

wych fragmentów redukuje do wartości nieistotnych klinicznie możliwości rekombinacji meiotycznej — czynnika, który może zacierać prawdziwe stosunki genetyczne w rodzinie. Dla sond tego rodzaju odpowiednie sumaryczne wskaźniki wynoszą: logarytm ilorazu szans (tzw. lod score) 16,567 przy  $\Theta$  (frakcja rekombinacji) = 0,000<sup>7,8</sup>. Zastosowane primery były uprzednio testowane w rodzinach z siatkówczakiem przez *Onadima* i *Cowella*<sup>7,8</sup>.

Dalsze opracowanie materiału opiera się na technice RFLP. Zmienne sekwencje DNA, będące markerami wewnątrzgenowymi sprzężonymi z badanym genem Rb wykrywane są jako miejsca przecięcia dla swoistego w odniesieniu do badanej sekwencji enzymu restrykcyjnego. Technika ta nie wykrywa zatem bezpośrednio defektu genu, pozwala natomiast na obserwację sprzężonej ściśle cechy — wystąpienia miejsca restrykcyjnego lub jego braku. Interpretacja uzyskanych wyników przedstawia się następująco:

— w najbardziej prawdopodobnej możliwości mutacji somatycznej u chorego, nie istnieje podwyższone zagrożenie nowotworowe dla rodzeństwa i następnego pokolenia potomków.

—, przyjmując alternatywną możliwość istnienia zmutowanego genu Rb w rodzinie K, jest on sprzężony z cechą „brak miejsca restrykcyjnego Xba I”. Proband jest homozygotą dla tej cechy.

— oboje rodzice są heterozygotyczni dla istnienia miejsca restrykcyjnego, istnieje zatem potencjalna możliwość wniesienia patologicznego genu przez każdego z nich.

— siostra probanda jest homozygotą dla miejsca restrykcyjnego Xba I, nie posiada zatem genu patologicznego. Jej ryzyko nowotworu nie różni się od standardowego dla populacji zdrowej.

Na podkreślenie zasługuje fakt, że powyższą informację udało się uzyskać mimo trudnej współpra-

cy z rodziną i wyłączenia się części jej członków z badań przy jednoczesnym złożonym genetycznie rodowodzie i dodatkowym obciążeniu nowotworowym rodziny. Analiza omawianej rodziny dobrze ilustruje wartość badań genetyczno-molekularnych w rutynowej pracy klinicznej z rodzinami obciążonymi potencjalnie dziedzicznym nowotworem.

#### Piśmiennictwo

1. *Cowell J.K.*: An Assessment of the Usefulness of Electrophoretic Variants of Esterase D. Br. J. Cancer 55: 661-664 (1987).
2. *Dryja T.P.*: DNA Testing for Retinoblastoma. Arch. Ophthalmol. 109: 1210 (1991).
3. *Gallie B.W.* i *wsp.*: Identification of Mutations in the Rb 1 Gene. Proc. Int. Symp. „Tumors of the Eye”, Essen 1989, Barnfield N. i *wsp.* (eds), Amsterdam - New York, Kugler Publ. (1991).
4. *Gallie B.* i *wsp.*: Mechanism of Oncogenesis in Retinoblastoma. Lab. Invest. 62: 394-418 (1990).
5. *Gallie B.* i *wsp.*: The Genetics of Retinoblastoma-Relevance to the Patient. Ped. Clin. North Am. 38: 299-315 (1991).
6. *Goodrich D., Lee W.H.*: The Molecular Genetics of Retinoblastoma. Cancer, Surv. 9: 529-554 (1990).
7. *Onadim Z.O.* i *wsp.*: Application of Intragenic DNA Probes in Prenatal Screening for Retinoblastoma Gene Carriers. Arch. Dis. Child.: 65: 651-656 (1990).
8. *Onadim Z.O., Cowell J.K.*: Application of PCR Amplification of DNA from Paraffin Embedded Tissue Sections to Linkage Analysis in Familial Retinoblastoma. J. Med. Genet.: 28: 312-316 (1991).
9. *Scharf S.J.* i *wsp.*: Amplification and Characterisation of the Retinoblastoma Gene VNTR by PCR. Am. J. Hum. Genet. 50: 371-381 (1992).
10. *Sparkes R.S., Sparkes M.C.*: Esterase D Studies in Human Retinoblastoma. W: „Isozymes: Current Topics in Biological and Medical Research”, Vol. 11, pp. 173-182, A. Liss. Ed. New York 1983.
11. *Wiggs J.L., Dryja T.P.*: Predicting the Risk of Hereditary Retinoblastoma. Amer. J. Ophthalmol. 106: 346-351 (1988).
12. *Wiggs J.L.* i *wsp.*: Prediction of the Risk of Hereditary Retinoblastoma Using DNA Polymorphisms Within the Retinoblastoma Gene. N. Engl. J. Med. 318: 151-157 (1988).

