajo geometrijski vzorci, na primer črno-bele cikcak črte. Za migrene so značilni tudi svetlobni bliski v obliki madežev ali kometov. Halucinacije pri migreni se navadno počasi pomikajo in/ali širijo po enem vidnem kvadrantu ali polpolju. Ob tem bolniki pogosto poročajo o izgubi vida ali zamegljenosti vida v celotnem vidnem polju ali v delu vidnega polja s scintilacijskimi lučmi. Patognomonični za migreno so fortifikacijski spektri, a so redki.

EPILEPSIJA

Epileptične halucinacije se navadno pojavljajo v enem vidnem polpolju in so zelo kratkotrajne. Oblika epileptične halucinacije nam nakaže mesto njenega izvora:

- enostavne vidne halucinacije izhajajo iz okcipitalnega, okcipito-temporalnega ali okcipito-parietalnega predela;
- zapletene halucinacije izhajajo iz okcipito-temporalnega predela in temporalnega režnja.

Skoraj vse epileptične napade z vidnimi halucinacijami spremljajo tudi drugi nevrološki simptomi in znaki, npr. duševna spremenjenost ali motorična aktivnost. Epileptične halucinacije pogosto označuje gibanje:

- znotraj halucinacije;
- celotna halucinacija se hitro premika po vidnem polju v smeri proč od žarišča.

Neoblikovane halucinacije pri okcipitalnih napadih težko razlikujemo od migrene; pri migreni zapletenih ali oblikovanih vidnih halucinacij praviloma ni [2].

NEVRODEGENERATIVNE BOLEZNI

Žive in zapletene halucinacije z uvidom ali brez uvida so:

- pogoste pri demenci z Lewyjevim telesci in pri Parkinsonovi bolezni;
- redkejšje pri Alzheimerjevi demenci in prionskih boleznih.

Vzrok halucinacij pri nevrodegenerativnih boleznih so [3]:

- zdravila, zlasti dopaminergiki;
- dejavniki, ki povečujejo tveganje halucinacij:
 - o starost,
 - o poslabšanje kognitivnih sposobnosti,
 - o izguba vida,
 - o motnje spanja.

ZDRAVILA IN PSIHOTROPNE SNOVI

Uporaba nekaterih zdravil in prepovedanih drog lahko zlasti pri bolnikih s kognitivnimi motnjami povzroči nastanek oblikovanih ali neoblikovanih halucinacij [1]. Nekatere prepovedane droge (LSD, meskalin, PCP, kokain in ekstazi) pogosto povzročajo spremembe kognicije ter žive in zapletene vidne halucinacije. Tudi nekatera pogosto predpisana psihotropna zdravila (benzodiazepini, triciklični antidepresivi in antiholinergiki) lahko že v terapevtskih odmerkih povzročijo preproste ali zapletene vidne halucinacije.

Nepsihotropna zdravila, povezana z vidnimi halucinacijami, so digoksin, sildenafil, glukokortikoidi, amantadin, cimetidin in ranitidin. Toksični in terapevtski odmerki digoksina in sildenafila lahko povzročijo kromatopsijo – razbarvanje predmetov ali predmete z obarvanim odtenkom:

- digoksin – zelen ali rumen odtenek,
- sildenafil – moder odtenek.

Digoksin je bolj pogosto povezan z drugimi vrstami neoblikovanih halucinacij, ki so označene kot fosfeni in jih bolniki pogosto opisujejo kot snežne pike [4].

Halucinogeni učinki, ki jih povzročata digoksin in sildenafil, so verjetno posledica toksičnih učinkov na celice mrežnice.

DELIRIJ

Halucinacije, povezane z encefalitisom (virusi in paraneoplastični sindromi) in drugimi vzroki delirija, so običajno zapletene in bolnik zanje nima uvida. Z delirijem se pogosteje pojavijo pri:

- prizadetosti senčničnega režnja in limbičnih struktur,
- uporabi psihoaktivnih zdravil,
- dolgotrajnem bolnišničnem zdravljenju na intenzivnem oddelku.

Pri vsakem bolniku z delirijem in vidnimi halucinacijami moramo pomisliti na delirium tremens zaradi odtegnitve alkohola. Njegovi pojavnost in smrtnost sta namreč brez ustreznega zdravljenja visoki.

NARKOLEPSIJA

Hipnagogne in hipnapompne vidne halucinacije, povezane z narkolepsijo, so zapletene, žive in zelo realne. Nekaterim bolnikom zaradi pomanjkanja uvida, ki je posledica realnosti halucinacij, zmotno postavijo diagnozo psihoza. Na narkolepsijo kažejo prekomerna dnevna zaspanost, paralize v spanju in kaptleksije.

PSIHIATRIČNE BOLEZNI

Vidne halucinacije, povezane s psihiatričnimi boleznimi, so običajno oblikovane in zapletene. Vsebina halucinacij za bolnika ni vedno moteča, lahko je nevtralna ali celo prijetna. Prisotnost ali odsotnost uvida ne more potrditi ali izključiti psihiatrične bolezni, saj nekateri bolniki ohranijo uvid kljub znatnim psihiatričnim motnjam.

Moteno delovanje osrednjega živčevja zaradi drugih razlogov (vaskularni, infekcijski, ekspanzivne spremembe itd.) lahko ob drugih simptomih povzroči tudi vidne halucinacije.

SINDROM CHARLESA BONNETA

Leta 1760 je švicarski naravoslovec in filozof Charles Bonnet pri svojem kognitivno ohranjenem dedku s slepoto zaradi sive mrežnice opisal zapletene vidne halucinacije. Od tedaj klinično sliko vidnih halucinacij ob izgubi vidne

ostrine ali izpadu vidnega polja iz katerega koli vzroka imenujemo tudi sindrom Charlesa Bonneta (SCB). Tovrstne halucinacije imenujemo tudi dezinhibitorne halucinacije, ker naj bi nastale zaradi dezinhibicije vidne skorje ob slabovidnosti. SCB se lahko začasno pojavi tudi pri zdravih ljudeh, če jim za dlje zavežemo oči. Halucinacije ob SCB:

- se lahko pojavijo občasno ali so stalne;
- so lahko oblikovane ali neoblikovane;
- so malo verjetne ob izgubi vida na enem očesu;
- skoraj vedno spremlja uvid v njihov neresnični izvor.

Verjetnost razvoja SCB je večja pri:

- višji starosti;
- izgubi vidne ostrine < 20/50;
- kognitivnih motnjah.

Ko so bolniki pomirjeni, se v večini raje ne zdravijo z zdravili, ker vsebina halucinacij običajno ni moteča.

ZAKLJUČEK

Vidne iluzije in halucinacije imajo lahko številne, zelo raznolike vzroke. Natančna anamneza s pozornostjo na opisanih podrobnostih je lahko v veliko pomoč pri prepoznavanju in zdravljenju bolnikov s tovrstnimi simptomi.

LITERATURA

1. Pelak VS, Liu GT (2004) *Visual Hallucinations. Current treatment options in neurology*;6:75–83.
2. Panayiotopoulos CP (1999) *Elementary visual hallucinations, blindness, and headache in idiopathic occipital epilepsy: differentiation from migraine. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*;66:536–540.
3. Teunisse RJ, Cruysberg JR, Hoefnagels WH, van 't Hof MA, Verbeek AL, Zitman FG (1998) *Risk indicators for the Charles Bonnet syndrome. The Journal of nervous and mental disease*;186:190–192.
4. Oishi A, Miyamoto K, Kashii S, Yoshimura N (2006) *Photopsia as a manifestation of digitalis toxicity. Canadian journal of ophthalmology. Journal canadien d'ophtalmologie*;41:603–604.

POGLED IZ BOLNIKOVEGA ZORNEGA KOTA

Mihela Gorše, Marko Mikulin

Društvo bolnikov z redkimi boleznimi na genetski osnovi Svetloba

Čeprav smo bolniki z genetskimi boleznimi oči maloštevilna skupina bolnikov, smo se v zadnjih letih vendarle uspeli povezati in ustanoviti svoje društvo.

Društvo Svetloba je prvo društvo bolnikov z očesnimi boleznimi v Sloveniji. Na pobudo prof. dr. Marka Hawline smo ga ustanovili januarja 2020 na ustanovnem sestanku na Očesni kliniki in ga uradno registrirali 5. marca 2020. Največ članov društva ima genetske bolezni mrežnice, nekaj pa bolezni vidnega živca, zlasti LHON. Te povezuje in obvešča Marko Mikulin.

Osnovni namen društva je medsebojno povezovanje bolnikov in komunikacija s stroko ter ustreznimi uradi. Nudimo si pomoč, si izmenjujemo izkušnje, delimo pomembne informacije in si predvsem stojimo ob stani. Redno organiziramo tudi druženja v sproščenem okolju, ki jih vselej nadgradimo s kulturnimi vsebinami.

Člani društva so nadvse zanimivi. Nadarjeni in srčni ljudje, ki v tekmovalnem vizualnem svetu s svojim delom dokazujejo, da kljub svoji »prikrajšanosti« lahko dosega izjemne cilje. So ljudje, ki so bolezen sprejeli, se z njo pobotali in s tem sprostil vso svojo ustvarjalno energijo. Pri tako zahtevnem hendikepu, kot sta slepota ali slabovidnost, je meja, ko zdrsneš v vlogo žrtve in življenjsko energijo usmeriš v samodestruktivnost, izjemno tanka. Zato je eno najpomembnejših vodil društva, da se trudimo za pozitivno ozračje, da opazimo in pohvalimo dosežke naših članov ter da uspehe in ustvarjalnost članov predstavimo tudi javnosti.

Še eno vodilo negujemo v društvu. Bližino človeka, ki nas resnično razume. Ki razume tudi naše najgloblje strahove, s katerimi se ob izgubi vida ali počasnem, a nepovratnem pešanju vida neizogibno soočamo. Bližina in zaupanje sta izjemno dragocena.

Nenadomestljiva nadgradnja osnovnega namena je sodelovanje z vrhunskimi slovenskimi oftalmologi, prof. Markom Hawlino, doc. dr. Martino Jarc-Vidmar, doc. dr. Ano Fakin, doc. dr. Natašo Vidović Valentinčič in dr. Jano Sajovic. Za nas so pripravili zanimiva, poljudna predavanja o najpogostejših boleznih, ki nas v društvu združujejo, in nas poučili o učinkih vitamina A na mrežnico.

Ob pomoči doc. dr. Nataše Vidović Valentinčič in celotne ekipe strokovnjakinj smo članom predstavili delovanje Nacionalnega centra celovite rehabilitacije slepih in slabovidnih (NC CRSSS), ki deluje na Očesni kliniki v Ljubljani. Tudi oftalmologi nas nenehno in pravočasno seznanjajo z dogajanjem na »očesnem področju«, predvsem z novimi metodami in tehnikami zdravljenja. Vsak mesec smo s sodelovanjem prof. dr. Hawline in doc. dr. Jarc-Vidmar in doc. dr. Manco Tekavčič Pompe pripravljali videosrečanja, na katerih se lahko člani z njimi neposredno pogovorijo o težavah, s katerimi se srečujejo.

Začetek delovanja društva je sovpadel z razglasitvijo epidemije. Tako smo delovanje v celoti usmerili na digitalne platforme. Uporabljamo spletno stran in Facebook. Spletna stran je naša osebna izkaznica in je prilagojena tako, da so vsebine dostopne tudi slabovidnim. Želimo si, da bodo v prihodnjem letu vsebine dostopne tudi za slepim. Člani društva smo organizirani tudi v Google skupini, ki nam omogoča, da preprosto in hitro komuniciramo. Samo ta skupina je zaprtega tipa, medtem ko so preostale vsebine na voljo vsem zainteresiranim.

V društvu smo prepričani, da se človek z boleznijo lažje in hitreje sooči, če jo pozna. Nič manj pomembno pa ni seznanjanje družinskih članov in širše javnosti.

Na spletni strani in Facebooku so zato na voljo življenjske zgodbe članic in članov društva, ki jih je bolezen že večkrat spravila na kolena, a vedno znova zberejo moč in ne dovolijo, da se njihova kakovost življenja bistveno poslabša. Omeniti moramo tudi prav poseben uspeh – ob izjemni podpori RSK za oftalmologijo je 29. 10. 2021 stopil v veljavo posodobljen pravilnik s spiskom telesnih okvar, ustrezno dopolnilo k spremembi ZPIZ-2, ki s 7. 8. 2021 znova uveljavlja pravico do invalidnine na podlagi telesne okvare. Pri tem sta odločilno sodelovala prof. dr. Marko Hawlina in naša članica Darja Capuder Vrečar, ki sta imela v oktobru 2021 tudi predavanji na simpoziju za izvedence ZPIZ. Profesor je podrobneje opredelil vrste distrofij mrežnice ter pomen ocene vidnega polja in stanja. Pričakujemo, da bodo postopki na komisijah zdaj potekali vsaj malo manj stresno. Pomembna novost pravilnika je tudi lestvica invalidnosti pri gluhoslepoti, ki linearno upošteva izgubo vida in sluha po Fowlerju.

Z vso strastjo in s podporo RSK z oftalmologijo in strokovnjakov se hkrati borimo, da nam v okviru novega zakona o dolgotrajni oskrbi ne odvzamejo dodatka za pomoč in postrežbo (DPP), čeprav je zavarovalna pravica, ki izhaja iz

naših vplačanih prispevkov. Skrbi nas, da DPP ne postane zgolj socialni transfer, saj bi bila njegova usoda tako odvisna od številnih dejavnikov.

Leto zaključujemo s projektom »tipna voščilnica«, ki jo bomo ponosno predstavili v začetku decembra. Najverjetneje bo to prva tovrstna voščilnica s QR-kodo, na kateri bo dostop do koncerta in do razmišljanj naših članov na temo svetloba.

Smo mlado društvo in z optimizmom zremo v nove projekte.
Podarimo si bližino.

LITERATURA

Spletna stran Društva Svetloba: <https://drustvosvetloba.si/>.

Facebook stran Društva Svetloba: <https://www.facebook.com/drustvosvetloba/>.

OBRAVNAVA BOLNIKA S SUMOM NA DEDNO DISTROFIJO MREŽNICE

Ana Fakin

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

V prispevku podajamo pregled različnih skupin dednih bolezni mrežnice, njihovih vzročnih genotipov in načinov dedovanja. Najpomembnejše skupine dednih bolezni mrežnice so različne oblike pigmentne retinopatije, distrofije makule ter distrofije čepnic in paličnic. Predstavljamo postopek diagnosticiranja in spremljanja bolnikov. Pomembni preiskavi za opredelitev strukturne prizadetosti mrežnice sta avtofluorescenca očesnega ozadja (AF) in optična koherentna tomografija (OCT), za oceno funkcionalne prizadetosti pa elektroretinografija (ERG). V zaključnem delu predstavljamo organizacije bolnikov in zdravnikov, ki se ukvarjajo s tem področjem.

Ključne besede: distrofija mrežnice, dedna bolezen mrežnice, pigmentna retinopatija, distrofija makule, distrofija čepnic, avtofluorescenca, optična koherentna tomografija.

UVOD

Mrežnica je prozorno tkivo, ki obdaja notranjost očesa, in je odgovorna za zaznavanje vidnih signalov. Podpira jo mrežnični pigmentni epitel (*angl.* retinal pigment epithelium, RPE). Fotoreceptorji so celice v mrežnici, kjer se vidni signal pretvori v električni potencial, in so najpogosteje prizadete celice pri dednih boleznih mrežnice. Poznavanje anatomskih značilnosti mrežnice je pomembno za razumevanje klinične slike posameznih dednih bolezni. Poznamo dve glavni vrsti fotoreceptorjev – paličnice in čepnice. Paličnice so pomembne za nočni vid, čepnice pa za dnevni vid, vključno z zaznavanjem različnih barv [1]. Razporeditev fotoreceptorjev in njihova oblika v različnih

delih mrežnice nista enotni. V rumeni pegi (makuli) se nahajajo pretežno čepnice, ki so majhne in na gosto posejane. V periferni mrežnici se nahajajo predvsem paličnice, med katerimi so posejane tudi redke, velike čepnice, ki so potrebne za periferni dnevni vid [2–4]. Čepnice ne morejo preživeti brez okoliških paličnic, zato pri dednih boleznih paličnic vedno pride do sekundarne degeneracije čepnic in izolirana distrofija paličnic sploh ne obstaja [5].

RAZDELITEV DEDNIH BOLEZNI MREŽNICE

Dedne bolezni mrežnice lahko razdelimo glede na različna merila. Anatomsko so lahko omejene na makulo ali vključujejo tudi periferno mrežnico. Primarno lahko prizadenejo čepnice, paličnice ali obe vrsti fotoreceptorjev, v nekaterih primerih tudi RPE. Glede na potek so lahko stacionarne ali napredujoče (tj. distrofije). Glede na začetek pojava simptomov gre lahko npr. za bolezni z zelo zgodnjim začetkom (do 5. leta starosti), klasične bolezni (s pričetkom med 10. in 20. letom) ali bolezni s poznim začetkom (po 40. letu). Lahko so omejene le na mrežnico, lahko pa vključujejo tudi druge organske sisteme (tj. sindromske bolezni). Najpogostejša sindromska bolezen, ki vključuje distrofijo mrežnice, je Usherjev sindrom, za katerega sta značilni pigmentna retinopatija in prizadetost sluha, v nekaterih primerih tudi ravnotežja [6,7]. V Tabeli 1 predstavljamo najpomembnejše skupine napredujočih in stacionarnih dednih bolezni mrežnice.

Tabela 1: Pomembnejše skupine dednih bolezní mrežnice.

NAPREDUJOČE DEDNE BOLEZNI MREŽNICE (DISTROFIJE MREŽNICE)
• distrofije makule
o Stargardtova distrofija ali ABCA4 retinopatija (STGD)
o Bestova viteliformna makularna distrofija (BVMD)
o vzorčasta distrofija (<i>angl.</i> pattern dystrophy, PD)
• distrofije, ki vključujejo celotno mrežnico
o distrofija čepnic (<i>angl.</i> cone dystrophy, COD)
o distrofija čepnic in paličnic (<i>angl.</i> cone-rod dystrophy, CRD)
o distrofija paličnic in čepnic ali pigmentna retinopatija (<i>angl.</i> retinitis pigmentosa, RP)
o sindrom povečane aktivnosti S-čepnic (<i>angl.</i> enhanced S-cone syndrome, ESCS)
o Leberjeva kongenitalna amavroza (LCA)
o eksudativna vitreoretinopatija (EVR)
o X-vezana retinoshiza (XLR5)
STACIONARNE DEDNE BOLEZNI MREŽNICE
• kongenitalna stacionarna nočna slepota (<i>angl.</i> congenital stationary night blindness, CSNB)
• akromatopsija

Dedne bolezni mrežnice so povezane s patogenimi različicami v 200 različnih genih [8]. Pri tem gre za precejšnje prekrivanje med genotipom in fenotipom, saj lahko enako bolezen povzroča več različnih genov ali pa en sam gen povzroča več različnih fenotipov [8–10]. Več kot tretjina genov, ki so povezani s pigmentno retinopatijo, je na primer povezanih tudi z drugimi boleznimi, vključno z distrofijami čepnic in paličnic (*angl.* cone-rod dystrophy), ki imajo povsem drugačno klinično sliko [9]. Postavitev končne diagnoze običajno zahteva kombinacijo kliničnih in genetskih preiskav [10].

NAČINI DEDOVANJA

Dedne bolezni mrežnice se dedujejo na različne načine [8]. Poznavanje pravil različnih vzorcev dedovanja je pomembno predvsem pri obravnavi bolnikov. Na podlagi družinskega drevesa lahko sklepamo o morebitnem vzročnem genu pa tudi bolnike pogosto zanima tveganje prenosa bolezni na potomce.

V Tabeli 2 prikazujemo primere različnih načinov dedovanja najpogostejših genov, povezanih z dednimi boleznimi mrežnice.

Pri dominantnem dedovanju je navadno več prizadetih družinskih članov v več generacijah. Pri vsakem otroku prizadete osebe obstaja 50-odstotno tveganje bolezni. Gena, ki se dedujeta dominantno, sta na primer gen *RHO* in gen *PRPH2*.

Pri avtosomno recesivnem dedovanju so starši navadno zdravi prenašalci patogene različice v istem genu. Pri vsakem potomcu obstaja 25-odstotno tveganje bolezni. Pri vnukih oziroma otrocih prizadetih otrok je tveganje < 1 %. Gena, ki se dedujeta avtosomno recesivno, sta na primer gen *USH2A* in gen *ABCA4*.

X-vezano dedovanje je bolj kompleksno. Čeprav X-vezane bolezni navadno prizadenejo le moške, ženske pa so zdrave prenašalke, so včasih lahko prizadete tudi ženske, in sicer zaradi naključne inaktivacije zdravega X-kromosoma. Včasih X-vezani vzorec dedovanja težko razlikujemo od dominantnega, zlasti pri bolnikih z majhnimi družinskimi drevesi. V teh primerih si pomagamo tako, da opazujemo, ali obstajajo znaki prenosa z moškega na moškega, kar pri X-vezanih boleznih ni mogoče. Gena, ki se dedujeta X-vezano, sta na primer gen *RPGR* in gen *RS1*.

Mitohondrijsko dedovanje je redko, a tudi možno. V tem primeru prizadeta mama prenese bolezen na vse potomce, prizadete hčere pa naprej na vse svoje otroke. Moški bolezni ne prenašajo naprej. Gen, ki se deduje po mitohondrijskem vzorcu, je na primer gen *MT-TL1* [8].

Nekateri geni se lahko dedujejo na različne načine in povzročajo različne klinične slike. Primer je gen *BEST1*, ki lahko povzroča bodisi dominantno Bestovo viteliformno makularno distrofijo (BVMD) ali avtosomno recesivno bestrofinopatijo (ARB) [11].

Tabela 2: Načini dedovanja pogostih genov, povezanih z dednimi boleznimi mrežnice.

NAČIN DEDOVANJA	PRIMER GENA	KLINIČNA SLIKA
dominantno	<i>RHO</i>	RP, CSNB
	<i>PRPH2</i>	RP, PD, COD
	<i>BEST1</i>	BVMD
recesivno	<i>USH2A</i>	RP, USH
	<i>ABCA4</i>	STGD
	<i>BEST1</i>	ARB
X-vezano	<i>RPGR</i>	RP, COD
	<i>RS1</i>	XLRS
mitohondrijsko	<i>MT-TL1</i>	MIDD

Legenda: *RP – pigmentna retinopatija; CSNB – kongenitalna stacionarna nočna slepota (angl. congenital stationary night blindness); PD – vzorčasta distrofija (angl. pattern dystrophy); COD – distrofija čepnic (angl. cone dystrophy); BVMD – Bestova vitelijiformna makularna distrofija; USH – Usherjev sindrom; STGD – Stargardtova bolezen; ARB – avtosomno recesivna bestrofinopatija; XLRS – X-vezana retinoshiza; MIDD – maternalno podedovana sladkorna bolezen in prizadetost sluha (angl. maternally inherited diabetes and deafness).*

POSTOPEK OBRAVNAVE BOLNIKA S SUMOM NA DEDNO BOLEZEN MREŽNICE

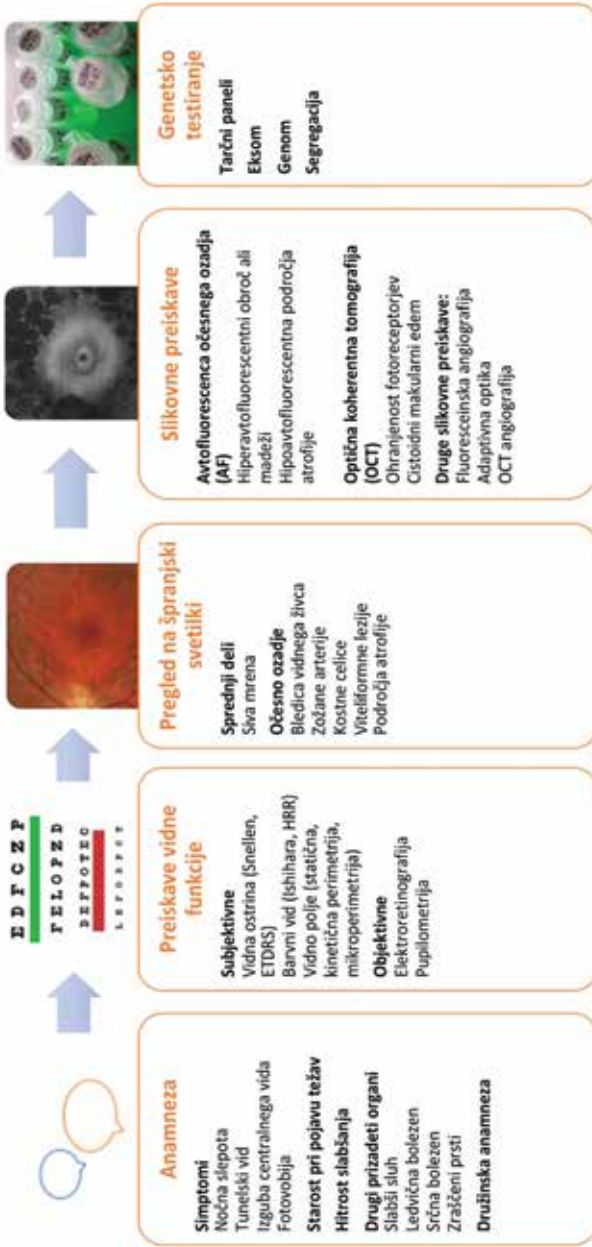
Z bolniki, ki imajo pigmentno retinopatijo, se poglobljeno ukvarjamo v Ambulanti za nevrooftalmologijo in distrofije mrežnice na Očesni kliniki v Ljubljani, kamor so lahko napoteni z napotnico VZS 2690P. Na Sliki 1 prikazujemo postopek obravnave bolnika s sumom na dedno bolezen mrežnice.

Anamneza

Vsakega bolnika najprej povprašamo o naravi simptomov, starosti ob njihovem pojavu in hitrosti slabšanja. Vedno moramo povprašati o morebitni prizadetosti drugih organov (sluh, ravnotežje, okvara ledvic, srčna bolezen, zraščeni prsti) in o morebitni prizadetosti drugih družinskih članov.

Ocena prizadetosti vidne funkcije

Sledi testiranje vidne funkcije. Vidno ostrino najpogosteje določimo z uporabo Snellenovih tabel, pri vidni ostrini, slabši od 0,05, pa uporabljamo tudi



Slika 1: Postopek obravnave bolnika s sumom na dedno bolezen mrežnice.

metodo po ETDRS (*angl.* Early Treatment Diabetic Retinopathy Study). Pri večini bolnikov opravimo tudi testiranje barvnega vida s tablicami Ishihara in preiskavo vidnega polja s perimetrijo. Statična perimetrija (npr. Octopus G2 top) lahko pokaže tako centralne izpade kot periferne izpade znotraj 60 stopinj vidnega polja. Pri bolnikih s pigmentno retinopatijo najpogosteje uporabljamo tudi kinetično perimetrijo (npr. Campus Goldmann), s katero lahko natančno določimo premer ostanka vidnega polja, ki je pomemben za kategorizacijo slepote in slabovidnosti. Obstajajo tudi objektivni testi vidne funkcije, kot sta elektroretinografija (ERG) in pupilometrija. ERG je relativno zahtevna in dolgotrajna preiskava. Navadno jo opravimo ob ločenem obisku in nam poda pomembne informacije o tipu mrežnične disfunkcije. Razlikuje med izolirano prizadetostjo makule in boleznimi, ki prizadenejo celotno mrežnico, ter določimo relativno prizadetost sistema paličnic in čepnic [12]. S pupilometrijo izmerimo odzivanje zenice na različne jakosti svetlobe. Rutinsko je ne uporabljamo, v poštev pa pride za objektiviziranje stanja pri kliničnih raziskavah, če so odzivi mrežnice prenizki, da bi jih lahko merili z ERG [13].

Ocena strukturne prizadetosti

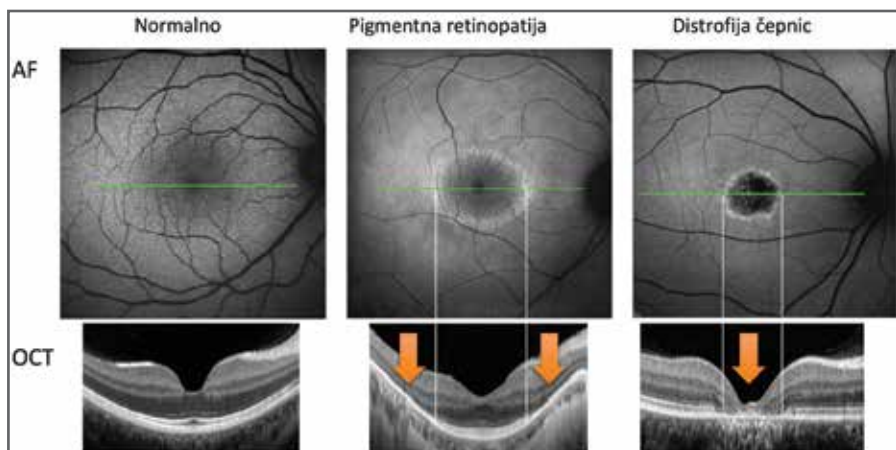
Sledi pregled s špransko svetilko. S pregledom sprednjih delov lahko odkrijemo morebitno sivo mreno, ki se pri bolnikih s pigmentno retinopatijo pogosto pojavi hitreje, in jo lahko odpravimo z operacijo. Pregled očesnega ozadja lahko razkrije spremembe na mrežnici, kot so pigmentacije v obliki kostnih celic, rumenkasti depoziti in področja horioretinalne atrofije.

Slikanje mrežnice z avtofluorescenco in optično koherentno tomografijo

Avtofluorescenca očesnega ozadja (*angl.* autofluorescence, AF) in optična koherentna tomografija (*angl.* optical coherence tomography, OCT) sta hitri in neinvazivni slikovni preiskavi, ki podata natančne informacije o strukturi prizadetosti mrežnice, predvsem v področju makule [14]. Uporabljamo ju tako za postavitev diagnoze kot tudi za spremljanje poteka bolezni.

Z AF lahko pri distrofijah mrežnice vidimo različne vzorce, ki odražajo patološko dogajanje na ravni RPE in fotoreceptorjev. Eden najpogostejših vzorcev abnormne AF je hiperavtofluorescentni obroč, ki pri RP razmejuje zdravo mrežnico od prizadete mrežnice. Tipičen je za pigmentno retinopatijo, a ni patognomoničen, saj ga lahko vidimo tudi pri drugih boleznih, npr. pri distrofiji čepnic [14]. Z OCT skozi predel obroča lahko določimo, ali je priza-

deta mrežnica zunaj obroča (RP) ali znotraj obroča (distrofija čepnic) (Slika 2). Pri bolnikih s pigmentno retinopatijo se lahko obroč s časom zmanjšuje, pri bolnikih z distrofijo čepnic pa se lahko povečuje [15,16]. Drugi vzorci avtofluorescence, ki jih lahko vidimo pri distrofijah, so hiperavtofluorescentni madeži (*angl.* flecks), ki so značilni za vzorčasto distrofijo in Stargardtovo bolezen, in akumulacija hiperavtofluorescentnega materiala v makuli pri Bestovi viteliformni makularni distrofiji [14]. S slikovnimi preiskavami lahko tudi natančno spremljamo potek bolezni (Slika 3). V zadnjem času je možno tudi slikanje celotne mrežnice z ultraširokokotnim sistemom Optos, ki poda pomembne informacije o strukturi periferne mrežnice (Slike 4–6). Pri stacionarnih boleznih, kot sta akromatopsija in prirojena stacionarna nočna slepota, slikovne preiskave navadno ne pokažejo strukturne prizadetosti, zato je pri diagnosticiranju ključna elektrofiziologija, ki razkrije nenormalno delovanje sicer še prisotnih celic.

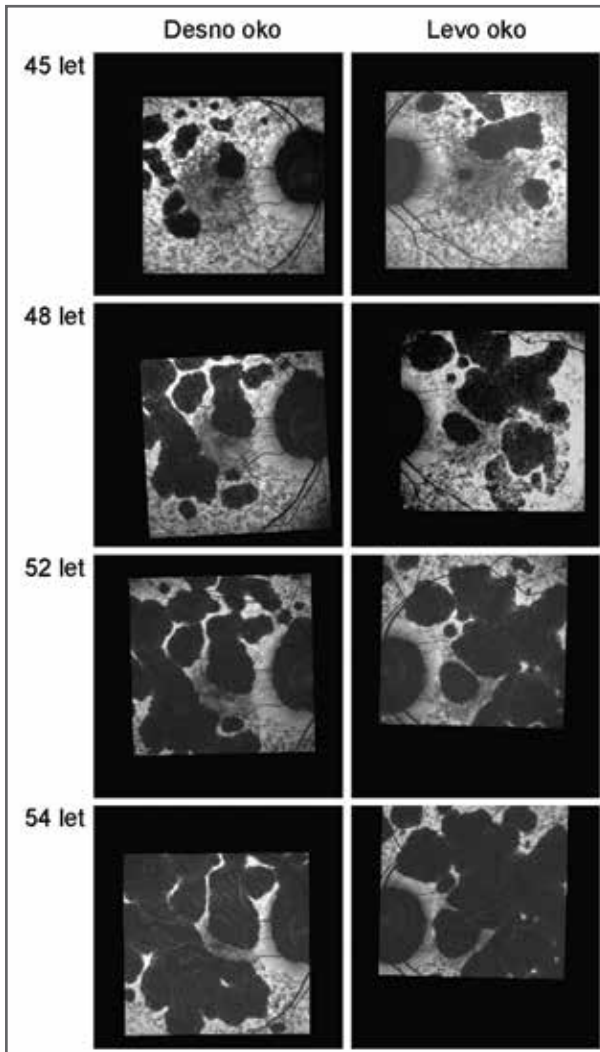


Slika 2: Primeri bolnikov, slikanih z AF in OCT.

V prvem stolpcu sta prikazani AF in OCT pri zdravem preiskovancu, v drugem stolpcu pri bolniku s pigmentno retinopatijo in v tretjem stolpcu pri bolniku z distrofijo čepnic. AF pri obeh bolnikih prikazuje hiperavtofluorescentni obroč v makuli, medtem ko OCT pri bolniku z RP prikazuje prizadetost fotoreceptorjev zunaj hiperavtofluorescentnega obroča, pri bolniku z distrofijo čepnic pa prizadetost fotoreceptorjev znotraj obroča (oranžne puščice).

Zelene črte prikazujejo umeščenost skena OCT glede na očesno ozadje.

Legenda: AF – avtofluorescenca; OCT – optična koherentna tomografija. (Vir: arhiv Očesne klinike Ljubljana.)



Slika 3: Spreminjanje avtofluorescence očesnega ozadja pri bolnici z dominantno distrofijo čepnic in paličnic, povezano s patogeno različico v genu PRPH2: p.V247fs. Oko je označeno na vrhu posameznega stolpca. Starost bolnice je označena na levi strani. Slike so poravnane tako, da je vidni živec vedno na istem mestu. Premik slike zunaj centra nakazuje premik fiksacije (ki je navadno na sredini AF slike). Ko pride v fovei do izgube fotoreceptorjev, se fiksacija premakne zunaj fovee. (Vir: arhiv Očesne klinike Ljubljana.)

Genetsko diagnosticiranje

Na koncu je za potrditev diagnoze navadno potrebno še genetsko testiranje. Ker obstaja veliko prekrivanje med fenotipi in genotipi, bolnikom z genetsko diagnozo lažje svetujemo glede napovedi izida bolezni in tveganja prenosa bolezni na potomce. Genetsko diagnosticiranje je pomembno tudi za morebitno vključevanje bolnikov v klinične raziskave z uporabo tarčnega genskega zdravljenja [10].

ORGANIZACIJE, NAMEJENE BOLNIKOM IN STROKOVNJAKOM

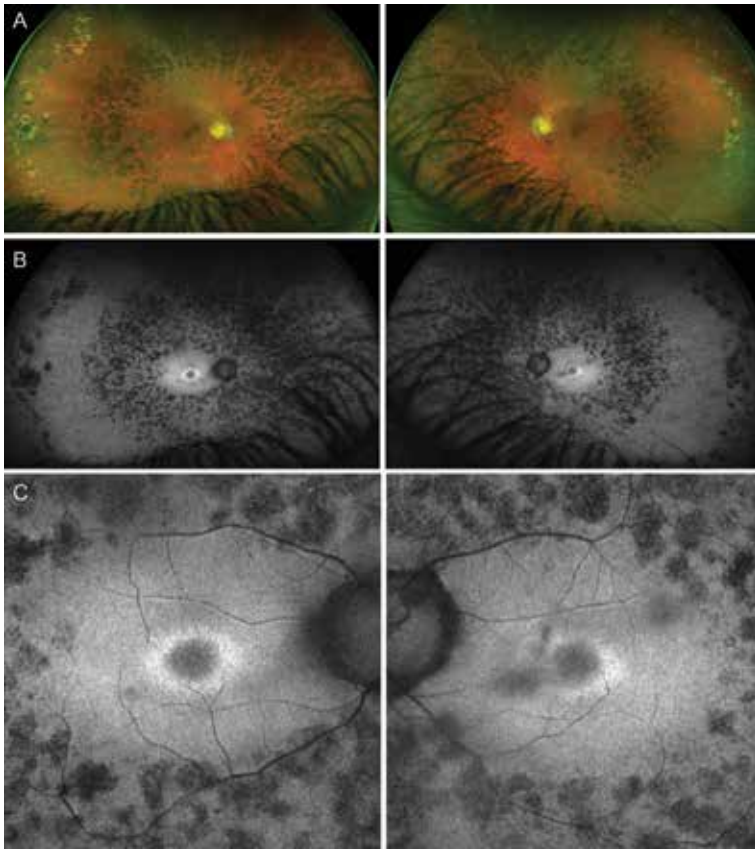
V zadnjih letih ugotavljamo izjemen napredek na področju kliničnega in genetskega diagnosticiranja dednih bolezni mrežnice, razvoj zdravljenja pa sledi nekoliko počasneje. Trenutno je gensko zdravljenje registrirano le za gen *RPE65* [13]. Ker gre večinoma za napredujoče in neozdravljive bolezni, je pomembno, da bolniki poiščejo podporo v organizacijah, namenjenim bolnikom z omenjenimi boleznimi. Obstaja nekaj večjih organizacij, kot sta Orphanet in EURORDIS, ki podajajo tudi informacije o društvih na temo posameznih bolezni. Organizacije bolnikov so navedene tudi na spletni strani Evropske referenčne mreže za redke očesne bolezni (*angl.* European Reference Network dedicated to Rare Eye Diseases, ERN-EYE). Nekatere od teh organizacij (npr. Foundation fighting blindness in Retina International) igrajo pomembno vlogo tudi pri financiranju raziskav na tem področju. Tudi za strokovnjake, ki se ukvarjajo z omenjenimi boleznimi, je pomembno, da se povezujejo in si izmenjujejo informacije. Več organizacij je namenjeno prav temu (npr. EVICR, ERN-EYE in ERDC). Pomembnejše organizacije na področju dednih bolezni mrežnice prikazujemo v Tabeli 3.

