

V-3 : L'ELECTRO-OCULOGRAMME

Florence Rigaudière

Pour citer ce document

Florence Rigaudière, «V-3 : L'ELECTRO-OCULOGRAMME», *Oeil et Physiologie de la Vision* [En ligne], V-Exploration électrophysiologique, mis à jour le : 13/10/2008, URL : <http://odel.irevues.inist.fr/oeiletphylogiedelavision/index.php?id=112>

Texte intégral

C'est le test du fonctionnement de l'épithélium pigmentaire à la suite d'un changement d'état d'adaptation lumineuse de la neurorétine. C'est un test global et complexe (Arden & Constable, 2006). Il reflète d'une part le fonctionnement de l'ensemble des bâtonnets et d'autre part si ces derniers sont normaux, celui de la surface de la membrane basale de l'épithélium pigmentaire après déroulement d'un ensemble de processus intra-épithéliaux intermédiaires.

Principe de l'EOG

Après un temps d'obscurité (absence de stimulation), une stimulation lumineuse de longue durée est délivrée à la rétine ; elle permet aux bâtonnets de fonctionner en continu. Le fonctionnement normal des bâtonnets déclenche une série de modifications qui passent par la membrane apicale, se déroulent dans les cellules intra-épithéliales puis génèrent une dépolarisation transitoire de la membrane basale par ouverture de ses canaux chlore. Suivre au cours du temps les variations de potentiels de la membrane basale est un moyen d'approcher le fonctionnement de l'épithélium pigmentaire.

Chez l'homme, il n'est pas possible de suivre directement ces variations de potentiels comme chez l'animal où elles peuvent être enregistrées entre deux électrodes, l'une placée dans la choroïde et l'autre, le vitré (Linsenmeier & Steinberg, 1982), (Valeton & van Norren, 1982). Chez l'homme, on assimile les variations de potentiels de la membrane basale au cours du temps, aux variations d'amplitude d'un dipôle orienté, pôle positif vers la cornée et négatif perpendiculaire au plan du pôle postérieur. La variation de l'amplitude de ce dipôle s'effectue lentement au cours du temps ; sa mesure directe nécessiterait une parfaite immobilité de la cornée associée à des enregistrements en courant continu, ce qui est difficile en pratique clinique (figure V-3-1). Ainsi pour mesurer l'évolution de l'amplitude de ce dipôle au cours du temps, a-t-on recours à la méthode suivante.

En pratique, on suit l'évolution de la valeur de la projection du dipôle sur un plan frontal virtuel, matérialisé par des électrodes placées aux canthus internes C_i et externes C_e des deux yeux (figure V-3-2). Lorsque l'œil est dirigé suivant un axe antéropostérieur perpendiculaire au plan frontal virtuel, la projection du dipôle sur ce plan frontal est nulle. Par contre, si les yeux effectuent des mouvements réguliers à droite et à gauche (par exemple d'un angle α) (figure V-3-3), le dipôle fait un angle α par rapport à l'axe antéropostérieur, la différence de potentiel enregistrée entre les électrodes C_i et C_e , est proportionnelle au produit de l'amplitude du dipôle par le sinus de l'angle d'excursion. Les variations d'amplitude du dipôle qui apparaissent lentement au cours du temps peuvent alors être enregistrées de façon indirecte par les différences de potentiels enregistrées entre les canthus internes et externes (figure V-3-4).

L'évolution de la valeur de cette différence de potentiel en fonction du temps d'adaptation à l'obscurité puis à la lumière correspond à l'électro-oculogramme : EOG caractérisé par une amplitude maximale ou Light peak (LP), reflet de la dépolarisation maximale de la membrane basale de l'épithélium pigmentaire (figure V-3-5).

Conditions de genèse de l'EOG

Choix de la stimulation

Stimulation plein champ

Pour générer un Light Peak d'amplitude maximale, la stimulation doit être délivrée sur une large surface rétinienne (Fishman, et al. 1979), (Marchese, et al. 1992). Une stimulation focale, même intense, ne génère pas de Light Peak.

Durée de la stimulation

Elle est délivrée après une obscurité d'environ 15 mn. La durée minimale pour qu'un Light Peak apparaisse, est de 5 mn ; elle est optimale pour une durée d'exposition à la lumière de 15 mn (Steinberg, 1985), (Steinberg, et al. 1985) (figure V-3-6).