Praca wpłynęła: 4.05.1993.

Maciej R. Krawczyński i Krystyna Pecold

## Podłoże genetyczne zaniku nerwów wzrokowych typu Lebera

### Genetic basis of Leber's hereditary optic neuroretinopathy

**Summary.** Basic information about mitochondrial inheritance have been presented. The nature of inheritance of Leber's hereditary optic neuroretinopathy (LHON) has been described. The recent reports about heterogeneity of mutations, heteroplasm and nucleo-mitochondrial interaction have been taken into consideration. Principles of modern genetic diagnostics and counselling of LHON have been described.

Hasła: zanik nerwów wzrokowych typu Lebera, genetyka, poradnictwo genetyczne  
Key words: Leber's hereditary optic neuroretinopathy, genetics, genetic counselling

Zanik nerwów wzrokowych typu Lebera (Leber's Hereditary Optic Neuroretinopathy, LHON) powoduje podostrą, obustronną utratę wzroku, zwykle u młodych mężczyzn. Stwierdzono, że ta dziedziczna choroba nie spełnia zasad dziedziczenia mendelowskiego. Jest ona zawsze przekazywana przez chore lub przenoszące chorobę kobiety, ale nigdy przez chorych mężczyzn. Jednocześnie, 85% chorych to mężczyźni, a tylko 15% — kobiety<sup>16-18</sup>. 1/7 chorych to przypadki sporadyczne, pozostała część ma jednak chorych krewnych z linii matki. Dane te przyczyniły się do powstania hipotezy, że LHON jest dziedziczony w sposób mitochondrialny, a powodowany przez mutację w mitochondrialnym DNA.

#### DNA mitochondrialny

Większość informacji genetycznej zlokalizowana jest w jądrze komórkowym, ale niewielka ilość kwasu dezoksyrybonukleinowego (DNA), znajduje się również w obrębie mitochondriów. Mitochondria człowieka zawierają około 2-10 małych, kolistych, dwuniciowych cząsteczek DNA, zorganizowanych podobnie jak DNA jądrowy w postaci podwójnej helisy. Każda z tych cząsteczek zbudowana jest z 16569 par

nukleotydów, których sekwencja została określona przez *Andersona* i *wsp.* w 1981 roku<sup>1</sup>.

DNA mitochondrialny (mtDNA) zawiera geny pozajądrowe (cytoplazmatyczne), które kodują dwa typy rybosomalnego RNA (rRNA), 22 typy transportowego RNA (tRNA) oraz 13 z 67 podjednostek (peptydów) mitochondrialnych enzymów łańcucha oddechowego i fosforylacji oksydacyjnej. Pozostałe 54 podjednostki kodowane są przez geny jądrowe. mtDNA różni się od jądrowego DNA pod względem kodonów i odpowiadających im wielu aminokwasów (np. UGA koduje raczej tryptofan, niż terminację łańcucha). Nie jest jednak jasne, jak doszło do tych różnic<sup>6</sup>.