Tabela 3: Organizacije bolnikov in centri, ki se ukvarjajo z dednimi boleznimi mrežnice.

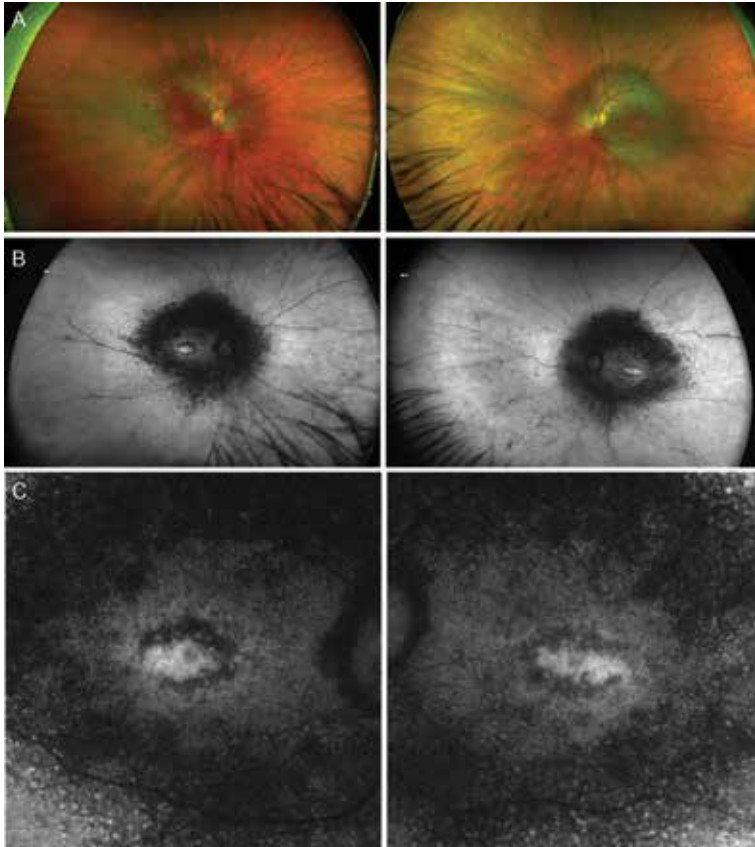
ORGANIZACIJE, NAMENJENE BOLNIKOM	SPLETNA STRAN
Orphanet	Orpha.net
EURORDIS	Eurordis.org
NORD (National Organization for Rare Disorders)	Rarediseases.org
FFB (Foundation Fighting Blindness)	Fightingblindness.org
Retina International	Retina-international.org
ERN-EYE	Ern-eye.eu
Društvo Svetloba	Društvosvetloba.si
Združenje Dlan	Gluhoslepi.si
ORGANIZACIJE, NAMENJENE STROKOVNJAKOM	
EVICR (European Vision Clinical Research)	Evicr.net
ERN-EYE	Ern-Eye.eu
ERDC (European Retinal Disease Consortium)	Erdc.info
Vision Research	Vision-research.eu
ECRIN (European Clinical Research Infrastructure Network)	Ecrin.org
EU-EYE	Eueye.org
European Vision Institute	Europeanvisioninstitute.org

ZAKLJUČEK

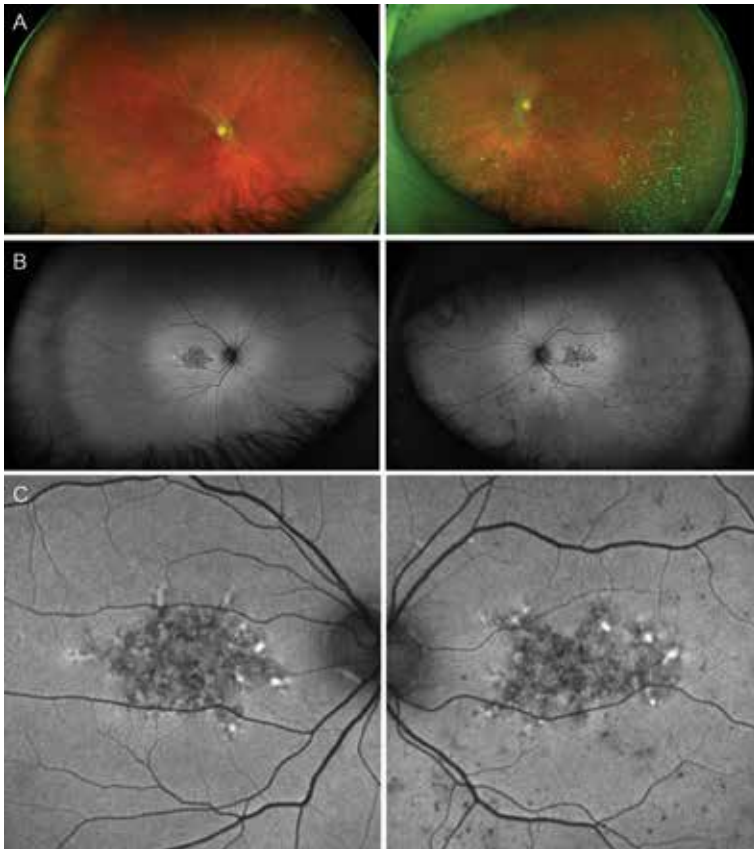
Dedne bolezni mrežnice so raznolike, večinoma napredujoče bolezni, ki jih povzročajo patogene različice v skoraj 200 različnih genih. Postavitev diagnoze zahteva natančen pregled, ki vključuje družinsko anamnezo, oftalmološki pregled ter različne preiskave strukture in funkcije mrežnice. Med najpomembnejšimi preiskavami je slikanje očesnega ozadja z avtofluorescenco in optično koherentno tomografijo. Ker med genetsko okvaro in klinično sliko obstaja precejšnje prekrivanje, je zelo pomembna genetska potrditev bolezni, ki omogoči, da bolnikom svetujemo glede napovedi izida bolezni in tveganja prenosa bolezni na potomce. Združenja, namenjena bolnikom in strokovnjakom, ki se ukvarjajo s tem področjem, nudijo podporo bolnikom in delijo znanje med strokovnjaki, ki jih obravnavajo.



Slika 4: Bolnik s pigmentno retinopatijo, povezano z genom USH2A. A – barvna slika očesnega ozadja; B – avtofluorescenca očesnega ozadja. Kostne celice so prisotne v srednji periferiji, na mestih največje atrofije RPE; C – povečan predel makule, ki predstavlja predel, ki je standardno slikan s 30-stopinjsko lečo. Desno oko je prikazano v levem stolpcu in levo oko v desnem stolpcu.



Slika 5: Bolnik z distrofijo mrežnice, povezano s homozigotno različico v genu NR2E3. A – barvna slika očesnega ozadja; B – avtofluorescenca očesnega ozadja. Ultraširokokotna kamera prikaže še relativno dobro ohranjeno periferno mrežnico; C – povečan predel makule, ki predstavlja predel, ki je standardno slikan s 30-stopinjsko lečo. Desno oko je prikazano v levem stolpcu in levo oko v desnem stolpcu.



Slika 6: Bolnik z distrofijo makule. A – barvna slika očesnega ozadja; B – avtofluorescenca očesnega ozadja. Ultraširokokotna kamera prikaže dobro ohranjeno periferno mrežnico; C – povečan predel makule, ki predstavlja predel, ki je standardno slikan s 30-stopinjsko lečo. Desno oko je prikazano v levem stolpcu in levo oko v desnem stolpcu.

LITERATURA

1. Nguyen, N., B. Patel, and P. Tadi, *Anatomy, Head and Neck, Eye Retina*, in StatPearls. 2021.
2. Curcio, C.A. and K.R. Sloan, *Packing geometry of human cone photoreceptors: variation with eccentricity and evidence for local anisotropy*. *Vis Neurosci*, 1992. 9(2): p. 169–80.
3. Curcio, C.A., et al., *Human photoreceptor topography*. *J Comp Neurol*, 1990. 292(4): p. 497–523.
4. Österberg, G., *Topography of the layer of rods and cones in the human retina*. *Acta Ophthalmol*, 1935. 13(6): p.1–102.
5. Krol, J. and B. Roska, *Rods Feed Cones to Keep them Alive*. *Cell*, 2015. 161(4): p. 706–8.
6. Georgiou, M., K. Fujinami, and M. Michaelides, *Inherited retinal diseases: Therapeutics, clinical trials and end points-A review*. *Clin Exp Ophthalmol*, 2021. 49(3): p. 270–288.
7. Chawla, H. and V. Vohla, *Retinal Dystrophies*. in StatPearls. 2021.
8. Cremers, F.P.M., et al., *Special Issue Introduction: Inherited Retinal Disease: Novel Candidate Genes, Genotype-Phenotype Correlations, and Inheritance Models*. *Genes (Basel)*, 2018. 9(4).
9. Verbakel, S.K., et al., *Non-syndromic retinitis pigmentosa*. *Prog Retin Eye Res*, 2018. 66: p. 157–186.
10. Black, G.C., et al., *The need for widely available genomic testing in rare eye diseases: an ERN-EYE position statement*. *Orphanet J Rare Dis*, 2021. 16(1): p. 142.
11. Nowomiejska, K., et al., *Disease expression caused by different variants in the BEST1 gene: genotype and phenotype findings in bestrophinopathies*. *Acta Ophthalmol*, 2021.
12. Šuštar, M., M. Hawlina, and J. Breclj, *Clinical electrophysiological testing of the visual system*. *ZdravVestn*, 2020. 89(7-8): p. 378–97.
13. Jacobson, S.G., et al., *Gene therapy for leber congenital amaurosis caused by RPE65 mutations: safety and efficacy in 15 children and adults followed up to 3 years*. *Arch Ophthalmol*, 2012. 130(1): p. 9–24.
14. Georgiou, M., K. Fujinami, and M. Michaelides, *Retinal imaging in inherited retinal diseases*. *Ann Eye Sci*, 2020. 5.
15. Fakin, A., et al., *Fundus autofluorescence and optical coherence tomography in relation to visual function in Usher syndrome type 1 and 2*. *Vision Res*, 2012. 75: p. 60–70.
16. Hadalin, V., et al., *Cone Dystrophy Associated with a Novel Variant in the Terminal Codon of the*. *Genes (Basel)*, 2021. 12(4).

MAKULARNE DISTROFIJE

Martina Jarc - Vidmar

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Makularne distrofije so prirojene dedne bolezni mrežnice, pri katerih pride do postopnega slabšanja centralnega vida zaradi napredujoče okvare fotoreceptorjev v rumeni pegi (makuli). Najpogostejše makularne distrofije so Stargardtova distrofija, Bestova viteliformna distrofija, X-vezana retinoshiza, vzorčaste distrofije, Sorsbyjeva distrofija, avtosomno dominantne družice in distrofija čepnic. Pri začetnih oblikah nekaterih distrofij je lahko očesno ozadje pri otrocih sprva normalno, nekatere distrofije pa se pojavijo kasneje v življenju. Pri diagnosticiranju uporabljamo funkcionalne teste za subjektivno oceno vidne funkcije, morfološke teste, ki nam pokažejo strukturne spremembe v mrežnici, in elektrofiziološke preiskave, s katerimi objektivno vrednotimo delovanje določenih struktur v mrežnici. Bolnike napotimo na genetske preiskave, družinam pa nudimo tudi genetsko svetovanje. Za bolezni zaenkrat nimamo specifičnega zdravljenja, obetavne pa so novosti s področja genetskega zdravljenja. Pri nekaterih makularnih distrofijah lahko pride do nenadnega dodatnega poslabšanja vida in zvijugane slike zaradi vraščanja novih žil v mrežnico. V tem primeru moramo opraviti preiskavo s kontrastom – fluoresceinsko angiografijo. Za zdravljenje imamo na voljo biološka zdravila z zaviralci ravnega dejavnika (anti-VEGF), ki ga bolniki prejema v oko v obliki mesečnih injekcij. Večinoma zadošča že nekaj mesečnih vbrizganj zdravila. Pri vseh bolnikih moramo poskrbeti za natančno refrakcijo, predpis očal in rehabilitacijo v ambulantni za slabovidne ter upoštevati stanje slabšega vida pri šolanju oz delu.

Ključne besede: makularne distrofije, Stargardtova distrofija, Bestova viteliformna distrofija, X-vezana juvenilna retinoshiza, vzorčaste distrofije, Sorsbyjeva distrofija, avtosomno dominantne družice, distrofija čepnic.

UVOD

Dedne makularne distofije so heterogena skupina bolezni, za katere je značilna obojestranska simetrična izguba centralne vidne ostrine. Imajo različen klinični potek, zato jih včasih težko prepoznamo. Na makularne in mrežnične distrofije moramo pomisliti pri otrocih in odraslih z obojestransko slabo vidno ostrino, ki se kljub optimalni optični korekciji z očali ne popravi. V začetnih stadijih nekaterih distrofij (predvsem Stargardtove distrofije) je lahko očesno ozadje sprva normalno. Ob sumu na makularne distrofije vedno opravimo naslednje preiskave: 1) funkcionalne teste za subjektivno oceno vidne funkcije (vidna ostrina, mikroperimetrija, vidno polje, barvni vid), 2) morfološke teste, ki nam pokažejo strukturne spremembe v mrežnici (slikanje očesnega ozadja z avtofluorescenco (*angl.* autofluorescence, AF) (Slika 1), optična koherentna tomografija (*angl.* optical coherence tomography, OCT), izjemoma fluoresceinska angiografija ob sumu na vraščanje novih žil oz. neovaskularizacijo), in 3) elektrofiziološke preiskave, s katerimi objektivno vrednotimo delovanje določenih struktur v mrežnici (multifokalna elektoretinografija, slikovna elektoretinografija (PERG), fotopična in skotopična ERG, vidni evocirani potenciali). Spremembe so večinoma umeščene v centralnem delu mrežnice, a elektrofiziološke, histološke in ostale psihofizične preiskave lahko pokažejo, da gre za generalizirano prizadetost cele mrežnice. Ob sumu na distrofije je zelo pomembna družinska anamneza. Zato vedno povprašamo po ostalih družinskih članih v ožji in širši družini, ki slabo vidijo, smiselno pa je tudi izdelati družinski rodovnik. Bolnike napotimo na genetske preiskave in genetsko svetovanje, ki omogočata natančno diagnosticiranje distrofije. Bolnike z zelo slabo vidno ostrino napotimo v ambulanto za slabovidne na Očesni kliniki v Ljubljani, kjer jim predpišejo ustrezne vidne pripomočke. Slabši vid moramo upoštevati pri otrokovem šolanju, pri odraslem bolniku pa na delovnem mestu. V prispevku opisujemo najpogostejše makularne distrofije, tj. Stargardtovo distrofijo, Bestovo viteliformno distrofijo, X-vezano retinoshizo, vzorčaste distrofije, Sorsbyjevo distrofijo, avtosomno dominantne družine in distrofijo čepnic.

STARGARDOVA DISTROFIJA

Stargardtovo distrofijo so prvič omenili leta 1909 in je najpogostejša dedna makularna distrofija. Pojavi se lahko že v zgodnjem otroštvu, pogosteje v najstniških letih, lahko tudi kasneje. Razširjenost (prevalenca) znaša 1/8.000 oz. 1/10.000 (1,2). Bolniki imajo težave z branjem, slika pa je motna in zabrisana. Za bolezen so značilne obojestranske simetrične atrofične makularne spremembe z okolnimi belkastimi lisami, a je v začetnih stadijih bolezni lahko očesno ozadje pri otrocih povsem normalno (Slika 1).



Slika 1: Napredovanje Stargardtove distrofije. Slika levo: 13-letni bolnik z obojestransko slabo vidno ostrino (DO: 0,3; LO: 0,2) ter zelo diskretnimi spremembami na očesnem ozadju in minimalno spremenjeno sliko avtofluorescence (AF). Slika desno: po sedmih letih vidna obojestranska pigmentna pregrupacija in dodatno poslabšanje vidne ostrine (DO, LO: 0,1) s tipičnimi rumenkastimi lisastimi spremembami na očesnem ozadju in lisastimi hiper-hipo avtofluorescentnimi spremembami na sliki AF. (Vir: Očesna klinika, Ljubljana (7).)

Za bolnike s to avtosomno recesivno obliko dedne makularne distrofije je značilno napredujoče slabšanje centralnega vida. Vzrok bolezni je mutacija na za fotoreceptorje specifičnem ATP-vezanem kasetnem transporter genu (*ABCA4*), ki je umeščen na kromosomu 1 in odgovoren za prenos fotoizomeriziranega all-trans-retinala z zunanjega dela fotoreceptorjev na retinalni pigmentni epitel (*angl.* retinal pigment epithelium, RPE) (2). Sprva so mislili, da je gen *ABCA4* izražen samo v paličnicah, a so kasneje dokazali, da ga najdemo v paličnicah in čepkih ter da je poslabšanje vidne ostrine posledica okvare fovealnih čepkov (3). Mutacija v genu *ABCA4* povzroči nabiranje lipofuscina v RPE, ki mu sledi degeneracija fotoreceptorjev. Mutacije gena *ABCA4* so pri-

sotne tudi v avtosomno recesivnih čepnično-paličnih (*angl.* cone-rod) distrofijah in pri bolnikih s pigmentno retinopatijo (4).

Stargardtova distrofija je klinično zelo heterogena. Sprva lahko z oftalmoskopom vidimo samo zelo subtilne pigmentne spremembe v fovei, vidna ostrina pa je kljub minimalno vidnim spremembam na očesnem ozadju zelo slaba. Spremembe na očesnem ozadju ne odražajo dobro vidne funkcije (5–8). S slikanjem z avtofluorescenco lahko razlikujemo različne oblike Stargardtove distrofije (Slika 2), značilno pa je, da ostaja del mrežnice ob papili vidnega živca neprizadet. Pri preiskavi s kontrastom lahko vidimo značilno temno horoideo.

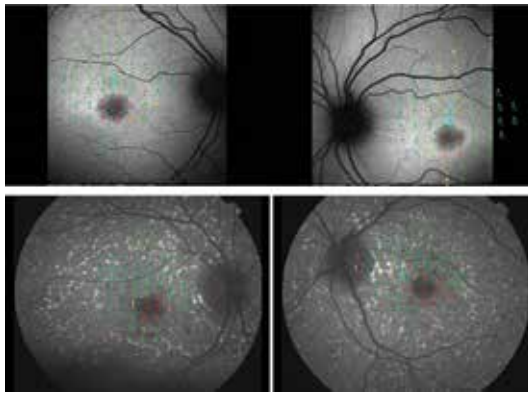


Slika 2: Različni vzorci AF pri slovenskih otrocih s Stargardtovo distrofijo. Slika levo: hiperavtofluorescentni parafovealni obroč. Slika v sredini: lisaste hipo-hiper avtofluorescentne spremembe centralno v makuli. Slika desno: centralna hipoavtofluorescentna področja z okolnimi hiperavtofluorescentnimi lisami. (Vir: Očesna klinika, Ljubljana (7).)

Glede na izvide elektrofizioloških raziskav razlikujemo tri oblike Stargardtove distrofije: 1) okvara makularne funkcije, 2) okvara makule in generalizirana okvara čepnic ter 3) okvara makule in generalizirana okvara čepnic in paličnic (9). Zelo pomembni preiskavi za oceno funkcije makule sta slikovna elektroretinografija (PERG) in multifokalna ERG (mfERG). Izvid mfERG je bil znižan pri vseh naših otrocih s Stargardtovo distrofijo. Za napoved izida bolezni pri bolnikih s Stargardtovo distrofijo sta pomembni tudi fotopična in skotopična ERG, s katerima vrednotimo generalizirano delovanje mrežnice, pri čemer zgodnja prizadetost čepnic in paličnic nakazuje hujšo obliko bolezni.

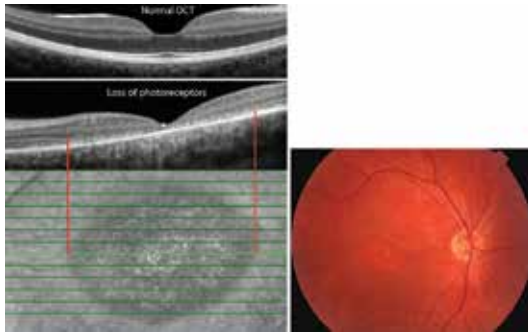
Znano je, da se lahko pri hudi okvari centralnega dela mrežnice razvijejo nova preferenčna retinalna področja, t. i. preferenčni retinalni lokusi (*angl.* preferred retinal locus, PRL), ki so umeščeni ekscentrično glede na makulo in

prevzamejo funkcijo centralnega dela mrežnice. Izsledki mikroperimetrije pri različnih bolnikih z makularno patologijo kažejo, da pri leziji v fovei najprej pride do nestabilne fiksacije in zmanjšanja občutljivosti mrežnice na določen dražljaj, nato pa do razvoja absolutnih skotomov in končno do ekscentrične fiksacije. V prvi prospektivni raziskavi o PRL na vzorcu 25 bolnikov z makularnimi distrofijami, pri katerih je pred kratkim prišlo do poslabšanja vida, so ugotovili, da se nov PRL pri 64 % bolnikov razvije v šestih mesecih. Zanimivo je, da se bolniki niso zavedali, da za gledanje uporabljajo nov PRL (10). Raziskava fiksacije na 40 očeh pri 21 bolnikih s Stargardtovo distrofijo je pokazala centralni skotom z ekscentrično fiksacijo pri 19 očesih, medtem ko je bil PRL večinoma umeščen nad makularno lezijo (11) (Slika 3).



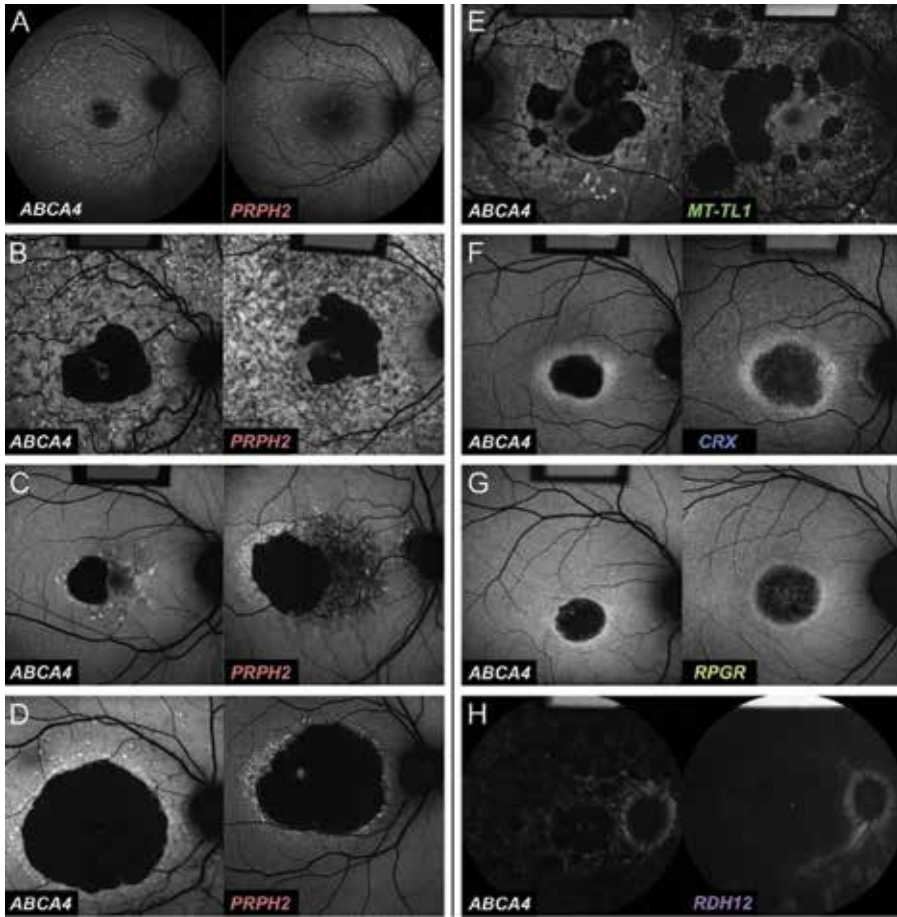
Slika 3: Premik fiksacije na nov preferenčni retinalni lokus (PRL) nad lezijo. Rezultati mikroperimetrije pri dveh bolnikih so dodani na slike ozadja z avtofluorescenco – na temnih hipoavtofluorescentnih območjih centralno v makuli je občutljivost mrežnice nenormalna (rdeča barva), parafoveolarno pa je občutljivost mrežnice normalna (zelene in rumene vrednosti). Modre točke označujejo novo fiksacijsko točko – preferenčni retinalni lokus nad lezijo. (Vir: Očesna klinika, Ljubljana.)

Veliko informacij o strukturi fovee pri Stargardtovi distrofiji lahko pridobimo z optično koherentno tomografijo (*angl.* optical coherence tomography, OCT), ki pokaže propad fotoreceptorskih plasti in stanjšanje mrežnice v fovei (12,13) (Slika 4).



Slika 4: 13-letna deklica s Stargardtovo distrofijo. Na sliki OCT vidimo propad fotoreceptorjev v makuli. (Vir: Očesna klinika, Ljubljana.)

Slike AF niso specifične za posamezne distrofije, saj je vzorec lahko podoben pri različnih distrofijah (14) (Slika 5).



Slika 5: Slike AF niso specifične za posamezno distrofijo in so lahko podobne, čeprav gre za različne makularne distrofije. A–H – levo: bolniki s Stargardtovo distrofijo – mutacija ABCA4; desno: druge distrofije (A–D – vzorčasta distrofija z mutacijo periferin/RDS; E – mitohondrijska MELAS distrofija MT-TL1; F – distrofija čepnic in paličnic CRX; G – X-vezana pigmentna retinopatija RPGR in; H – distrofije čepnic in paličnic z zgodnjim začetkom RDH12. (Povzeto po (14).)

Novosti v genetskem zdravljenju Stargardtove distrofije v predkliničnih modelih na miših kažejo dobre rezultate. V 5–20 % je namreč prišlo do transdukcije gena v fotoreceptorskih celicah in do zmanjšanega kopičenja toksičnih produktov lipofuscinskega pigmenta A2E v celicah RPE. Pomembno je, da se bolniki izogibajo jemanju pripravkov vitamina A in nosijo očala z UV filtri, saj s tem upočasnimo napredovanje bolezni. Več o Stargardtovi distrofiji opisujemo v posebnem poglavju tega zbornika.

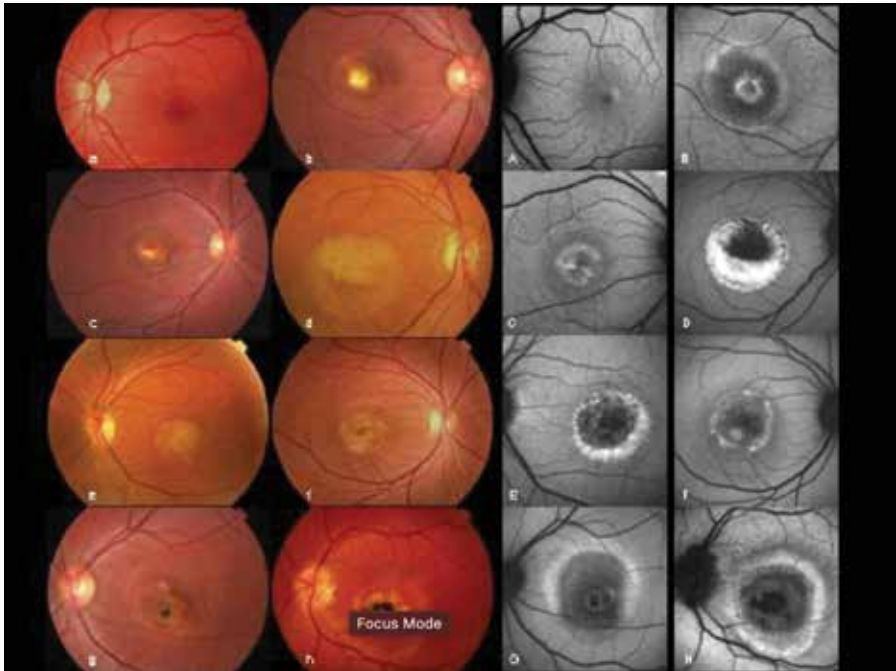
BESTOVA VITELIFORMNA DISTROFIJA

Bestova viteliformna distrofija (BVD) je druga najpogostejša avtosomno dominantno dedna makularna distrofija z variabilnima penetranco in ekspresivnostjo. Povzroča jo mutacija na genu *BEST1* (*VMD2*), ki vsebuje 11 eksonov in je umeščen na kromosomu 11q13 (15). Razlikujemo več različnih bestrofinopatij *BEST1*, kot so klasična Bestova distrofija, Bestova viteliformna distrofija pri odraslih, AD vitreoretinohoroidopatija, avtosomno recesivna bestrofinopatija in RP. Za bolezen je značilno odlaganje lipofuscina podobnega materiala nad retinalnim pigmentnim epitelom (RPE), znotraj RPE in pod RPE. BVD uvrščamo v skupino dednih makularnih distrofij, za katere so značilni tipičen vzorec dedovanja, počasi napredujoča okvara centralne vidne funkcije in obojestranska, pogosto simetrična makulopatija. Je druga najpogostejša makularna distrofija in skupaj s Stargardtovo distrofijo predstavlja 90 % dednih makularnih bolezni (16). Leta 1905 je Best prvi opisal družino z značilnimi ostro omejenimi rumenkastimi spremembami v makuli (17). Po njem so bolezen poimenovali Bestova viteliformna distrofija (BVD).

BVD se praviloma pojavi že pri otrocih, redkeje pri starejših, in prizadene centralni vid, kar je za bolnike zelo moteče. Bolniki z BVD so pogosto daljnovidni. Zaradi konvergentnega škiljenja se lahko pojavi slabovidnost, pogosto pa potrebujejo očala že zgodaj v otroštvu. Opisujejo primere bolnikov z isto mutacijo *VMD2*, a z različnim potekom bolezni v različnih družinah – v prvi družini se je bolezen pojavila že zgodaj v otroštvu (pri 5 letih) in je napredovala relativno počasi, v drugi družini pa se je pri vseh družinskih članih pojavila sorazmerno pozno (pri 45 letih), medtem ko je bila izguba vidne ostrine zelo hitra (18). Za BVD je značilno, da je vidna ostrina kljub vidnim spremembam v makuli na očesnem ozadju lahko presentljivo dobra, a se z napredovanjem bolezni, ki pripelje do atrofičnih sprememb v makuli, pomembno poslabša

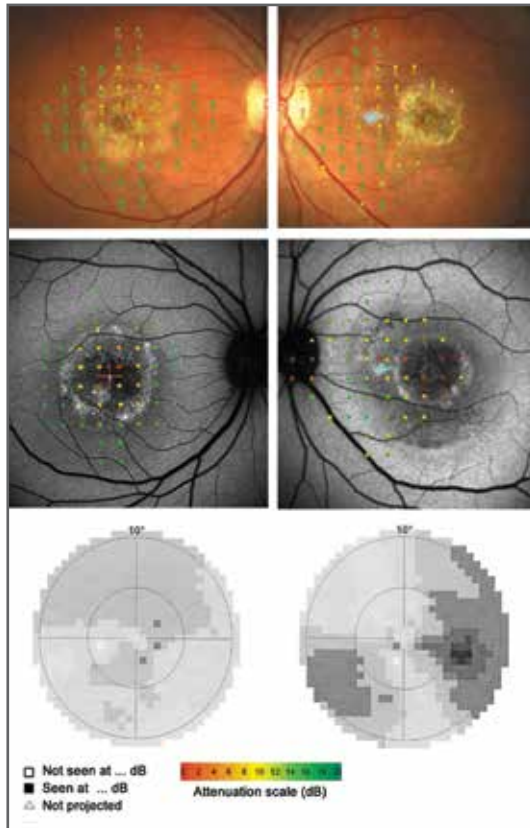
(19). Zmanjšanje vidne ostrine ni nujno simetrično, saj so med levim očesom in desnim očesom ugotavljali statistično značilno razliko v vidni ostrini, ki se v povprečju razlikuje za dve vrstici ali več na Snellenovih tablicah. Barvni vid je prizadet sorazmerno z vidno ostrino. Pri pregledu vidnega polja ugotavljamo relativne oz. absolutne skotome. Tipični simptomi bolezni so meglen vid, poslabšanje vidne ostrine in metamorfopsija.

Bolezen je klinično izredno heterogena. Na očesnem ozadju vidimo za BVD značilno obojestransko odlaganje rumenkastega materiala centralno v makuli, ki se postopno resorbira in vodi v atrofijo retinalnega pigmentnega epitela (RPE) in subretinalno fibrozo. Glede na oftalmoskopske spremembe makule so bolezen skušali klasificirati v stadije, a jih danes redko uporabljamo. Po Gassu razlikujemo pet različnih stadijev bolezni (20), ki jih prikazujemo na Sliki 6.



Slika 6: Različni stadiji Bestove viteliformne distrofije (21).

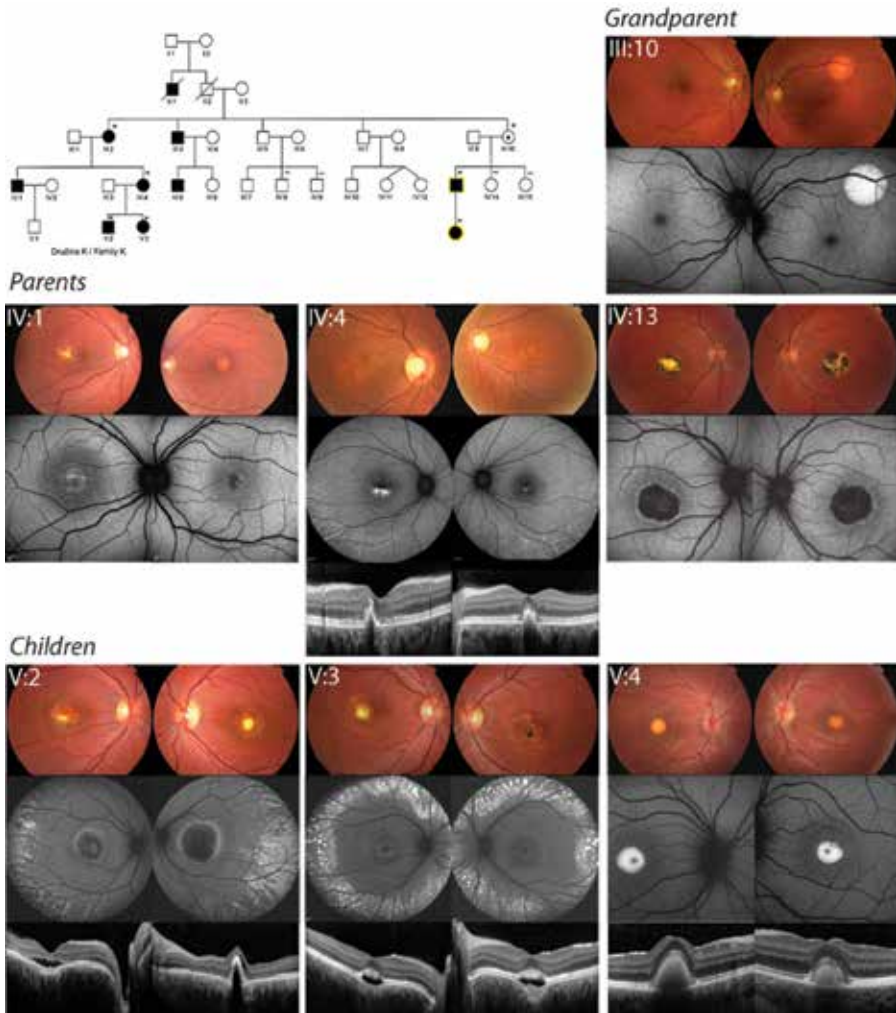
Medtem ko so pri Stargardtovi distrofiji drobne, rumenkaste, punktatne lezije neenakomerno razporejene po očesnem ozadju, so za BVD značilne rumenkaste lezije centralno v makuli praktično okrogle. V stadiju 0 v makuli ni oftalmoskopsko vidnih sprememb, izvid elektrookulografije (EOG) pa ni normalen. V stadiju I vidimo fino pigmentno pregrupacijo in hipoplazijo RPE v makuli, ki se na fluoresceinski angiografiji kaže s prepuščeno fluorescenco. Za stadij II je značilna tipična viteliformna lezija v obliki »jajčnega rumenjaka«, ki blokira horoidalno fluorescenco. V stadiju III se prične resorpcija rumenkastega materiala, pri čemer se okrogla, rumena, homogena struktura z lepo vidnimi robovi spremeni v lezijo, podobno »umešanemu jajcu« (stadij IIIa). V stadiju IIIb se znotraj viteliformne ciste ustvari tekočinska raven (pseudohipopion), v stadijih IIIc in IIId pa pride do resorpcije rumenkastega materiala in atrofije žilnice. Za stadij IV je značilna atrofija makularnega pigmentnega epitela s fibrozacijo in neovaskularizacijo. V tem stadiju bolezen zelo težko razlikujemo od ostalih vrst makularnih degeneracij oz. distrofij. Spremembe na očesnem ozadju so zelo raznolike, lahko asimetrične in vidne samo na enem očesu, lahko so multifokalne in ne vedno omejene samo na makulo. Za bolezen je predvsem značilna viteliformna lezija (stadij II), a je ne vidimo pogosto, saj so bolniki v tem stadiju navadno brez simptomov in z normalno vidno ostrino. Ob rupturi viteliformne lezije se vidna ostrina hitro poslabša, a tudi spremembe na očesnem ozadju niso več tipične. Pri kliničnem pregledu očesnega ozadja so pri večini bolnikov z BVD najpogosteje opazili stadij III oz. stadij IV. Z napredovanjem bolezni in zmanjšanjem vidne ostrine pod 0,2 pride do premika fiksacije na nov preferenčni retinalni lokus (PRL), kar lahko prikažemo z mikroperimetrijo (22,23) (Slika 7).



Slika 7: Premik fiksacije na nov preferenčni retinalni lokus (PRL). Na desnem očesu je vidna ostrina 0,8, fiksacija pa je centralna. Na levem očesu je pri vidni ostrini 0,1 prišlo do premika fiksacije na nov PRL med makulo in papilo vidnega živca z navidezno ekscentričnim skotomom na vidnem polju M2 TOP (22).