Niveau lumineux de la stimulation

Il doit être photopique, mais c'est essentiellement l'éclairement rétinien qui modifie l'amplitude du Light Peak. Si les pupilles sont dilatées, le niveau de la stimulation est de l'ordre de 100 cd/m² ; si elles ne le sont pas, il doit être supérieur. L'amplitude du Light Peak augmente avec l'intensité de l'éclairement rétinien (Steinberg et al. 1985) et ce, jusqu'à des valeurs très élevées (Arden & Kelsey, 1962) mais non utilisée dans le cadre clinique car éblouissantes et inconfortables pour le patient (Timmins & Marmor, 1992) (figure V-3-7).

Composition spectrale de la stimulation

Elle est habituellement achromatique même si la composition spectrale des stimulations est rarement précisée et nécessairement variable en fonction des sources utilisées (lampes à incandescence, à halogène, tubes fluorescents), (Elenius & Lehtonen, 1962), (Taumer, et al. 1974).

Il est possible d'enregistrer un Light Peak avec une stimulation chromatique (Marchese et al. 1992) mais cette méthode n'a pas d'intérêt clinique.

Conditions de stimulation

Ambiance de pré-adaptation

Pour que les résultats soient reproductibles, le sujet doit avoir été placé dans une ambiance photopique modérée 15 mn environ avant le début de l'enregistrement et identique pour tous les sujets testés (Timmins & Marmor, 1992). En effet, une modification de l'intensité de l'ambiance de pré-adaptation change l'état d'adaptation de la rétine et entraîne des variations d'amplitude du Light Peak (Lessel, et al. 1993).

Préparation du sujet

La consigne de l'examen doit être bien expliquée au sujet ; il doit effectuer des mouvements oculaires volontaires réguliers en suivant le déplacement d'un point cible alternativement à droite et à gauche, sans bouger la tête et ce durant les 30 minutes environ d'examen. La compréhension de la tâche et la participation active du sujet sont indispensables, ce qui en limite l'enregistrement (figure V-3-3).

Procédures de stimulation : protocole standard

(Brown, et al. 2006). Le sujet est d'abord placé dans l'ambiance de pré-adaptation, puis à l'obscurité durant 12 à 15 minutes, puis dans l'ambiance lumineuse qui correspond à la stimulation de longue durée, durant 12 à 15 minutes. La stimulation est binoculaire. Le sujet regarde alternativement le point cible qui apparaît à sa droite puis à sa gauche de telle sorte que l'excursion angulaire de ses yeux soit de l'ordre de 30° de part et d'autre du plan médian. Cette présentation est répétée sept fois de suite pour une mesure, puis toutes une à trois minutes pour suivre l'évolution au cours du temps, de la différence de potentiel entre les canthus (figure V-3-5).

Conditions de recueil et traitement du signal

Recueil du signal

Le recueil des différences de potentiel est monoculaire effectué entre deux électrodes de surfaces, l'une placée au canthus interne et l'autre au canthus externe (figure V-3-3), dans l'ambiance de pré-adaptation, trois valeurs moyennes dites de base, puis à l'obscurité : 7 valeurs de 0 à 12 ou 15 minutes d'évolution à l'obscurité, puis en ambiance lumineuse : 9 valeurs de la 12^{ième} à 22^{ième} minute (ou 15^{ième} à 30^{ième} minutes) d'évolution à la lumière (figure V-3-8).

Traitement du signal

Pour une phase donnée (pré-adaptation, obscurité ou lumière) et pour une durée donnée de la phase, la valeur d'amplitude du dipôle correspond à la moyenne des différences de potentiels générées par les sept excursions faites à droite et gauche. Si le sujet exécute correctement les mouvements oculaires, les différentes valeurs enregistrées sont peu dispersées (figure V-3-9) ; par contre, si le sujet a du mal à suivre le point cible, les valeurs individuelles peuvent être dispersées et la valeur moyenne n'être qu'un reflet approximatif d'une réalité physiologique alors difficile à approcher (figure V-3-10, figure V-3-11).