mtDNA przekazywany jest dzieciom wyłącznie przez matkę (tzw. dziedziczenie matczyne, czyli mitochondrialne lub cytoplazmatyczne). Związane jest to z faktem, że mitochondria znajdują się w cytoplazmie i są przekazywane w komórce jajowej przez matkę wszystkim dzieciom. Ojcowskie mitochondria nie wchodzi w skład zygoty, gdyż skąpa cytoplazma plemnika pozostaje w trakcie zapłodnienia na zewnątrz komórki jajowej (do jej wnętrza przedostaje się wyłącznie zawartość jądra komórkowego) i ulega zniszczeniu zaraz po zapłodnieniu. W efekcie, wszystkie dzieci posiadają mtDNA identyczny z matczynym, ale nie jest to równoznaczne z faktem, że muszą zachorować na dotykającą matkę chorobę, dziedziczoną w sposób mitochondrialny.

#### Patologia mtDNA

W ostatnich latach, rozmaite duże delecje i mutacje punktowe mtDNA zostały skojarzone z jednostkami chorobowymi — głównie z miopatią i en-

Z Pracowni Genetyki Medycznej  
IV Kliniki Chorób Dzieci  
Instytutu Pediatrii AM w Poznaniu  
Kierownik: dr hab. Anna Latos-Bieleńska;  
Z Kliniki Okulistycznej AM w Poznaniu,  
Kierownik: prof. dr hab. Krystyna Pecold

Reprint requests to:  
Dr Maciej R. Krawczyński  
ul. Dąbrowskiego 30/15, 60-841 Poznań

cefalomiopatią mitochondrialną, ale też z jednostkami łączącymi w kręgu zainteresowań okulistów. Dotyczy to np. zespołu Kearns-Sayre (retinopatia barwnikowa z dystrofią mięśniową, zwłaszcza mięśni zewnętrznych oka), ale przede wszystkim zaniku nerwów wzrokowych typu Lebera. U podstaw tej choroby leżą jednak różne czynniki genetyczne (nie tylko mitochondrialne), które zostaną poniżej szczegółowo omówione.

### Mutacja punktowa w DNA mitochondrialnym u chorych na LHON

Mitochondrialne uwarunkowanie LHON zostało w znaczący sposób potwierdzone przez zidentyfikowanie mutacji punktowej mtDNA. Mutacja dotycząca nukleotydu 11778, zidentyfikowana przez Wallace i wsp.<sup>22</sup> powoduje zamianę guaniny na adeninę. W efekcie następuje wymiana argininy na histydynę, w ewolucyjnie konserwatywnym regionie (pozycja 340) podjednostki ND4 — jednej z siedmiu podjednostek dehydrogenazy NADH, kodowanej przez mtDNA. Mutacja ta nie została nigdy znaleziona u osób zdrowych. Powoduje ona likwidację dotychczasowego miejsca cięcia dla enzymu restrykcyjnego SfaNI i powstanie nowego miejsca cięcia dla enzymu MaeIII<sup>23</sup>. Pozwala to, przy pomocy metod biologii molekularnej, na względnie szybkie stwierdzenie, czy dana osoba posiada tę mutację, czy też nie.

### Heterogenność mutacji skojarzonych z LHON

Z badań europejskich wynika, że 50-74% rodzin dotkniętych LHON posiada mutację w pozycji 11778 mtDNA<sup>18,19</sup>. Wśród rodzin japońskich, wartość ta sięga nawet 91,7%<sup>14</sup>. Badania te wykazały, że muszą istnieć też inne, alternatywne mutacje mtDNA, skojarzone z LHON.

Jak dotąd wykryto cztery inne, ważne patogenezy mutacje skojarzone z LHON. Są to: 1) mutacja nukleotydu 3460 w obrębie genu dla podjednostki ND1 dehydrogenazy NADH<sup>11</sup>; 2) mutacja nukleotydu 4160 w obrębie tego samego genu<sup>9</sup>; 3) mutacja nukleotydu 15257 w obrębie genu dla cytochromu b<sup>12</sup>; 4) mutacja nukleotydu 13708 w obrębie genu dla podjednostki ND5 dehydrogenazy NADH<sup>2</sup>.