Osnovna preiskava za diagnosticiranje bolezni je elektrookulografija (EOG), ki temelji na indirektnem merjenju spremembe mirovnega očesnega potenciala v odvisnosti od osvetlitve očesa (24). Pri elektrookulografiji merimo minimalni mirovni potencial v temi in maksimalni mirovni potencial na svetlobi, rezultat pa izrazimo s t. i. Ardenovim indeksom, ki je navadno večji od 1,80, v našem laboratoriju večji od 1,76 (25). Za BVD je značilna odsotnost svetlobnega vrha, Ardenov indeks pa je manjši od 1,5, pogosto blizu 1,1. EOG je

pomembna preiskava pri diferencialnem diagnosticiranju fenotipsko podobnih bolezni (BVD z začetkom v odraslosti, vzorčaste (*angl.* pattern) distrofije RPE, ostale makularne distrofije), pri katerih je izvid EOG praviloma normalen (26–29). Avtorji poudarjajo, da je pri bolnikih s klinično sliko BVD izjemno pomembno genetsko testiranje.



Slika 8: Rodovnik družine z avtosomno dominantno Bestovo distrofijo. Bolniki so v različnih stadijih bolezni s tipičnimi spremembami v makuli. Pri bolnici III:10 vidimo ekstrafovealno obliko BVD. Najmlajši bolnik V:4 je star štiri leta in ima lezijo z izgledom »jajčnega rumenjaka« z rumenkastim viteliformnim materialom subfoveolarno. (Vir: Očesna klinika, Ljubljana.)

Na področju molekularne genetike sta leta 1998 dve raziskovalni skupini neodvisno odkrili gen za BVD (*VMD2*, *hBEST1*) (30,31). Bestrofin je integralna membranska beljakovina (32,33). Najnovejša odkritja kažejo, da je del Ca^{2+} odvisnega Cl^- ionskega kanala in vpliva na prehodnost kloridnih ionov preko bazolateralne membrane RPE (34,35). Ob mutaciji pride do okvare v delovanju bestrofina in slabše prevodnosti za kloridne ione ter s tem do slabšega transporta tekočin preko membrane RPE. Slabši stiki membrane RPE z okolnimi strukturami lahko vodijo v odstop nevrosenzorične mrežnice, nabiranje tekočine med RPE in nevrosenzorično mrežnico ter v sekundarno okvaro fotoreceptorjev in notranjih plasti mrežnice, kar se odrazi z zmanjšanjem centralne vidne funkcije.

Napoved izida bolezni glede vida je pri Bestovi distrofiji relativno dobra, saj večina bolnikov vsaj na enem očesu do poznih let ohrani sposobnost branja. Pri mlajših od 50 let je vidna ostrina pri 75 % vsaj na enem očesu večja od 0,5, pri starejših od 50 let pa je pri 43 % vidna ostrina na boljšem očesu 0,3 in več (19). Pri pojavu neovaskularizacije v katerem koli stadiju, ki jo bolniki zaznajo kot nenadno poslabšanje vida, je danes na voljo zdravljenje z zaviralci ravnega dejavnika anti-VEGF (36). Neovaskularno membrano dokazujemo s fluoresceinsko angiografijo, OCT in OCT-angiografijo (Slika 9). Na OCT vidimo subretinalno viteliformno lezijo, ki jo pogosto spremlja subretinalna tekočina.



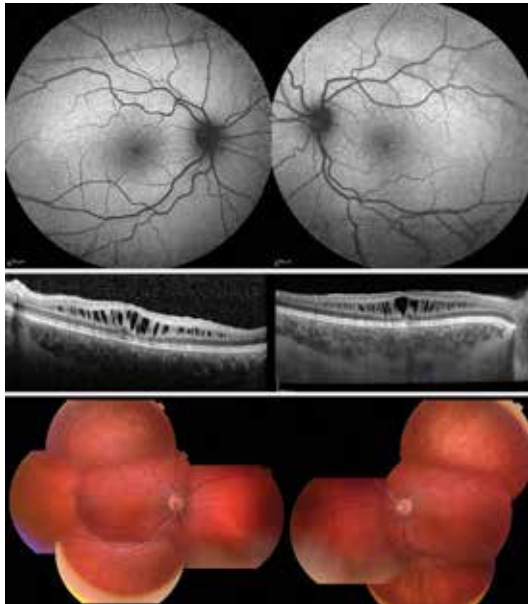
Slika 9: Slika očesnega ozadja pri otroku z BVD in s krvavitvijo centralno v rumenkasti makularni leziji. S fluoresceinsko angiografijo vidimo klasično neovaskularno membrano. (Vir: Očesna klinika, Ljubljana.)

Zdravljenje neovaskularizacije v sklopu BVD zahteva ponavadi le nekaj injekcij anti-VEGF. Zelo pomembno je tudi genetsko svetovanje prizadetim družinam. Bolezen je namreč avtosomno dominantna z različno penetranco. V nekaterih

družinah se simptomi lahko pojavijo pozno (po 40. letu), v drugih pa zbolijo že otroci. Z odkritji na molekularnem področju o vlogi bestrofina kot sestavnega dela ionskega kanala v RPE smemo upati na možnost zdravljenja z zdravili.

X-VEZANA JUVENILNA RETINOSHIZA

X-vezana juvenilna retinoshiza je dedna bolezen mrežnice, ki se kaže s poslabšanjem vidne ostrine pri fantkih v zgodnjem otroštvu (37). Razširjenost bolezni je 1/5.000 do 1/20.000 in je najpogostejša v Skandinaviji (38). Vzrok bolezni je mutacija v genu *RS1* na kromosomu Xp22, ki kodira protein retinoshizin (39). Protein retinoshizin je prisoten v fotoreceptorjih in bipolararkah ter je pomemben za adhezijo sinaptičnih struktur v mrežnici (40,41). Tipično za to bolezen je poslabšanje vida zaradi cističnih sprememb v makuli – fovealne retinoshize, ki je prisotno pri vseh bolnikih in je pri 50 % bolnikov edini znak bolezni (37) (Slika 10).

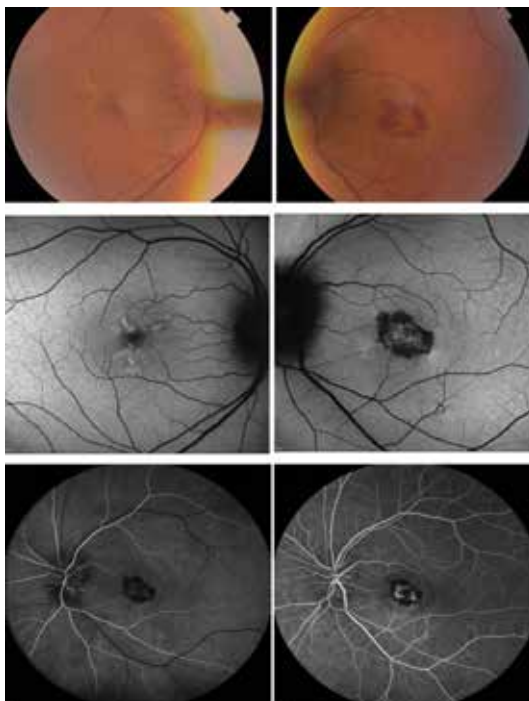


Slika 10: Slika očesnega ozadja in slika OCT z vidno razslojenostjo v fovei pri X-vezani juvenilni retinoshizi. (Vir: Očesna klinika, Ljubljana.)

Razcep notranjih mrežničnih plasti na periferiji mrežnice, ki ga ugotavljamo pri 50 % bolnikov (najpogosteje inferotemporalno), lahko vodi do ponavljajočih se hematovitreusov oz. do odstopa mrežnice. Pri diagnosticiranju je poleg kliničnega izgleda in posnetkov OCT (s tipičnimi cističnimi spremembami v fovei) pomembna tudi elektroretinografija z značilno negativno obliko elektroretinograma zaradi zmanjšane amplitude vala b (42). S fluoresceinsko angiografijo ne vidimo puščanja kontrasta v fovei kot pri pravem cistoidnem makularnem edemu. V vidnem polju so prisotni relativni centralni skotomi. Napredovanje bolezni in resnost bolezni se v družinah zelo razlikujeta. Povprečna vidna ostrina pri 20 letih je 0,3 po Snellenu, pri 60. letih pa 0,1 (43). Postopno lahko na mestu fovealne shize pride do atrofičnih sprememb. Specifičnega zdravljenja ni. S topično in sistemsko uporabo karboanhidraznih inhibitorjev lahko zmanjšamo cistične spremembe v fovei in izboljšamo vidno ostrino (44). Profilaktičnega zdravljenja pri periferni shizi ne priporočamo. Pomembno je genetsko svetovanje prizadetim družinam, potekajo pa tudi klinične raziskave o intravitrealnem genskem zdravljenju te bolezni.

VZORČASTE (»PATTERN«) DISTROFIJE

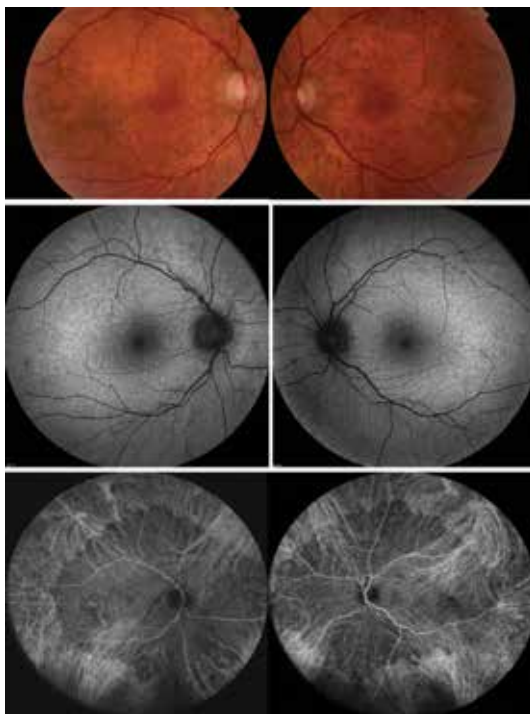
Gre za skupino distrofij, ki se dedujejo avtosomno dominantno. Pri večini je vzrok mutacija v genu periferin/RDS, ki je pomemben za ohranjanje morfologije zunanjih segmentov fotoreceptorjev. Pojavijo se kasneje, pri starosti 40–50 let, napoved izida glede vida pa je večinoma dobra (45). Sčasoma pride do odlaganja toksičnih produktov v mrežnici in težav s centralnim vidom. Ob pojavu novih žil v mrežnici je na voljo anti-VEGF zdravljenje (Slika 11). Lahko jih zamenjamo s Stargardtovo distrofijo ali starostno degeneracijo rumene pege.



Slika 11: Slika AF očesnega ozadja bolnika z vzorčasto distrofijo in sekundarno neovaskularizacijo na levem očesu z robno krvavitvijo. Barvna slika zgoraj, slikanje z AF v sredini in slikanje s kontrastom s fluoresceinsko angiografijo spodaj. (Vir: Očesna klinika, Ljubljana.)

SORSBYJEVA DISTROFIJA

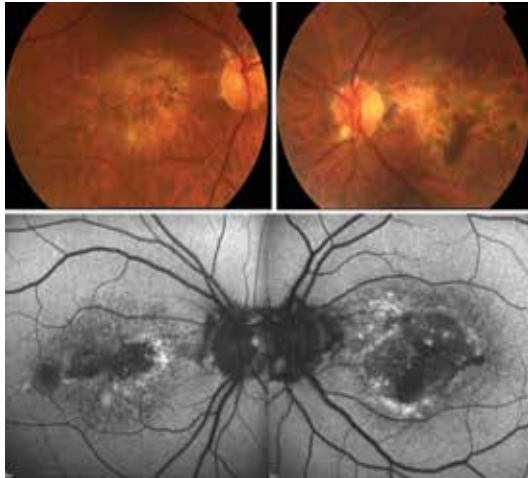
Gre za redko avtosomno dominantno distrofijo z mutacijo v genu *TIMP3* (tkivni inhibitor metalproteinaze, pomemben za regulacijo zunajceličnega matriksa) (45). Bolniki imajo sprva težave predvsem z vidom ponoči, kasneje pa pride do težav s centralnim vidom (Slika 12). Na očesnem ozadju vidimo subretinalne družoidne depozite, sprva ob temporalnih žilnih lokih, kasneje pa napredujejo proti centru. Na OCT vidimo zadebeljeno Bruchovo membrano in družam podobne depozite. Vid se zmanjša zaradi napredovanja depozitov v center in atrofične degeneracije makule. Pogost je pojav novih žil v mrežnici, za kar je voljo anti-VEGF zdravljenje.



Slika 12: Slika očesnega ozadja bolnika z Sorsbyjevo distrofijo. Barvna lika zgoraj, slikanje z AF v sredini, slikanje z kontrastom (ICG) spodaj; viden blok kontrasta periferno v poznih fazah zaradi zadebeljene Bruchove membrane. (Vir: Očesna klinika, Ljubljana.)

AVTOSOMNO DOMINANTNE DRUZE – DOYNOVA DISTROFIJA (MALATTIA LEVENTINESE)

Gre za avtosomno dominantno distrofijo z mutacijo v genu *EFEMP1* (fibulinu podoben zunajcelični matriks protein) (45). Pri bolnikih pride do prevelikega odlaganja družam podobnih depozitov v makuli, ki se lahko zvezdasto širijo na periferijo v obliki satovja (Slika 13). Druze so značilno hiperavtofluorescentne. Na OCT vidimo hiperreflektivno zadebelitev kompleksa RPE-Bruchova membrana, kar povzroča propad fotoreceptorjev. Bolezen se pokaže kasneje v življenju s težavami v centralnem vidu zaradi atrofije centralno. Redko pride do pojava novih žil, ob pojavu novih žil v mrežnici pa je na voljo anti-VEGF zdravljenje.



Slika 13: Slika očesnega ozadja in slika AF bolnika z avtosomno dominantnimi družami. (Vir: Očesna klinika, Ljubljana.)

DISTROFIJA ČEPNIC

Razlikujemo napredujočo in stacionarno distrofijo čepnic. Pri napredujoči distrofiji čepnic (*angl.* cone dystrophy; cone-rod dystrophy) gre za postopno okvaro čepnic, ki ji lahko sledi tudi postopna okvara paličnic. Za bolnike so značilni napredujoča izguba centralnega vida, motnje v zaznavanju barv in fotofobija (46). Za bolezen so značilni različni načini dedovanja in okvare različnih genov – avtosomno dominantno (*GUCA1A*, *GUCY2D*, *PRPH*), avtosomno recesivno (*ABCA4*) in X-vezano dedovanje (*RPGR*) (47). Na očesnem ozadju lahko vidimo atrofične spremembe centralno v makuli, pri nekaterih bolnikih pa je lahko očesno ozadje tudi normalno. Zelo pomembne so elektrofiziološke preiskave, saj s fotopično in skotopično elektroretinografijo ugotovimo generalizirano disfunkcijo čepnic in kasneje morda tudi paličnic.



Slika 14: Slika očesnega ozadja in slika AF bolnika z distrofijo čepnic. Vidna ostrina na desnem očesu je štetje prstov na pol metra. Na desni strani vidimo barvno sliko očesnega ozadja, na levi so rezultati mikroperimetrije, dodani na sliko ozadja z avtofluorescenco. Viden je premik fiksacije na nov preferenčni retinalni lokus (PRL) zunaj centralne atrofične lezije – na temnih hipoavtofluorescentnih območjih centralno v makuli je občutljivost mrežnice nenormalna (rdeča barva), parafoveolarno pa je občutljivost mrežnice normalna (zelene in rumene vrednosti). Modre točke označujejo novo fiksacijsko točko – preferenčni retinalni lokus. (Vir: Očesna klinika, Ljubljana.)

Za stacionarno distrofijo čepnic (oz. sindrom disfunkcije čepnic) je značilno, da je prirojena ali se začne v zgodnjem otroštvu in prizadene samo delovanje čepnic. Ta oblika distrofije čepnic je manj pogosta. Razlikujemo različne fenotipe, najpogostejša je akromatopsija. Akromatopsijo povzročata mutacija na različnih genih, najpogostejše so mutacije na genih *CNGA3*, *CNGB3* in *GNAT2* (46). Bolezen se začne ob rojstvu oz. v zgodnjem otroštvu s slabo vidno ostrino, nistagmusom, fotofobijo in motnjami barvnega vida. Poznamo različne stopnje glede na slikanje z OCT in AF (48). V svetu potekajo klinične raziskave glede genetskega zdravljenja akromatopsije.

ZAKLJUČEK

Pri vseh bolnikih z makularnimi distrofijami je bistveno, da pravilno prepoznamo bolezen in z različnimi slikovimi metodami (barvno slikanje, OCT, AF) v kombinaciji z elektrofiziološkimi metodami in genetskim testiranjem postavimo natančno diagnozo. V zadnjem času izjemen znanstveni napredek omogoča razumevanje genetskih mehanizmov in patofiziologije posameznih podtipov makularnih distrofij. Na voljo so nove možnosti zdravljenja, s katerimi lahko ustavimo oz. upočasnimo napredovanje izgube vida. Poleg novosti na področju genetskega zdravljenja in zdravljenja sekundarnega vraščanja novih žil z zaviralci ravnega dejavnika je pri teh bolnikih pomembno red-

no oftalmološko spremljanje. Pomembni so preventivni pregledi ostalih družinskih članov. Pri otrocih moramo biti pozorni, če potožijo, da ne vidijo dobro. Bistvenega pomena sta natančna meritev dioptrije in predpis očal, pri otrocih zdravljenje slabovidnosti. Bolnike s slabo vidno ostrino napotimo tudi na rehabilitacijo v Center za slepe in slabovidne, kjer jim predpišejo ustrezne pripomočke in očala s filtri. Slabši vid moramo upoštevati med šolanjem oziroma kasneje na delovnem mestu.

LITERATURA

1. Stargardt K. *Über familiäre progressive Degeneration in der Makulagegend des Auges.* Albrecht von Graefes Arch Klin Exp Ophthalm. 1909;71:534–549.
2. Tanna P et al. *Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options.* Br J ophthalmol 2017;101 (1):25–30.
3. Molday LL, Rabin AR, Molday RS. *ABCR expression in foveal cone photoreceptors and its role in Stargardt macular dystrophy.* Nat Genet. 2000;25(3):257–258.
4. Allikmets R, Singh N, Sun H, et al. *A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy.* Nat Genet. 1997;15(3):236–246.
5. Klevering B, Blankenagel A, Maugeri A, Cremers F, Hoyng C, Rohrschneider K. *Phenotypic spectrum of autosomal recessive cone-rod dystrophies caused by mutations in the ABCA4 (ABCR) gene.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2002; 43:1980–85.
6. Fishman GA. *Fundus flavimaculatus. A clinical classification.* Arch Ophthalmol 1976; 94:2061–7.
7. Jarc-Vidmar et al. *Morphology and function of the retina in children and young adults with Stargardt dystrophy,* Zdr vestn 2012; 51–60.
8. Fakin A et al. *The effect on retinal structure and function of 15 specific ABCA4 mutations. A detailed examination of 82 hemizygous patients.* IOVS 2016.57(14). 5963–73.
9. Lois N, Holder GE, Bunce C, et al. *Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus.* Arch ophthalmol 2001; 119:359–69.
10. Crossland MD, Culham LE, Kabanarou SA, Rubin GS. *Preferred retinal locus development in patients with macular disease.* Ophthalmology 2005;112:1579–85.
11. Rohrschneider K, Glück R, Kruse FE, Blankenagel A, Völcker HE. *Fixationsverhalten bei Morbus Stargardt, Funduskontrollierte Untersuchungen.* Ophthalmologe; 1997;94:624–28.
12. Ergun E, Hermann b, Wirtitsch M, et al. *Assesment of central vision function in Stargardt's disease/fundus flavimaculatus with ultrahigh-resolution optical coherence tomography.* Invest ophthalmol Vis Sci 2005; 46:310–6.

13. Lenassi E, Jarc-Vidmar M, Glavac D, Hawlina M. Pattern electroretinography of larger stimulus field size in spectral-domain optical coherence tomography in patients with Stargardt disease. *Br J Ophthalmol.* 2009; 93(12):1600–5.
14. Cremmers FPM. Clinical specrum, genetic complexity and therapeutic approaches for retinal disease caused by ABCA4 mutations. Review. *Prog Retin Eye Res* 2020.
15. 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.
16. Cavender J, AIE, Lee S. Hereditary macular dystrophies, Iz: *Duane's Clinical Ophthalmology, Volume 3/9, chapter 9, Lippincott-raven publishers, NY, 1997.*
17. Best F. Über eine hereditäre Maculaaffektion: Beiträge zur Vererbungslehre. *Z Augenheilkund* 1905, 13:199.
18. Renner AB, Tillack H, Kraus H et al. Late onset is common in Best macular dystrophy associated with VMD2 gene mutations. *Ophthalmology* 2005; 112 (4): 586–592.
19. Fishman GA, Baca W, Kenneth RA et al. Visual acuity in patients with Best vitelliform macular dystrophy. *Ophthalmology* 1993; 100: 1665–70.
20. Gass JDM. Heredodystrophic disorders affecting the pigment epithelium and retina. In: Gass JDM (ed) *Stereoscopic Atlas of Macular Disease – diagnosis and treatment, vol 1, 4th edn. Mosby, St.Louis, str. 303–436.*
21. Jarc-Vidmar M, Kraut A, Hawlina M. Fundus autofluorescence imaging in Best's vitelliform dystrophy. *Klin Monabl Augenheilkd* 220: 861–67.
22. Jarc-Vidmar M, Popovic p, Hawlina M. Mapping of central visual function by microperimetry and autofluorescence in patients with BVD, *Eye* 2006 (20):688–96.
23. Glavač et al. Clinical and genetic heterogeneity in Slovenian patients with BEST disease. *Acta Ophthalmol* 2016 94(8):786–94.
24. Arden GB, Barrada A, Kelsey JH. New clinical test of retinal function based upon the standing potential of the eye. *Br J Ophthalmol* 1962; 46:449–467.
25. Jarc-Vidmar M, Popović P, Hawlina M, Breclj J. Electrooculography and pattern ERG in the diagnostics of Best's vitelliform dystrophy. *Zdrav vestn* 2002; 71: 109–18.
26. Vine AK, Schatz H. Adult-onset foveomacular pigment epithelial dystrophy. *Am J ophthalmol* 1980; 89(5), 680–691.
27. Fishman GA. The Electro-oculogram in Retinal disorders. Iz: *Electrophysiologic Testing in Disorders of the Retina, Optic Nerve, and Visual Pathway. American academy of Ophthalmol, Singapore, 1990: 91–103.*
28. Weber BH, Walker D, Muller B. Molecular evidence for non-penetrance in Best's disease. *J Med Genet* 1994; 31:388–92.
29. Lorenz B, Preising MN. Morbus Best. Best's disease overview of pathology and its causes. *Der Ophthalmologe*, 2005: 1–9.
30. Petrukhin K, Koisti MJ, Bakall B et al. Identification of the gene responsible for Best macular dystrophy. *Nat Genet* 1998;19:241–247.
31. Marquardt A, Stohr H, Passmore LA, Kramer F, Rivera A, Weber BH. Mutations in a novel gene, VMD2, encoding a protein of unknown properties cause juvenile-onset vitelliform macular dystrophy (Best's disease) *Hum Mol Genet* 1998;7:1517–1525.

32. Marmorstein AD, Marmorstein LY, Rayborn M, Wang X, Hollyfield JG, Petrukhin K. Bestrophin, the product of the Best vitelliform macular dystrophy gene (VMD2) localizes to the basolateral plasma membrane of the RPE. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:12758–12763.
33. Stöhr H, Marquardt A, Nanda I, Schmid M, Weber BH. Three novel human VMD-like genes are members of the evolutionary highly conserved RFP-TM family. *Eur J Hum Genet* 2002; 10:281–284.
34. Qu Z, Wei RW, Mann W, Hartzell HC. Two bestrophins cloned from *Xenopus laevis* oocytes express Ca (2+) -activated Cl(-) currents. *J Biol Chem* 2003; 278:49563–49572.
35. Tsunenari T, Sun H, Williams J, Cahill H, Smallwood P et al. Structure-function analysis of the bestrophin family of anion channels. *J Biol Chem* 2003; 278:41114–25.
36. Heidary F et al. Intravitreal ranibizumab for choroidal neovascularization in BV macular dystrophy in 6-years old boy. *J Pediatr ophthalmol strabismus*.2011 (15)48: 19–22.
- George ND, Yates JR, Moore AT. X linked retinoschisis. *Br J Ophthalmol*.1995;79:697–702.
37. George ND, Yates JR, Moore AT. X linked retinoschisis. *Br J Ophthalmol* 1995; 79:697–702.
38. Molday RS, Kellner U, Weber BH. X-linked juvenile retinoschisis: clinical diagnosis, genetic analysis, and molecular mechanisms. *Prog Retin Eye Res* 2012; 31:195–21.
39. Sauer CG. Positional cloning of the gene associated with X-linked retinoschisis. *Nat Genet*.1997; 17:164–170.
40. Wu WW, Molday RS. Defective discoidin domain structure, subunit assembly, and ER processing of retinoschisin are primary mechanisms responsible for X-linked retinoschisis. *J Biol Chem*.2003;278:28139–46.
41. Kondo H et al. Novel mutations in RS1 Gene in Japanese patients with X-linked congenital retinoschisis. *Hum Genome Var* 2019;6:1–8.
42. Apushkin MA, Fishman GA, Rajagopalan AS. Fundus findings and longitudinal study of visual acuity loss in patients with X-linked retinoschisis. *Retina* 2005;25:612–18.
43. Forsiur H, Krause U, Helve J et al. Visual acuity in 183 cases of X-linked retinoschisis. *Canad J Ophthalmol*.1973;8:385–93.
44. Penessi ME et al. Prospective evaluation of patients with X-linked retinoschisis during 18 months. *Invest Ophthalmol Vis Sci*.2018;59(15):5941–56.
45. Rahman N et al. Macular dystrophies: Clinical and imaging features, molecular genetics and therapeutic options. *Br J Ophthalmol* 2020; 104:451–460.
46. Georgiou M, Fujinami K, Michaelidis M. Retinal imaging in inherited retinal diseases, *Ann Eye Sci* 2020; 5:25.
47. Hadalin V et al. Cone dystrophy associated with a novel variant in the terminal codon of the RPGR-ORF15, *Genes* 2021, 12, 499.
48. Tekavčič Pompe M et al. Disease progression in CNGA3 and CNGB3 retinopathy; Characteristics of Slovenian cohort and proposed OCT staging based on pooled data from 126 patients from 7 studies, *Curr. Issues Mol. Biol.* 2021, 43, 941–957.

PIGMENTNA RETINOPATIJA IN USHERJEV SINDROM

Ana Fakin

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Pigmentna retinopatija (*lat.* retinitis pigmentosa, RP) je skupina različnih genetskih bolezni, ki imajo podobno klinično sliko, in skupaj predstavljajo najpogostejšo dedno bolezen mrežnice. V klinični sliki je značilna primarna prizadetost paličnic, ki ji sledi sekundarna prizadetost čepnic, sprva periferne, nato tudi centralne mrežnice. Bolniki imajo težave predvsem z nočnim vidom in zožanim vidnim poljem, medtem ko je vidna ostrina lahko ohranjena do pozne starosti. Pri nekaterih podtipih RP so prizadeti tudi drugi organi, najpogosteje sluh (Usherjev sindrom). Med zapleti RP sta najpogostejša zgodnja siva mrena in cistoidni makularni edem. Za večino genetskih podtipov RP še ni registriranega zdravila, za gen *RPE65* pa je bilo nedavno registrirano zdravljenje z vnosom gena s pomočjo virusnega vektorja. To prinaša upanje tudi glede razvoja zdravljenja za druge genetske oblike.

Ključne besede: pigmentna retinopatija, retinitis pigmentosa, cistoidni makularni edem, avtofluorescenca, optična koherentna tomografija, Usherjev sindrom.

UVOD

Pigmentna retinopatija je skupina genetskih bolezni, ki povzročajo napredujoče propadanje paličnic in čepnic očesne mrežnice. Pogostost ocenjujejo na približno 25/100.000 ljudi [1]. Usherjev sindrom je sindrom, ki vključuje pigmentno retinopatijo in prizadetost sluha [2].

PATOGENEZA PIGMENTNE RETINOPATIJE

Vzrok pigmentne retinopatije so okvare v delih genetskega zapisa, ki so pomembni predvsem za funkcijo paličnic. Postopno pride do degeneracije

paličnic, ki ji sledi propad perifernih čepnic, medtem ko so centralne čepnice navadno ohranjene dlje. S pigmentno retinopatijo je povezanih več kot 100 različnih genov, najpogosteje so identificirane patogene različice v genih *USH2A*, *RPGR*, *EYS*, *RHO*, *RP1*, *PDE6B*, *PRPF31*, *RP2* in *SNRNP200* [1].

SIMPTOMI PIGMENTNE RETINOPATIJE

Prvi simptomi se navadno pojavijo v otroštvu ali v najstniških letih in se z napredovanjem bolezni postopno stopnjujejo. Zaradi primarne okvare paličnic imajo bolniki sprva težave z nočnim vidom oz. vidom v slabo osvetljenem okolju (t. i. nočno slepoto). Po propadu paličnic pride do sekundarne izgube perifernih čepnic, ki se kaže kot izpad dnevnega vida v perifernih delih vidnega polja, ki lahko napreduje v izrazito zožano vidno polje (t. i. tunelski vid). Pri takšni okvari vida imajo bolniki lahko težave s spotikanjem pri hoji, z orientacijo v nepoznanem okolju in pri vožnji avtomobila. Centralni vid je navadno ohranjen najdlje, zato lahko tudi starejši bolniki navadno še berejo in prepoznavajo obraze [3].

PREISKAVE ZA POSTAVITEV DIAGNOZE

Pri diagnosticiranju si pomagamo s kombinacijo preiskav, ki vključujejo subjektivne in objektivne preiskave vidne funkcije, pregled s špransko svetilko, slikovne preiskave za oceno morfološke prizadetosti mrežnice in genetsko testiranje.

Preiskave vidne funkcije

Med osnovne preiskave vidne funkcije uvrščamo merjenje vidne ostrine po Snellenu, merjenje barvnega vida po Ishihari in perimetrijo. V začetnih fazah imajo lahko bolniki še dobro centralno vidno funkcijo, medtem ko perimetrija že zgodaj pokaže koncentrično zožanje vidnega polja. V zelo zgodnjih fazah ali pri blažjih oblikah RP imajo lahko bolniki tudi pericentralni skotom z ohranjenim vidnim poljem v skrajni periferiji ali še ohranjene posamezne otočke vida na periferiji [4]. Za natančno zamejitev funkcionalnega dela mrežnice lahko uporabimo tudi mikroperimetrijo, ki je oblika natančne statične perimetrije s hkratno kontrolo fiksacije (Slika 3C).

Pregled s špranjsko svetilko

Na periferiji mrežnice pogosto vidimo pigmentacije v obliki kostnih celic (*angl.* bone spicules). Pigmentacije so tipične za RP, a niso patognomonične, saj so lahko prisotne tudi pri drugih distrofijah in degeneracijah mrežnice. Patohistološko gre za migracijo celic RPE, ki imajo afiniteto do bazalne membrane. Slednje po propadu fotoreceptorjev migrirajo v notranje sloje mrežnice in se lokalizirajo ob bazalno membrano mrežničnih žil [5]. Zaradi razvejanosti žilja pride do pigmentacij, ki po obliki spominjajo na osteocite, in jih zato imenujemo tudi »kostne celice«. Prisotnost kostnih celic je znak, da je na teh mestih že prišlo do propada fotoreceptorjev in da je degeneracija prisotna že dlje. Pomagajo nam pri razlikovanju med RP in drugimi vzroki degeneracije mrežnice (npr. avtoimunska retinopatija, ki ima navadno bolj akuten potek), a so lahko pri začetnih oblikah odsotne tudi pri bolnikih z RP. Pri RP lahko vidimo tudi ožje žile in bolj blede papilo vidnega živca, občasno pa tudi zgodnejši pojav sive mreže in cistoidni makularni edem (CME) (Slika 2) [3].

Slikovne preiskave

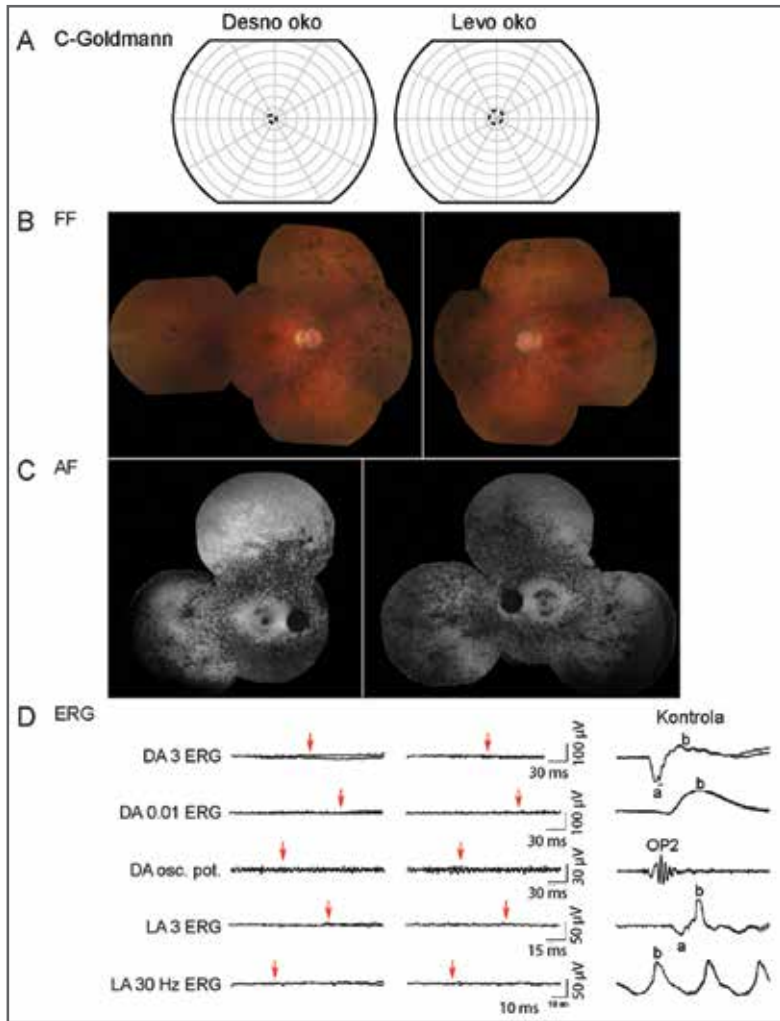
S slikovnimi preiskavami lahko natančno opredelimo obseg prizadetosti mrežnice. Najpogosteje uporabljamo avtofluorescenco očesnega ozadja (AF) in optično koherentno tomografijo (OCT) [6]. Na AF tipično vidimo hiperavtofluorescenten obroč, ki omejuje ohranjeno mrežnico in se z leti zožuje [7]. OCT tipično prikaže ohranjene fotoreceptorje znotraj obroča na AF [1]. Z OCT lahko ocenimo tudi, ali je prisoten CME [1,8].

Elektrofiziološke preiskave

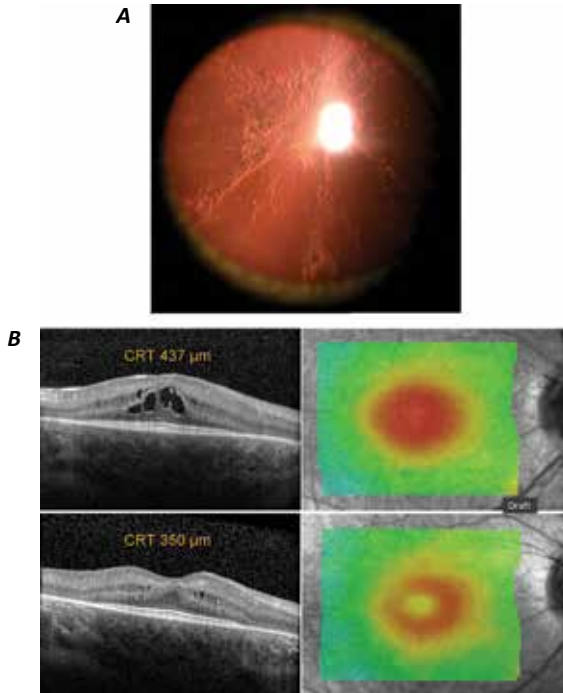
Za objektivno oceno funkcije fotoreceptorjev uporabljamo elektrofiziološke preiskave (ERG). Bolniku predvajamo svetlobne bliske različnih jakosti, ob tem pa merimo električni odziv očesne mrežnice. ERG pri RP navadno pokaže nezaznavne signale paličnic in znižane do nezaznavne signale čepnic [1,3].

Genetsko diagnosticiranje

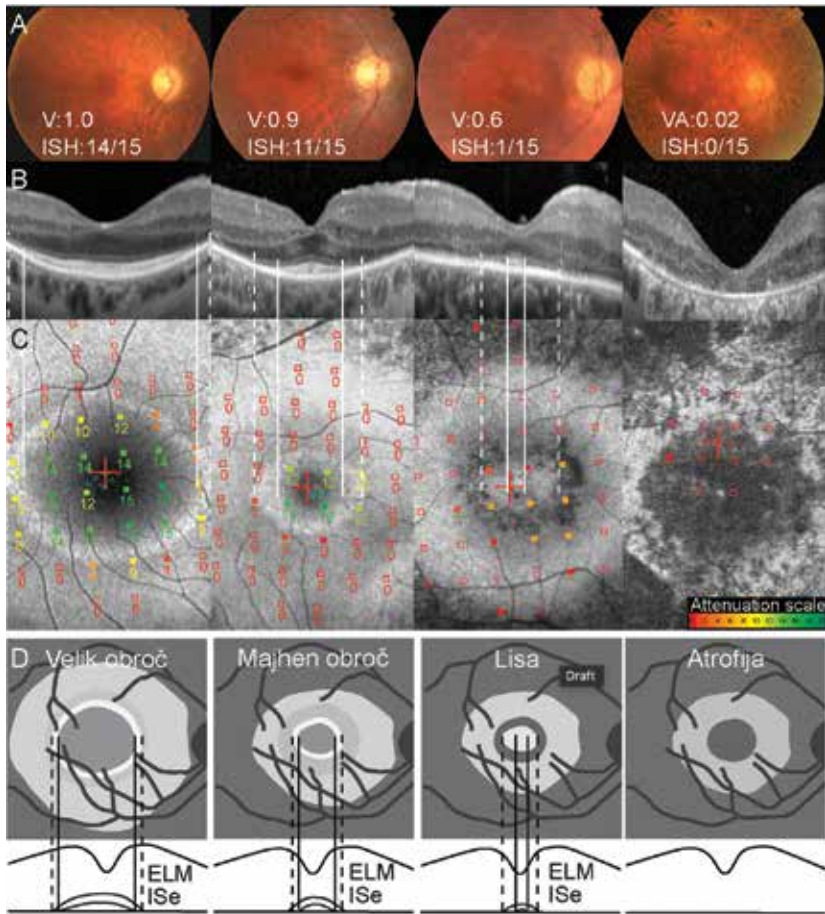
V zadnjih letih je vse bolj dostopno genetsko diagnosticiranje, s katerim lahko dokončno potrdimo diagnozo. Genetska analiza razkrije, kateri gen je okvarjen pri posameznem bolniku, kar je pomembno za napoved izida bolezni, oceno tveganja prenosa bolezni na potomce in za vključevanje v gensko zdravljenje.