L'ensemble des valeurs moyennes obtenues au cours des trois phases (entre 300 µV et 800 µV) est portée en fonction du temps (en minute) et forme l'EOG (figures V-3-5, V-3-9, V-3-10, V-3-11). On observe une valeur minimale dite Dark Trough, DT ou « creux à l'obscurité », survenant entre la 5^{ième} et 10^{ième} minute d'obscurité et une valeur maximale dite Light Peak, LP ou « pic en lumière », culminant entre la 5^{ième} et 10^{ième} minute passée à la lumière, la différence de potentiel oscillant ensuite vers une valeur stable mais au bout de deux heures (Marmor & Lurie, 1979) (figure V-3-12).

Caractéristiques des réponses

Valeur Light Peak, Dark Trough, Rapport d'Arden

L'EOG est traditionnellement caractérisé par trois valeurs : celle du minimum ou DT mesuré entre la valeur de base et le creux, celle du maximum ou LP mesurée entre la valeur de base et le maximum et celle du « rapport d'Arden » RA (Arden, et al. 1962), (Arden & Kelsey, 1962) correspondant au rapport de ces deux valeurs ; il est normalement supérieur à 1,8 car schématiquement la valeur du DT est 30% inférieure à celle de la valeur de base (VB) et celle du LP 30% supérieure d'où $RA = LP/DT = 1,3 VB/0,7 VB = 1,85...$ (figure V-3-13). Cette évaluation a l'inconvénient d'un rapport, à savoir ignorer les valeurs absolues de deux termes et pouvoir attribuer un même rapport à des réponses de dynamiques très différentes (figure V-3-14).

Dynamique de l'EOG

Pour chaque sujet testé, la dynamique de genèse du Light Peak doit être examinée attentivement. Après mise en activité des bâtonnets, elle renseigne sur le mode d'élaboration de la dépolarisation maximale et transitoire des canaux chlore de la membrane basale (figure V-3-15).

Normes

Elles sont délicates à établir tant les valeurs maximales et minimales sont fluctuantes selon les individus, les éclairissements rétiniens antérieurs, même si les précautions préalables à l'enregistrement sont prises (figure V-3-16).

Protocoles

Standard de l'ISCEV

(Brown et al. 2006). C'est celui qui est classiquement utilisé en clinique avec une phase en ambiance photopique préalable à l'enregistrement, puis un enregistrement régulier des mouvements oculaires durant une phase d'obscurité puis de lumière permettant l'enregistrement des différences de potentiels entre les canthus, reflets indirects des dépolarisations de la membrane basale de l'épithélium pigmentaire.

Spécifique : éclairement discontinu, les oscillations rapides

Durant la phase d'adaptation à l'obscurité, il est possible de délivrer un éclairement discontinu, avec des alternances de lumière et d'obscurité toutes les 60 ou 75 secondes. Aux variations lentes du potentiel aboutissant au Dark Trough se surajoutent des augmentations et diminutions rapides de potentiels dites oscillations rapides. Elles reflètent les alternances de dépolarisation et d'hyperpolarisation de la membrane basale, à l'installation et cessation de la stimulation, qui ne sont probablement pas générées par les mêmes canaux chlore que le Light Peak (Blaug, et al. 2003), (Constable, et al. 2006) (figure V-3-17).

Elles peuvent être d'amplitudes diminuées comme au cours de rétinopathies diabétiques avec œdème maculaire (Schneck, et al. 2000) ou bien disparaître avec conservation du Light Peak comme au cours du stade précoce de certaines rétinopathies pigmentaires (Weleber, 1989). Par contre, pour la maladie de Best, la maculopathie (hexa)chloroquinique ou les drusen héréditaires dominants, les oscillations rapides sont conservées alors qu'il y a diminution voire disparition du Light Peak (Gallemore, et al. 1998). Leur enregistrement ne fait pas partie du protocole clinique.

Spécifique : stimulation non photonique

Lorsque les bâtonnets dysfonctionnent, il n'y a plus de genèse possible de l'EOG (figure V-3-18) alors que l'épithélium pigmentaire peut présenter un fonctionnement correct qu'il n'est pas possible de tester.

Pour s'affranchir du fonctionnement initial des bâtonnets, l'idée est d'induire des variations de potentiels de l'épithélium pigmentaire grâce à une stimulation non lumineuse.