W wielu doniesieniach<sup>2,9</sup>, zgłoszono też istnienie rozmaitych, mniej istotnych mutacji współistniejących z powyższymi. Wszystkie one powodują podstawienie aminokwasowe w obrębie podjednostek kompleksów I, III lub IV łańcucha transportu elektronów. Większość z nich, w przypadku współistnienia, wykazuje działanie synergistyczne, ale istnieją sugestie<sup>9</sup>, że niektóre z nich (np. nukleotydu 4136) mogą funkcjonować jako wewnętrzne mutacje supresorowe (łagodzące skutki mutacji podstawowej).

Wszystkie mutacje skojarzone z LHON można podzielić, pod względem ryzyka utraty wzroku, na trzy klasy: I (wysokiego ryzyka), II (niskiego ryzyka)

i I/II (pośredniego ryzyka). Klasa I stanowi pierwotne przyczyny genetyczne LHON, zaś klasa II obejmuje mutacje często znajdowane w skojarzeniu z genotypem klasy I i wykazujące działanie synergistyczne. U chorych znaleźć można następujące kombinacje klas mutacji: I, I+II lub I/II+II. Sugeruje to, że LHON może być rezultatem efektu addytywnego różnych genów. Możliwe są również wpływy środowiska (cyjanki, tytoń) na transport elektronów i fosforylację oksydacyjną. Choroba ta będzie więc raczej wynikiem całkowitego obniżenia mitochondrialnej produkcji energii, a nie defektu specyficznego enzymu mitochondrialnego.

Heterogenność mutacji może, w pewnym stopniu, wyjaśniać obserwowaną między rodzinami różnorodność obrazu klinicznego, rokowania i stopnia penetracji. Najczęstsza mutacja nukleotydu 11778 odpowiada raczej za złe rokowanie co do poprawy wzroku i za wysoką penetrację. Rodziny dotknięte LHON, nie posiadające jednak tej mutacji, wykazują natomiast, łagodniejszy przebieg choroby<sup>8</sup>.

### Heteroplazmatyczność

Do niedawna sądzono, że określony osobnik posiada tylko jeden typ mtDNA, czyli, że jest homoplazmatyczny dla mtDNA. Wśród niektórych rodzin z LHON stwierdzono jednak heteroplazmatyczność mtDNA, czyli mieszaninę normalnego i zmutowanego mtDNA u jednego osobnika<sup>8,15,19</sup>. Zjawisko to sugeruje, że względne proporcje zmutowanego i normalnego mtDNA związane są z wysokością ryzyka rozwoju i przekazywania choroby. Proporcje te mogą jednak znacząco zmieniać się z pokolenia na pokolenie<sup>13,20</sup>. Przypadki sporadyczne choroby mogą więc dotyczyć pacjentów, którzy mają zdrowych, heteroplazmatycznych krewnych z linii matki, i mogą być powodowane przez świeże mutacje, które stały się znaczące w wyniku segregacji mitotycznej w trakcie oogenezy<sup>15</sup>.

Segregacja genów mitochondrialnych jest względnie wolna (proporcje alleli w kolejnych pokoleniach są prawie stałe) i ograniczona przez liczbę cząsteczek mtDNA, występujących w pewnym stadium oogenezy. Jednostką segregacji może być jednak samo mitochondrium, zawierające wiele cząsteczek mtDNA<sup>10</sup>.

Heteroplazmatyczność może częściowo wyjaśniać międzyrodzinne różnicowanie klinicznej manifestacji choroby, co jest często spotykane w LHON. Nie jest to jednak odpowiedź pełna. Znany jest bowiem np. przypadek dwóch braci<sup>20</sup>, posiadających ponad 90% zmutowanego mtDNA, z których tylko jeden jest chory.