Slika 1: Tipična klinična slika bolnika s pigmentno retinopatijo. A – perimetrija po Goldmannu. Vidimo izrazito zoženo vidno polje (< 10 stopinj); B – očesno ozadje (foto fundi, FF). Vidimo pigmentacije v obliki kostnih celic na preferiji mrežnice; C – avtofluorescenca očesnega ozadja (AF). Vidimo tipičen hiperavtofluorescentni obroč ter hipoavtofluorescentna področja zunaj obroča; D – elektroretinografija (ERG). DA 3 ERG, DA 0,01 ERG in DA osc. pot. (oscilatorni potenciali) so odzivi mrežnice na različne signale po prilagoditvi na temo (angl. dark adapted, DA). LA 3 ERG in LA 30 Hz ERG so odzivi mrežnice na različne signale po prilagoditvi na svetlobo (angl. light adapted, LA).



Slika 2: Zapleti pigmentne retinopatije. A – posteriorna subkapsularna katarakta; B – cistoidni makularni edem, pred (zgoraj) in po (spodaj) zdravljenju z acetazolamidom. Legenda: CRT – povprečna debelina mrežnice v centralnem obroču ETDRS (angl. central retinal thickness). Na desni strani je višinska mapa debeline mrežnice, pri čemer rdeča barva nakazuje zadebeljeno mrežnico.



Slika 3: Reprezentivni primeri bolnikov z različnimi stopnjami pigmentne retinopatije. A – barvna slika očesnega ozadja. Na sliki sta vidna ostrina (V) in barvni vid po Ishihari (ISH; število prebranih tablic); B – optična koherentna tomografija (OCT) preko fovee; C – avtofluorescenca očesnega ozadja (AF) s superponiranim izvidom mikropometrije. Občutljivost mrežnice na različnih mestih je prikazana z barvno lestvico (angl. attenuation scale), od največje občutljivosti (zeleno), do najmanjše (rdeča). Pri drugem bolniku zunaj obroča kljub ohranjeni avtofluorescenci ni ohranjenih fotoreceptorjev na OCT; D – shematski prikaz stopenj bolezni. Obroč se postopno zožuje in pretvori v liso, ki ji sledi atrofija. Ob tem se zmanjšuje področje ohranjenih fotoreceptorjev, ki jih lahko na OCT ocenjujemo s prisotnostjo zunanje limitirajoče membrane (angl. external limiting membrane, ELM) in elipsoide nontrajnih segmentov fotoreceptorjev (angl. inner segment elipsoid, ISe).

ATIPIČNE OBLIKE PIGMENTNE RETINOPATIJE

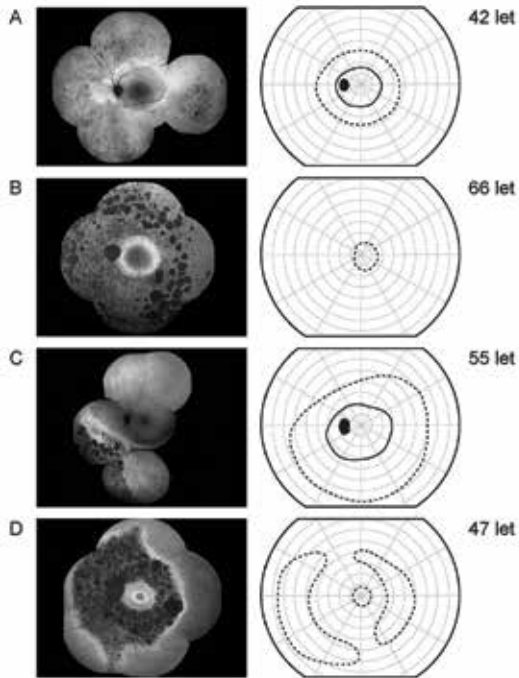
Poleg opisane »klasične« RP poznamo tudi redkejše oblike RP, kot sta sektorska RP in pericentralna RP (Slika 4).

Sektorska pigmentna retinopatija

Sektorska RP je atipična oblika pigmentne retinopatije, pri kateri sta prizadeta le en ali dva kvadranta mrežnice. Najpogosteje je prizadet spodnji del mrežnice, kar povzroči izpad v zgornjem delu vidnega polja. Vzrok asimetrije ni znan, lahko gre za posledico večje izpostavljenosti UV v spodnjem delu mrežnice [9,10]. Sektorska RP ima boljšo napoved izida kot klasična RP, pri čemer več kot 80 % bolnikov obdrži vidno ostrino vsaj 0,5 po Snellenu [9]. Večinoma je stacionarna ali počasi napredujoča, a lahko postopno vodi v obsežno degeneracijo, ki je podobna klasični obliki [11].

Pericentralna pigmentna retinopatija

Pericentralna RP (ali pericentralna distrofija mrežnice) je atipična oblika pigmentne retinopatije, ki prizadene predvsem predel mrežnice ob žilnih lokih in navadno ohrani tako centralno kot periferno mrežnico. Tudi ta oblika sodi med blažje oblike pigmentne retinopatije [12]. Izpad v vidnem polju ima navadno obliko krožnega skotoma 5–30 stopinj [13], na AF pa lahko vidimo dvojni hiperavtofluorescentni obroč, ki obdaja območne mrežnične degeneracije [13,14]. Tudi ta oblika lahko s časom napreduje v klasično RP.



Slika 4: Različne klinične oblike pigmentne retinopatije. V levem stolpcu so slike avtofluorescence očesnega ozadja, v desnem stolpcu pa vidno polje C-Goldmann. Neprekinjena črta je izoptera II/1 (šibkejši stimulus), prekinjena črta pa izoptera II/4 (močnejši stimulus). A – B – klasična RP. Na AF je centralno hiperavtofluorescentni obroč, ki omejuje še ohranjeno mrežnico. Na vidnem polju vidimo koncentrično zožanje, ki sovpada z velikostjo obroča na AF. Ohranjeni signal avtofluorescence zunaj obroča predstavlja ohranjen RPE, medtem ko so fotoreceptorji tam že propadli; C – sektorska pigmentna retinopatija. Na AF vidimo hiperavtofluorescentni pas na spodnji periferiji mrežnice, ki omejuje področje degeneracije. Na vidnem polju vidimo zažetje v zgornjem delu, ki sovpada z okvaro v spodnjem delu; D – pericentralna distrofija mrežnice. Na AF vidimo dvojni hiperavtofluorescentni obroč, ki omejuje pericentralno področje degeneracije. Na vidnem polju vidimo krožni skotom, ki sovpada z lokacijo degeneracije.

DEDOVANJE PIGMENTNE RETINOPATIJE

Ker je vzrok RP okvara genskega zapisa, se bolezen lahko prenese tudi na potomce. Tveganje prenosa bolezni je odvisno od tipa dedovanja posamezne podvrste pigmentne retinopatije. Pri dominantni pigmentni retinopatiji (npr. v povezavi z genom *RHO*) je verjetnost, da bo bolnik prenesel bolezen na otroka, 50 %, medtem ko je pri recesivni pigmentni retinopatiji (npr. v povezavi z genom *USH2A*) verjetnost minimalna (< 1 %). Pri X-vezani pigmentni retinopatiji (npr. v povezavi z genom *RPGR*) so ženske nosilke okvarjenega gena navadno zdrave (prenašalke), občasno pa razvijejo blažjo obliko bolezni. Njihovi sinovi imajo 50-odstotno tveganje bolezni, medtem ko imajo hčerke 50-odstotno tveganje, da bodo prenašalke. Vse hčere prizadetih moških so prenašalke, z moškega na moškega pa se bolezen ne prenaša [1]. Opredelitev tipa dedovanja in tveganja za potomce je lahko zelo kompleksna, zato jo navadno opravljajo posebej usposobljeni genetski svetovalci.

USHERJEV SINDROM

Usherjev sindrom je podvrsta pigmentne retinopatije s hkratno prizadetostjo sluha, pri nekaterih bolnikih pa je prizadeto tudi ravnotežje. Razširjenost (prevalenca) Usherjevega sindroma je 3–6/100.000, kar je približno 18 % bolnikov s pigmentno retinopatijo [15–17]. Poznamo več različnih vzročnih genov, najpogosteje pa sta z boleznijo povezana gena *USH2A* in *MYO7A* [18]. Beljakovine, ki so produkti teh genov, so pomembne tako za vid kot za sluh. Sodelujejo pri razvoju slušnega organa in nato pri zaznavanju sluha. V mrežnici se te beljakovine nahajajo na prehodu med notranjimi in zunanji segmenti fotoreceptorjev, kjer se med seboj povezujejo, njihova vloga pa ni popolnoma pojasnjena [18]. Glede na stopnjo prizadetosti sluha razlikujemo tri tipe Usherjevega sindroma. Za tip 1, ki predstavlja približno tretjino primerov, je značilna huda prirojena prizadetost sluha in hkrati tudi ravnotežnega organa. Za tip 2, ki predstavlja približno dve tretjini primerov, je značilna zmerna prirojena prizadetost sluha. Za tip 3, ki je zelo redek, je značilna napredujoča izguba sluha [18]. Pri vseh tipih je prisotna pigmentna retinopatija. Na Usherjev sindrom torej pomislimo vedno, ko ima bolnik s pigmentno retinopatijo hkrati prizadet sluh, medtem ko na prizadetost ravnotežnega organa posumimo, če je bolnik shodil nekoliko

kasneje. Diagnozo potrdimo z genetskim testiranjem. Obravnava prizadetosti vida oz. pigmentne retinopatije pri Usherjevem sindromu je enaka kot pri nesindromski obliki bolezni. Najpogostejši gen, ki povzroča Usherjev sindrom (*USH2A*), je hkrati tudi najpogostejši gen, povezan z nesindromsko RP [1,19]. Vzroka različnih fenotipov, povezanih z istim genom, še ne poznamo natančno, a gre verjetno za različen vpliv različnih patogenih različic. Pri bolnikih z Usherjevem sindromom pogosteje ugotavljamo ničelne različice s popolno odsotnostjo beljakovine [19]. Gluhost zdravimo s polževim vsadkom, ki omogoči praktično normalen razvoj sluha. Pri tipu 2 je prizadetost sluha blažja in bolniki navadno uporabljajo slušni aparat [20].

POTEK BOLEZNI PRI RAZLIČNIH GENETSKIH PODVRSTAH PIGMENTNE RETINOPATIJE

Pri večini bolnikov s pigmentno retinopatijo bolezen poteka podobno. Začne se z nočno slepoto, ki ji sledi pojav tunelskega vida ter v končnem stadiju navadno tudi poslabšanje centralnega vida. Kljub temu pa je potek bolezni pri posameznih bolnikih lahko zelo raznolik in je odvisen od prizadetega gena, tipa patogene različice ter tudi drugih genetskih in okoljskih dejavnikov, ki lahko modificirajo potek bolezni [1]. Za boljše poznavanje poteka posameznih podvrst RP so pomembne raziskave o naravnem poteku bolezni, v katerih spremljajo bolnike z različnimi tipi pigmentne retinopatije v daljšem obdobju. Na osnovi izsledkov teh raziskav lahko predvidimo, kdaj bo pri posameznih podtipih prišlo do hujšega poslabšanja vida. Eden takšnih parametrov je starost, ko se vid poslabša na raven »legalne slepote«, ki je v literaturi opredeljena kot vidna ostrina 0,1 ali manj in/ali vidno polje v obsegu 20 stopinj ali manj. Starost, pri kateri 50 % bolnikov doseže raven »legalne slepote«, je npr. pri genu *RPGR* 45 let [21], pri genu *USH2A* 59 let [22] in pri genu *RHO* 78 let [21]. Večina bolnikov s pigmentno retinopatijo doseže omenjeno merilo na račun ozkega vidnega polja, saj je vidna ostrina navadno dobra do pozne starosti.

ZDRAVLJENJE PIGMENTNE RETINOPATIJE

Trenutno za veliko večino genetskih oblik pigmentne retinopatije ni registriranega znanstveno potrjenega zdravila. Bolnikom svetujemo zdravo pre-

hrano z veliko antioksidanti, odsvetujemo pa kajenje in izpostavljanje močni sončni svetlobi. Bolniki s sivo mrežno navadno nekaj izboljšanja vida pridobijo z operacijo sive mreže, medtem ko cistoidni makularni edem v večini zdravimo z acetazolamidom bodisi lokalno (kapljice 3-krat na dan) ali sistemsko (250 mg 1- do 4-krat na dan).

Trenutno potekajo številne klinične raziskave s ciljem zaustaviti napredovanje bolezni ali celo povrniti vid. Informacije so dostopne na spletni strani clinicaltrials.gov. Med pristopi zdravljenja raziskujejo gensko zdravljenje, nadomestitev fotoreceptorjev z laboratorijsko vzgojenimi fotoreceptorji, umetno mrežnico in molekule, ki vplivajo na vidni cikel [1,23–25]. Namen genskega zdravljenja je ponovna vzpostavitev funkcije mutiranega gena, bodisi z vstavitvijo neokvarjene kopije gena v celice ali z neposredno nevtralizacijo mutacije na prizadetem genu. S takšnim zdravljenjem želimo predvsem preprečiti nadaljnje propadanje fotoreceptorjev, že izgubljenih celic pa žal ne moremo povrniti. Za gen *RPE65*, ki je sicer izjemno redek vzrok pigmentne retinopatije [1], so v raziskavah na ljudeh potrdili upočasnitev napredovanja bolezni, za druge gene (npr. *RPGR* in *CEP20*) pa raziskave še potekajo. Gojenje fotoreceptorjev za njihovo presaditev prinaša možnost, da bi lahko vendarle nadomestili že odmrle celice, a so raziskave še v začetnih fazah [26,27]. Možnost za povrnitev zaznave vida na prizadetih delih mrežnice je genetski vnos beljakovin, ki so sposobne zaznati svetlobo, v še ohranjene celice (optogenetika), a tudi to tehnologijo še razvijajo [28]. Izgubljene fotoreceptorje želimo nadomestiti tudi z umetno očesno mrežnico. Gre za mehanski čip, ki svetlobni signal pretvori v električni, ki nato stimulira vlakna vidnega živca ali celo možgansko skorjo. Pomanjkljivost trenutnih različic umetne mrežnice sta zelo slaba ločljivost in ozko vidno polje, zato potencialno koristi le bolnikom s popolno izgubo vida [29]. Trenutno razvijajo tudi pristope k zdravljenju z različnimi molekulami, ki vplivajo na vidni cikel, in nevroprotektivnimi dejavniki [30]. Za bolnike z močno napredovalo okvaro mrežnice je zelo pomembna obravnava v Centru za celovito rehabilitacijo slepih in slabovidnih, kjer so na voljo psihološka podpora in različni pripomočki, kot so povečevalna stekla, bela palica in pes vodič. Tam opredelijo tudi kategorizacijo invalidnosti in s tem dodatek za pomoč in postrežbo.

ZAKLJUČEK

Pigmentna retinopatija je skupina dednih bolezni mrežnice, ki prizadenejo primarno paličnice, čemur sledi sekundarna prizadetost čepnic. Bolniki imajo težave predvsem z nočnim vidom in zoženjem vidnega polja, medtem ko je centralni vid navadno ohranjen do pozne starosti. Pregled pri oftalmologu je pomemben za oceno stopnje okvare vida, zdravljenje morebitnih zapletov, kategorizacijo in predpis pripomočkov ter napotitev na genetsko diagnosticiranje. Genetsko diagnosticiranje je pomembno zaradi svetovanja glede poteka bolezni in tveganja prenosa bolezni na potomce, vse bolj pa tudi za morebitno usmeritev v zdravljenje, ki ga trenutno še razvijajo.

LITERATURA

1. Verbakel, S.K., et al., *Non-syndromic retinitis pigmentosa*. *Prog Retin Eye Res*, 2018. 66: p. 157–186.
2. Kimberling, W.J., et al., *Usher syndrome: clinical findings and gene localization studies*. *Laryngoscope*, 1989. 99(1): p. 66–72.
3. Hamel, C., *Retinitis pigmentosa*. *Orphanet J Rare Dis*, 2006. 1: p. 40.
4. Fishman, G.A., et al., *Natural course of visual field loss in patients with Type 2 Usher syndrome*. *Retina*, 2007. 27(5): p. 601–8.
5. Milam, A.H., Z.Y. Li, and R.N. Fariss, *Histopathology of the human retina in retinitis pigmentosa*. *Prog Retin Eye Res*, 1998. 17(2): p. 175–205.
6. Georgiou, M., K. Fujinami, and M. Michaelides, *Retinal imaging in inherited retinal diseases*. *Ann Eye Sci*, 2020. 5.
7. Robson, A.G., et al., *Functional characteristics of patients with retinal dystrophy that manifest abnormal parafoveal annuli of high density fundus autofluorescence; a review and update*. *Doc Ophthalmol*, 2008. 116(2): p. 79–89.
8. Lingao, M.D., et al., *Macular cystoid spaces in patients with retinal dystrophy*. *Ophthalmic Genet*, 2016. 37(4): p. 377–383.
9. Georgiou, M., et al., *Sector Retinitis Pigmentosa: Extending the Molecular Genetics Basis and Elucidating the Natural History*. *Am J Ophthalmol*, 2021. 221: p. 299–310.
10. Coussa, R.G., et al., *Sector retinitis pigmentosa: Report of ten cases and a review of the literature*. *Mol Vis*, 2019. 25: p. 869–889.
11. Ramon, E., et al., *Differential light-induced responses in sectorial inherited retinal degeneration*. *J Biol Chem*, 2014. 289(52): p. 35918–28.
12. Comander, J., et al., *The Genetic Basis of Pericentral Retinitis Pigmentosa-A Form of Mild Retinitis Pigmentosa*. *Genes (Basel)*, 2017. 8(10).

13. Sandberg, M.A., A.R. Gaudio, and E.L. Berson, *Disease course of patients with pericentral retinitis pigmentosa*. *Am J Ophthalmol*, 2005. 140(1): p. 100–6.
14. Karali, M., et al., *Clinical and Genetic Analysis of a European Cohort with Pericentral Retinitis Pigmentosa*. *Int J Mol Sci*, 2019. 21(1).
15. Boughman, J.A., M. Vernon, and K.A. Shaver, *Usher syndrome: definition and estimate of prevalence from two high-risk populations*. *J Chronic Dis*, 1983. 36(8): p. 595–603.
16. Rosenberg, T., et al., *The prevalence of Usher syndrome and other retinal dystrophy-hearing impairment associations*. *Clin Genet*, 1997. 51(5): p. 314–21.
17. Millán, J.M., et al., *An update on the genetics of usher syndrome*. *J Ophthalmol*, 2011. 2011: p. 417217.
18. Bonnet, C. and A. El-Amraoui, *Usher syndrome (sensorineural deafness and retinitis pigmentosa): pathogenesis, molecular diagnosis and therapeutic approaches*. *Curr Opin Neurol*, 2012. 25(1): p. 42–9.
19. Toualbi, L., M. Toms, and M. Moosajee, *USH2A-retinopathy: From genetics to therapeutics*. *Exp Eye Res*, 2020. 201: p. 108330.
20. Loundon, N., et al., *Usher syndrome and cochlear implantation*. *Otol Neurotol*, 2003. 24(2): p. 216–21.
21. Sandberg, M.A., et al., *Disease course of patients with X-linked retinitis pigmentosa due to RPGR gene mutations*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007. 48(3): p. 1298–304.
22. Sandberg, M.A., et al., *Disease course in patients with autosomal recessive retinitis pigmentosa due to the USH2A gene*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2008. 49(12): p. 5532–9.
23. Tuohy, G.P. and R. Megaw, *A Systematic Review and Meta-Analyses of Interventional Clinical Trial Studies for Gene Therapies for the Inherited Retinal Degenerations (IRDs)*. *Biomolecules*, 2021. 11(5).
24. Botto, C., et al., *Early and late stage gene therapy interventions for inherited retinal degenerations*. *Prog Retin Eye Res*, 2021: p. 100975.
25. Georgiou, M., K. Fujinami, and M. Michaelides, *Inherited retinal diseases: Therapeutics, clinical trials and end points-A review*. *Clin Exp Ophthalmol*, 2021. 49(3): p. 270–288.
26. Lane, A., et al., *Modeling and Rescue of RP2 Retinitis Pigmentosa Using iPSC-Derived Retinal Organoids*. *Stem Cell Reports*, 2020. 15(1): p. 67–79.
27. Singh, R.K., et al., *Pluripotent Stem Cell-Based Organoid Technologies for Developing Next-Generation Vision Restoration Therapies of Blindness*. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2021. 37(3): p. 147–156.
28. Sahel, J.A., et al., *Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy*. *Nat Med*, 2021. 27(7): p. 1223–1229.
29. Ayton, L.N., et al., *An update on retinal prostheses*. *Clin Neurophysiol*, 2020. 131(6): p. 1383–1398.
30. Kutluer, M., L. Huang, and V. Marigo, *Targeting molecular pathways for the treatment of inherited retinal degeneration*. *Neural Regen Res*, 2020. 15(10): p. 1784–1791.

STARGARDOVA BOLEZEN

Jana Sajovic, Ana Fakin

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

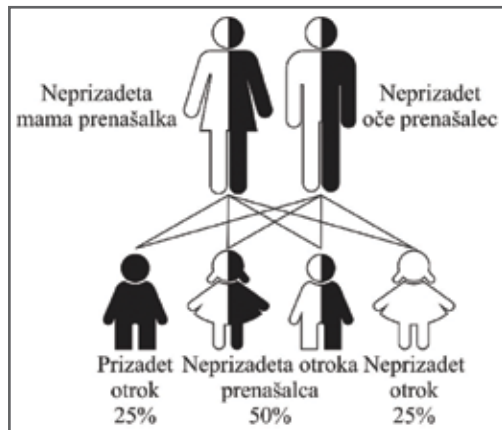
IZVLEČEK

Stargardtova bolezen (STGD1) je napredujoča dedna bolezen mrežnice (distrofija). Deduje se avtosomno recesivno in je z razširjenostjo (prevalenco) 8–10/100.000 najpogostejša monogenska distrofija mrežnice. Vzrok boleznini so različice gena *ABCA4*, ki kodira istoimenski protein. Do sedaj so opisali že več kot 1290 različic. Protein *ABCA4* je v očesu pomemben člen vidnega cikla, njegova najpomembnejša vloga pa je verjetno odstranjevanje toksičnih produktov vitamina A. Primarno je izražen v zunanjih segmentih fotoreceptorjev, nahaja pa se tudi v notranjih membranah retinalnega pigmentnega epitela (RPE). Če je funkcija proteina *ABCA4* zmanjšana, pride do kopičenja toksičnih produktov vitamina A v RPE in fotoreceptorjih ter posledične degeneracije mrežnice. Klinična slika bolnikov je izredno raznolika. Poznavanje strukture in funkcije mrežnice pri bolnikih s STGD1 je ključnega pomena pri vključevanju bolnikov v gensko zdravljenje in druge oblike zdravljenja, ki jih še razvijajo.

Ključne besede: Stargardtova bolezen, gen *ABCA4*, *ABCA4*-prenašalec, fotoreceptorji, retinalni pigmentni epitel, toksični produkti vitamina A.

UVOD

Stargardtova bolezen (STGD1), znana tudi kot *ABCA4*-retinopatija, je dobila ime po nemškem oftalmologu Karlu Brunu Stargardtu, ki je leta 1909 prvi objavil obširen klinični opis boleznini (1). Je najpogostejša monogenska distrofija mrežnice pri otrocih in pri odraslih. STGD1 je napredujoča bolezen, razširjenost na svetovni ravni pa je 8–10/100.000, kar je 7 % vseh mrežničnih distrofij (2,3). To pomeni, da je v Sloveniji približno 100–200 bolnikov s STGD1. STGD1 povzročajo različice v genu za prenašalec ABC iz poddružine A, član 4 (*ABCA4*) (2,4,5). Do danes poznamo že več kot 1290 različic znotraj gena *ABCA4* (www.lovd.nl/ABCA4) (2,6,7) (Tabela 1). Bolezen se deduje av-



Slika 1: Autosomno recesivni način dedovanja.

tosomno recesivno, kar pomeni, da bolnik za razvoj bolezni potrebuje dve različici v genu *ABCA4*, pri čemer eno različico podeduje od matere, drugo pa od očeta. Če sta oba starša prenašalca, je verjetnost za prenos obeh različic 25 % (Slika 1). Otroci bolnikov s STGD1 imajo majhno verjetnost razvoja bolezni (< 1 %).

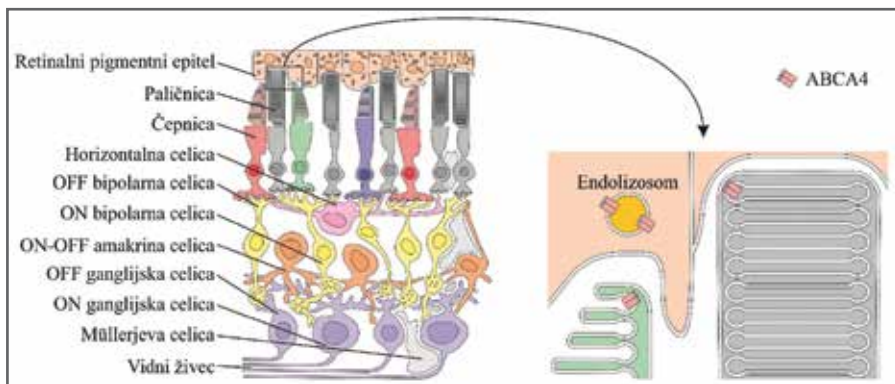
Pri STGD1 gre za napredujočo okvaro retinalnega pigmentnega epitela (*angl.* retinal pigment epithelium, RPE) in fotoreceptorjev. V poteku bolezni se navadno najprej pojavita izguba funkcije in degeneracija čepnic, ki jima sledi še propad paličnic, s čimer so povezani tudi klinični znaki in potek bolezni (8,9). Razlogov za hujšo in bolj zgodnjo prizadetost čepnic še ne poznamo natančno. Prav tako ne vemo, ali je kateri od treh tipov čepnic bolj prizadet kot drugi. Bolezen ima izredno raznoliko klinično sliko. Lahko se izrazi kot distrofija makule (blažja klinična slika) ali kot generalizirana distrofija fotoreceptorjev (težja klinična slika). Pri bolnikih s STGD1 je značilno prizadet predvsem centralni vid, pri hujših oblikah pa bolezen lahko vodi tudi v slepoto. Bolniki navadno zbolijo v otroštvu, lahko pa tudi kasneje, celo v pozni starosti (2). Ker se klinična slika STGD1 lahko prekriva z drugimi distrofijami mrežnice, npr. z dominantno distrofijo mrežnice, povezano z genom *PRPH2* (10,11), STGD1 dokončno potrdimo z genetsko analizo.

Tabela 1: Najpogostejše različice v genu ABCA4. Povzeto po Khan in sod. (12).

SPREMEMBA NA RAVNI DNK	SPREMEMBA NA RAVNI PROTEINA	%
c.5603A>T	p.(Asn1868Ile)	59,6
c.5882G>A	p.(Gly1961Glu)	25,1
c.[5461-10T>C;5603A>T]	p.[Thr1821Aspfs*6,Thr1821Valfs*13;(Asn1868Ile)]	13,2
c.[1622T>C;3113C>T]	p.[(Leu541Pro;Ala1038Val)]	9,0
c.[4469G>A;5603A>T]	p.[(Cys1490Tyr;Asn1868Ile)]	8,1
c.4539+2001G>A	p.[=,Arg1514Leufs*36]	7,5
c.6079C>T	p.(Leu2027Phe)	6,9
c.768G>T	p.(Leu257Valfs*17)	5,7
c.[2588G>C;5603A>T]	p.[Gly863Ala,Gly863del;(Asn1868Ile)]	5,4
c.5714+5G>A	p.[=,Glu1863Leufs*33]	5,4
c.4253+43G>A	p.[=,Ile1377Hisfs*3]	5,4

VLOGA PRENAŠALCA ABCA4 V VIDNEM CIKLU

Gen *ABCA4* je član superdružine genov, ki nosijo zapis za transmembranske prenašalce z ATP-vezavno kaseto. Sestavljen je iz 50 eksonov in kodira istoimenski protein. Protein ABCA4 je flipaza. Najdemo jo v paličnicah na robovih membran diskov in v čepnicah na robovih lamel, izražanje pa so nedavno dokazali tudi v notranjih membranah RPE (Slika 2). Prenášalec ABCA4 je sestavljen iz 2273 aminokislin, ki gradijo dve transmembranski domeni, dve citoplazemski nukleotid-vezavni domeni in dve intradiskalni domeni v paličnicah oz. dve zunajcelični domeni v čepnicah oz. dve lumenski domeni v RPE (13–15).

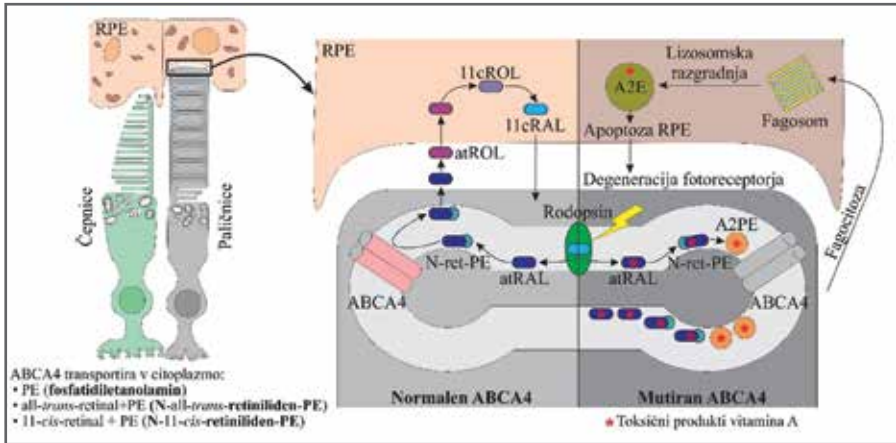


Slika 2: Shematski prikaz lokacij prenašalca ABCA4.

Legenda: prenašalec ABCA4 – prenašalec ABC iz poddružine A, član 4.

V fizioloških pogojih prenašalci ABCA4 sodelujejo pri aktivnem transportu toksičnih produktov vitamina A v citoplazmo fotoreceptorjev. Če prenašalcev ABCA4 ni dovolj ali so nefunkcionalni, se potencialno toksični produkti vitamina A (npr. all-trans-retinal, dihidro-N-retiniliden-N-retinil-fosfatidiletanolamin), ki nastanejo v vidnem ciklu, ne morejo ustrezno presnoviti. Kopičijo se v membranah zunanjih segmentov fotoreceptorjev, se med seboj povezujejo in tvorijo toksične bisretinoide. Ko pride do fagocitoze zunanjih segmentov fotoreceptorjev, se bisretinoidi v kislem okolju fagolizosomov v RPE pretvorijo v zelo toksičen metabolit direktinoid-piridin-etanolamin (A2E), ki je dimer vitamina A in je glavna komponenta lipofuscina. S kopičenjem lipofuscina pride do okvare in atrofije RPE s posledično disfunkcijo in izgubo fotoreceptorjev (9,14,16) (Slika 3).

Pri čepnicah pride verjetno dodatno tudi do neposredne toksičnosti, najbrž zaradi njihovih odprtih diskov (lamel), ki omogočajo difuzijo toksičnih produktov proti notranjemu segmentu celice (8).



Slika 3: Shematski prikaz delovanja prenašalca ABCA4.

Legenda: atRAL – all-*trans*-retinal; N-ret-PE – N-retiniliden-fosfatidiletanolamin; atROL – all-*trans*-retinol; 11cROL – 11-*cis*-retinol; 11cRAL – 11-*cis*-retinal; A2PE – N-retiniliden-N-retinil-fosfatidiletanolamin; A2E – direktinoid-piridin-etanolamin; RPE – retinalni pigmentni epitel; prenašalec ABCA4 – prenašalec ABC iz poddružine A, član 4.

DIAGNOSTIČNA TRIADA

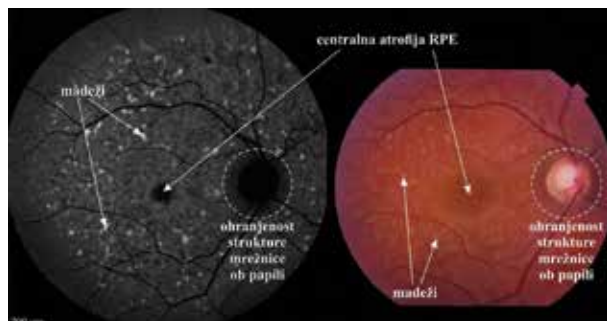
Kljub raznolikosti klinične slike STGD1 so pri večini bolnikov prisotne tipične skupne klinične značilnosti, ki sestavljajo diagnostično triado: centralna atrofija fotoreceptorjev in RPE, rumeni madeži (*angl.* flecks) in ohranjenost strukture mrežnice ob papili (*angl.* peripapillary sparing) (2,17).



Slika 4: Klinične značilnosti bolnikov s STGD1 na sliki OCT.

Legenda: RPE – retinalni pigmentni epitel.

Omenjene značilnosti lahko prepoznamo na barvnih slikah očesnega ozadja in na slikah optične koherentne tomografije (OCT) makule (Slika 4), posebej nazorne pa so na slikah avtofluorescence očesnega ozadja (AF) (Slika 5). Z AF lahko vidimo madeže kot hiperavtofluorescentne lezije, področja atrofije RPE pa kot hipoavtofluorescentne lezije.



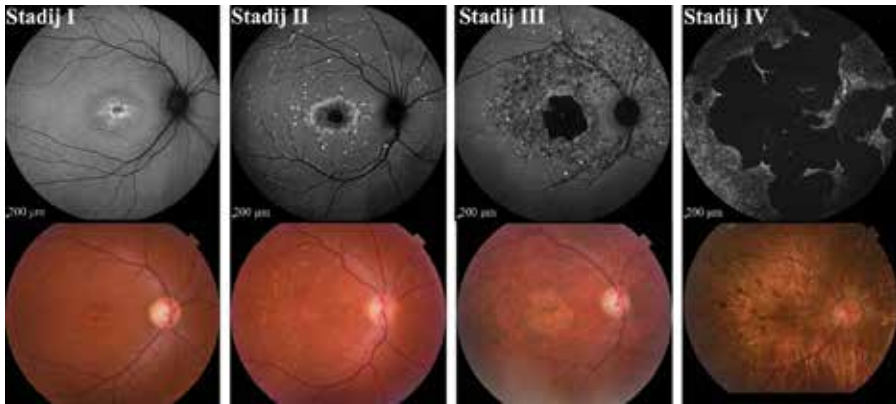
*Slika 5: Diagnostična triada na sliki AF (levo) in barvni sliki očesnega ozadja (desno).
Legenda: RPE – retinalni pigmentni epitel.*

SPEKTER KLINIČNE SLIKE STARGARDOVE BOLEZNI

Stargardtovo bolezen lahko fenotipsko razdelimo na različne načine.

Fishmanova klasifikacija

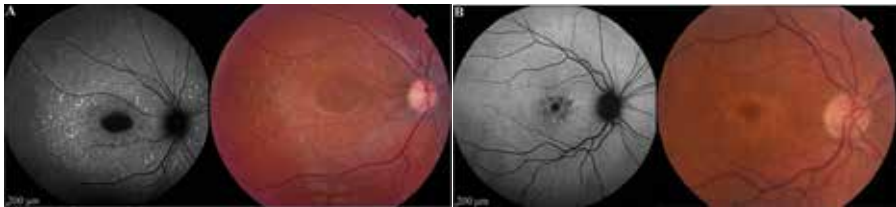
Po Fishmanovi klasifikaciji STGD1 razdelimo na različne stadije glede na distribucijo madežev in atrofije RPE: 0 – normalno očesno ozadje, I – madeži znotraj žilnih lokov, II – madeži se širijo zunaj žilnih lokov in/ali nazalno od optičnega živca, III – večina madežev je resorbiranih in prehajajo v difuzno atrofijo RPE, IV – difuzno razporejeni atrofični areali RPE (18) (Slika 6).



Slika 6: Fishmanova klasifikacija na slikah AF in barvnih slikah očesnega ozadja.

Stargardtova bolezen z ohranjeno foveo ali brez ohranjene fovee

Čeprav bolezen večinoma že v zgodnji fazi okvari foveo (19,20), obstaja podskupina bolnikov, pri katerih je fovea dolgo časa ohranjena (*angl.* foveal sparing) (2,6,21–23) (Slika 7). Pri bolnikih z ohranjeno foveo se simptomi navadno pojavijo kasneje, bolniki pa imajo dolgo časa ohranjeno tudi vidno ostrino. Značilno je širjenje atrofije RPE v perifoveolnem področju, sčasoma pa lahko pride tudi do postopne okvare same fovee (23).



Slika 7: Bolnik s prizadeto foveo (A) in bolnik z ohranjeno foveo (B). Na levi strani je slika AF, na desni strani pa barvna slika očesnega ozadja.

Elektrofiziološke skupine

Klinično sliko lahko opredelimo tudi z elektrofiziološkim testiranjem, ki pove, ali je disfunkcija fotoreceptorjev omejena na makulo ali je razširjena na celotno mrežnico. Klinično elektrofiziološko testiranje dopolnjujejo rutinski oftal-

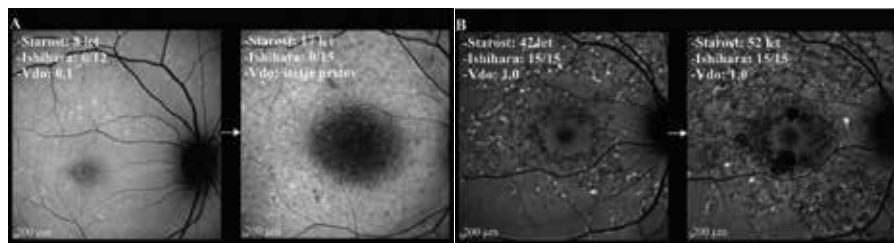
mološki pregled, subjektivni testi za oceno vidne funkcije in slikovne metode. Gre za vrsto neinvazivnih meritev, ki zagotavljajo objektivno oceno delovanja vidnega sistema in hkrati tudi spremljanje bolezni. Preiskave pri bolnikih s sumom na STGD1 so skotopična in fotopična elektoretinografija (SFERG) za opredelitev delovanja sistema paličnic in čepnic periferne mrežnice ter multifokalna elektoretinografija (mfERG) ali slikovna elektoretinografija (PERG) za opredelitev delovanja makule.