Des solutés hyperosmotiques (mannitol), l'acétazolamide (Diamox), le bicarbonate de sodium à 7%, injectés par voie intraveineuse ou même l'ingestion d'alcool (Arden & Wolf, 2000a), (Arden & Wolf, 2000b), (Arden & Constable, 2006), provoquent un gradient de concentration entre l'espace sous rétinien et la choroïde et des modifications de polarisations des membranes de l'épithélium pigmentaire qui peuvent être enregistrées par une technique similaire à celle de l'EOG. Les liens entre les réponses obtenues à l'obscurité avant et après injection ou ingestion de produits et les déficiences fonctionnelles de l'épithélium pigmentaire ne sont pas spécifiques. Ces tests réservés à des programmes de recherche, ne sont pas dénués de risques (injection intraveineuse, peu de spécificité, longueur de l'examen...) (Wu & Marmor, 2005).

Limite de la genèse de l'EOG

Le fonctionnement normal des bâtonnets est une condition indispensable à la genèse du Light Peak, d'abord par modification de polarisations des différentes membranes en

relation avec les variations de concentrations en ions potassium de l'espace sous rétinien, puis en relation avec le fonctionnement de la neurorétine qui délivre un ou des neurotransmetteurs permettant la dépolarisation de la membrane basale de l'épithélium pigmentaire qui se traduisent en périphérie par le Light Peak (figure V-3-18). Tout dysfonctionnement des bâtonnets gêne voire empêche le déclenchement des processus à l'origine du Light Peak et, partant, biaise l'évaluation du fonctionnement de l'épithélium pigmentaire. Il y aura alors nécessairement une atteinte « fonctionnelle » de l'épithélium pigmentaire qui masquera toute atteinte organique potentielle.

Ainsi, la modification de l'amplitude du Light Peak ou son absence ne traduit-elle un dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire qu'à la condition expresse d'avoir vérifié le fonctionnement normal des bâtonnets. Tout enregistrement d'un EOG doit être accompagné de l'enregistrement d'un ERG flash pour vérifier, au préalable, le fonctionnement de son déclencheur : les bâtonnets (figures V-3-19, V-3-20, V-3-21, V-3-22).

Conditions liées au sujet

Taille pupillaire

La taille de la pupille n'a pas d'influence notable sur l'amplitude du Light Peak si on la rapporte à celle de l'éclairement rétinien. Selon la taille des pupilles, il est nécessaire d'adapter la valeur de la luminance de la stimulation lumineuse. Un enregistrement pratiqué avec des pupilles dilatées peut se faire avec une luminance de stimulation inférieure à celle utilisée avec des pupilles de taille naturelle.

Egalité angulaire des mouvements oculaires

Les valeurs du Light Peak et du Dark Trough dépendent de l'amplitude angulaire des mouvements oculaires effectués par le sujet qui sont supposés être constants et reproductibles. Or, les mouvements effectués à l'obscurité sont toujours plus amples que ceux faits au cours d'un éclaircissement, à l'origine de variations intra et inter-individuelles (Riemslog, et al. 1989).

Rythme circadien

L'amplitude du Light Peak et du Dark Trough sont plus élevées le matin qu'en début d'après midi, mais de façon symétrique ce qui ne modifie pas le rapport d'Arden (Timmins & Marmor, 1992).

Limites liées au principe de l'EOG

L'enregistrement indirect des variations de potentiels de la membrane basale de l'épithélium pigmentaire repose sur les mouvements volontaires et réguliers effectués par le sujet dont participation est indispensable au résultat, ce qui en limite l'enregistrement.

Tout sujet incapable de suivre la consigne, que ce soit à cause de son jeune âge (bébé, nourrisson ou petit enfant), de son absence de compréhension de la consigne (barrière linguistique, trouble de la compréhension, encéphalopathies, sénilité...) ou de son impossibilité à l'exécuter (paralysie oculo-motrice, strabisme) ne peut effectuer valablement cet examen.

Les sujets présentant une maculopathie, bien qu'ayant des difficultés à voir et à fixer précisément le point cible, peuvent être aidés par un signal sonore qui leur indique le moment où il faut mobiliser leur regard à droite puis à gauche.