### Interakcja między mtDNA, a genami jądrowymi

Powyższy przypadek, a także znaczna przewaga chorych mężczyzn oraz obniżona penetracja i opóźniona manifestacja u kobiet, nie dają się wytłumaczyć

wyłącznie dziedziczeniem mitochondrialnym. Dane rodowodowe wskazują, że LHON manifestuje się u około 50% mężczyzn i około 20% kobiet posiadających mutację mtDNA<sup>21</sup>. Sugeruje to, że podatność na rozwój zaniku nerwów wzrokowych może być warunkowana przez interakcję mitochondrialno-jądrową. Aby to potwierdzić, wykonano badanie sprzężenia występowania LHON z 15 polimorficznymi markerami w obrębie chromosomu X<sup>21</sup>. Wykazano sprzężenie z locus DXS7 na proksymalnej części ramienia krótkiego chromosomu X, a sposób działania genu określono jako recesywny, sprzężony z chromosomem X. Co ciekawe, ten sam region chromosomu X odpowiada za trzy inne, dziedziczne choroby oczu (m. in. chorobę Norrie'go).

Ostatecznie więc, choroba rozwija się u mężczyzn, którzy oprócz mutacji mtDNA posiadają na swoim chromosomie X specyficzny allel genu X-recesywnej podatności na utratę wzroku. 60% chorych kobiet jest natomiast dla tego genu heterozygotycznych, a chorują z powodu niefortunnej inaktywacji jednego chromosomu X w każdej komórce (zgodnie z teorią Lyon). 40% chorych kobiet jest zaś homozygotycznych i chorują one niezależnie od przebiegu inaktywacji chromosomów X<sup>4</sup>.

Pierwotnym miejscem działania tego genu jest tkanka nerwu wzrokowego, a na etapie wczesnych faz rozwoju zarodka, gdy następuje inaktywacja jednego z chromosomów X, prawdopodobnie nie istnieje więcej jak 6 embrionalnych komórek prekursorowych dla tej tkanki. „Próg choroby” zależy więc od przebiegu inaktywacji w obrębie tych kilku komórek. Próg ten odzwierciedlany jest przez procent komórek z aktywnym nieprawidłowym chromosomem X w danej tkance i dla heterozygotycznych kobiet ma wynosić 60-83%<sup>5</sup>.

### Diagnostyka genetyczna i poradnictwo genetyczne w LHON

Diagnoza LHON nie zawsze jest prosta, zwłaszcza, jeśli pacjent nie jest badany w okresie ostrej fazy choroby, kiedy widoczne są istotne diagnostycznie zmiany na dnie oka. Komplikuje się to jeszcze bardziej, kiedy mamy do czynienia z przypadkiem sporadycznym (pierwszym i jedynym w rodzinie) lub, kiedy krewni z linii matki nie są dostępni do badania. Dochodzą do tego również znaczne trudności w różnicowaniu z autosomalną dominującą formą atrofii nerwu wzrokowego. Dla rozpoznania LHON konieczne jest więc wykonanie molekularnych badań mtDNA.

W przypadkach takich, poszukujemy przede wszystkim mutacji nukleotydu 11778, która wyjaśnia sytuację u co najmniej połowy rodzin z LHON. Do identyfikacji tej mutacji wystarcza niewielka ilość krwi, a badanie wykonywane jest bardzo szybko. Po wyizolowaniu mtDNA, przeprowadza się jego amplifikację przy użyciu polimerazowej reakcji łańcuchowej. Otrzymane produkty amplifikacji poddaje się

następnie działaniu enzymu restrykcyjnego (najczęściej SfaNI lub MaeIII) i rozdzielowi elektroforetycznemu na żelu<sup>23</sup>. O obecności mutacji świadczy odpowiednie zwiększenie lub zmniejszenie liczby prążków w rozdziale elektroforetycznym.