Elektrofiziološko razlikujemo tri skupine STGD1: STGD1 tipa 1, pri kateri je okvarjeno zgolj makularno delovanje (nenormalna mfERG in PERG, normalen SFERG); STGD1 tipa 2, pri kateri gre za okvaro makularnega delovanja in generalizirano nenormalno delovanje čepnic (nenormalna mfERG in PERG, normalen fotopični ERG, normalen skotopični ERG) in STGD tipa 3, pri kateri gre za generalizirano okvaro tako makule kot čepnic in paličnic periferne mrežnice (nenormalni SFERG, mfERG, PERG) (24,25). Elektrofiziološka opredelitev je pomembna, saj lahko na podlagi elektrofiziološke slike poleg določitve obsega okvare do določene mere napovemo tudi potek bolezni.

Izsledki raziskav kažejo, da pri STGD1 tipa 1 po desetih letih od prve elektoretinografije samo 11 % bolnikov razvije generalizirano disfunkcijo mrežnice (7).

Stargardtova bolezen z zgodnjim začetkom ali poznim začetkom

Bolniki navadno zbolijo v otroštvu, lahko tudi kasneje, celo v pozni starosti (2). Starost ob pojavu simptomov je pomemben kazalnik napovedi izida bolezni – zgodnji začetek bolezni navadno pomeni hujšo obliko bolezni. Ekstremna spektra sta STGD1 z zgodnjim začetkom in STGD1 s poznim začetkom (Slika 8).



Slika 8: Napredovanje bolezni v desetih letih pri bolniku z zgodnjim začetkom (A) in pri bolniku s poznim začetkom (B). Bolnik na sliki B ima ohranjeno foveo, kar je pogost pojav pri STGD1 s poznim začetkom.

Prva oblika je bolj pogosta in se prične v 1. ali 2. desetletju življenja. Značilna je prizadetost centralnega vida, ki se kaže s slabšanjem vidne ostrine, barvne-ga vida in kontrastne občutljivosti. Bolniki navajajo težave pri prepoznavanju črk na šolski tabli (2,6,26,27). Pri bolezni s poznim začetkom gre običajno za blažjo obliko, ki se lahko pojavi tudi po 50. letu in ima bistveno drugačen fenotip. Pogosto primarno prizadene parafoveolarni predel, medtem ko sta fovea in s tem vidna ostrina lahko dolgo časa ohranjeni (t. i. STGD1 z ohranjeno foveo). Bolniki najprej opišejo metamorfopsijo ali oscilopsijo, ne da bi opazili poslabšanje vidne ostrine. Zaradi poznega pojava simptomov in fenotipske podobnosti lahko to obliko zamenjamo s starostno degeneracijo makule (21,22,28,29). Pri razlikovanju nam je v pomoč AF, ki pri STGD1 tipično pokaže več hiperavtofluorescentnih sprememb.

Genetska klasifikacija

V raziskavah korelacij med genotipom in fenotipom ugotavljajo, da je velik del klinične variabilnosti STGD1 povezan s tipom in kombinacijo različic, ki so prisotne pri posameznem bolniku. Bolniki z dvema ničelnima različicama, pri katerih je protein ABCA4 popolnoma odsoten, imajo na primer najhujšo klinično sliko z začetkom pred 10. letom starosti, zgodnjo izgubo centralnega vida ter napredujočo distrofijo čepnic in paličnic, ki po 40. letu vodi v slepoto (19). Vpliv drugih različic je težje raziskovati, saj ima vsak bolnik kombinacijo dveh, navadno različnih različic, zato težko sklepamo, kaj je posledica posamezne različice. Za nekaj pogostejših različic so ugotovili, kakšen fenotip povzročajo, če so v kombinaciji z ničelno različico. Izkazalo se je, da nekatere povzročajo blago klinično sliko (npr. p.(Gly1961Glu)), nekatere srednje težko klinično sliko (npr. p.(Pro1380Leu)), nekatere pa klinično sliko, podobno ničelni (npr. p. (Leu541Pro) (6). V pomoč genetski klasifikaciji so tudi raziskave, v katerih raziskujejo pogostost različnih različic med bolniki in kontrolami (30), ter raziskave na živalskih modelih in raziskave *in vitro*. S slednjimi so na primer dokazali, da nekatere različice, ki vplivajo na izrezovanje eksonov, ohranijo del normalnega proteina, kar morda prispeva k blažji klinični sliki (31).

ZDRAVLJENJE STARGARDOVE BOLEZNI

Čeprav je STGD1 najpogostejša monogenska distrofija mrežnice, učinkovitega zdravljenja še ni. Potekajo številne raziskave, v katerih testirajo različne

pristope, s katerimi bi zmanjšali nastajanje toksičnega A2E ali popravili oz. nadomestili okvarjeni gen *ABCA4*. Pri različicah, ki vplivajo na izrezovanje eksonov, pride v poštev tudi zdravljenje s kratkimi protismernimi (*angl.* anti-sense) oligonukleotidi, ki se vežejo na tarčno mesto v intronu in tako izničijo učinek različice (32).

Vsem bolnikom odsvetujemo kajenje in izpostavljanje močni sončni svetlobi. Opozoriti jih moramo tudi, da morebitni vitaminski pripravki, ki jih uživajo, ne smejo vsebovati vitamina A, saj lahko poveča nalaganje toksičnih produktov vitamina A v mrežnici. Svetujemo jim zdravo prehrano z veliko zelene zelenjave.

ZAKLJUČEK

STGD1 je avtosomno recesivna bolezen, povezana z več kot 1000 različicami gena *ABCA4*. Klinična slika je izjemno raznolika, zato je pri postavitvi diagnoze poleg kliničnih preiskav ključna genetska potrditev. Slednja je pomembna tudi za svetovanje glede možnosti prenosa bolezni na potomce, napoved izida bolezni in morebitno gensko zdravljenje v prihodnosti.

LITERATURA

1. Stargardt K. *Über familiäre, progressive Degeneration in der Maculagegend des Auges.* Albrecht von Graefes Arch für Ophthalmol. 1909;71(3):534–50.
2. Cremers FPM, Lee W, Collin RWJ, et al. *Clinical spectrum, genetic complexity and therapeutic approaches for retinal disease caused by ABCA4 mutations.* Prog Retin Eye Res. 2020:100861.
3. Tsang SH, Sharma T. *Stargardt disease.* Adv Exp Med Biol. 2018;1085:139–51.
4. Allikmets R, Singh N, Sun H, et al. *A photoreceptor cell-specific ATP-binding transporter gene (ABCR) is mutated in recessive Stargardt macular dystrophy.* Nat Genet. 1997;17(1):122.
5. Koenekoop RK. *The gene for Stargardt disease, ABCA4, is a major retinal gene: a mini-review.* Ophthalmic Genet. 2003;24(2):75–80.
6. Fakin A, Robson AG, Chiang JP, et al. *The effect on retinal structure and function of 15 specific ABCA4 mutations: a detailed examination of 82 hemizygous patients.* Invest Ophthalmol Vis Sci. 2016;57(14):5963–73.
7. Fujinami K, Lois N, Davidson AE, et al. *A longitudinal study of stargardt disease: clinical and electrophysiologic assessment, progression, and genotype correlations.* Am J Ophthalmol. 2013;155(6):1075–88.e13.

8. Conley SM, Cai X, Makkia R, et al. Increased cone sensitivity to ABCA4 deficiency provides insight into macular vision loss in Stargardt's dystrophy. *Biochim Biophys Acta*. 2012;1822(7):1169–79.
9. Molday RS, Zhong M, Quazi F. The role of the photoreceptor ABC transporter ABCA4 in lipid transport and Stargardt macular degeneration. *Biochim Biophys Acta*. 2009;1791(7):573–83.
10. Boon CJF, van Schooneveld MJ, den Hollander AI, et al. Mutations in the peripherin/RDS gene are an important cause of multifocal pattern dystrophy simulating STGD1/fundus flavimaculatus. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(11):1504–11.
11. Renner AB, Fiebig BS, Weber BH, et al. Phenotypic variability and long-term follow-up of patients with known and novel PRPH2/RDS gene mutations. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(3):518–30.e1.
12. Khan M, Cornelis SS, Pozo-Valero MD, et al. Resolving the dark matter of ABCA4 for 1054 Stargardt disease probands through integrated genomics and transcriptomics. *Genet Med*. 2020;22(7):1235–46.
13. Lenis TL, Hu J, Ng SY, et al. Expression of ABCA4 in the retinal pigment epithelium and its implications for Stargardt macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2018;115(47):e11120–27.
14. Molday RS. Insights into the molecular properties of ABCA4 and its role in the visual cycle and Stargardt disease. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2015;134:415–31.
15. Tsybovsky Y, Orban T, Molday RS, et al. Molecular organization and ATP-induced conformational changes of ABCA4, the photoreceptor-specific ABC transporter. *Structure*. 2013;21(5):854–60.
16. Quazi F, Molday RS. ATP-binding cassette transporter ABCA4 and chemical isomerization protect photoreceptor cells from the toxic accumulation of excess 11-cis-retinal. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2014;111(13):5024–9.
17. Burke TR, Rhee DW, Smith RT, et al. Quantification of peripapillary sparing and macular involvement in Stargardt disease (STGD1). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(11):8006–15.
18. Fishman GA. Fundus flavimaculatus. A clinical classification. *Arch Ophthalmol*. 1976;94(12):2061–7.
19. Fakin A, Robson AG, Fujinami K, et al. Phenotype and progression of retinal degeneration associated with nullizigosity of ABCA4. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(11):4668–78.
20. Tanaka K, Lee W, Zernant J, et al. The rapid-onset chorioretinopathy phenotype of ABCA4 disease. *Ophthalmology*. 2018;125(1):89–99.
21. Tanna P, Strauss RW, Fujinami K, et al. Stargardt disease: clinical features, molecular genetics, animal models and therapeutic options. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(1):25–30.
22. Burke TR, Tsang SH. Allelic and phenotypic heterogeneity in ABCA4 mutations. *Ophthalmic Genet*. 2011;32(3):165–74.
23. van Huet RA, Bax NM, Westeneng-Van Haafden SC, et al. Foveal sparing in Stargardt disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014;55(11):7467–78.
24. Lois N, Holder GE, Bunce C, et al. Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(3):359–69.

25. Robson AG, Nilsson J, Li S, et al. ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures. *Doc Ophthalmol.* 2018;136(1):1–26.
26. Georgiou M, Kane T, Tanna P, et al. Prospective cohort study of childhood-onset Stargardt disease: fundus autofluorescence imaging, progression, comparison with adult-onset disease, and disease symmetry. *Am J Ophthalmol.* 2020;211:159–75.
27. Lambertus S, van Huet RA, Bax NM, et al. Early-onset Stargardt disease: phenotypic and genotypic characteristics. *Ophthalmology.* 2015;122(2):335–44.
28. Collison FT, Lee W, Fishman GA, et al. Clinical characterization of Stargardt disease patients with the p.N1868I ABCA4 mutation. *Retina.* 2019;39(12):2311–25.
29. Westeneng-van Haaften SC, Boon CJ, Cremers FP, et al. Clinical and genetic characteristics of late-onset Stargardt's disease. *Ophthalmology.* 2012;119(6):1199–210.
30. Cornelis SS, Bax NM, Zernant J, et al. In silico functional meta-analysis of 5,962 ABCA4 variants in 3,928 retinal dystrophy cases. *Hum Mutat.* 2017;38(4):400–8.
31. Sangermano R, Garanto A, Khan M, et al. Deep-intronic ABCA4 variants explain missing heritability in Stargardt disease and allow correction of splice defects by antisense oligonucleotides. *Genet Med.* 2019;21(8):1751–60.
32. Plotter E, McClements ME, MacLaren RE. Therapy approaches for Stargardt disease. *Biomolecules.* 2021;11(8).

ELEKTROFIZIOLOŠKE PREISKAVE PRI DIAGNOSTICIRANJU BOLEZNI MREŽNICE IN VIDNEGA ŽIVCA

Maja Šuštar Habjan

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Elektrofiziološke preiskave vidnega sistema vključujejo vrsto neinvazivnih testov, ki omogočajo objektivno oceno delovanja vidnega sistema. Vključujejo elektrookulografijo (EOG), elektroretinografijo (ERG) in snemanje vidnih evociranih potencialov (VEP), s čimer lahko ovrednotimo delovanje vidnega sistema od ravni retinalnega pigmentnega epitela, posameznih plasti mrežnice, vidnih živcev in vidne poti do primarne vidne skorje. V prispevku predstavljamo metodologijo elektrofiziološkega testiranja in nekaj kliničnih primerov, ki pojasnjujejo pomen elektrofizioloških preiskav pri diagnosticiranju bolezni mrežnice in vidnega živca.

Ključne besede: elektrofiziološko testiranje vida, elektrookulografija (EOG), elektroretinografija (ERG), vidni evocirani potenciali (VEP).

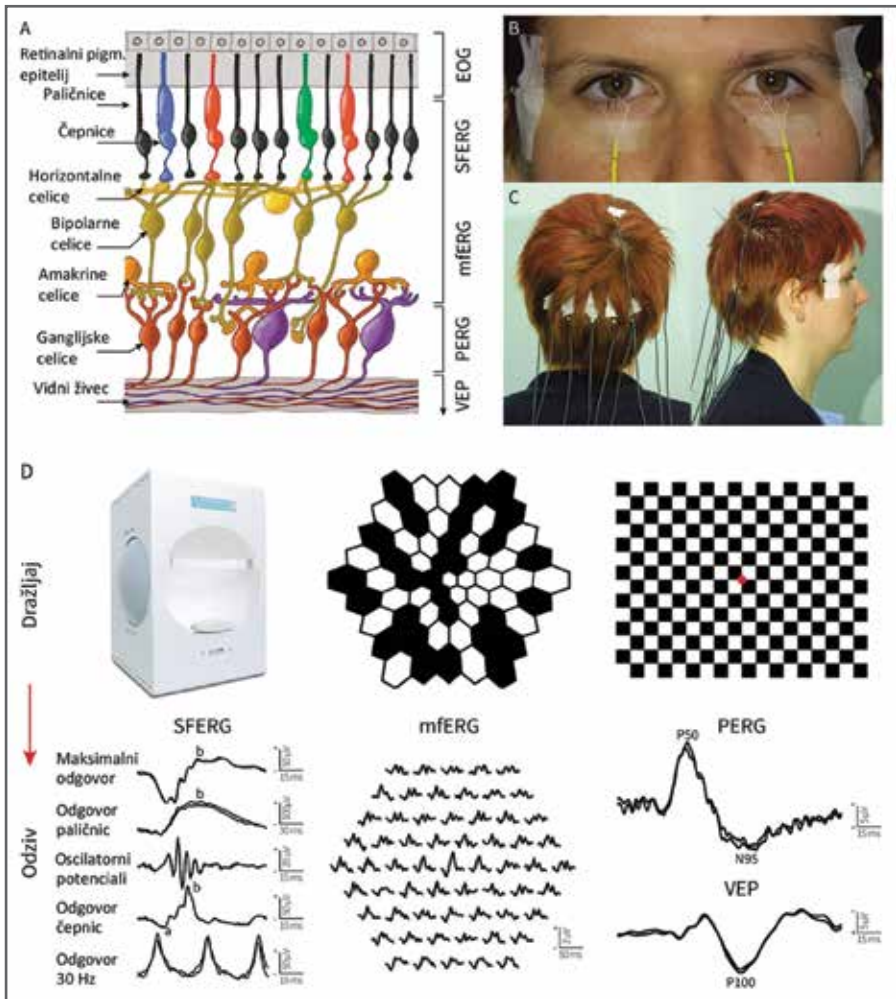
UVOD

Elektrofiziološke preiskave vidnega sistema so neinvazivne in objektivne metode za ugotavljanje odstopanj delovanja vidnega sistema. Snemanje temelji na uporabi specifičnih svetlobnih dražljajev, ki povzročijo odziv struktur vidnega sistema, od ravni retinalnega pigmentnega epitela, posameznih predelov mrežnice, vidnih živcev in vidne poti do primarne vidne skorje. V nadaljevanju opisujemo osnove elektrofizioloških metod, katerih snemanje poteka v skladu s smernicami Mednarodnega združenja za klinično elektrofiziologijo vida (*angl.* International Society for Clinical Electrophysiology of Vision, ISCEV) [1]. Standardi združenja ISCEV obsegajo določila za pravilno izvedbo naslednjih elektrofizioloških metod (Slika 1A): elektrookulografija

(EOG) [2], skotopična in fotopična elektroretinografija (SFERG) [3], multifokalna elektroretinografija (mfERG) [4], slikovna elektroretinografija (*angl.* pattern electroretinography, PERG) [5] in vidni evocirani potenciali (VEP) [6].

OSNOVE ELEKTROFIZIOLOŠKIH ODZIVOV VIDNEGA SISTEMA

Elektrofiziološke preiskave temeljijo na odkrivanju s svetlobo izzvanih sprememb električnega potenciala celic mrežnice oz. vidne skorje, ki ga zaznajo ustrezno nameščene snemalne elektrode. Za snemanje elektroretinograma (SFERG, mfERG in PERG) namestimo aktivno HK-elektrodo [7] na spodnjo veko, referenčno elektrodo pa na kožo senčnega predela iste strani (Slika 1B). Za snemanje EOG namestimo aktivno in referenčno kožno elektrodo ob zunanji in notranji kot očesne špranje [8]. Za snemanje VEP (Slika 1C) namestimo aktivne kožne elektrode nad primarno vidno skorjo okcipitalnega režnja, referenčno pa nad frontalni reženj [9]. V signalu, ki ga beležijo snemalne elektrode, se poleg iskane aktivnosti struktur vidnega sistema beležijo tudi druge bioelektrične aktivnosti (možganske in mišične aktivnosti, okoljski šumi), ki jih izničimo s ponavljanjem dražljaja in povprečenjem signala v času.



Slika 1: A – standardne elektrofiziološke preiskave in plasti mrežnice oz. vidnega sistema, iz katerega izvirajo; B – postavitve snemalnih HK-elektrod pri snemanju elektroretinograma (SFERG, PERG, mfERG); C – postavitve snemalnih elektrod pri snemanju VEP; D – oblika dražljaja in elektrofiziološki odzivi zdravega preiskovanca. Preiskava SFERG poteka ob bliskovnem draženju v stimulacijski kupoli, ki zagotovi enotne svetlobne pogoje. Preiskave mfERG, PERG in VEP potekajo ob slikovnem draženju; dražljaj je prikazan na monitorju. (Fotografije: Barbara Klemenc; slika mrežnice prirejena po webvision.com.)

Elektrookulografija (EOG)

Elektrookulografija je metoda za testiranje delovanja retinalnega pigmentnega epitela (RPE) in njegove interakcije s fotoreceptorji [2]. Preiskava temelji na merjenju mirovnega potenciala očesa, to je razliki v napetosti med apikalno in bazalno membrano RPE, ki se odraža kot dipol med zadnjim delom očesa in elektropozitivno roženico. Snemanje EOG poteka tako, da preiskovanec odklanja zrkli pod določenim kotom v desno in levo, najprej 15 minut v temi, nato 15 minut v svetlobi. Ob vsakem odklonu zrkla zabeležita ustrezno nameščeni elektrodi dipol med sprednjim in zadnjim delom očesa. Zaradi mehanizmov, ki niso popolnoma znani, je amplituda merjenega potenciala nižja v temi in višja v svetlobi. Razmerje med najvišjim potencialom v svetlobi in najnižjim v temi je Ardenov indeks. Ob normalnem delovanju RPE in fotoreceptorjev je vrednost Ardenovega indeksa približno 175 % ali več, značilno pa je znižana pri Bestovi viteliformni distrofiji makule [8].

Skotopična in fotopična elektroretinografija (SFERG)

Skotopična in fotopična elektroretinografija (SFERG) je elektroretinografska metoda, ki temelji na snemanju generaliziranega električnega odziva mrežnice ob bliskovnih dražljajih. SFERG omogoča odkrivanje generalizirane prizadetosti delovanja mrežnice in opredelitev, ali je bolj izrazito prizadet sistem paličnic, sistem čepnic ali oba. Omogoča tudi opredelitev ravni okvare mrežnice (fotoreceptorji ali bipolarne celice), vrednoti pa predvsem delovanje periferne mrežnice.

Skotopične odzive mrežnice (tj. odgovor paličnic, maksimalni odgovor ter oscilatorne potenciale) posnamemo po predhodnem 20-minutnem privajanju na temo, pokažejo pa predvsem delovanje sistema paličnic. S fotopičnimi odzivi mrežnice (odgovor čepnic in odgovor 30 Hz), ki jih posnamemo po 10 minutah privajanja na svetlobo, testiramo delovanje mrežničnega sistema čepnic (Slika 1D). Odgovor paličnic izvabljammo z zelo šibkim svetlobnim dražljajem na temnem ozadju, kar omogoča selektivno vrednotenje delovanja plasti bipolarnih celic sistema paličnic. Z bolj intenzivnimi bliski, ki jih uporabimo pri snemanju maksimalnega odgovora, poleg sistema paličnic vzdražimo tudi sistem čepnic in dobimo kombiniran odgovor obeh sistemov, pri čemer zaradi številčnosti v odzivu prevladuje sistem paličnic. Maksimalni odgovor omogoča predvsem vrednotenje delovanja paličnic, katerih aktiv-

nost se odraža v valu a, ter delovanje bipolarnih celic sistema paličnic, ki se odraža v valu b. Pri selektivni okvari bipolarnih celic je val a normalen, val b pa izrazito znižan, kar tvori značilno elektronegativno izoblikovanost ERG. Oscilatorni potenciali odražajo delovanje amakrinih celic, za njihovo lažje odčitavanje pa se signal filtrira s pasovnim filtrom, ki ohrani hitre oscilacije, odstrani pa valove s počasno frekvenco (kot sta val a in val b). Fotopične odzive, tj. odgovor čepnic in odgovor 30 Hz, izzovemo ob prisotnosti svetlega ozadja, ki zavre sistem paličnic in zato omogoči selektivno vrednotenje delovanja sistema čepnic. Odgovor 30 Hz izhaja večinoma iz sloja bipolarnih celic sistema čepnic, medtem ko ima odgovor čepnic jasno opredeljena dva valova, val a in val b. Val a izhaja iz samih čepničnih fotoreceptorjev, a z zaznavnim prispevkom čepničnih OFF-bipolarnih celic. Val b tvori podobno kot odgovor 30 Hz predvsem aktivnost bipolarnih celic sistema čepnic.

Poleg navedenih petih standardnih odgovorov združenje ISCEV priporoča snemanje dodatnih odzivov po razširjenem protokolu, na primer skotopični odziv na dražljaj večje intenzivnosti za bolj natančno opredelitev delovanja sistema paličnic [3], On-Off ERG za selektivno opredelitev delovanja čepničnih ON- in OFF-bipolarnih celic [10], fotopični negativni odgovor za opredelitev delovanja ganglijskih celic [11], skotopični odgovor na rdeče bliske za opredelitev delovanja sistema čepnic v skotopičnih pogojih [12] ter odgovor S-čepnic za opredelitev delovanja sistema kratkovalovnih čepnic [13].

Multifokalna ERG (mfERG)

Multifokalna ERG [4] omogoča vrednotenje delovanja sistema čepnic v osrednjem 30-stopinjskem območju mrežnice. Snemanje poteka s slikovnim dražljajem, pri katerem se osvetlitev polj draženja ponavlja v navidezno naključnih vzorcih (Slika 1D). Polja draženja so manjša v središču in večja proti obrobju, kar ustreza različni velikosti receptivnih polj mrežnice in omogoča izzivanje enakomerno visokih odzivov v vseh območjih draženja. Snemalna elektroda zabeleži odziv ob vsaki menjava vzorca draženja, ker pa je zaporedje draženja v času znano, algoritem za vsako od polj draženja naknadno izračuna lokalni odgovor. Gre torej za matematično ekstrahiran odziv in ne za nativni odgovor, ki ga dobimo pri drugih elektrofizioloških metodah. Odziv je po izvoru podoben odgovoru čepnic pri SFERG, a je razporejen v lokalizirane odgovore v 30-stopinjskem območju osrednje mrežnice. Na ta način lahko topografsko

ovrednotimo delovanje posameznih majhnih področij centralne mrežnice, kar je zlasti pomembno pri diagnosticiranju makulopatij.

Slikovna ERG (PERG)

Slikovna ERG [5] vrednoti delovanje makule in ganglijskih celic centralne mrežnice. Odziv izzovemo z visokokonstrastnim slikovnim dražljajem v obliki šahovnice, pri katerem se črna in bela polja izmenjujejo nekajkrat na sekundo (dražljaj 'pattern reversal') (Slika 1D). Odziv sestavljata dve komponenti. Pozitivni val P50 delno izvira iz ganglijskih celic, a vsebuje izrazit prispevek iz makularnih bipolarnih celic, zato poenostavljeno rečemo, da vrednoti delovanje makule. Negativni val N95 izhaja izključno iz ganglijskih celic in njihovih aksonov, zato ovrednoti delovanje ganglijske plasti mrežnice. Slikovna ERG je zato v kombinaciji z drugimi testi pomembno orodje za odkrivanje ravni okvare.

Vidni evocirani potenciali (VEP)

Vidni evocirani potenciali omogočajo oceno prevajanja po vidnih živcih in oceno vidne poti do primarne vidne skorje [6]. Za snemanje VEP v večini uporabljamo slikovni dražljaj 'pattern reversal'. Komponenta, ki jo ob tem merimo, je val P100. Njegove amplituda, latenca in izoblikovanost povedo, ali je prevajanje upočasnjeno (podaljšana latenca) ali oslABLJENO (znižana amplituda) ali oboje. Če nad vidno skorjo namestimo več snemalnih elektrod ('multi-channel' oz. večkanalni VEP), lahko ob draženju s celim poljem in polovicami polj ocenimo, ali gre za okvaro prevodnosti v področju vidnega živca, kiazme, retrokiazmalne vidne poti ali vidne skorje. Če VEP ni mogoče izzvati s stimulacijo 'pattern-reversal' (ob nestabilni fiksaciji zaradi nistagmusa ali slabšem sodelovanju bolnika), lahko uporabimo tudi stimulacijo 'pattern-onset' in bliskovno stimulacijo. 'Onset' VEP uporabljamo za oceno ohranjenosti delovanja vida pri majhnih otrocih, bliskovni VEP pa za oceno integritete vidne poti ob ugotovljenih motnjavah optičnih medijev ter za oceno ravni nepravilnega delovanja vidnega sistema pri nepojasneni hudi izgubi vida.

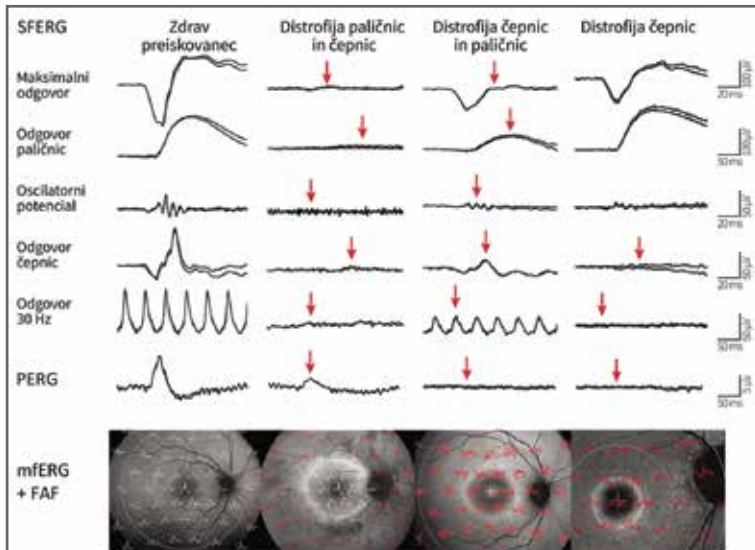
ELEKTROFIZIOLOŠKE PREISKAVE PRI KLINIČNEM DIAGNOSTICIRANJU

Pomen elektrofizioloških preiskav pri diagnosticiranju okvar vida je opredelitev ravni okvare in objektivizacija stopnje okvare. Rezultat elektrofiziološkega testiranja je smiselno le, če ga vrednotimo v širšem kontekstu klinične slike.

Ob tem je pri bolnikih smiselno izvajati ciljne preiskave, ki glede na zastavljeno klinično vprašanje ponudijo informacijo o delovanju točno določenega dela vidnega sistema. Ob hkratnem snemanju SFERG s PERG in/ali mfERG lahko opredelimo, ali gre za generalizirano mrežnično okvaro, pri kateri so prizadeti vsi elektroretinografski odzivi, ali zgolj za makularno okvaro, kjer sta spremenjeni le PERG in mfERG, medtem ko je SFERG normalna. Hkratna izvedba mfERG in PERG omogoča nadaljnjo opredelitev okvare makule, ali zajema zunanje ali notranje sloje oz. ganglijsko plast mrežnice, saj se aktivnost ganglijskih celic odraža le v PERG. Nadalje pa hkratna izvedba PERG in VEP omogoča razmejitev, ali je izguba vida posledica okvare makule, okvare vidnega živca, vidne poti v območju kiazme ali gre za kortikalno okvaro [14].

Elektrofiziološke spremembe pri mrežničnih distrofijah

Diagnostična vrednost elektrofizioloških preiskav pri distrofijah mrežnice in drugih dednih boleznih mrežnice je najpogostejši razlog za napotitev na tovrstno testiranje [15]. Ob tem je elektrofiziološko mogoče opredeliti, ali gre za generalizirano mrežnično okvaro ali zgolj za makularno okvaro [14]. V primeru generalizirane okvare mrežnice nadalje razlikujemo med značilnimi podtipi mrežničnih distrofij (Slika 2), pri katerih je bolj izražena okvara paličnic ali čepnic ali gre za mešano okvaro obeh vrst fotoreceptorjev. Na Sliki 2 prikazujemo nekaj tipov mrežničnih distrofij, pri katerih z elektrofiziološkimi preiskavami objektivno opredelimo obseg funkcionalnih sprememb na mrežnici. Pigmentna retinopatija (*angl.* retinopathia pigmentosa, RP) se v zgodnji fazi elektrofiziološko izraža s prizadetostjo sistema paličnic, medtem ko sta odziv čepnic in makularno delovanje ohranjena. Pri napredovali obliki RP (Slika 2) tipično opažamo odsotnost odziva sistema paličnic in čepnic periferne mrežnice, medtem ko ostaja odziv makule ohranjen sorazmerno z ohranjenostjo osrednjega dela mrežnice [15]. Distrofija čepnic ter distrofija čepnic in paličnic sta klinično in genetsko heterogeni skupini dednih distrofij mrežnice [15]. Pri obeh oblikah gre za klinično in elektrofiziološko izraženo nenormalnost makule, z elektrofiziološkimi preiskavami pa lahko razmejimo, ali gre zgolj za prizadetost sistema čepnic, kot je značilno za distrofijo čepnic, ali tudi za pridruženo okvaro sistema paličnic pri distrofiji čepnic in paličnic [14]. Elektrofiziološko testiranje je smiselno tudi pri bolnikovih družinskih članih, ki navajajo težave z vidom, tudi če na očesnem ozadju še ni jasnih kliničnih znakov bolezni.

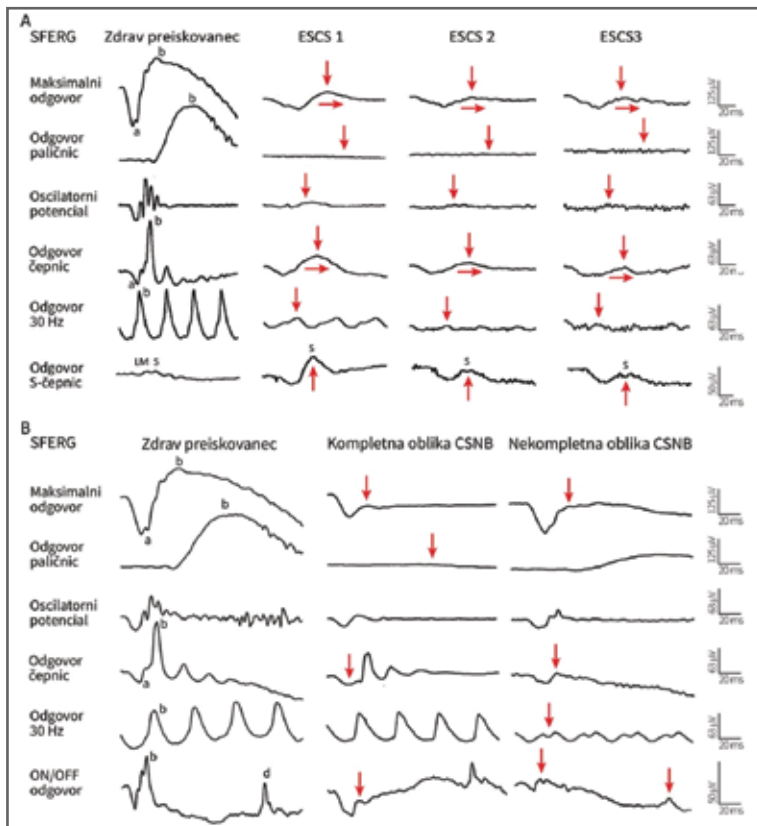


Slika 2: Izvidi SFERG, PERG in mfERG (superponirani na sliko avtofluorescence očesnega ozadja (FAF)) pri bolniku z distrofijo paličnic in čepnic (napredovala oblika RP), pri bolniku z distrofijo čepnic in paličnic ter pri bolniku z distrofijo čepnic. Pri distrofiji paličnic in čepnic se elektrofiziološko pokaže huda izguba delovanja periferne mrežnice z ohranjenim makularnim delovanjem (odsotni odzivi sistema paličnic in zgolj nakazano izzivni odzivi sistema čepnic pri SFERG, PERG je še izziven, mfERG pa je v makuli normalno ohranjen). Pri distrofiji čepnic in paličnic je vzorec obraten. Kaže se izrazito nepravilno delovanje makule, delovanje periferne mrežnice pa je še ohranjeno, vendar znižano (nenormalni PERG in mfERG, znižana SFERG). Pri distrofiji čepnic so odzivi sistema paličnic periferne mrežnice normalni, nenormalni pa so odzivi sistema čepnic (pri SFERG je normalen odziv paličnic, odsotna sta odgovora čepnic in 30 Hz; nenormalni sta PERG in mfERG).

Elektrofiziološka opredelitev je pomembna tudi pri bolnikih s Stargardtovo distrofijo. Poleg ocene obsega okvare lahko na podlagi elektrofizioloških sprememb predvidimo tudi morebitno napredovanje bolezni. Elektrofiziološko razlikujemo med tremi fenotipskimi različicami Stargardtove distrofije [16], ki so (i) Stargardtova distrofija tipa 1, pri kateri je okvarjeno zgolj delovanje makule (nenormalni sta mfERG in PERG, normalna je SFERG), (ii) Stargardtova distrofija tipa 2 z okvaro makularnega delovanja in generaliziranim nenormalnim delovanjem čepnic (nenormalna mfERG/PERG in nenormalna fotopična ERG) ter (iii) najhitreje napredujoča Stargardtova distrofija tipa

3, pri kateri gre za generalizirano okvaro tako makule kot čepnic in paličnic periferne mrežnice (nenormalne so mfERG, PERG in SFERG). Pri bolnikih z viteliformno lezijo v makuli moramo izključiti Bestovo makularno distrofijo [8,17], za katero je značilno nenormalno delovanje retinalnega pigmentnega epitela, ki ga odraža izrazito spremenjen EOG. Poleg Bestove distrofije obstajajo tudi druge oblike viteliformnih in psevdoviteliformnih degeneracij, pri katerih EOG ni nujno nenormalna [18]. Elektretinografske spremembe so pri določenih oblikah mrežničnih distrofij tako specifične, da lahko na podlagi vzorca sprememb ERG opredelimo mutacijo, ki je odgovorna za nastanek bolezni. Gre za patognomonične elektrofiziološke spremembe, ki so opisane za tri prirojene mrežnične bolezni: distrofijo čepnic s supernormalno skotopično ERG, ki jo povzroča mutacija v genu *KCNV2*, sindrom povečane aktivnosti S-čepnic (*angl.* enhanced S-cone syndrome, ESCS) z mutacijo NR2E3 (Slika 3A) in bradiopsija, pri kateri je mutiran gen *RGS9/R9AP* [19,20].

Elektrofiziološko testiranje je pomembno tudi pri stacionarnih oblikah bolezni mrežnice, zlasti ob odsotnosti sprememb na očesnem ozadju. Tak primer je prirojena stacionarna nočna slepota (*angl.* congenital stationary night blindness, CSNB). Elektrofiziološko razlikujemo nekaj oblik nočne slepote. Prva je Schubert-Bornscheinov tip CSNB, ki se deduje avtosomno recesivno ali X-vezano. Zanj je značilna elektronegativna oblika ERG odziva, ki odraža okvaro delovanja bipolarnih celic mrežnice (Slika 3B). Razlikujemo med kompletno in nekompletno obliko Schubert-Bornscheinovega tipa CSNB [21]. Za kompletno obliko CSNB je značilno nedelovanje ON-bipolarnih celic mrežnice, za nekompletno pa delna okvara obeh, ON- in OFF-tipov bipolarnih celic mrežnice. Za lažje razločevanje med kompletno in nekompletno obliko CSNB je smiselno snemanje On-Off ERG, s čimer lahko razločimo, ali gre za popolno prizadetost zgolj ON-bipolarnih celic ali delno prizadetost obeh tipov bipolarnih celic. Poznamo še Riggssov tip CSNB, ki se deduje avtosomno dominantno. Zanj je značilna popolna odsotnost aktivnosti paličnic in z njimi povezanih struktur, medtem ko sistem čepnic deluje normalno. Snemanje SFERG je pomembno tudi pri akromatopsiji, za katero sta značilna popolna okvara sistema čepnic in normalno delovanje sistema paličnic. Če dodamo snemanje odgovora S-čepnic, lahko izključimo še možnost S-čepničnega monokromatizma, pri katerem je poleg sistema paličnic normalno ohranjen tudi sistem S-čepnic [22].