Origine des ondes de l'EOG

Si l'origine du Dark Trough reste à préciser, celle du Light Peak, amplitude maximale de l'EOG, traduit la dépolarisation transitoire de la membrane basale de l'épithélium

pigmentaire dont l'origine a été établie après des expériences menées chez l'animal et dont les résultats ont été comparés à ceux de l'homme.

Les variations ioniques intra et extracellulaires, induites au niveau de l'épithélium pigmentaire par des changements de niveaux lumineux, ont d'abord été enregistrées directement *in vivo* chez le chat (Linsenmeier & Steinberg, 1982) et le singe (Valeton & van Norren, 1982) pour lesquels il est possible de suivre les flux ioniques entre le vitré et la choroïde ou à travers l'épithélium pigmentaire. Puis, elles ont été comparées *in vitro* sur des épithéliums prélevés chez l'animal (Gallemore, et al. 1988), (Dearry, et al. 1990), (Joseph & Miller, 1991), (Joseph & Miller, 1992) ou chez l'homme (Quinn & Miller, 1992), ou sur des cultures de cellules épithéliales animales ou humaines (Edwards, 1985), (Kennedy, 1990).

Les différences de potentiel qui en résultent ont été mesurées chez l'animal entre une micro-électrode active placée dans le vitré, de potentiel proportionnel à celui de la neurorétine et de la membrane apicale et une macro-électrode de référence, placée en zone rétrobulbaire dont le potentiel est proportionnel à celui de la membrane basale. Cette différence de potentiel enregistrée avec une amplification en courant continu, représente la somme des variations de potentiel de la neurorétine et de l'épithélium pigmentaire ou potentiel transépithélial au cours d'un éclaircissement.

Ces variations mesurées du potentiel transépithélial sont-elles superposables à celles suivies au cours de l'EOG ? Trois arguments sont en faveur de cette similitude. 1- Les phénomènes ioniques observés sur des épithéliums humains *in vitro*, sont analogues à ceux observés sur des épithéliums prélevés sur des animaux comme le chat. 2- Chez le chat, il a été possible de montrer qu'au cours d'un éclaircissement, les variations de potentiel transépithéliale mesurées *in vivo* entre le vitré et la choroïde et celles d'un dipôle cornéorétinien, mesurées lors de la mobilisation artificielle de ses globes oculaires (enregistrement d'un EOG) sont superposables (Sakai & Mitsui, 1995). 3- Les variations de l'EOG enregistrées par mobilisation artificielle des globes chez le chat et par mobilisation volontaire chez l'homme sont similaires.

Ces analogies, tant sur le plan ionique que fonctionnel, permettent de confirmer que les variations de potentiel cornéorétinien enregistrées, en périphérie chez l'homme, sous forme d'un EOG au cours d'éclaircissement de longue durée, sont bien le reflet des variations de potentiels transépithéliaux, liés aux fonctionnements ioniques de la membrane basale de l'épithélium pigmentaire.

Exemples d'application

L'intérêt majeur de l'EOG réside dans les pathologies primitives de l'épithélium pigmentaire sans retentissement sur la neurorétine ou avant qu'elles n'aient induit une atteinte secondaire de la neurorétine (Gallemore et al. 1998).

L'EOG est un test global qui ne permet pas l'évaluation du fonctionnement de l'épithélium pigmentaire lors d'atteinte localisée. L'amplitude du Light Peak est normale par exemple dans l'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire (Cohen, et al. 1992), l'atteinte épithéliale rubéolique (Deutman & Grizzard, 1978) ou l'atteinte débutante due à la dégénérescence maculaire liée à l'âge (Holopigian, et al. 1997).

Maladie de Best

L'EOG est l'examen princeps pour le diagnostic de la maladie de Best (disque vitelliforme) (Weingeist, et al. 1982), (Weleber, 1989).

La maladie de Best se manifeste par une maculopathie d'apparition précoce, transmise sur le mode autosomique dominant correspondant à une accumulation de lipofushine

(Rozet, et al. 2005). Elle évolue progressivement vers la perte de la vision centrale avec développement d'un point de fixation stable situé au-dessus de la lésion, ce qui permet au sujet de garder une acuité visuelle correcte (Guez, et al. 1993). A long terme, son aspect est celui d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge. Lorsque l'aspect du fond d'œil est évocateur, c'est l'électrophysiologie qui permet d'en affirmer le diagnostic (figure V-3-23).