W przypadku braku powyższej mutacji, przystępuje się do poszukiwania mutacji innych nukleotydów mtDNA. Można to przeprowadzić bądź z zastosowaniem innych enzymów restrykcyjnych (np. AhaII dla mutacji nukleotydu 3460), bądź przez bezpośrednią analizę sekwencyjną odpowiednich genów mtDNA.

Wykrycie mutacji mtDNA potwierdza rozpoznanie LHON, jednak i w tych przypadkach poradnictwo genetyczne jest trudne. Możliwe jest oczywiście wykluczenie występowania choroby u potomstwa i wnucząt chorych mężczyzn, oraz określenie empirycznego ryzyka wystąpienia choroby u potomstwa kobiet posiadających mutację (chorych i nosicieli). Za posiadającą mutację uważać należy wszystkie siostry osób chorych oraz przenoszących chorobę, a także córki kobiet przenoszących chorobę<sup>16,18</sup>. Ryzyko wystąpienia u nich oraz ich córek LHON, wynosi 18-20%<sup>16,21</sup>. Dla ich synów natomiast, ryzyko rozwinięcia się LHON wynosi 50-100%<sup>16,18,21</sup>. Wartości te są bardzo zmienne dla poszczególnych rodzin, co powodowane jest przez zjawisko heteroplazmatyczności. Określenie znaczenia tego zjawiska w poradnictwie genetycznym LHON wymaga nadal wielu badań<sup>17</sup>.

W przyszłości, poradnictwo ułatwić mogą specyficzne dla mutacji testy mtDNA, z użyciem allelowo specyficznych oligonukleotydów (ASO, allele-specific oligonucleotides)<sup>17</sup>. Dokładna ocena ryzyka genetycznego będzie jednak nadal trudna, zwłaszcza u kobiet heterozygotycznych dla genu z chromosomu X, u których wystąpienie choroby w dużej mierze zależy od losowej inaktywacji określonego chromosomu X.

### Piśmiennictwo

- Anderson S., Bankier A.T., Barrell B.G., Bruijn de M.H., Coulson A.R., Drouin J., Eperon I.C., Nierlich D.P., Roe B.A., Sanger F., Schreier P.H., Smith A.J.H., Staden R., Young I.G.: Sequence and organisation of the human mitochondrial genome. Nature 290: 457-465 (1981). — 2. Brown M.D., Voljavec A.S., Lott M.T., Torroni A., Yang C.C., Wallace D.C.: Mitochondrial DNA complex I and III mutations associated with Leber's hereditary optic neuropathy. Genetics 130 (1): 163-173 (1992). — 3. Brown M.D., Voljavec A.S., Lott M.T., MacDonald I., Wallace D.C.: Leber's hereditary optic neuropathy: a model for mitochondrial neurodegenerative diseases. FASEB J. 6 (10): 2791-9 (1992). — 4. Bu X., Rotter J.L.: X chromosome-linked and mitochondrial gene control of Leber hereditary optic neuropathy: evidence from segregation analysis for dependence on X chromosome inactivation. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 88(18): 8198-8202 (1991). — 5. Bu X., Rotter J.L.: Leber hereditary optic neuropathy: estimation of number of embryonic precursor cells and disease threshold in heterozygous affected females at the X-linked locus. Clin. Genet. 42(3): 143-148 (1992). — 6. Connor J.M., Ferguson-Smith M.A.: Podstawy genetyki medycznej. Rodz. 3, str. 43, PZWL, Warszawa (1991). — 7. Foulds W.S., Bronte-Stewart J., Poulton J.: Abnormalities of mitochondria and zinc metabolism in patients with

Leber hereditary optic atrophy. VIII. International Neuro-Ophthalmology Symposium, Winchester 23-29 June 1990. — 8. Holt I.J., Miller D.H., Harding A.E.: Genetic heterogeneity and mitochondrial DNA heteroplasmy in Leber's hereditary optic neuropathy. *J. Med. Genet.* 26: 739-743 (1989). — 9. Howell N., Kubacka I., Xu M., McCullough D.A.: Leber hereditary optic neuropathy: involvement of the mitochondrial ND1 gene and evidence for an intragenic suppressor mutation. *Am. J. Hum. Genet.* 48(5): 935-942 (1991). — 10. Howell N., Halvorson S., Kubacka I., McCullough D.A., Bindoff L.A., Turnbull D.M.: Mitochondrial gene segregation in mammals: is the bottleneck always narrow? *Hum. Genet.* 90 (1-2): 117-120 (1992).