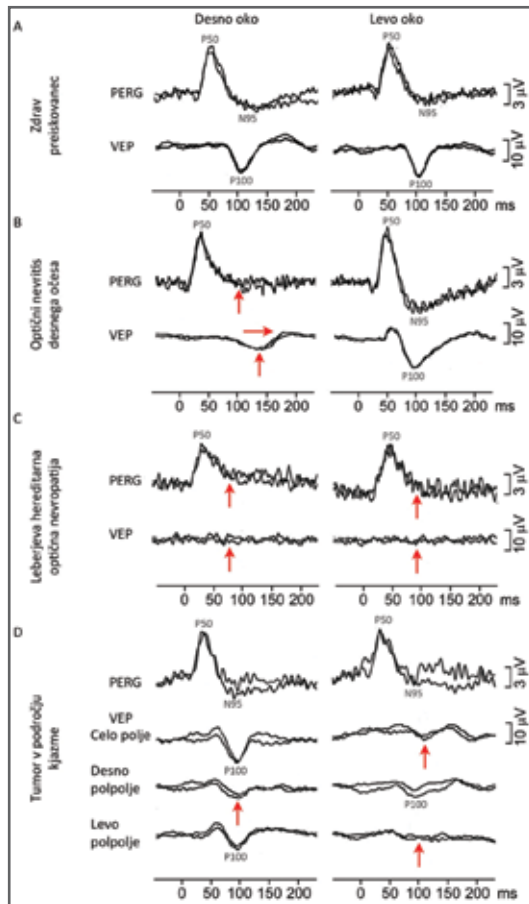
Slika 3: SFERG pri sindromu povečane aktivnosti S-čepnic – ESCS (A) ter pri kompletni in nekompletni obliki prirojene nočne slepote – CSNB (B). A – spremembe pri ESCS so patognomonične in enako izražene pri vseh treh predstavljenih bolnikih. Značilen je odsoten odgovor paličnic, maksimalni odgovor in odgovor čepnic sta podobno izoblikovana, odgovor 30 Hz pa je zakasnen in pomembno nižan (bolj izrazito kot val a odgovora čepnic). Dodati moramo tudi snemanje odgovora S-čepnic, ki je pri ESCS nenormalno povišan zaradi prekomerne aktivnosti sistema S-čepnic; B – za kompletno CSNB in nekompletno CSNB je značilna elektronegativna izoblikovanost maksimalnega odgovora, ki ponazarja normalno ohranjeno delovanje fotoreceptorjev in izrazito prizadetost delovanja bipolarnih celic. Pri kompletni CSNB gre za popolno prizadetost ON-bipolarnih celic, zato je odgovor paličnic popolnoma odsoten, odgovor čepnic in odgovor 30 Hz pa sta ohranjena, a spremenjena. Pri On-Off ERG pa je komponenta ON-bipolarnih celic (val b) popolnoma odsotna, komponenta OFF-bipolarnih celic (val d) pa normalna. Pri nekompletni CSNB gre za delno prizadetost delovanja vseh tipov bipolarnih celic, kar se odraža kot še izziven, a nižan odgovor paličnic, nižana odgovor čepnic in odgovor 30 Hz, pri On-Off ERG pa sta nižana val b in val d.

Elektrofiziološke spremembe pri optičnih nevropatijah in znotrajlobanjskih lezijah

Elektrofiziološke preiskave so močno orodje za objektivno oceno funkcionalnega stanja vidnega živca in vidne poti, ki skupaj s strukturnimi podatki OCT in nevroradioloških preiskav omogočajo bolj popolno oceno stanja za posameznega bolnika. VEP je posebej močno orodje, s katerim lahko dokažemo nenormalno prevajanje tudi ob odsotnosti ostalih kliničnih znakov, hkrati pa ob hkratnem snemanju PERG ali mfERG razlikuje od makulopatije [23].

Vnetje vidnega živca se elektrofiziološko odraža z izrazitim podaljšanjem VEP latence, ki vztraja tudi po normalizaciji vidne ostrine. Ob zagonu vnetja je pomembno znižana tudi amplituda, ki se v nekaj tednih postopno izboljša [23]. Primer bolnika po prebolelem optičnem nevritisu prikazujemo na Sliki 4B. Pri diagnosticiranju vnetja optičnega živca so elektrofiziološke preiskave v akutni fazi pomembne za oceno stopnje okvare prevodnosti po vidnem živcu, zlasti ob klinično netipičnem poteku bolezni. Enako je elektrofiziološka ocena okvare prevodnosti lahko pomembna tudi v fazi po zagonu, zlasti, če ne nastopi pričakovano izboljšanje vida [23,24]. Ob tem lahko elektrofiziološko opredelimo obseg izgube vlaken vidnega živca, ki je razviden glede na stopnjo nenormalnosti VEP in retrogradno degeneracijo ganglijskih celic, ki se odraža kot znižan val N95 slikovnega ERG [1,23,24]. Izrazito podaljšane latence VEP so lahko prisotne tudi pri brezsimptomnih bolnikih z multiplo sklerozo, pri katerih sprememba VEP kaže na subklinično demielinizacijo vidnega živca [1,23].

Pri ishemični optični nevropatiji je elektrofiziološko značilno znižanje amplitude VEP odziva brez večjih latenčnih sprememb [25]. Sprememba amplitude VEP je prisotna tako pri neareritični kot tudi arteritični anteriorni ishemični optični nevropatiji, odstopanje VEP pa sovпада s stopnjo izgube vida [1]. Pri tipičnem poteku ishemičnih optičnih nevropatij elektrofiziološko testiranje ne da pomembnih dodatnih informacij [1], je pa smiselno, ko gre za anamnestično nejasen potek ali netipično prezentacijo bolezni. Pri ishemični optični nevropatiji je ključno snemanje večkanalnega VEP [26]. Ob znižanju amplitude glavne komponente VEP (vala P100) v signal pogosto interferirajo t. i. kontralateralni valovi, ki lahko navidezno podaljšajo latenco odziva. Ob uporabi večkanalnega VEP ter slikovnega dražljaja s polovicami polj, ki odziv



Slika 4: Slikovna ERG (PERG) in vidni evocirani potenciali (VEP) pri različnih oblikah optičnih nevropatij. A – primer zdravega preiskovanca; B – primer bolnika po prebolelem desnostranskem optičnem nevritisu. Razviden je značilno zakasnen VEP (val P100 se izoblikuje z latenco približno 140 ms, kar je izrazito zakasnjeno), zaradi delne atrofije vlaken vidnega živca pa je spremenjen tudi PERG val N95, amplituda VEP pa je nižja; C – primer bolnika z Leberjevo hereditarno optično nevropatijo, pri katerem je na obeh očesih normalen val P50 slikovnega ERG, val N95 pa je izrazito spremenjen, tj. dvignjen nad raven izoliniije, VEP ni bil izziven; D – primer bolnika z adenomom hipofize, ki zajema levi optični živec in kiazmo. Na levem očesu, ki je bolj prizadeto, je VEP na draženje s celim poljem relativno znižan in blago zapoznel v primerjavi z desnim očesom. Hkrati je na obeh očesih VEP spremenjen ob draženju s temporalno polovico polja. Spremembe so skladne z motno prevajanja po levem vidnem živcu ter vlaknih obeh vidnih živcev, ki se križajo v kiazmi.

razkloni na val P100 nad eno možgansko poloblo ter kontralateralne valove nad drugo možgansko poloblo, pa lahko jasno razločimo, ali gre za tipično znižanje amplitude v sklopu ishemične optične nevropatije ali za morebitne druge vzroke nevropatij.

Leberjeva dedna optična nevropatija (LHON) in dominantna optična atrofija (DOA) sta najpogostejši dedni optični nevropatiji. Za obe sta značilni selektivna okvara ganglijskih celic mrežnice in zgodnja vpletenost papilomakularnega snopa [27]. LHON se navadno odraža kot zaporedna obojestranska izguba vida. V skladu s tem so elektrofiziološka odstopanja prisotna že v akutni fazi bolezni. Tipično gre za znižanje vala N95 slikovnega ERG, ki kaže na primarno nepravilno delovanje ganglijskih celic mrežnice, hkrati pa je izrazito nenormalen (zakasnen, izrazito znižan in nenormalno izoblikovan) tudi VEP [23,28]. Primer bolnika z LHON prikazujemo na Sliki 4C. Pri DOA se spremembe vala N95 slikovne ERG lahko pojavijo pred odstopanji VEP. Odstopanja VEP, ki se pogosto pojavijo šele kasneje v poteku bolezni, lahko kažejo večjo variabilnost amplitude (od subnormalnih do izrazito znižanih vrednosti), pogosto pa je odziv latenčno zakasnen [23,29].

Pri diagnosticiranju kompresivnih lezij vidnega živca oz. vidne poti so ključne nevroradiološke preiskave, a lahko z elektrofiziološkimi preiskavami objektivno ocenimo stanje vidnih živcev oz. vidne poti, ko gre za napredujoče slabšanje vida brez izrazitih morfoloških znakov povečanja lezije. Za natančnejšo elektrofiziološko umestitev lezije sta smiselna večkanalni VEP ter snemanje s polovicami polj. Če tumor zajema vidni živec zgolj enega očesa in se ne dotika kiazme, je na tem očesu VEP spremenjen, a odstopanj ni mogoče razlikovati od drugih vzrokov nevropatije. Če lezija zajema kiazmo, opažamo značilno nenormalnost, ki jo imenujemo 'navzkrižna asimetrija'. Navzkrižna asimetrija se kaže z nesimetrično porazdelitvijo odziva nad možganskima poloblama, ob draženju enega očesa je odziv nenormalno spremenjen nad eno možgansko poloblo, ob draženju drugega očesa pa nad drugo možgansko poloblo [6,23]. Ob uporabi slikovnega dražljaja 'pattern reversal' se navzkrižna asimetrija odraža z nenormalnim odzivom VEP nad ipsilarno poloblo (VEP z desnega očesa je nenormalen nad desno možgansko poloblo, VEP z levega očesa pa nad levo možgansko poloblo) [30], torej nad nasprotno možgansko poloblo od pričakovane glede na okvaro. Gre za t. i. paradokšno lateralizacijo, ki

se pojavi ob uporabi slikovnega dražljaja 'pattern reversal' [23]. Nenormalno prevajanje v področju kiazme lahko bolj jasno zajamemo z draženjem s polpolji, pri katerem dobimo na obeh očesih značilno nenormalen VEP ob draženju s temporalno polovico polja (s katero dražimo križana vlakna vidnega živca), medtem ko je ob draženju z nazalno polovico VEP normalen. Primer bolnika s kompresivno lezijo, ki zajema kiazmo in levi vidni živec, prikazujemo na Sliki 4D. Če gre za lezijo, ki zajema retrokiazmalno vidno pot ali vidno skorjo ene možganske poloble, prav tako beležimo značilno odstopanje odziva VEP. Govorimo o t. i. nenavzkrižni asimetriji, pri kateri je VEP iz obeh očes nenormalen nad isto možgansko poloblo [1,6,23].

ZAKLJUČEK

Elektrofiziološke preiskave omogočajo objektivno oceno delovanja vidnega sistema od retinalnega pigmentnega epitela do primarne vidne skorje. Pri boleznih mrežnice lahko s preiskavami poleg obsega sprememb delovanja tudi natančneje umestimo raven okvare mrežnice. Pri boleznih vidnega živca s preiskavami opredelimo stopnjo nenormalnosti prevajanja po vidnem živcu ter nivojsko določimo, ali gre za primarno okvaro ganglijskih celic ali za okvaro v poteku vidnega živca, področja kiazme ali retrokiazmalne vidne poti.

ZAHVALA

Za izvrstno sodelovanje pri vsakodnevnem kliničnem elektrofiziološkem diagnosticiranju in razvoju stroke se zahvaljujem celotni ekipi Laboratorija za vidno elektrofiziološko diagnosticiranje: doc. dr. Jelki Brecelj, doc. dr. Andreju Megliču, doc. dr. Martini Jarc-Vidmar, doc. dr. Sofiji Andjelić, Ani Jeršin, Andreji Bozovičar, Heleni Lindič in Mariji Jesenšek.

LITERATURA

1. Robson AG, Nilsson J, Li S, Jalali S, Fulton AB, Tormene AP, Holder GE, Brodie SE. *ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures*. *Doc Ophthalmol*. 2018; 136: 1–26.
2. Constable PA, Bach M, Frishman LJ, Jeffrey BG, Robson AG. *International society for clinical electrophysiology of vision. ISCEV standard for clinical electro-oculography (2017 update)*. *Doc Ophthalmol*. 2017; 134: 1–9.

3. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, Bach M. ISCEV standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol.* 2015; 130: 1–12.
4. Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, Marmor MF, McCulloch DL, Palmowski-Wolfe AM. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (mfERG) (2011 edition). *Doc Ophthalmol.* 2012; 124: 1–13.
5. Bach M, Brigell MG, Hawlina M, Holder GE, Johnson MA, McCulloch DL, Meigen T, Viswanathan S. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG): 2012 update. *Doc Ophthalmol.* 2012; 126: 1–7.
6. Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Mizota A, Tormene AP. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials—(2016 update). *Doc Ophthalmol.* 2016; 133(1): 1–9.
7. Hawlina M, Konec B. New noncorneal HK-loop electrode for clinical electroretinography. *Doc Ophthalmol.* 1992; 81(2): 253–259.
8. Jarc-Vidmar M, Popovič P, Hawlina M, Breclj J. Elektrookulografija in slikovna elektroretinografija v diagnostiki Bestove viteliformne distrofije. *Zdrav Vestn* 2002; 71 Suppl 2: II-109–18.
9. Breclj J. Vidni evocirani potenciali in elektrofiziološko ocenjevanje vidne poti. *Med Razgl* 1994; 33: 339–59.
10. Sustar M, Holder GE, Kremers J, Barnes CS, Lei B, Khan NW, Robson AG. ISCEV extended protocol for the photopic On-Off ERG. *Doc Ophthalmol.* 2018; 136(3): 199–206.
11. Frishman L, Sustar M, Kremers J, McAnany JJ, Sarossy M, Tzekov R, Viswanathan S. ISCEV extended protocol for the photopic negative response (PhNR) of the full-field electroretinogram. *Doc Ophthalmol.* 2018; 136(3): 207–211.
12. Thompson DA, Fujinami K, Perlman I, Hamilton R, Robson AG. ISCEV extended protocol for the dark-adapted red flash ERG. *Doc Ophthalmol.* 2018; 136(3): 191–197.
13. Perlman I, Kondo M, Chelva E, et al (2020) ISCEV extended protocol for the S-cone ERG. *Doc Ophthalmol.* 2020; 140: 95–101.
14. Holder GE, Celesia GG, Miyake Y, Tobimatsu S, Weleber RG. International Federation of Clinical Neurophysiology: recommendations for visual system testing. *Clinical Neurophysiology.* 2010;121(9):1393–409.
15. Miyake Y. Electrodiagnosis of retinal disease. Springer Science & Business Media; 2006.
16. Lois N, Holder GE, Bunce C, Fitzke FW, Bird AC. Phenotypic subtypes of Stargardt macular dystrophy-fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119(3): 359–69.
17. Glavač D, Jarc-Vidmar M, Vrabec K, Ravnik-Glavač M, Fakin A, Hawlina M. Clinical and genetic heterogeneity in Slovenian patients with BEST disease. *Acta Ophthalmol.* 2016; 94(8): e786–e794.
18. Boon CJ, Klevering BJ, Leroy BP, Hoyng CB, Keunen JE, den Hollander AI. The spectrum of ocular phenotypes caused by mutations in the BEST1 gene. *Prog Retin Eye Res.* 2009; 28(3): 187–205.
19. Vincent A, Robson AG, Holder GE. Pathognomonic (diagnostic) ERGs. A review and update. *Retina.* 2013; 33(1): 5–12.
20. Sustar M, Perovšek D, Cima I, Stirn-Kranjc B, Hawlina M, Breclj J. Electroretinography and optical coherence tomography reveal abnormal post-photoreceptor activity and

- altered retinal lamination in patients with enhanced S-cone syndrome. Doc Ophthalmol. 2015; 130(3): 165–77.*
21. Sustar M, Stirn-Kranjc B, Brecej J. Children with complete or incomplete congenital stationary night blindness: : ophthalmological findings, standard ERGs and ON-OFF ERGs for differentiation between types = Otroci s prirojeno stacionarno nočno slepoto : oftalmološke značilnosti, standardni ERG ter ON-OFF ERG razlikovanje med kompletno in nekompletno obliko. *Zdrav Vestn. 2012;81(supl.): 16–28.*
 22. Gouras P, MacKay CJ, Lewis AL. The blue cone electroretinogram isolated in a sex-linked achromat. In: Drum B, Verriest G, eds: *Color Vision Deficiencies*. Dordrecht: Kluwer; 1989; 9: 89–93.
 23. Holder GE. Electrophysiological assessment of optic nerve disease. *Eye. 2004; 18(11):1133–43.*
 24. Brecej J. Visual electrophysiology in the clinical evaluation of optic neuritis, chiasmal tumours, achiasmia, and ocular albinism: an overview. *Doc Ophthalmol. 2014; 129(2): 71–84.*
 25. Holder GE. Ischaemic optic neuropathy. In: Heckenlively JR and Arden GB (eds). *Principles and Practice of Clinical Electrophysiology of Vision*. Mosby Year Book: St Louis, MO, 1991, pp 636–639.
 26. Thompson PD, Mastaglia FL, Carroll WM. Anterior ischaemic optic neuropathy. A correlative clinical and visual evoked potential study of 18 patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. 1986; 49(2):128–35.*
 27. Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Chinnery PF. Mitochondrial optic neuropathies—disease mechanisms and therapeutic strategies. *Progress in retinal and eye research. 2011; 30(2):81–114.*
 28. Jarc-Vidmar M, Tajnik M, Brecej J, Fakin A, Sustar M, Naji M, Stirn-Kranjc B, Glavač D, Hawlina M. Clinical and electrophysiology findings in Slovene patients with Leber hereditary optic neuropathy. *Doc Ophthalmol. 2015; 130(3): 179–187.*
 29. Holder GE, Votruba M, Carter AC, Bhattacharya SS, Fitzke FW, Moore AT. Electrophysiological findings in dominant optic atrophy (DOA) linking to the OPA1 locus on chromosome 3q 28-qter. *Documenta ophthalmologica. 1998; 95(3):217–28.*
 30. Halliday AM, Halliday E, Kriss A, McDonald WI, Mushin J. The pattern-evoked potential in compression of the anterior visual pathways. *Brain: a journal of neurology. 1976; 99(2):357–74.*

UPORABA EKSOMSKEGA SEKVENCIRANJA PRI DIAGNOSTICIRANJU GENETSKIH BOLEZNI OČI

Marija Volk¹, Aleš Maver¹, Ana Fakin², Marko Hawlina², Borut Peterlin¹

¹ Klinični inštitut za genomsko medicino, Univerzitetni klinični center Ljubljana

² Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Uvod: Očesne bolezni so diagnostično kompleksna skupina, predvsem zaradi velike genetske heterogenosti in prekrivanja kliničnih slik. Poznamo več kot 560 redkih bolezni, ki lahko prizadenejo strukturo oči ali funkcijo oči. Genetsko testiranje z eksomskim sekvenciranjem omogoča prepoznavanje vzročnih patoloških različic tako pri klasičnih mendelskih boleznih kot pri mitohondrijskih ali digenskih genetskih entitetah. Opravili smo retrospektivno analizo, s katero smo želeli ugotoviti uporabnost eksomskega sekvenciranja pri diagnosticiranju genetskih očesnih bolezni.

Preiskovanci in metode: V informacijskem sistemu Kliničnega inštituta za genomsko medicino UKC Ljubljana smo zbrali podatke o napotitvah z glavno diagnozo očesna bolezen v obdobju 2014–2020. Prepoznali smo 459 bolnikov, ki so bili napoteni na genetsko testiranje zaradi suma na genetsko bolezen oči, pri katerih je bilo opravljeno eksomsko sekvenciranje z analizo genov, povezanih z očesno boleznijo. Filtrirane različice smo analizirali glede na mednarodne smernice ACMG (*angl.* American College of Medical Genetics) in ACGS (*angl.* The Association for Clinical Genomic Science) ter glede na podatke iz podatkovnih baz klinično pomembnih različic ClinVar in LOVD za klasifikacijo redkih bolezni.

Rezultati: V 50–60 % primerov smo potrdili genetski vzrok pri mrežničnih distrofijah, albinizmu, retinoblastomu, motnjah refrakcije in sindromskih vzrokih, v 27 % pri nepravilnostih sprednjega segmenta in glavkomu, v 22 % pri spektru bolezni mikroftalmija-anoftalmija-kolobom (*angl.* microphthalmia-anophthalmia-coloboma, MAC) in v 20 % pri atrofiji vidnega živca. Prisotnost različice z nejasnim pomenom smo ugotavljali v 16 % primerov

mrežničnih distrofij, 27 % primerov nepravilnosti sprednjega segmenta in glavkoma ter v 22 % primerov spektra bolezni mikroftalmija-anoftalmija-kolobom.

Zaključek: Rezultati naše raziskave kažejo, da je eksomsko sekvenciranje učinkovit pristop in metoda izbire pri diagnosticiranju genetskih bolezni oči. Poleg visokega diagnostičnega izplena omogoča prepoznavanje novih, verjetno patogenih različic v znanih genih kot tudi prepoznavanje novih kandidatnih genov, povezanih z boleznijo oči. Specifična diagnoza je pomembna tako za pojasnitev kliničnih težav in genetsko svetovanje celotni družini kot tudi zaradi vse večjih možnosti genskega zdravljenja.

Ključne besede: genetske bolezni oči, sekvenciranje celotnega eksoma, sekvenciranje mitohondrijskega genoma, patogena različica, različica z nejasnim pomenom, kandidatni gen.

UVOD

Genetske bolezni oči so skupina bolezni, ki prizadenejo sprednji ali zadnji očesni segment, celotno oko ali se pojavljajo v okviru sindromskih stanj. Očesne bolezni so izjemno heterogene, fenotipi pa se lahko prekrivajo. Ocenjujejo, da ima v Sloveniji hude okvare vida 4/1000 ljudi, resnejše okvare pa približno 2 % ljudi. Zveza društev slepih in slabovidnih Slovenije združuje 4000 ljudi (<https://www.zveza-slepih.si/>). Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) je slep ali slaboviden 1/3000 otrok pri enem letu starosti (1), pri čemer je približno polovica primerov genetske etiologije (2). Očesne bolezni so torej pomemben zdravstveni problem. Delež prirojenih očesnih bolezni, ki so povezane s (progresivnim) slabšanjem vida ali s slepoto je tudi sindromskih in se pojavljajo v okviru presnovnih, psihomotoričnih ali malformacijskih sindromov. Lahko so posledica različnih načinov dedovanja, tj. mendelskega dedovanja (avtosomno dominantnega ali recisivnega, na X-kromosom vezanega dominantnega ali recisivnega), nemendelskega dedovanja (mitohondrijskega, digenskega) ali multifaktorskega dedovanja. Patogene različice so lahko podedovane ali nastanejo na novo.

Specifična diagnoza je kompleksna, tako v kliničnem kot genetskem smislu. Poznamo več kot 560 genetskih bolezni, ki prizadenejo bodisi strukturo oči

bodisi njihovo delovanje (<https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/diseases-by-category/9/eye-diseases>). S specifično diagnozo lahko pojasnimo bolnikove težave ter ga seznanimo s predvidenim potekom bolezni in tveganjem za prenos na njegove potomce kot tudi s tveganjem za ostale ožje družinske člane. V zadnjih letih specifična diagnoza odpira tudi možnosti genskega zdravljenja bolezni (3). Vsakega bolnika s specifično genetsko diagnozo vodimo v registru genetskih bolezni na Kliničnem inštitutu za genomsko medicino, kar omogoča spremljanje pogostosti posameznih bolezni in nudi rekrutiranje bolnikov ob pojavu novih možnosti zdravljenja. Nenazadnje prepoznavanje genov, povezanih z genetskimi boleznimi, pomembno prispeva k ugotavljanju patogeneze bolezni in prepoznavanju bioloških procesov, celičnih struktur ali signalnih poti (npr. ciliopatije, rasopatije, lizosomske bolezni) ter omogoča nove terapevtske pristope.

Tehnologija sekvenciranja naslednje generacije nudi različne možnosti pristopov testiranja, npr. panelno testiranje, klinični eksom, celotni eksom ali celotni genom ter analize celotnega eksoma, ki vključujejo družinske člane (trio analiza – starši + otrok, duo analiza – dva bolna sorojenca). Ker testiranje ni standardizirano, enako metodologijo v različnih centrih uporabljajo na različne načine, s čimer je pri določeni skupini bolezni različen tudi diagnostični izplen. Pogostost patoloških različic se razlikuje glede na etnično ozadje (*angl.* founder effect) pa tudi glede na kulturološke razlike (konsangvinost), zato neposreden prenos izkušenj med državami žal ni mogoč.

Sodoben način genetskega diagnosticiranja očesnih bolezni je sekvenciranje celotnega eksoma, ki omogoča hkratno analizo vseh znanih genov pri človeku in s tem prepoznavanje patogenih – vzročnih različic tako v jedrnem kot v mitohondrijskem dednem zapisu. Pri genetskih očesnih boleznih se je pristop izkazal kot zelo učinkovit zaradi velike heterogenosti in zaradi prepletanja fenotipov genetskih očesnih bolezni. Eksomsko sekvenciranje uporabljamo pri diagnosticiranju mendelskih ali kompleksnih, družinskih ali sporadičnih, nesindromskih ali sindromskih primerov genetskih bolezni oči.

Obstaja relativno veliko objav o raziskovanju uporabnosti eksomskega sekvenciranja pri posameznih podskupinah (npr. retinopatijah), manj pa je znanega o uporabi eksomskega sekvenciranja v klinični praksi za celotno

skupino očesnih bolezni. Na Kliničnem inštitutu za genomsko medicino smo zato opravili retrospektivno analizo, ki je vključevala vse napotitve z glavno diagnozo očesna bolezen v obdobju 2014–2020, tako iz Slovenije kot iz sosednjih držav, predvsem republik bivše Jugoslavije. Želeli smo ugotoviti, kakšne so potrebe terciarnih centrov po genetskem diagnosticiranju, da bi ocenili diagnostični izplen eksomskega sekvenciranja in opredelili razširjenost (prevalenco) posameznih genetskih bolezni oči v regiji.

PREISKOVANCI IN METODE

Podatke smo zbrali s CMG portala informacijskega sistema Centra za mendelsko genomiko na Kliničnem inštitutu za genomsko medicino UKC Ljubljana. V obdobju 2014–2020 je bilo na Klinični inštitut za genomsko medicino napotenih 459 preiskovancev s sumom na genetsko bolezen oči, večina bolnikov z Očesne klinike UKC Ljubljana, manjšina pa iz regije, predvsem iz republik bivše Jugoslavije. Vsi bolniki so bili pred testiranjem deležni genetske obravnave, pri kateri jih je klinični genetik tudi seznanil z genetskim testiranjem ter njegovimi prednostmi in omejitvami. Bolniki so bili seznanjeni, da bo rezultat testiranja morda pojasnil njihove težave (najdba patološke genetske različice), in tudi z možnostjo negativnega rezultata ali rezultata z najdbo genetske različice z nejasnim kliničnim pomenom. Bolniki, ki so se s testiranjem in omejitvami strinjali, so podpisali informirano privolitve. Če je bil na genetsko obravnavo napoten preiskovanec, mlajši od 18 let, je klinični genetik pomen genetskega testiranja pojasnil staršem ali skrbnikom, ki so se nato odločili glede testiranja. V ambulantni so jim odvzeli vzorec periferne krvi za genetsko testiranje.

V laboratoriju so izolirali DNK po standardnem protokolu po navodilu proizvajalca QuickGene na sistemu za izolacijo nukleinskih kislin. Nato so opravili sekvenciranje kliničnega eksoma ali celotnega eksoma z analizo genov, povezanih z boleznimi oči ter fenotipskimi značilnostmi (*angl.* HPO-driven analysis). Ob napotitvi zaradi suma na mitohondrijsko bolezen oči so opravili sekvenciranje mitohondrijskega genoma. V posameznih primerih, ko so ugotovili prenašalstvo patogene različice v recesivnem genu, so opravili dodatno analizo za ugotavljanje prisotnosti patoloških eksonskega delecij ali duplikacij v tem genu z metodo MLPA (MRC Holland). V primeru slabše pokri-

tosti posamezne regije gena (npr. *RPGR ORF15* ali ekson 1 v genu *FOXL2*) so izvedli dodatno sekvenciranje t. i. Long Range PCR.

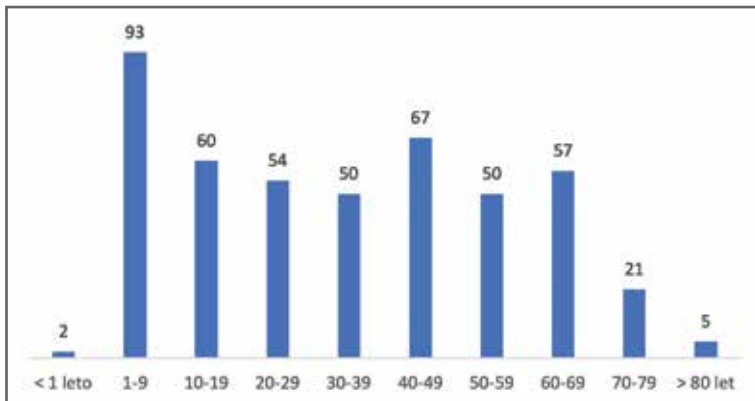
Filtrirane različice smo analizirali glede na populacijsko frekvenco, podatke, dostopne v bazah kliničnih različic ClinVar in LOVD, verjeten učinek različice in napoved teoretičnih algoritmov za napoved patogenosti. Različice smo glede na smernice ACMG (4) in ACGS za klasifikacijo različic pri redkih boleznih (5) razvrstili v patogene različice, verjetno patogene različice, različice z nejasnim pomenom, verjetno benigne različice in benigne različice.

Napotitve bolnikov smo razdelili v naslednje podskupine: boleznj sprednjega segmenta in glavkom, spekter boleznj mikroftalmija-anoftalmija-kolobom, mrežnične distrofije, albinizem, atrofija vidnega živca, retinoblastom, motnje refrakcije in sindromski vzroki.

Rezultate smo analizirali opisno.

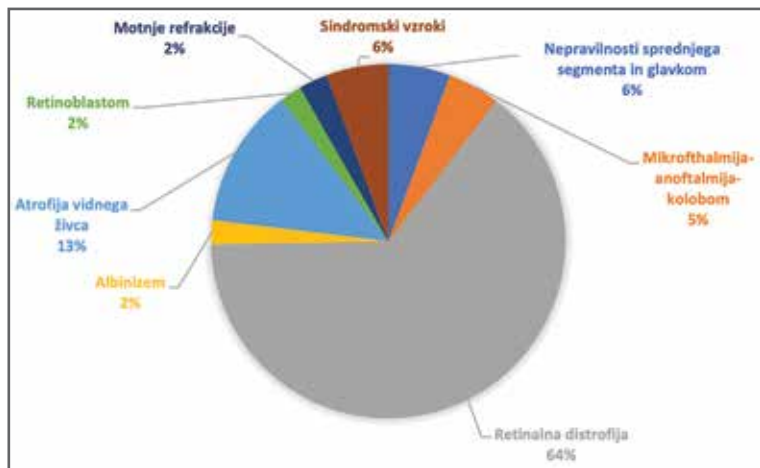
REZULTATI

Zbrali smo podatke o 459 v obdobju 2014–2020 napotenih preiskovancih z glavno napotno diagnozo očesna bolezen, od tega 204 preiskovank ženskega spola in 255 preiskovancev moškega spola. Preiskovance smo razdelili v starostne skupine (Slika 1).



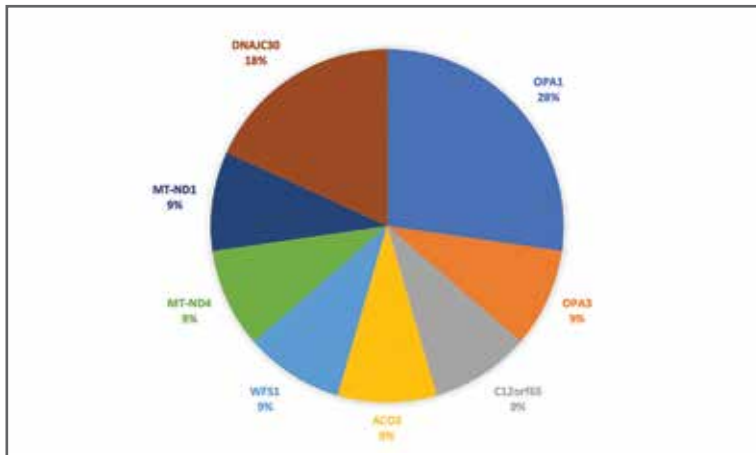
Slika 1: Starostna struktura preiskovancev.

Strukturo napotitev glede na podskupine prikazujemo na Sliki 2. Večina napotitev (64 %) so bile mrežnične distrofije, sledijo atrofija vidnega živca, nepravilnosti sprednjega segmenta in glavkom, sindromski vzroki, spekter bolezni mikroftalmija-anoftalmija-kolobom, motnje refrakcije, albinizem in retinoblastom.



Slika 2: Struktura napotitev glede na podskupino očesnih bolezni.

Rezultate prikazujemo v Tabeli 1. Diagnostični izplen za posamezno podskupino bolezni je prikazan kot delež patoloških različic in novih najdb z verjetnim patogenim učinkom. Prikazujemo tudi primere prenašalstva znano patogene različic v recesivnem genu in negativne rezultate po zaključenem testiranju. Pri dveh najbolj zastopanih podskupinah, tj. mrežnični distrofiji in atrofiji vidnega živca, grafično predstavljamo spekter genov s prepoznanimi patološkimi različicami (Slika 3 in Slika 4).



Slika 4: Spekter genov s prepoznanimi patološkimi različami v podskupini atrofija vidnega živca.

RAZPRAVLJANJE

Z metodo eksomskega sekvenciranja smo analizirali 459 preiskovancev z glavno napotno diagnozo genetska očesna bolezen. V 50–60 % smo potrdili genetski vzrok pri podskupinah mrežnična distrofija, albinizem, retinoblastom, motnje refrakcije in sindromski vzroki, ki vključujejo bolezen oči, v 27 % pri nepravilnostih sprednjega segmenta in glavkomu, v 22 % pri spektru bolezni mikroftalmija-anoftalmija-kolobom in v 20 % pri atrofiji vidnega živca. Naši rezultati so primerljivi z rezultati raziskave, v kateri so preučevali diagnostični izplen pri uporabi genskega panela, ki je vključeval 429 genov, povezanih z genetskimi boleznimi oči pri pediatričnih bolnikih (6). V 9 % primerov mrežničnih distrofij smo ugotovili prenašalstvo znane patogene različice v recesivnem genu. Ob skladnosti z napotno diagnozo smo opravili dodatno analizo tarčnega gena z metodo MLPA za ugotavljanje eksonskih delecij ali duplikacij (gena *EYS*, *ABCA4*), saj poročajo, da v 3 % dednih mrežničnih distrofij lahko ugotovimo delecije ali duplikacije enega ali več eksonov (7). V primeru družinske anamneze za X-vezano dedovanje in sumom na RPGR-genopatijo smo opravili tarčno analizo gena *RPGR-ORF15* (8), v primeru avtosomno recesivnega dedovanja in dveh sorojencev z akromatopsijo pa sekvenciranje celotnega genoma (9).

Sekvenciranje naslednje generacije omogoča tudi prepoznavanje novih najdb, ki jih po smernicah ACMG ali ACGS brez dodatne funkcionalne analize ali segregacijske analize v družini z več obolelimi člani pogosto ne moremo uvrstiti kot patogene. Tako smo prepoznali prisotnost različice z nejasnim pomenom v 16 % primerov mrežničnih distrofij, 15 % primerov atrofije vidnega živca, 27 % primerov nepravilnosti sprednjega segmenta in glavkoma ter 22 % primerov spektra bolezni mikroftalmija-anoftalmija-kolobom.

Ker so bili obravnavani bolniki napoteni tudi iz republik bivše Jugoslavije, delež ugotovljenih patogenih različic pri mrežnični distrofiji in atrofiji vidnega živca ne odraža zastopanosti patogenih različic v slovenski populaciji, ampak njihovo zastopanost v regiji.

Eksomsko sekvenciranje omogoča pregled številnih genov z eno preiskavo. Pristop pri heterogeni oftalmogenetiki pomeni veliko prednost pred časovno zamudnim sekvenciranjem posameznega gena z metodo po Sangerju, kar je še težje pri genih z velikim številom eksonov. Zaradi prekrivajočih se fenotipov ali v primerih s »prazno« družinsko anamnezo in nejasnega načina dedovanja je skoraj nemogoče postaviti specifično diagnozo. V nekaterih primerih smo po opravljeni preiskavi ponovno klasificirali napotno diagnozo (npr. navidez enostavni pigmentni retinitis v sindromsko obliko MIDD (*angl.* maternally inherited diabetes-deafness syndrome with pigmentary retinopathy)). Pristop omogoča tudi ponovno tolmačenje podatkov po posodobitvi nabora tarčnih genov, tako v primeru negativnega izvida kot v primeru najdb z nejasnim pomenom.

Stratifikacija po starostnih skupinah kaže, da je bila večina preiskovancev obravnavana do 40. leta, kar kaže, da se genetske bolezni oči večinoma izrazijo do odraslosti. Pomembno je, da strokovnjaki, ki obravnavajo mlade ljudi z očesno problematiko, pomislijo tudi na možnost genetske etiologije in da so pozorni na opozorilne znake, ki kažejo na morebitno genetsko bolezen v družini (pozitivna družinska anamneza, več obolelih sorojencev, težja klinična slika pri mlajših posameznikih, prisotnost dodatnih kliničnih težav pri sindromskih boleznih, primeri z razvojnim zaostankom v družini).

Eksomsko sekvenciranje ima tudi omejitve. Z eksomskim sekvenciranjem tako ni mogoče prepoznati globokih intronskih patogenih različic, ki lahko predstavljajo pomemben delež patogeneze pri Stargardtovi bolezni (10–12). Pomembno je tudi poznavanje gena in posameznih genetskih različic; med najpogostejšimi je globoka intronska različica CEP290:c.2991+1655A>G, saj jo lahko ugotovimo v 21 % primerov Leberjeve kongenitalne amavroze (LCA) in predstavlja do 70 % patoloških različic (13), a je z eksomskim sekvenciranjem ne moremo zaznati. Tako je v primeru napotne diagnoze LCA in negativnega rezultata eksomskega sekvenciranja potrebna dodatna tarčna analiza CEP290 globoke intronske različice. Z uporabljenim metodo eksomskega sekvenciranja lahko ugotovimo tudi več najdb, tako prenašalstvo za dve patogeni različici v recesivnih genih kot tudi dve ali več različic z nejasnim kliničnim pomenom. Multiple najdbe otežujejo tolmačenje, zato nekateri strokovnjaki uporabljajo dodatne pristope, npr. gensko asociacijsko mrežje ali poligenske predikcijske modele, da bi osvetlili povezanost ugotovljene različice z nejasnim pomenom z boleznijo (14).