11. Huoponen K., Vilkki J., Aula P., Nikoskelainen E.K., Savontaus M.L.: A new mutation associated with Leber hereditary optic neuropathy. *Am. J. Hum. Genet.* 48(6): 1147-1153 (1991). — 12. Johns D.R., Neufeld M.J.: Cytochrome b mutations in Leber hereditary optic neuropathy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 181(3): 1358-1364 (1991). — 13. Lott M.T., Voljavec A.S., Wallace D.C.: Variable genotype of Leber's hereditary optic neuropathy patients. *Amer. J. Ophthalmol.* 109: 625-631 (1990). — 14. Nakamura M., Ara F., Yamada M. et al.: High frequency of mitochondrial ND4 gene mutation in Japanese pedigrees with Leber hereditary optic neuropathy. *Jpn. J. Ophthalmol.* 36(1): 56-61 (1992). — 15. Newman N.J., Wallace D.C.: Mitochondria and Leber's hereditary optic neuropathy. *Amer. J. Ophthalmol.* 109: 726-730 (1990). — 16. Nikoskelainen E.K., Savontaus M.L., Wanne O.P., Kuttila M.J., Nummelin K.U.: Leber's hereditary optic neuro-

retinopathy, a maternally inherited disease: a genealogical study in four pedigrees. *Arch. Ophthalmol.* 105: 665-671 (1987). — 17. Nikoskelainen E., Vilkki J., Huoponen K., Savontaus M.L.: Recent advances in Leber's hereditary optic neuropathy. *Eye* 5: 291-293 (1991). — 18. Seedorf T.: The inheritance of Leber's disease: a genealogical follow-up study. *Acta Ophthalmol.* 63: 135-145 (1985). — 19. Vilkki J., Savontaus M.L., Nikoskelainen E.K.: Genetic heterogeneity in Leber hereditary optic neuropathy revealed by mitochondrial DNA polymorphism. *Am. J. Hum. Genet.* 45: 206-211 (1989). — 20. Vilkki J., Savontaus M.L., Nikoskelainen E.K.: Segregation of mitochondrial genomes in a heteroplasmic lineage with Leber hereditary optic neuropathy. *Am. J. Hum. Genet.* 47: 95-100 (1990b).

21. Vilkki J., Ott J., Savontaus M.L., Aula P., Nikoskelainen E.K.: Optic atrophy in Leber hereditary optic neuropathy is probably determined by an X-chromosomal gene closely linked to DXS7. *Am. J. Hum. Genet.* 48(3): 486-491 (1991). — 22. Wallace D.C., Singh G., Lott M.T., Hodge J.A., Schurr T.G., Lezza A.M.S., Elsas L.J., Nikoskelainen E.K.: Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 242: 1427-1430 (1988). — 23. Zhu D.P., Economou E.P., Antonarakis S.E., Maumenee I.H.: Mitochondrial DNA mutation and heteroplasmy in type I Leber hereditary optic neuropathy. *Am. J. Med. Genet.* 42(2): 173-179 (1992).

Praca wpłynęła: 30.04.1993.

Piotr Sobolewski

## Ocena wzrokowych potencjałów wywołanych i perymetrii statycznej w guzach okolicy skrzyżowania wzrokowego i pozagałkowym zapaleniu nerwu wzrokowego

Value of visual evoked potentials and static perimetry in chiasmal tumors and retrobulbar neuritis

**Summary.** The author presented results of visual evoked potentials and static perimetry examinations performed in 17 patients with chiasmal tumors and in 27 with retrobulbar neuritis. A comparative analysis of the gathered parameters was done, using computer programs. The results suggest that the applied non-invasive methods of examination could be useful in differential diagnosis of these diseases.

Hasła: wzrokowe potencjały wywołane, perymetria statyczna, guzy skrzyżowania wzrokowego, pozagałkowe zapalenie nerwu wzrokowego

Key words: visual evoked potentials, static perimetry, chiasmal tumors, retrobulbar neuritis

Guzy okolicy skrzyżowania wzrokowego (g.s.w.) stanowią statystycznie 25% wszystkich guzów wewnątrzczaszkowych<sup>6</sup>. Guzy przysadki mózgowej w badaniach pośmiertnych spotyka się w 10-20%<sup>7</sup>. W większości przypadków zaburzenia wzrokowe określane jako tzw. „syndrom skrzyżowania wzrokowego” (chiasmal syndrome) są pierwszym objawem nowotworów tej okolicy<sup>8,12,13</sup>. W przebiegu wczesnej fazy ucisku skrzyżowania wzrokowego może pojawić się nagle, jednostronna lub obustronna ślepotą, widzenie „przez mgłę”, zaś w badaniu mroczki centralne i paracentralne, osłabienie odruchu źrenic na światło oraz brak uchwytanych zmian w obrazie wziernikowym dna oczu<sup>8</sup>. Taki obraz kliniczny może sugerować błędne rozpoznanie i leczenie pozagałkowego zapalenia nerwu wzrokowego (p.z.n.w.).

Pewne znaczenie w diagnostyce zmian uciskowych okolicy przysadki i siodła tureckiego mogą mieć nieinwazyjne, czynnościowe testy wzrokowe, a wśród nich wzrokowe potencjały wywołane (w.p.w.) i statyczna perymetria komputerowa (s.p.k.)<sup>1,4,5,8,13</sup>. Natomiast małą wartość przypisuje się badaniu EEG<sup>3</sup>. Według Halliday'a nieprawidłowość

uzyskanych zapisów w.p.w. w populacji chorych z gruczolakami przysadki, czaszokogardlakami i oponiakami okolicy skrzyżowania osiągała aż 90%, jeszcze w okresie przed ubytkami w kinetycznym polu widzenia i osłabionym widzeniem centralnym<sup>6</sup>.

Celem pracy jest analiza porównawcza wyników w.p.w. i s.p.k. wykonanych u pacjentów z g.s.w. oraz u chorych z p.z.n.w.

### Materiał i metodyka

Populację badaną stanowiło 17 pacjentów, oznaczonych jako II grupa (11 kobiet i 6 mężczyzn w wieku 17-61 lat, średnia wieku 45,5 lat) z potwierdzonym w tomografii komputerowej g.s.w. oraz 27 chorych, jako III grupa (20 kobiet i 7 mężczyzn w wieku 16-36 lat, średnia wieku 30 lat) z p.z.n.w. I grupa — to 20 osób zdrowych w wieku 15-60 lat. Wszyscy badani poddani byli rutynowym badaniom okulistycznym: oceniano ostrość wzroku do dali i bliży, zdolność rozpoznawania barw przy pomocy tablic Ishihary, ciśnienie wewnątrzgałkowe oraz przedni odcinek i dno oka. U 14 chorych w II grupie i 25 chorych w III grupie wykonano ponadto zdjęcia radiologiczne siodła tureckiego i kanałów nerwów wzrokowych.

Pomiaru progów postrzegania kontrastu dokonano przy pomocy komputerowego systemu perymetrii statycznej (program komputerowy PERS-LED,

Z Kliniki Okulistycznej AM w Białymstoku

Kierownik: prof. dr Andrzej Stankiewicz

Reprint requests to:

Dr Piotr Sobolewski,

ul. Gruntowa 8c m. 19, 15-706 Białystok