ZAKLJUČEK

Rezultati naše raziskave kažejo, da je eksomsko sekvenciranje učinkovit pristop in metoda izbire pri diagnosticiranju genetskih bolezni oči. Poleg visokega diagnostičnega izplena omogoča prepoznavanje novih, verjetno patogenih različic v znanih genih kot tudi prepoznavanje novih kandidatnih genov, povezanih z boleznijo oči. Specifična diagnoza je pomembna tako za pojasnitev kliničnih težav in za namene genetskega svetovanja celotni družini kot tudi zaradi vse večjih možnosti genskega zdravljenja.

LITERATURA

1. Gilbert CE, Anderton L, Dandona L, Foster A. Prevalence of visual impairment in children: a review of available data. *Ophthalmic Epidemiol.* 1999;6(1):73–82.
2. Gilbert C, Foster A. Childhood blindness in the context of VISION 2020—the right to sight. *Bull World Health Organ.* 2001;79(3):227–32.
3. Kumaran N, Michaelides M, Smith AJ, Ali RR, Bainbridge JWB. Retinal gene therapy. *Br Med Bull.* 2018;126(1):13–25.

4. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405–24.
5. Ellard S BE, Callaway A, Berry I, Forrester N, Turnbull C, et al. . ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease 2020. Association for Clinical Genomic Science. 2020():1–32.
6. Patel A, Hayward JD, Tailor V, Nyanhete R, Ahlfors H, Gabriel C, et al. The Oculome Panel Test: Next-Generation Sequencing to Diagnose a Diverse Range of Genetic Developmental Eye Disorders. *Ophthalmology.* 2019;126(6):888–907.
7. Jespersgaard C, Fang M, Bertelsen M, Dang X, Jensen H, Chen Y, et al. Molecular genetic analysis using targeted NGS analysis of 677 individuals with retinal dystrophy. *Sci Rep.* 2019;9(1):1219.
8. Stone EM, Andorf JL, Whitmore SS, DeLuca AP, Giacalone JC, Streb LM, et al. Clinically Focused Molecular Investigation of 1000 Consecutive Families with Inherited Retinal Disease. *Ophthalmology.* 2017;124(9):1314–31.
9. Bergant G, Maver A, Peterlin B. Whole-Genome Sequencing in Diagnostics of Selected Slovenian Undiagnosed Patients with Rare Disorders. *Life (Basel).* 2021;11(3).
10. Nassisi M, Mohand-Said S, Andrieu C, Antonio A, Condroyer C, Mejecase C, et al. Prevalence of ABCA4 Deep-Intronic Variants and Related Phenotype in An Unsolved “One-Hit” Cohort with Stargardt Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(20).
11. Zernant J, Lee W, Nagasaki T, Collison FT, Fishman GA, Bertelsen M, et al. Extremely hypomorphic and severe deep intronic variants in the ABCA4 locus result in varying Stargardt disease phenotypes. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2018;4(4).
12. Sangermano R, Garanto A, Khan M, Runhart EH, Bauwens M, Bax NM, et al. Deep-intronic ABCA4 variants explain missing heritability in Stargardt disease and allow correction of splice defects by antisense oligonucleotides. *Genet Med.* 2019;21(8):1751–60.
13. den Hollander AI, Koenekoop RK, Yzer S, Lopez I, Arends ML, Voesenek KE, et al. Mutations in the CEP290 (NPHP6) gene are a frequent cause of Leber congenital amaurosis. *Am J Hum Genet.* 2006;79(3):556–61.
14. Oulas A, Minadakis G, Zachariou M, Spyrou GM. Selecting variants of unknown significance through network-based gene-association significantly improves risk prediction for disease-control cohorts. *Sci Rep.* 2019;9(1):3266.

PREPOZNAVA IN OBRAVNAVA MREŽNIČNIH DISTROFIJ IN OPTIČNIH NEVROPATIJ PRI OTROCIH

Manca Tekavčič Pompe

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

V prispevu obravnavamo pristop k otroku v različnih starostnih skupinah, pri katerem je klinična slika sumljiva za prirojeno mrežnično distrofijo ali optično nevropatijo.

Ključne besede: prirojena mrežnična distrofija, optična nevropatija, otroci.

UVOD

Prirojene mrežnične distrofije (PMD) so klinično in genetsko zelo raznolika skupina bolezni. Številne se izrazijo in postanejo simptomatske že v otroštvu ter se pojavijo kot izolirana bolezen pri sicer zdravem otroku. Nekatere PMD nastopijo v okviru sistemskih bolezni in sindromov, zato je pomembno, da pri otroku s sumom na mrežnično distrofijo poznamo osnovne patološke spremembe ostalih organskih sistemov, s čimer bistveno zožimo diferencialno-diagnostične možnosti (1). Glavne značilnosti prizadetosti ostalih organskih sistemov pri otroku s PMD so predstavljamo v Tabeli 1. PMD imajo v večini primerov napredujoč potek, nekatere pa so praviloma stacionarne (npr. stacionarna nočna slepota, fundus albipunktatus, Oguchijeva bolezen itd.). Klasificiranje PMD v otroštvu je zahtevno predvsem zaradi velike fenotipske in genetske raznolikosti. V prispevku klinično ločeno opisujemo PMD z zgodnjim začetkom (z izraženimi simptomi že ob rojstvu ali kmalu po rojstvu), saj so pogosto zahteven diagnostični zalogaj. Sicer pa je smiselna razdelitev PMD glede na potek (na stacionarne in napredujoče) ali glede na dominantno prizadetost tipa fotoreceptorjev (na paličnične, čepnične ali primarno prizadetost centralnih fotoreceptorjev) (2).

Tabela 1: Glavne značilnosti prizadetosti ostalih organskih sistemov pri otroku s prirojeno mrežnično distrofijo v okviru sindromske prizadetosti. Prirejeno po Helene Dollfus: »Pediatric retinal degeneration in systemic inherited diseases«, 2016. Legenda: OŽS – osrednji živčni sistem; MORM – mentalna manjrazvitost, debelost, PMD, nerazvitost spolovil.

OKVARE OSTALIH ORGANSKIH SISTEMOV	SINDROM
postava	Cockayneov sindrom, spondilometafizna displazija, spondiloeipfizna displazija
debelost	Bardet-Biedlov sindrom, Alströmov sindrom, Cohenov sindrom, sindrom MORM
nepravilnosti okostja	Bardet-Biedlov sindrom, sindrom Joubert, Jeuneov sindrom
	Jeuneov sindrom
	spondilometafizna displazija, spondiloeipfizna displazija
sluh	Usherjev sindrom, Alströmov sindrom
malformacije OŽS	sindrom Joubert
ledvice	Bardet-Biedlov sindrom, Alströmov sindrom, Jeuneov sindrom, Senior-Lokenov sindrom, sindrom Joubert
endokrine motnje	Alströmov sindrom
srce	Oliver-McFarlaneov sindrom
višje živčne funkcije	Alströmov sindrom pogosto: Cohenov sindrom, sindrom Joubert redkeje: Bardet-Biedlov sindrom, Alströmov sindrom
zobje	Jallijev sindrom
koža/lasje	Cohenov sindrom Cockayneov sindrom hipotrihoza z juvenilno makularno distrofijo Oliver-McFarlaneov sindrom

Prirojene optične nevropatije (PON) so skupina bolezni, ki se izrazijo že ob rojstvu ali v zgodnjem otroštvu. Klinično jih največkrat delimo na monosimptomatske PON (npr. Leberjeva hereditarna optična nevropatija (LHON)) in PON s pridruženimi nevrološki ali sistemskimi znaki (npr. Wolframov sindrom ali DIDMOAD (diabetes insipidus, diabetes mellitus, optična atrofija in gluhost)). Optične nevropatije se v otroštvu lahko pojavijo tudi v okviru presnovnih bolezni (npr. Krabbejeve bolezni ali levkodistrofije globoidnih celic, ki jo uvrščamo med lizosomske bolezni) in degenerativnih bolezni (npr. Leighov sindrom) (3). Pomembna skupina optičnih nevropatij v otroštvu so tudi optične nevropatije, ki so posledica demielinizacijske bolezni, vnetij, okužb in infiltracije (4). Obravnava otroka, pri katerem sumimo na optično nevropatijo, zahteva timski pristop z vključenostjo pediatričnega oftalmologa, pediatra nevrologa, nevroradiologa in genetika. Najpogostejše degenerativne in razvojne bolezni, v okviru katerih se lahko pojavi tudi PON, prikazujemo v Tabeli 2.

Tabela 2: Najpogostejše degenerativne in razvojne bolezni, v okviru katerih se lahko pojavi tudi prirojena optična nevropatija. (Prirejeno po Paragallo et al: »Hereditary optic neuropathies«, 2016.)

BOLEZEN/SINDROM	ZAČETEK	KLINIČNI POTEK
dedna ataksija		
Friedreichova bolezen	2. dekada	ataksija, dizartrija, skolioza, sladkorna bolezen, kardiopatija, <i>pes cavus</i> , cerebelarne nepravilnosti - napredujoč potek, smrt v 5. dekadi - optična nevropatija pogosta, a večinoma brezsimptomna
spinocerebelarna ataksija	različno	simptomi in znaki cerebelarne degeneracije in nevroloških nepravilnosti
dedne polinevropatije		
Charcot-Marie-Toothova bolezen	1.–2. dekada	- najpogostejša dedna nevropatija - <i>pes cavus</i> , napredujoča periferna motorična oslabeledost - 75 % z optično nevropatijo, pogosto subklinično

BOLEZEN/SINDROM	ZAČETEK	KLINIČNI POTEK
Riley-Dayjev sindrom	ob rojstvu	- pogosta optična atrofija, navadno blaga - smrtnost do 30. leta v 50 %
dedne spastične paraplegije		
Strümpell-Lorrainov sindrom	3. dekada	- napredujoča spastičnost spodnjih udov - avtosomno recesivna oblika z izrazito optično atrofijo
dedne mišične distrofije		
miotonična distrofija	po 20. letu	napredujoča miopatija, ptoza, katarakta, kardiomiopatija z motnjo v prevajanju, frontalna plešavost, oslabelost obraznih mišic, sladkorna bolezen, eksterna oftalmoplegija, pigmentna retinopatija, optična atrofija
mitohondrijske bolezni		
Leighov sindrom	med 2. mesecem in 6. letom	napredujoče slabšanje funkcij možganskega debla, ataksija, epilepsija, periferne nevropatije, kognitivni upad, slabši sluh, optična atrofija, mrežnična degeneracija
MELAS	po 20. letu	mitohondrijska miopatija, encefalopatija, laktatna acidoza, možganski kapi podobne epizode, optična atrofija, mrežnična degeneracija
MERFF	v otroštvu	mioklonična epilepsija, izrazite kožne ragade, kardiopatija, optična atrofija, mrežnična degeneracija
Kearns-Sayreov sindrom	pred 20. letom	kardiopatije z motnjami v prevajanju, mrežnična degeneracija

Legenda: MELAS – miopatija, encefalopatija, laktacidoza, možganska kap; MERFF – mioklonična epilepsija z okvarjenimi rdečimi mišičnimi vlakni.

STAROSTNO OBDOBJE 0–2 LETI

Tako za PMD z zgodnjim začetkom (npr. Leberjeva kongenitalna amavroza, LCA) kot tudi za PON, ki se izrazijo zgodaj, je značilno, da dojenček že v prvem mesecu starosti kaže znake slabovidnosti. V Tabeli 3 predstavljamo simptome in znake, ki pri dojenčku ob kliničnem pregledu kažejo na slabovidnost.

Tabela 3: Simptomi in znaki pri dojenčku oz. malčku, ki kažejo na slabovidnost.

Kdaj pomislimo, da je dojenček oz. malček slaboviden?
- ne vzpostavimo očesnega stika po dopolnjenem 6. tednu starosti (ob predpostavki, da je rojen ob roku), ne sledi predmetom
- prisotost nistagmusa ali plavajočih očesnih gibov
- pritiskanje na zrkla (<i>angl.</i> eye poking) v starosti 3–4 mesecev
- nenormalne zenične reakcije (npr. pri LCA obojestranski simetrični aferentni defekt, lahko tudi paradokсни odziv zenic)
- otroka veliko bolj pritegnejo slušni kot vidni dražljaji
- fotofobija
- odsotnost optokinetičnega nistagmusa

V okvir klinične obravnave dojenčka oz. malčka, pri katerem v diferencialni diagnozi sumimo na PMD ali PON, moramo opraviti tudi refrakcijo v cikloplegiji, saj so visoke refraktivne motnje pogost spremljevalec predvsem številnih PMD. Pri pregledu optičnih medijev si lahko pomagamo s prenosno špranjsko svetilko. Očesno ozadje praviloma pregledamo z indirektnim oftalmoskopom. Smiselno je fotodokumentiranje očesnega ozadja. Prenosne naprave za optično koherentno tomografijo (OCT) so v zadnjih letih omogočile opazen napredek pri razumevanju številnih očesnih bolezni v najzgodnejšem starostnem obdobju (5). Najpomembnejša dodatna diagnostična metoda je vidna elektrofiziologija, v zgodnjem obdobju predvsem elektroretinografija (ERG), in vidni evocirani potenciali (VEP) na bliskovni dražljaj. Z elektrofiziološkimi metodami lahko že v najzgodnejšem obdobju razlikujemo med primarno okvaro mrežnice (npr. odsotnost ERG odziva čepnic pri sumu na akromatopsijo) ali vidnega živca in med okvaro vidne poti za mrežnico (normalen odziv mrežnice ob nenormalnem VEP odzivu na bliskovni dražljaj). Na osnovi teh informacij lahko bistveno bolje usmerimo nadaljnje genetsko diagnosticiranje.

STAROSTNO OBDOBJE 2–6 LET

V tem starostnem obdobju pomislimo na PMD ali PON pri otroku, ki ni izrazil slaboviden in nima plavajočih očesnih gibov, a njegova slabovidnost pride do izraza ob povečanem gibanju in večji samostojnosti. Značilno je, da starši otroka opišejo kot zelo previdnega ali nerodnega pri gibalnih dejavnostih, opažajo, da ga je strah teme (ob prihodu v neznan temen prostor se oklene mame), da ga izrazito moti svetloba itd. Lahko pa otrokovo slabovidnost zazna tudi pediater na sistematskem pregledu pri treh letih, ko vsi slovenski otroci prvič opravijo test vidne ostrine. Nemalokrat je to starostno obdobje najbolj zahtevno za hitro postavitve pravilne diagnoze, saj otrokovo sodelovanje še ni dovolj dobro za zanesljivo izvedbo testov in preiskav, ki jih opravljamo pri odraslih in starejših otrocih. Vidno ostrino v tem obdobju sprva ocenimo tudi s testi preferenčnega gledanja, ki jih sicer uporabljamo pri dojenčkih. Od približno 3. leta starosti lahko zdrav otrok že opravi test vidne ostrine z analfabetskimi optotipi (najpogosteje uporabljamo Lea ali Teller simbole) (6). V predšolskem obdobju oz. od približno 5. leta dalje večina zdravih otrok že pozna številke, zato lahko vidno ostrino testiramo s klasičnimi Snellenovimi optotipi. Zanima nas tudi barvni vid, saj je pri številnih PMD in PON lahko okvarjen. S testom HRR (Hardy, Rand and Rittler) lahko že pri otrocih od 3. do 4. leta starosti precej zanesljivo ocenimo barvni vid tako v rdeče-zelenem kot v rumeno-modrem delu barvnega spektra (7). V tem starostnem obdobju otroci tudi že lahko opravijo test kontrastne občutljivosti, ki vključuje optotipe, sestavljene iz črt različnih prostorskih frekvenc. V klinični uporabi je zlasti test Vision Contrast Test System (VCTS). Natančen očesni pregled je pri otrocih do 3. leta včasih težje izvedljiv kot pri dojenčkih, zato ga pri zelo nesodelujočih otrocih lahko opravimo tudi v splošni anesteziji oz. sedaciji. Otroci s pridruženimi boleznimi in stanji pogosto vse opisane teste opravijo pozneje. V tem starostnem obdobju je še vedno ključnega pomena refrakcija v cikloplegiji.

Tudi pri malčku in predšolskem otroku pediatrični oftalmolog najboljše dopolni klinični pregled z vidno elektrofiziologijo. Uporabljamo prilagoditve in modifikacije standardiziranih preiskav za odrasle, kot so kožne elektrode za snemanje ERG, uporaba rdečega, modrega in belega bliskovnega dražljaja za razlikovanje med delovanjem posameznih tipov fotoreceptorjev itd. Tudi tehnika snemanja ERG in VEP je v tem starostnem obdobju še zelo prilagojena

otrokom in vključuje »pritegovalce pozornosti« v obliki različnih animacij in risank, pogoste prekinitve snemanja in izbris posnetkov, ko otrok ni bil pozoren. Vse to zahteva uigrano ekipo strokovnjakov, zato dobra elektrofiziološka ocena delovanja vidne poti pri predšolskem otroku zahteva tri osebe. V Laboratoriju za vidno elektrofiziologijo Očesne klinike v Ljubljani uporabljamo otrokom prilagojeno metodologijo, ki so jo razvili v laboratoriju na Great Ormond Street Hospital for children (protokol GOSH) (8).

STAROSTNO OBDOBJE NAD 6 LET

V Sloveniji s sistemom presejanja otrok, v okviru katerega pediater pri otrocih v starosti 3–5 let oceni monokularno vidno ostrino z analfabetiskim testom, odkrijemo veliko večino slabovidnih otrok do začetka šolskega obdobja. Seveda pa so tako med PMD kot tudi med optičnimi nevropatijami stanja, ki se pojavijo ali izrazijo pozneje.

Optične nevropatije v začetnem šolskem obdobju so pogosto velik diagnostični zalogaj pa tudi smernice za njihovo zdravljenje (dober primer je optični nevritis) praviloma temeljijo na raziskavah pri odraslih (4). Ker je pri otroku anamnestični opis težav manj zanesljiv, otrok pogosto obišče oftalmologa z že zelo napredovalo boleznijo. Včasih starši ali pediater na slab vid pomislijo šele, ko otrok začne tožiti, da je v prostoru pretemno in želi več luči, ali ob težavah pri gibanju, ki jih prej ni imel (npr. zaletavanje v predmete, ki so na poti). Diagnostično sicer uporabljamo preiskovalne metode in teste kot pri odraslih, a se moramo pri otrocih vseskozi zavedati morebitnih pomankljivega sodelovanja, slabše pozornosti, nerazpoloženosti itd. Tipičen primer testa, ki je lahko nezanesljiv celo pri starejšem šolarju, je perimetrija. Med 4. in 6. letom starosti lahko pri zdravem, dobro sodelujočem in razpoloženem otroku že poskusimo s konfrontacijsko in Goldmannovo perimetrijo, a testiranje zahteva zelo večšega preiskovalca, ki razlikuje med otrokovo nepozornostjo in resničnim nezaznavanjem svetlobnega dražljaja. V starosti nad 6 let postane zelo pomembna preiskava tudi OCT. Zdrav otrok večinoma že zmore nekaj sekund zanesljive fiksacije in tovrstni podatki o strukturi mrežnice in/ali papile vidnega živca so nadvse dragoceni. Tudi elektrofiziološke preiskave pogosto že lahko opravimo po protokolih ISCEV (*angl.* International Society for Clinical Electrophysiology of Vision), ki jih uporabljamo pri odraslih (8). Pri otrocih, starejših od 7 let, počasi prehajamo s kožnih elektrod na kornealne

(pri nas uporabljamo HK-elektrodo), ki dajejo bolj natančne rezultate ERG. Še vedno pa večina otrok pred dopolnjenim 7. letom starosti ni sposobna zahtevnejših preiskav, kot sta elektrookulografija (EOG) in multifokalna elektoretinografija (mfERG).

PO POTRDTVI DIAGNOZE MREŽNIČNA DISTROFIJA ALI OPTIČNA NEVROPATIJA PRI OTROKU

Ne glede na starost otroka, pri katerem sumimo na PMD ali PON, je naloga pediatričnega oftalmologa, da s kliničnim pregledom in razpoložljivimi preiskavami čimbolj zoži diferencialnodiagnostične možnosti otrokovega stanja. S tem bistveno pripomore k hitrejši in karseda pravilni genetski opredelitvi stanja. Glede na razvoj genetskega zdravljenja v zadnjih letih je zelo pomembna tudi skupna timska obravnava v sodelovanju s specialistom genetikom, saj je razvoj na tem področju skokovit in zahteva nenehno spremljanje.

Pri slabovidnem otroku je potrebna celostna obravnava, zato je ključno, da ga čim prej napotimo v Center za celostno rehabilitacijo slepih in slabovidnih (CRSS) na Očesno kliniko v Ljubljani, kjer družino obravnava in vodi tim strokovnjakov. Takšna obravnava otroku omogoči, da optimalno izkoristi vidno funkcijo in se čimbolje vključi v vzgojno-izobraževalni proces.

LITERATURA

1. *Dollfus H. Retinal dystrophies with systemic associations and the retinal ciliopathies. In: Lambert, S and Lyons, C editors Taylor and Hoyt's pediatric ophthalmology and strabismus 5th edn. Elsevier; 2016. p. 487–501.*
2. *Michaelides M, Holder GE, Moore AT. Inherited retinal disorders. In: Lambert, S and Lyons, C editors Taylor and Hoyt's pediatric ophthalmology and strabismus 5th edn. Elsevier; 2016. p. 426–486.*
3. *Paragallo JH, Biousse V, Newman NJ. Hereditary optic neuropathies. In: Lambert, S and Lyons, C editors Taylor and Hoyt's pediatric ophthalmology and strabismus 5th edn. Elsevier; 2016. p. 426–486.*
4. *Heidary G. Demyelinating, inflammatory, infectious and infiltrative optic neuropathies. In: Lambert, S and Lyons, C editors Taylor and Hoyt's pediatric ophthalmology and strabismus 5th edn. Elsevier; 2016. p. 599–605.*
5. *Maldonado RS, Izatt JA, Sarin N, Wallace DK, Freedman S, Cotten CM, Toth CA. Optimizing hand-held spectral domain optical coherence tomography imaging for neonates, infants, and children. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2010 May;51(5):2678–85.*

6. *Preston KL, McDonald M, Sebris SL, Dobson V, Teller DY. Validation of the acuity card procedure for assessment of infants with ocular disorders. Ophthalmology. 1987 Jun; 94(6):644–53.*
7. *Tekavčič Pompe M. Color vision testing in children. Color Res Appl. 2020;45:775–781.*
8. *Thompson DA, Liasis A. Visual electrophysiology: how it can help you and your patient. In: Lambert, S and Lyons, C editors Taylor and Hoyt's pediatric ophthalmology and strabismus 5th edn. Elsevier; 2016. p. 68–75.*

(RE)HABILITACIJA BOLNIKOV Z MREŽNIČNO DISTROFIJO V NACIONALNEM CENTRU CELOVITE REHABILITACIJE SLEPIH IN SLABOVIDNIH

Silvija Delfin¹, Nataša Vidović Valentinčič^{1,2}

¹Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

IZVLEČEK

Bolniki z mrežnično distrofijo so zelo pogosti obiskovalci Nacionalnega centra celovite rehabilitacije slepih in slabovidnih (NC CRSS). V rehabilitacijskem procesu, ki je zaradi pogosto zgodnje pojavnosti bolezni in njenega kasnejšega napredovanja praviloma dolgotrajen, sodeluje večina strokovnih profilov v NC CRSS ali celo vsi.

V prispevku z vidika slepote in slabovidnosti predstavljamo najpogostejše mrežnične distrofije, ki jih srečujemo v rehabilitacijskem procesu, ter navajamo medicinskorehabilitacijske možnosti. Analiziramo obiske rehabilitandov s to diagnozo v NC CRSS v letu 2021 in predstavljamo primer obravnave.

Ključne besede: rehabilitacija, slepi, slabovidni, distrofija.

UVOD

Mrežnične distrofije zajemajo raznolik spekter očesnih bolezni in neredko privedejo do slepote ali slabovidnosti. Težave z vidom se pogosto pokažejo že v prvih letih življenja in se postopno stopnjujejo. So stanje, ki ne vpliva le na funkcioniranje posameznika, ampak tudi na njegovo okolico. Večina bolnikov z diagnozo mrežnična distrofija so otroci in mladostniki ter mlajši odrasli (1). V NC CRSS jim skušamo nuditi široko podporo pri habitaciji in rehabilitaciji, ki sta prilagojeni vsakemu posamezniku, da bi dosegli čim večjo stopnjo samostojnosti in učinkovitosti v vsakodnevem življenju (2). V NC CRSS pri (re)habilitaciji bolnikov sodelujemo oftalmolog, psiholog, tiflopedagog in usmer-

jene medicinske sestre. Z multidisciplinarnim pristopom nudimo re(habil- itacijo), ki je prilagojena vsakemu posamezniku glede na starost, psihofizične zmožnosti in splošne potrebe.

NAJBOLJ POGOSTE MREŽNIČNE DISTROFIJE PRI SLEPIH IN SLABOVIDNIH

V razvitih državah bolniki z mrežnično distrofijo predstavljajo 8 % vseh slepih in slabovidnih (1,2). Mrežnične distrofije so po izsledkih številnih raziskav vodilni razlog slepote in slabovidnosti pri ljudeh v delovni starosti, pri otrocih pa se uvrščajo na drugo mesto (1,3–8).

Pigmentna retinopatija (*lat. retinitis pigmentosa, RP*) je heterogena skupina bolezni s postopno okvaro paličnic ter kasnejšo okvaro čepnic in pigmentnega epitela (RPE). Z razširjenostjo 1/3000–5000 gre za najbolj pogosto mrežnično distrofijo (8,9). Delež bolnikov z RP med slabovidnimi bolniki s mrežnično distrofijo je kar 54 %. Tudi med slepimi bolniki z mrežnično distrofijo je bolnikov z RP kar 63,2 % (4,6–9). V Sloveniji bolniki s pigmentno retinopatijo predstavljajo 8 % vseh slepih in slabovidnih (2).

Povprečna starost ob uvrstitvi med slepe in slabovidne se razlikuje glede na genetsko različico, ki narekuje tudi napoved izida bolezni glede vida. Ta je najmanj ugodna pri X-vezani različici, pri kateri se simptomi pojavijo že v zgodnjih najstniških letih. Avtosomno dominantna (AD) in avtosomno recesivna (AR) imata nekoliko bolj ugodno napoved izida, saj v večini ne povzročata simptomov do približno 20. leta starosti, pomembna izguba vida pa nastopi šele med 50. in 60. letom (1,10). Med slabovidnimi z RP je 72 % bolnikov v delovni starosti, 8 % otrok, mlajših od 15 let, in 18 % starejših od 65 let. Med slepimi bolniki z RP je 76 % v delovni starosti, 4,5 % otrok, mlajših od 15 let, in 7 % starejših od 65 let (1,4,6,7).

Bolniki z RP imajo sprva predvsem težave z nočno slepoto in ožanjem vidnega polja, kasneje pa lahko pride tudi do okvare vidne ostrine. Prvi in najbolj izrazit znak je največkrat slaba vidna funkcija v zatemnjenem okolju, kar močno ovira orientacijo in mobilnost (8,9). Bolnikom moramo zagotoviti primerno osvetlitev tudi pri gibanju zunaj (npr. močnejša osvetlitev v okolici bolnikove-

ga doma in službe, redna uporaba širokokotne ročne svetilke) (11,12). Izguba vidnega polja se začne v paracentralnem delu ter se nato širi temporalno in centralno (8,9,11).

Z vidika medicinske rehabilitacije pride zaradi boljšega izkoristka preostalega vidnega polja v poštev tudi uporaba inverznega teleskopa, ki zmanjša sliko, a mora biti vidna ostrina še dovolj dobra (nad 0,25). Predpis priporočamo pri zoženju vidnega polja na centralnih 10 stopinj ali manj (2,8,11).

Stargardtova distrofija je druga najbolj pogosta mrežnična distrofija. Njena razširjenost je 1/8000–10.000 in predstavlja 7 % vseh mrežničnih distrofij (1,9). Bolezen je posledica mutacije v genu *ABCA4*, ki povzroča nabiranje lipofuscina v retinalnem pigmentnem epitelu (RPE) s posledično degeneracijo fotoreceptorjev (9).

Delež bolnikov s Stargardtovo distrofijo mrežnice med slepimi in slabovidnimi z mrežnično distrofijo je 12 %. Povprečna starost, pri kateri so bolniki kategorizirani kot slepi in slabovidni, je 37–40 let. Tudi v tej skupini je večina slepih in slabovidnih v delovni starosti (75,5 % in 72,3 %). Otroci predstavljajo 10–15 % slepih in slabovidnih s Stargardtovo distrofijo, starejši od 65 let pa 12,7–14,3 % (1,3–5,7).

Z vidika medicinske rehabilitacije bolnike s Stargardtovo distrofijo obravnavamo podobno kot bolnike z Bestovo viteliformno distrofijo.

Leberjeva kongenitalna amavroza (LCA) je mrežnična distrofija, ki privede do izgube vida v prvem letu življenja. Razširjenost LCA je 2–3/100.000 in predstavlja 5 % vseh mrežničnih distrofij in 20 % otrok, ki obiskujejo šole za slepe in slabovidne (1,3–7,9). Slepota oz. slabovidnost večinoma nastopi v prvih letih življenja. LCA najbolj pogosto spremljajo nistagmus, upočasnjene ali odsotne zenične reakcije, visoka hipermetropija, fotofobija, škiljenje in katarakta (9,15).

Z vidika medicinske rehabilitacije bolnikom z LCA predpišemo očala za korekcijo hipermetropije, ki imajo tudi zaščitno vlogo pred okulodigitalnim refleksom in razvojem keratokonusa. Če vidna ostrina in bolnikova starost

omogočata, predpišemo pripomočke za okrepitev vidne zaznave na bližino in na daljavo (npr. lupe, lupna očala, teleskope). Najprej predpišemo optične pripomočke, šele kasneje elektronske (npr. mobilne in stacionarne mobilne lupe) (11,12). Glede na pogostost nistagmusa z latentno komponento je pomembno, da bolnikom z LCA predpišemo binokularne pripomočke. Iz iste ga razloga moremo biti pozorni, da pripomočki za bližinsko delo omogočajo razdaljo, ki je večja od točke skrajne konvergenca (t. i. punctum maximum konvergenca, PMK), in tako zagotovijo binokulano gledanje. Zaradi pogoste fotofobije predpisujemo filtrska očala (11,12). Pri večini tovrstnih bolnikov vidna ostrina zadošča le za predpis pripomočkov za nadomestitev vidne zaznave, ki temeljijo na zvoku (npr. predvajalnik zvočnik zapisov, računalniški sistemi) ali na otipu (npr. brajev pisalni stroj, brajeva vrstica, drugi računalniški sistemi). Izredno pomembno je tudi zgodnje učenje orientacije z uporabo bele palice. Na voljo so tudi številni dodatni pripomočki, npr. govoreče ure, termometer z izbočenimi točkami na skali, govoreče tehnice in številni računalniški programi (2,11).

Bestova viteliformna distrofija je skupina heterogenih bolezni, za katere je značilno avtosomno dominantno dedovanje mutacije na genu *BEST1*, ki povzroči odlaganje lipofuscina podobnega materiala nad RPE (9,16).

Med slepimi in slabovidnimi bolniki z mrežnično distrofijo je 1–6,2 % bolnikov z Bestovo viteliformno distrofijo. Povprečna starost, pri kateri bolniki izpolnijo merila za kategorizacijo med slabovidne in slepe, je 47–72 let. Bolnikov, ki so kategorizirani kot slabovidni oz. slepi zaradi Bestove viteliformne distrofije, je v delovni starosti 22 % oz. 50 % ter 5–25 % otrok in 25–72 % starejših od 65 let (1,3–5,7).

Z vidika medicinske rehabilitacije se moramo zavedati, da je tako za Stargardtovo distrofijo kot za Bestovo viteliformno distrofijo značilno napredujoče slabšanje centralnega vida, ki vodi v nezmožnost prepoznavanja podrobnosti ter težave pri branju in prepoznavanju obrazov (9). Za bližinsko delo pridejo v poštev pripomočki (npr. optične ali elektronske lupe), ki sliko povečajo in tako omogočijo, da se večji del slike nahaja zunaj področja centralnega skotoma. Bolnike poučimo tudi o metodi ekscentrične fiksacije in ekcentričnega branja oz. gledanja s preferenčnim lokusom na perifernem delu mrežnice, ki

se nahaja zunaj področja skotoma. Ker periferni predel mrežnice nima enake sposobnosti razločevanja podrobnosti kot makula, je tudi za branje s perifernim preferenčnim lokusom potrebna povečava. Takšno branje zahteva veliko vaje. Bolniki pogosto nagibajo glavo in gledajo pod določenim kotom, da bi videli mimo centralnih skotomov. Smiselno je, da bolniku ustrezno prilagodimo domače, šolsko in delovno okolje (11,12).

Bolniki z mrežnično distrofijo, ki prizadene predvsem makulo, navajajo tudi težave z občutljivostjo na svetlobo oz. prilagoditvijo na temo po močni osvetlitvi. Svetujemo uporabo zatemnjenih filtrskih očal in kape s senčnikom (11,12).

Za vse bolnike z distrofijo je izredno pomembno, da se čim prej učijo orientacije z belo palico. Na voljo so tudi številni dodatni pripomočki, npr. govoreče ure, termometri z izbočenimi točkami na lestvici, govoreče tehnice, številni računalniški programi (2,11).

BOLNIKI Z MREŽNIČNO DISTROFIJO, OBRAVNAVANI V NC CRSS V LETU 2021

Od začetka leta 2021 smo v NC CRSS obravnavali 32 rehabilitandov z diagnozo mrežnična distrofija. Večina rehabilitandov (56 %) je bila napotena iz ambulante za nevrooftalmologijo, ostali iz ambulante za ortoptiko (15,6 %), ambulante za rizične otroke (9,4 %), s strani področnega oftalmologa (9,4 %) in iz ambulante za kontaktne leče (3,2 %).

Najpogostejša diagnoza je bila pigmentna retinopatija (44 %), med njimi najbolj pogosta oblika Usherjev sindrom (25 %). Na drugem mestu je bila Stargardtova distrofija mrežnice (25 %) in na tretjem mrežnične distrofije tipa cone-rod (15,6 %). Nekaj rehabilitandov je imelo še neopredeljeno obliko mrežnične distrofije (9,4 %) in Leberjevo kongenitalno amavrozo (6,2 %).

Kar 78 % rehabilitandov smo obravnavali prvič, 22 % pa je bilo kontrolnih pregledov. Z izjemo enega rehabilitanda so v program celovite rehabilitacije za slepe in slabovidne vstopili vsi, kar pomeni, da so bili obravnavani multidisciplinarno.

Med rehabilitandi je bilo 30 % otrok do 18 leta starosti, 22 % invalidsko upokojenih zaradi težav z vidom, 19 % redno upokojenih in 16 % redno zaposlenih. 6,25 % rehabilitandov je bilo prijavljenih na zavodu za zaposlovanje.

9,4 % obravnavanih rehabilitandov ni izpolnjevalo meril za medicinsko definicijo slepote in slabovidnosti, ki velja v Sloveniji. Med ostalimi je bilo 12,5 % uvrščenih v I. kategorijo, 3,2 % v II. kategorijo, 37,5 % v III. kategorijo in 25 % v IV. kategorijo. Slepa je bila torej četrtina vseh obravnavanih v NC CRSS, nihče ni imel amavroze.

Med rehabilitandi je bila najboljša korigirana vidna ostrina za daljavo na boljšem očesu med dojem+ in 1,0 (povprečno 0,5; SD +/- 0,45). Najboljša korigirana vidna ostrina na boljšem očesu za bližino po Keelerjevih tabelah je bila med A7/branje brez povečave do A20/8-kratna povečava (med A10; DS +/- A4,33). Pri skoraj polovici rehabilitandov (43,75 %) je bilo vidno polje ožje od 20 ° (ustreza II. kategoriji), pri 21,87 % ožje od 10 ° (ustreza III. kategoriji), pri 12,5 % pa ožje od 5 ° (ustreza IV. kategoriji).

Najbolj pogosto predpisana pripomočka za daljavo sta bila daljnogled monokular Eschebach Vario Plus 8x20 (18,75 %) in teleskopska očala Eschenbach Max TV (12,5 %), manj pogosto predpisani pa Coil Code 2090/02 (6 %), daljnogled Eschebach club M 6x16 (3,2 %) in Eschenbach vektor zoom (3,2 %). Najbolj pogosto predpisani pripomočki za bližino so bili povečevalna lupa 12D–14D (21,87 %), Multilens binokularna lupna očala 4D–12D (15,62 %) in Multilens aplanat 24D–32D (6,25 %). Približno 6,25 % rehabilitandov je lahko bralo časopisni tisk s svojimi očali, 15,6 % pa se je odločilo za pričetek postopka sofinanciranja elektronske mobilne lupe. Kar 59 % rehabilitandov je izbralo filtrska očala, 15 % rehabilitandov pa je bila predpisana bela palica.

Tabela 1: Bolniki z mrežnično distrofijo, obravnavani v NC CRSS v letu 2021.

	Število bolnikov	Starost bolnikov	Povprečna vidna ostrina na daleč	Povprečna vidna ostrina na bližino	Povprečna širina vidnega polja	Kategorija slepote in slabovidnosti
Pigmentni retinitis	5	49 (39–71)	0,6 (0,3–1,0)	A11 (A7→A20)	10 °	III.
Usherjev sindrom	8	46 (10–72)	0,5 (0,01–1,0)	A10 (A7→A20)	10 ° (10–40 °)	III. (ne ustreza IV.)
Stargardtova distrofija mrežnice	7	44 (14–72)	0,25 (0,01–0,7)	A13 (A7→A20)	35 ° (15–70 °)	II. (ne ustreza IV.)
Distrofija mrežnice <i>cone-rod</i>	5	42 (15–74)	0,2 (0,1–0,6)	A12 (A10–A15)	5 ° (izmerjeno pri dveh rehabilitandih)	II. (ne ustreza IV.)
Neopredeljena distrofija mrežnice	3	29,33 (5–67) 13	0,2 (0,05–0,5)	A10 (A8→A20)	17 ° (15–20 °)	III. (II. –III.)
Leberjeva kongenitalna amavroza	2	(5–18)	0,05 (0,01–0,1)	>A20		IV.

PRIKAZ PRIMERA

Deklica T. M. je bila v starosti treh let zaradi težav pri sodelovanju na sistematskem pregledu napotena k oftalmologu. Področni oftalmolog je ob emetropiji in sicer normalnem očesnem statusu postavil sum na obojestransko ambliopijo. Ker se stanje v naslednjih dveh letih ni izboljšalo, je bila napotena na dodatno diagnosticiranje (OCT, AF očesnega ozadja, elektrofiziološke preiskave, genetske preiskave itd.), ki je potrdilo mrežnično distrofijo tipa cone-rod.

V starosti 11 let je bila napotena v NC CRSS. Takrat je bila vidna ostrina DO: $-0,75/20^\circ = 0,3$; LO: $-1,50/170^\circ = 0,3$. Vidno polje je bilo zoženo na centralnih 10 stopinj.

Starši so bili do obravnave v NC CRSS zelo odklonilni in so pregled večkrat odpovedali. Menili so, da deklica za normalno funkcioniranje pri vsakodnevni dejavnosti in v šoli ne potrebuje tovrstne obravnave. Naposled se je deklica obravnave le udeležila. Predstavili smo ji možnosti multidisciplinarnе podpore v NC CRSS, preskusila je različne pripomočke za daljavo in za bližino, vendar so vsakršno pomoč, pripomočke in tudi priporočila glede pridobivanja odločbe za otroke s posebnimi potrebami ter nasvete glede šolskih prilagoditev odločno zavrnila. Po dogovoru s starši smo dekličino šolo prosili za poročilo o njenem funkcioniranju:

Deklica ima zaradi utrujenosti težave pri branju in razumevanju ter orientaciji po šolskem gradivu in spremljanju pouka. Težave ima s prepisovanjem s table in v razpredelnice. Težje razume besedilne naloge, težave ima pri geometriji na račun slabše grafomotorike. Koordinacija oko-roka je slaba. Pri branju in zapisovanju je počasna. Ima težave pri socialnem vključevanju in je splošno zaprta vase, omenjajo možnost preztja.

Po dodatnem vztrajanju so deklica in starši naposled pristali na psihološko obravnavo. Šele po večkratnem daljšem pogovoru je deklica z veliko stisko priznala težave, ki jih ima zaradi slabega vida tako v šoli kot v vsakodnevnem življenju. Odkrit pogovor je močno presenetil in prizadel dekličine starše.

Deklica je bila ponovno evalvirana s strani celotnega tima NC CRSS. Po dogovoru s starši je bila glede na vidno ostrino in vidno polje po mednarodni klasifikaciji slepih in slabovidnih uvrščena v III. kategorijo, tj. uradno slepa oseba. Predpisali smo ji daljnogled za daljavo, s katerim je dosegla vidno ostrino 1,0. S povečevalno lupo je uspela prebrati tisk velikosti Jeger 4 na bralni razdalji 30 cm. Zaradi težav z bleščanjem je dobila filtrska očala.

V NC CRSS smo deklici in njeni družini svetovali glede socialnih ugodnosti in pravic. Deklici sta pripadala dodatek za tujo pomoč in postrežbo ter dodatek za nego. Imela je pravico za vključitev v Medobčinsko društvo slepih in slabovidnih, pridobila je pravico za vključitve v knjižnico za slepe in slabovidne ter bila upravičena do parkirne karte za invalide in evropske karte ugodnosti za invalide.

Sprejeli so pogovor s tiflopedagoginjo, ki je ocenila funkcioniranje na vseh področjih življenja in svetovala o prilagoditvenih strategijah. Pričeli so s postopkom pridobivanja odločbe za otroke s posebnimi potrebami. Nadaljnjo tiflopedagoško podporo ji nudi mobilni tiflopedagog, ki deklico obiskuje v šoli dve šolski uri na teden.

Šolske prilagoditve, ki so jih svetovali deklici, so sedenje stran od okna zaradi bleščanja in sedenje v prvi vrsti, daljši čas pri pisnih preizkusih znanja, učno gradivo v pisavi Arial velikosti vsaj 14 in na A4 formatu, možnost predhodnega pridobivanja zapiskov na A4 formatu, možnost uporabe močnih kontrastov pri beležkah in domačih nalogah.

Deklica in starši navajajo izboljšanje šolskega uspeha in tudi psihološkega oz. vedenjskega stanja.

ZAKLJUČEK

Bolniki z mrežničnimi distrofijami so z vidika uspešne celovite rehabilitacije poseben izziv, saj se z njimi prvič srečamo že v mladosti ali v delovni starosti. Njihove zahteve glede delovnih sposobnosti za konkuriranje na trgu dela in mobilnost so torej zelo visoke. Zadovoljivo rehabilitacijo lahko uresničimo le z multidisciplinarnim rehabilitacijskim pristopom, ki vključuje strokovnjake najrazličnejših področij.

LITERATURA

1. Bourne, R. R. A. et al. *Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: The Right to Sight: An analysis for the Global Burden of Disease Study. The Lancet Global Health 9, e144–e160 (2021).*
2. Vidovič Valentinčič N. *Slepota, slabovidnost in rehabilitacija. Izbrana poglavja iz oftalmologije. Ljubljana: Očesna klinika Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2016.*
3. Liew G., Michaelides M., Bunce. K. *A comparison of the causes of blindness certifications in England and Wales in working age adults (16-64 years), 1999-2000 with 2009-2010. BMJ open 4, (2014).*
4. Heath Jeffrey RC. et al. *Inherited retinal diseases are the most common cause of blindness in the working-age population in Australia. Ophthalmic genetics 42, 431–439 (2021).*
5. Mitry D. et al. *Causes of certifications for severe sight impairment (blind) and sight impairment (partial sight) in children in England and Wales. The British journal of ophthalmology 97, 1431–1436 (2013).*
6. RC, H. J. et al. *Inherited retinal diseases are the most common cause of blindness in the working-age population in Australia. Ophthalmic genetics 42, 431–439 (2021).*
7. Holtan J.P. et al. *Inherited retinal disease in Norway - a characterization of current clinical and genetic knowledge. Acta ophthalmologica 98, 286–295 (2020).*

8. Natarajan, S. *Retinitis pigmentosa: A brief overview. Indian Journal of Ophthalmology* 59, 343 (2011).
9. McCannel, C. A. *American Academy of Ophthalmology. Retina and vitreous.* 468.
10. O'Neal, T. B., Luther, E. E. *Retinitis Pigmentosa. StatPearls* (2021).
11. Agarwal, R., Tripathi, A. *Current Modalities for Low Vision Rehabilitation. Cureus* 13, (2021).
12. *The Low Vision Centers of Indiana.* <http://www.eyeeassociates.com/>.
13. JE, C.-S. et al. *Visual Discrimination Increase by Yellow Filters in Retinitis Pigmentosa. Optometry and vision science: official publication of the American Academy of Optometry* 93, 1537–1544 (2016).
14. Carracedo, G., Carballo, J., Loma, E., Felipe, G. & Cacho, I. *Contrast sensitivity evaluation with filter contact lenses in patients with retinitis pigmentosa: a pilot study. Journal of Optometry* 4, 134 (2011).
15. Kumaran, N., Moore, A. T., Weleber, R. G. & Michaelides, M. *Leber congenital amaurosis/early-onset severe retinal dystrophy: clinical features, molecular genetics and therapeutic interventions. British Journal of Ophthalmology* 101, 1147–1154 (2017).
16. SH, T. & T, S. *Best Vitelliform Macular Dystrophy. Advances in experimental medicine and biology* 1085, 157–158 (2018).

NOVI TERAPEVTSKI PRISTOPI PRI ZDRAVLJENJU DEDNIH BOLEZNI MREŽNICE IN VIDNEGA ŽIVCA

Marko Hawlina

Očesna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana

IZVLEČEK

Genetske bolezni mrežnice so bolezni, za katere je značilna postopna izguba fotoreceptorskih celic. Gre za redke bolezni z razširjenostjo (prevalenco) 1/4000–5000 prebivalcev. Klinično jih razlikujemo glede na to, ali so bolj prizadeti fotoreceptorji periferne mrežnice (paličnice) ali fotoreceptorji centralne mrežnice (čepnice). V poznih fazah bolezni sta pogosto prizadeti obe vrsti čutnic. Čeprav so posamezne vrste genetskih bolezni mrežnice klinično podobne, so izjemno raznolike tako glede genetskih okvar, ki jih povzročajo, kot tudi glede izraženosti okvar in poteka napredovanja. Pri dednih boleznih vidnega živca pride do propadanja ganglijskih celic mrežnice in do atrofije vidnega živca. V zadnjih letih so razvili nove oblike zdravljenja, ki so večinoma še v fazi kliničnega preizkušanja.

UVOD

Razumevanje patofizioloških procesov, ki jih v fotoreceptorjih povzročijo okvarjeni gen, je pomembno za razvoj možnih strategij zdravljenja. V teku so številne klinične raziskave, usmerjene v zaustavitev napredovanja bolezni ali celo povrnitev vida. V svetu trenutno poteka več kot 200 registriranih kliničnih raziskav, ki so dostopne na spletni strani <https://clinicaltrials.gov/> (1).

Zato je izrednega pomena, da vsakega bolnika s prirojeno boleznijo mrežnice natančno klinično in genetsko opredelimo ter ga uvrstimo na seznam (v register) teh bolezni, da bomo ob prihodu posameznih genskih zdravil vedeli, kdo od naših bolnikov je potencialno primeren za posamezno vrsto zdravljenja.

REGISTER IN GENETSKO TESTIRANJE

Na Očesni kliniki UKC Ljubljana že več kot 25 let deluje subspecialistična ambulanta za nevrooftalmologijo in distrofije mrežnice, v kateri obravnavamo bolnike iz vse Slovenije. V naši bazi je približno 1.000 bolnikov z različnimi genetskimi boleznimi mrežnice in vidnega živca ter jo še dopolnjujemo z novimi (2).

Odkar je genetsko testiranje našim bolnikom dostopno v okviru zdravstvenega zavarovanja, lahko vsakega novoodkritega bolnika genetsko testiramo. Trenutno je približno 30 % naših bolnikov že opravilo moderno genetsko testiranje. To predvsem velja za novoodkrite bolnike, medtem ko smo bolnike iz obdobja pred možnostjo rutinskega testiranja preučevali v okviru raziskovalnih projektov, predvsem v sodelovanju s skupino prof. dr. Boruta Peterlina iz UKC Ljubljana in prof. dr. Damjana Glavača z Inštituta za patologijo Medicinske fakultete v Ljubljani. Precej »starih« bolnikov s pigmentno retinopatijo še nismo genetsko testirali in jih postopno dodajamo v register, ki ga razvijamo v sodelovanju z Evropsko mrežo referenčnih centrov za proučevanje redkih očesnih bolezni ERN-EYE (*angl.* European Reference Network dedicated to Rare Eye Diseases; <https://www.ern-eye.eu/>) (3).

GENSKO ZDRAVLJENJE

Okvare gena *RPE65*

Čeprav je bilo do sedaj odkritih že preko 300 mutacij in je vzrok številnih vrst bolezni znan, pa je na voljo le eno registrirano gensko zdravljenje, in sicer za bolnike s prizadetostjo gena *RPE65* (voretigene neparvovec, Luxturna, Novartis). Okvara tega gena, ki sicer skrbi za pravilno obnavljanje vidnega pigmenta, povzroča eno od oblik tako imenovane Leberjeve kongenitalne amavroze (*angl.* Leber Congenital Amaurosis, LCA), če se izrazi v zgodnjem otroštvu, oz. pigmentne retinopatije (RP), če se izrazi kasneje v življenju.

Pojavnost (incidenca) bolnikov z mutacijo v genu *RPE65* je s približno 1/200.000 prebivalcev izjemno nizka. V Sloveniji naj bi bilo torej največ deset bolnikov s to mutacijo, a doslej nismo odkrili še nobenega. Bolezen je zelo heterogena in včasih napreduje razmeroma počasi. Kljub slabotni funkciji mrežnice je osnovna struktura fotoreceptorjev pogosto še ohranjena, kar omogoča široko terapevtsko okno za gensko zdravljenje.

Gensko zdravljenje sloni na tehnologiji vgrajevanja pravilne kopije genetskega zapisa DNK v genetski zapis celic prejemnika. Nedavno, v letu 2017 odobreno gensko zdravljenje za bolnike z mutacijami gena *RPE65* temelji na dostavi pravilne kopije gena v inaktiviranem adenovirusu AAV2. Zdravljenje je primerno za tiste bolnike, pri katerih z optično koherentno tomografijo ugotovimo še ohranjen sloj fotoreptorskih celic.

Terapevtsko okno je pri mutacijah gena *RPE65* teoretično zelo široko, od enega leta do 65 let, čeprav je zdravljenje seveda bolj uspešno v zgodnjih fazah bolezni. Učinek se kaže predvsem v zaznavanju svetlobe in razširitvi vidnega polja, v začetnih fazah okvare tudi v zmernem izboljšanju vidne ostrine.

Vnos zdravila je kompleksen poseg. Z operacijo v splošni anesteziji odstranimo steklovino, nato pa z zelo tanko iglo pod mrežnico vbrizgamo tekočino, ki vsebuje pravilne kopije genskega zapisa, vgrajene v ovoj adenovirusa. Virus s svojo sposobnostjo prehajanja skozi membrane celic dostavi pravilen delček DNK v celico, ta se vgradi v genom in prične proizvajati funkcionalne proteine (4).

Izsledki dosedanjih raziskav kažejo, da učinek zdravila dosežemo že v enem do dveh mesecih po vnosu in da ga po zgolj enem dajanju vzdržujemo – glede na bolnike z doslej najdaljšim spremljanjem – kar 7 let. To pomeni, da se pravilna kopija genetskega zapisa uspešno vgradi v celični genom in da morda ponovno dodajanje zdravila ne bo potrebno.

To je seveda ohrabrujoča potrditev principa delovanja genskega zdravljenja avtosomno recesivnih dednih bolezni, kjer ena pravilna kopija gena upočasni proces propadanja celic in tudi izboljša funkcijo preživelih celic ter s tem vidno polje in zaznavanje v slabši svetlobi. Žal pa tovrstno zdravljenje ni učinkovito pri dominantnih oblikah bolezni, pri katerih za izražanje bolezni zadostuje le en okvarjen gen. Prav tako zdravljenje še ni dostopno pri drugih recesivnih vrstah pigmentne retinopatije ali Usherjevega sindroma in drugih distrofij (5). V naših raziskavah Usherjevega sindroma v Sloveniji smo npr. ugotovili, da ima skoraj 90 % slovenskih bolnikov enako mutacijo, ki je v zahodni Evropi in ZDA zelo redka (6), pogostejša pa naj bi bila v Rusiji ter v srednji in vzhodni Evropi, vendar je objavljenih podatkov malo. Če bi nekoč razvili gensko zdravljenje za to mutacijo, bi lahko zdravili skoraj vse slovenske bolnike z Usherjevim sindromom.

Gensko zdravljenje na osnovi uporabe protismiselnih nukleotidov

V razvoju je tudi drugačen princip genskega zdravljenja, pri katerem lahko z vnosom pravega zaporedja aminokislin v dodanem nukleotidu RNK »premostimo« napačno sekvenco zapisa mRNK in s tem vzpostavimo tvorbo normalnih proteinov. Številne genske bolezni so posledica mutacij v regulatornih elementih, ki spremenijo profil povezovanja intronov in eksonov (7). Nekatere mutacije prek izključitve določenega eksona (ali zaviranja izrezovanja introna) vodijo v premik bralnega okvirja in s tem onemogočajo tvorbo funkcionalnih proteinov. S kratkimi sintezniimi oligonukleotidi mRNK, t. i. protismiselnimi oligonukleotidi (*angl.* antisense oligonucleotide, ASO), je mogoče modulirati proces izrezovanja intronov in povezovanja eksonov, da bi dosegli terapevtski učinek (7). Ta princip so doslej uspešno uporabljali pri ljudeh z Leberjevo kongenitalno amavrozjo (LCA) in pigmentno retinopatijo (RP) zaradi specifične mutacije v genu *CEP290*. Ta mutacija p.Cys998X, znana tudi kot c.2991+1655A>G, je najpogostejša mutacija, ki povzroča LCA – to vrsto imenujemo LCA10. Nekateri bolniki z okvaro tega gena razvijejo bolezen kasneje v življenju in se kaže kot RP.

Zdravilo, ki so ga poimenovali Sepofarsen (ProQR Therapeutics), deluje tako, da se veže na mutirano RNK CEP290, da omogoči pravilno spajanje. Celice v mrežnici lahko nato ponovno proizvedejo pravi protein CEP290. Ker gre za majhen nukleotid, ki lahko prehaja skozi plasti mrežnice, lahko Sepofarsen vbrizgamo intravitrealno brez virusnega nosilca. V dosedanjih kliničnih raziskavah je zdravljenje ne samo zaustavilo napredovanje bolezni, ampak izboljšalo zaznavanje svetlobe in v začetnih fazah bolezni tudi vidno ostrino. Neželeni učinki so bili razvoj katarakte in cistoidni makularni edem, odvisno od količine odmerka. Z znižanjem odmerka je bilo neželenih učinkov manj, terapevtski učinek pa se ni bistveno zmanjšal. Učinek zdravila postopno popušča, zato je bilo potrebno vbrizganje ponavljati na 3–6 mesecev (7). Vsekakor je ta princip zdravljenja zelo spodbuden, saj omogoča razmeroma neinvazivno zdravljenje z intravitrealnimi injekcijami, ki smo jih v oftalmologiji vajeni. V Sloveniji smo doslej identificirali nekaj bolnikov s to mutacijo in se dogovarjamo glede vključitve v 3. fazo kliničnih raziskav. Podoben princip zdravljenja razvijajo tudi pri nekaterih mutacijah, ki povzročajo Stargardtovo bolezen.

Optogenetski pristopi

V nedavnih raziskavah so pokazali, da pri napredovalih fazah degeneracije lahko zaznavanje svetlobe obnovimo tudi z optogenetskimi pristopi. Optogenetika je biotehnoški pristop, ki omogoča celicam mrežnice, ki sicer niso svetlobno občutljive, zaznavanje svetlobe z genetsko vgrajenimi, na svetlobo občutljivimi beljakovinami (opsini), ki so sicer prisotne le v fotoreceptorjih. Zamisel optogenetike je, da lahko ob popolni izgubi fotoreceptorjev iz še ohranjenih celic v mrežnici, ki so prej služile le za prenos signalov, ustvarimo svetlobno občutljive celice, ki nadomestijo izgubljene fotoreceptorje. Pri tem pristopu v ganglijske celice ali bipolarne celice mrežnice, ki so pri pigmentni retinopatiji ohranjene, z virusnimi vektorji vgradimo sistem opsinov za pretvorbo svetlobe v električne dražljaje, ki je sicer prisoten le v fotoreceptorjih. Z nedavnim prvim primerom na popolnoma slepem bolniku, ki je bil po zdravljenju sposoben zaznavati svetlobo, je ta koncept postal tudi medijsko odmeven, vendar so klinične raziskave še v začetni fazi. V omenjenih raziskavah so identificirali tudi t. i. speče celice, ki bi jih morda lahko aktivirali z optogenetskimi principi (8).

ZDRAVLJENJE OPTIČNIH NEVROPATIJ

Najpogostejša dedna optična nevropatije je Leberjeva hereditarne optične nevropatije (LHON), ki jo opisujemo v posebnem poglavju tega zbornika, kjer omenjamo tudi ostale dedne optične nevropatije.

LHON je najpogosteje povezana z eno od treh ciljnih točkovnih mutacij mitohondrijske DNK (mtDNK). Te prizadenejo kompleks I mitohondrijske dihalne verige, ki je prva stopnja in največji encim v mitohondrijski transportni verigi elektronov. Ker so vzročne mutacije tudi atipične, je potrebno pri sumu na LHON pregledati celotni mitohondrijski genom (9). V zadnjem času so kot vzročno opisali tudi avtosomno recesivno mutacijo DNAJC30, ki smo jo odkrili tudi pri dveh naših bolnikih. DNAJC30 deluje kot spremljevalni protein, ki je sestavni del mehanizma popravljanja mitohondrijskega kompleksa I z mutiranimi geni, ki proizvajajo nižje ravni proteina in tako zmanjšajo popravilo specifičnih podenot kompleksa I (10). Zato je v nejasnih primerih potrebno tudi genetsko testiranje jedrnih mutacij. Mutacije povzročijo oslABLJENO proizvodnjo adenozin trifosfata (ATP) in povečano raven reaktivnih kisikovih spojin

(*angl.* Reactive Oxygen Species, ROS) v mitohondriju. Kompleks I je bistven za preživetje retinalnih ganglijskih celic (RGC), katerih propad povzroči izgubo vida pri bolnikih z LHON.

Možnosti zdravljenja z zdravili za LHON so trenutno zelo omejene. Trenutno edino registrirano zdravilo je idebenone (Raxone, Santhera Pharmaceuticals). Idebenone je sintetični analog CoQ10, ki deluje kot transporter v verigi za transport elektronov v mitohondrijih. Pomaga pri prenosu elektronov neposredno v kompleks III, s čimer zaobide nefunkcionalni kompleks I in poveča proizvodnjo ATP v mitohondrijih. Je tudi veliko močnejši antioksidant kot CoQ10 in je pokazal dober varnostni profil. Učinkovitost zdravila je najvišja zlasti pri otrocih in mlajših bolnikih, če ga uvedemo zgodaj v razvoju bolezni. Bolnike zdravimo v odmerku 300 mg peroralno trikrat na dan med obroki. Na splošno je 30,2 % bolnikov v skupini, ki je prejela idebenone, pokazalo klinično pomembno okrevanje po 6 mesecih zdravljenja v primerjavi z 10,3 % v skupini s placebom. Izboljšanje centralnega vida pri večini bolnikov žal ni izrazito.

Trenutne smernice za zdravljenje navajajo, da je pri bolnikih z novoodkrito LHON smiselno, da čim prej uvedemo zdravljenje z 900 mg idebenona na dan in ga nadaljujemo vsaj eno leto ali dokler ne dosežemo platoja v smislu izboljšanja (11). Nedavno objavljeni podatki kažejo, da je za povečanje verjetnosti odziva na idebenone potrebnih 18–24 mesecev (12), a za potrditev potrebujemo večjo randomizirano raziskavo. Prav tako moramo opozoriti, da precejšen delež bolnikov ob uvedbi zdravljenja z idebenonom ne kaže izboljšanja, razlog pa je nejasen.

Gensko zdravljenje LHON

Gensko zdravljenje je trenutno še v fazi kliničnih preskušanj. Neposredni vnos zdrave kopije gena v mitohondrije ovirajo dvojna membranska struktura mitohondrijev in sorazmerno neprepustne lastnosti notranje membrane mitohondrijev. Da bi se izognili tem fizičnim oviram, je bil razvit posredni pristop, znan kot alotopska ekspresija, pri katerem se nadomestni gen z AAV virusnim vektorjem, dostavi v jedrni genom. Kodirani protein pa ima mitohondrijsko ciljno zaporedje, ki omogoča njegov uvoz v mitohondrije.

S poskusi 3. faze raziskav RESCUE in REVERSE so ocenjevali varnost in učinkovitost zdravljenja z eno enostransko intravitrealno injekcijo genskega nadomestnega zdravljenja pri bolnikih z mutacijo m.11778G>A (MT-ND4). Zdravljenje je trenutno na voljo le za to mutacijo, v prihodnje pa bo morda na voljo tudi bolnikom z drugimi mutacijami.

Klinično pomembno se je na zdravljenje odzvalo skupaj 71 % bolnikov v raziskavi RESCUE in 68 % bolnikov v raziskavi REVERSE. V povprečju so bolniki, ki so prejeli gensko zdravljenje, na zdravljemem očesu dosegli izboljšanje za 26 črk ETDRS v primerjavi s 23 črkami pri nezdravljenih očeh. To pojasnjujejo z možnostjo prenosa zdravila preko kiazme na drugo oko (13). Zgodnejši začetek zdravljenja se je izkazal kot najboljši napovedni dejavnik za okrevanje vida, čeprav prizadetosti drugega očesa kljub temu tudi na ta način ni uspelo preprečiti. Ta pristop genske terapije za LHON zato še vedno zahteva klinično potrditev, vključno z določitvijo najustreznejšega časovnega okna za intervencijo in proučitve trajanja učinka po enkratni intravitrealni injekciji virusnega vektorja. Obstaja tudi nekaj pomislekov glede učinka alotopske dostave in ali se bo »uvožena« podenota ND4 integrirala in oblikovala stabilno strukturo kompleksa I, kar zahteva nadaljnje raziskave (14).

Druge tehnike, kot sta spodbuditev mitohondrijske biogeneze ter zaviranje mitofagije in apoptoze, ki bi npr. učinkovale na še neprizadete nosilce mutacij, so še v predkliničnem razvoju. V razvoju so tudi očesne kapljice zdravila elamipretide, ki naj bi z vezavo na kardiolipin zaviral delovanje ROS na mitohondrijske membrane in ugodno učinkoval tako pri suhi obliki starostne degeneracije makule kot tudi pri LHON. V prihodnje bo kombinirani pristop z več različnimi terapevtskimi cilji v čim bolj zgodnjem obdobju po začetku simptomov verjetno bolj učinkovit pri preprečevanju razvoja bolezni in lažšanju njenih posledic (15,16).

CELIČNO ZDRAVLJENJE

Celično zdravljenje distrofij mrežnice

Ko večina fotoreceptorjev propade, gensko zdravljenje ni več uspešno, saj ni več na voljo dovolj celic, na katere naj bi delovalo. Tu se pojavlja več strategij, s katerimi naj bi nadomestili odmrle celice. V fazi kliničnih raziskav so metode vzgoje in vsaditve celic retinalnega pigmentnega epitela (RPE) iz embrional-

nih matičnih celic. Ker so te za gostitelja imunogene in povzročajo zavrnitev, se jih v zadnjih letih nadomešča z avtolognimi, t. i. induciranimi pluripotentnimi matičnimi celicami (*angl.* induced pluripotent stem cells, iPSC), ki so vzgojene npr. iz odvzetih bolnikovih levkocitov, celic kostnega mozga ali fibroblastov. Te, bolniku lastne celice, nato s posebnim procesom v laboratoriju vrnejo v fazo pluripotentnih matičnih celic. Ta princip je bil leta 2012 nagrajen z Nobelovo nagrado (17). Iz njih nato lahko vzgojijo različne celice, kot so celice RPE, vzgojene celične kulture pa nato vsadijo pod mrežnico. Tako obnovljen RPE sloj so doslej uspešno presadili tako pri distrofiyah kot tudi pri suhi obliki starostne degeneracije makule (18). Prednost uporabe iPSC je, da lahko v laboratoriju popravimo tudi genetsko okvaro, ki jo sicer nosijo bolnikove celice, in v mrežnico vsadimo ozdravljene celice RPE. Pri tem se v zadnjih letih uporablja prav tako z Nobelovo nagrado leta 2020 nagrajena tehnologija »genskih škarij« (CRISPR-Cas 9) (19). Ta tehnologija teoretično omogoča popraviljanje genskih defektov na natančno določenih mestih v genomu tudi znotraj celic in zato ni potreben vnos velikih genov z virusnimi nosilci.

Mnogo bolj težavna je vzgoja fotoreceptorskih celic, ki bi za vzpostavitev funkcije morale v svojem naravnem okolju zgraditi nevronske povezave z ganglijskimi celicami, kar je trenutno še precejšen izziv. Zato poskušajo v laboratoriju vzgojiti celotno mrežnico oz. t. i. mrežnične organoide in jo v celoti presaditi v oko sprejemnika. Izsledki raziskav kažejo, da se postmitotične celice fotoreceptorjev lahko integrirajo v degenerirano mrežnico miši in ostanejo občutljive na svetlobo in izboljšajo delovanje mrežnice. Cilj teh pristopov je vrniti funkcijo svetlobnega zaznavanja pri bolnikih, ki so praktično slepi, in doseči dolgoročno preživetje presajenih celic. Te raziskave so še v eksperimentalni fazi in nobena od celičnih raziskav še ni registrirana za klinično uporabo. Vsekakor je celično zdravljenje v več organih, torej tudi v mrežnici, zdravljenje, ki obljublja ne le ohranjanje izgubljene funkcije organov, ampak celo njeno povrnitev (20).

Celično zdravljenje optičnih nevropatij

V kulturah lahko vzgajamo tudi ganglijske celice mrežnice, a je še vedno vprašljivo, ali bi se te celice povezale z mrežničnimi fotoreceptorji in ali bi bile sposobne tvoriti nevronske povezava s še ohranjenimi vlakni vidnega živca. Nekaj upanja za tovrstno zdravljenje v prihodnosti daje nedavno odkritje

ameriških raziskovalcev, ki so prvič objavili obstoj naravne niše matičnih celic ob papili vidnega živca (21). Če bo v prihodnosti možna vzgoja teh celic v kulturah in nato njihova uspešna presaditev ter vzpostavitev živčnih stikov, bo morda možno zdraviti tudi napredovale oblike optičnih nevropatij. Poleg zelo redkih dednih optičnih nevropatij bi imelo to zdravljenje največji pomen pri zdravljenju glavkoma (22).

NEVROPROTEKTIVNI PRISTOPI

Trenutno razvijajo tudi druge pristope in zdravila za gensko zdravljenje. Ker mora biti gensko zdravljenje prilagojeno točno določenemu genu in zato zahteva povsem personalizirane terapevtske pristope, bo žal le malo bolnikov znotraj klinično podobne a genetsko različne bolezni lahko deležnih zdravljenja. Zato se išče tudi bolj univerzalne pristope, ki vključujejo vplivanje na patofiziološke procese v celicah, npr. zniževanje tvorbe toksičnih presnovkov ali izvid na sekundarne imunske procese (23,24).

Ena od snovi, za katero je veljalo splošno prepričanje, da je za oči koristna, je vitamin A. V raziskavah pa so pokazali, da temu ni vedno tako in da ima pri boleznih, kot sta Stargardtova bolezen in tudi suha oblika degeneracije rumene pege, jemanje prehranskih dopolnil, ki vsebujejo vitamin A oz. retinoide, lahko škodljive učinke. Pri teh boleznih se v mrežničnem pigmentnem epitelu kopiči toksični derivat vitamina A (A2E), ki povzroča odmiranje celic RPE (25). Poleg številnih substanc raziskujejo tudi možne ugodne učinke različnih antioksidantov, npr. N-acetilcisteina, ki naj bi z antioksidativnim delovanjem upočasnil procese propadanja fotoreceptorjev pri distrofijah mrežnice (26) in tudi ganglijskih celic pri dednih optičnih nevropatijah in glavkomu (27).

ELEKTRONSKI VMESNIKI

Koncept zunanje električne stimulacije sloni na dejstvu, da je pri pigmentni retinopatiji selektivno prizadet sloj fotoreceptorskih celic, medtem ko ostanejo ganglijske celice mrežnice večinoma neprizadete. Že dolgo je znano, da zunanja električna stimulacija ganglijskih celic sproži vidne zaznave, ki jih imenujemo fosfene. Če bi torej selektivno električno dražili ganglijske celice, bi lahko fosfene povezali v oblike in bolnikom vrnili vsaj nekaj vida. V zadnjih

letih sta se razvili dve vrsti elektronskih vmesnikov, ki neposredno električno dražijo mrežnico in sta tudi registrirani za klinično uporabo. Prvi sistem, ki je pokazal klinično uporabnost, je imel dražilne elektrode nameščene pod mrežnico (subretinalni implant) in je elektrode krmilil neposredno z vpadom svetlobe (Alpha AMS). Drug, najbolj razširjen sistem (Argus 2), je lažje vstavljen, ker so dražilne elektrode nameščene na samo površino mrežnice (epiretinalni implant), slika pa se oblikuje preko krmiljenja draženja elektrod preko zunanje kamere v modificiranih očalih. Obe vrsti vsadkov zahtevata neposredno povezavo z zunanjim izvorom energije, kar pomeni zunaj očesa nameščene magnetne tuljave, ki zahtevajo povezavo s fizičnimi vodniki in zunanje napajanje. Zaradi omejenega števila elektrod in poljskega električnega sipanja ločljivost vida dosega le zaznavanje svetlobe in visokokontrastnih večjih predmetov, npr. okvirov vrat in pločnikov. Zahtevna kirurgija prav tako ni brez neželenih učinkov, pogosto so poročali tudi o CME in izgubi kontakta elektrode z mrežnico (28,29).

Novi vsadki, ki so v razvoju, bodo delovali po avtonomnem fotovoltaičnem principu, hkrati pa naj bi bila zaradi med seboj izoliranih receptivnih polj ločljivost precej boljša. Razvijajo tudi vsadke iz organskih materialov, ki naj ne bi povzročali zavrnitve ali vnetnih reakcij (30). Vsekakor bo tehnološki razvoj na tem področju prinesel še veliko zanimivih novosti.

Pri bolnikih s slepoto zaradi atrofije vidnih živcev oz. vidnih prog razvijajo tudi principe neposrednega draženja možganske skorje. Tudi tu električno draženje omogoča zaznavo svetlobnih fenomenov, kot so fosfeni, vendar natančna retinotopična organizacija možganske skorje še ni natančno poznana in je zaznava strukturiranih objektov še precej oddaljen izziv (31).

ZAKLJUČEK

V zadnjih letih smo priča hitremu razvoju novih strategij zdravljenja, ki obljublajo vzročno zdravljenje prirojene bolezni mrežnice in vidnega živca. Na ljubljanski očesni kliniki že več kot 25 let razvijamo znanje, spremljamo vse novosti na tem področju ter tudi sodelujemo z vodilnimi svetovnimi centri in se vključujemo v klinične raziskave. Vsestransko smo pripravljeni na uvedbo novih načinov zdravljenja tudi pri naših bolnikih, takoj, ko bodo registrirana. Vsekakor pa je bistvenega pomena, da do tedaj skrbimo za rehabilitacijo preostalega vida in bolnike korektno informiramo. Pri tem so zelo pomembna

tudi društva bolnikov (npr. Društvo Svetloba, <https://drustvosvetloba.si/>) in njihova povezanost z našo stroko ter nič manj razumevanje bolnikov s strani družinskih zdravnikov, zdravnikov medicine dela, invalidskih komisij in širše družbe.

LITERATURA

1. <https://www.clinicaltrials.gov/>.
2. Hawlina M, Fakin A. Redke očesne bolezni – prepoznavanje in zdravljenje. V: Uhan, Mihaela (ur.), Faganel, Jože (ur.). Dan redkih bolezni, 28. februar 2019, Brdo pri Kranju, (Knjižica Društva bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije, 9). Mengeš: Društvo bolnikov s krvnimi boleznimi Slovenije. 2019, str. 45–52.
3. <https://www.ern-eye.eu/>.
4. Russell, S. et al. Efficacy and safety of voretigene neparvovec (AAV2-hRPE65v2) in patients with RPE65-mediated inherited retinal dystrophy: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*, 2017; 390, 849–860 (2017).
5. Prado, D., et al., Gene therapy beyond Luxturna: a new horizon of the treatment for inherited retinal disease, *Current Opinion in Ophthalmology*, 2020; 31(3): 147–154.
6. Bonnet C, et al., An innovative strategy for the molecular diagnosis of Usher syndrome identifies causal biallelic mutations in 93% of European patients. *Eur J Hum Genet*. 2016; 24(12):1730–1738.
7. Russell SR, et al. Safety and efficacy of Sepofarsen in the second treated eye in a Ph1b/2 extension trial in Leber Congenital Amaurosis type 10 (LCA10). *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2021; 62(8):3317.
8. Sahel JA, Boulanger-Scemama E, Pagot C. et al. Partial recovery of visual function in a blind patient after optogenetic therapy. *Nat Med*. 2021; 27, 1223–1229.
9. Jarc-Vidmar M, Tajnik M, Breclj J, et al. Clinical and electrophysiology findings in Slovene patients with Leber hereditary optic neuropathy. *Doc Ophthalmol*. 2015;130:179-187.
10. Stenton SL, et al. Impaired complex I repair causes recessive Leber's hereditary optic neuropathy. *J Clin Invest*. 2021; 15;131(6):e138267.
11. Carelli V, Carbonelli M, de Coi IF, et al. International consensus statement on the clinical and therapeutic management of Leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2017;37:371–781.
12. Catarino CB, von Livonius B, Priglinger C, et al. Real-world clinical experience with idebenone in the treatment of Leber hereditary optic neuropathy. *J Neuroophthalmol*. 2020;40:558–565.
13. Yu-Wai-Man P, Newman NJ, Carelli V, et al. Bilateral visual improvement with unilateral gene therapy injection for Leber hereditary optic neuropathy. *Sci Transl Med*. 2020;12:eaaz7423.
14. Amore G, Romagnoli M, Carbonelli M, et al. Therapeutic options in hereditary optic neuropathies. *Drugs*. 2021;81:57–86.

15. Giordano C, Iommarini L, Giordano L, et al. Efficient mitochondrial biogenesis drives incomplete penetrance in Leber's hereditary optic neuropathy. *Brain*. 2014;137(Pt 2):335–353.
16. Karanjia R, Coupland SG, Garcia M, et al. Elamipretide (MTP-131) topical ophthalmic solution for the treatment of Leber's hereditary optic neuropathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2019; 60:2266.
17. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2012/press-release/>
18. Zi-Bing Jin, et al. Stemming retinal regeneration with pluripotent stem cells, *Progress in Retinal and Eye Research* 2019; 69: 38–56.
19. <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2020/press-release/>
20. Roska B, Sahel J-A. Restoring vision. *Nature*. 2018; 557, 359–367.
21. Bernstein SL, et al. The optic nerve lamina region is a neural progenitor cell niche *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020; 117 (32): 19287–19298.
22. Rabesandratana O, Goureau O, Orioux G. Pluripotent Stem Cell-Based Approaches to Explore and Treat Optic Neuropathies. *Front. Neurosci*. 2018; 12:651.
23. Adamus G. Importance of Autoimmune Responses in Progression of Retinal Degeneration Initiated by Gene Mutations. *Front. Med*. 2021; 8:672444.
24. Sacchetti M, et al. Systematic Review of Randomized Clinical Trials on Safety and Efficacy of Pharmacological and Nonpharmacological Treatments for Retinitis Pigmentosa. *J Ophthalmol*. 2015; 2015:737053.
25. Kim HJ, Montenegro D, Zhao J, Sparrow JR. Bisretinoids of the Retina: Photo-Oxidation, Iron-Catalyzed Oxidation, and Disease Consequences. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10:9.
26. Campochiaro PA, et al. Oral N-acetylcysteine improves cone function in retinitis pigmentosa patients in phase I trial. *J Clin Invest*. 2020;130(3):1527–1541.
27. Sano H, Namekata, et al. Differential effects of N-acetylcysteine on retinal degeneration in two mouse models of normal tension glaucoma. *Cell Death Dis*. 2019; 10: 75.
28. Edwards TL, et al. Assessment of the Electronic Retinal Implant Alpha AMS in Restoring Vision to Blind Patients with End-Stage Retinitis Pigmentosa. *Ophthalmology*. 2018; 125(3):432–443.
29. Ayton LN, et al., An update on retinal prostheses. *Clin Neurophysiol*. 2020;131(6):1383–1398.
30. Chenais NAL, Airaghi Leccardi MJI, Ghezzi D. Photovoltaic retinal prosthesis restores high-resolution responses to single-pixel stimulation in blind retinas. *Commun Mater*. 2021; 2: 28.
31. Beauchamp, Michael S, et al. Dynamic Stimulation of Visual Cortex Produces Form Vision in Sighted and Blind Humans. *Cell* 2020; 181 (4): 774–783.