La maladie de Best est associée à des mutations du gène VMD2 qui code pour la bestrophine, un des composants des canaux chlore de la membrane basale de l'épithélium pigmentaire (Petrukhin, et al. 1998), (Marmorstein, et al. 2000) ou pour un des modulateurs de la cinétique de ces canaux chlore (Rosenthal, et al. 2006), (Strauss & Rosenthal, 2005). Le fonctionnement de la neurorétine est normal (ERG flash et ERG multifocal normal) ; il est associé à une absence de genèse du Light Peak de l'EOG, qui traduit l'impossibilité des canaux chlore de modifier leur conductance lors de variation d'éclairement (Marmorstein, et al. 2006). La maladie de Best est une maladie canalaire qui touche toute la surface de l'épithélium pigmentaire (figure V-3-24). Le dépôt de lipofushine qui en résulte est localisé à la zone maculaire ; l'OCT situe ce dépôt à la surface externe de la rétine (Spaide, et al. 2006), ou à différents niveaux entre la membrane apicale et basale (Pianta, et al. 2003) et l'histopathologie, au niveau de la membrane de Bruch (Lorenz & Preising, 2005). Il serait dû à l'impossibilité qu'a l'épithélium pigmentaire d'éliminer les parties phagocytées des segments externes des photorécepteurs (Bakall, et al. 2007).

Si le fond d'œil montre un dépôt d'aspect vitelliforme mais associé à un EOG et ERG flash normaux, la maladie de Best (Dégénérescence vitelliforme juvénile de la macula) est exclue. Cet aspect du fond d'œil, l'ERG flash et EOG normaux correspondent à d'autres dystrophies maculaires héréditaires (dont la dystrophie maculaire vitelliforme de l'adulte) (Rozet et al. 2005) avec un fonctionnement de l'épithélium pigmentaire préservé dans un premier temps (figures V-3-25 et V-3-26).

Maladie de Stargardt

L'EOG permet aussi de quantifier les atteintes de l'épithélium pigmentaire au cours de la maladie de Stargardt (fundus flavimaculatus). La maladie de Stargardt est due à la mutation du gène ABCA4 (Michaelides, et al. 2003), (Klevering, et al. 2005) qui code pour le transporteur ABCA4 commun aux cônes et bâtonnets ; ce transporteur assure le passage transmembranaire des rétinoïdes entre les photorécepteurs et l'épithélium pigmentaire. Sa mutation entraîne une accumulation de matériels dans le segment externe des photorécepteurs mais également dans l'épithélium pigmentaire sous forme de composés fluorescents de la lipofushine A2E et isoA2E (N-rétinylidène-N-rétinyléthanolamine). Ces composés induisent une apoptose (mort) accélérée des cellules de l'épithélium pigmentaire qui n'assurent plus le renouvellement des photorécepteurs avec dégénérescence secondaire de ces derniers (Rozet et al. 2005). Dans un premier temps, l'EOG et l'ERG flash sont normaux puis évoluent en fonction du degré d'atteinte de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs (figures V-3-27, V-3-28 et V-3-29).

Autres pathologies

L'EOG participe également à la surveillance de l'efficacité de la supplémentation en vitamine A lors de pathologies entraînant sa déplétion ; sous traitement, on observe une augmentation progressive d'amplitude du Light Peak de l'EOG alors que son amplitude était initialement diminuée ; ce résultat est d'abord celui de l'amélioration du fonctionnement des bâtonnets (Sverak, et al. 1999), (Perlman, et al. 1983) avant d'envisager qu'il ne reflète celui de l'épithélium pigmentaire. L'utilisation de l'EOG comme mode de surveillance pour la prévention de la survenue d'une maculopathie à l'(hydroxy)chloroquine est objet de controverses (Moschos, et al. 2004), (Neubauer, et al. 2003), (Rigaudiere, et al. 2004).

Autres facteurs de variation de l'EOG

D'autres facteurs que l'éclairement peuvent modifier le potentiel transépithélial et perturber la genèse du Light Peak comme les variations de la PO_2 ou du pH au cours de l'ischémie rétinienne par occlusion de l'artère ou de la veine centrale de la rétine avec perturbation fonctionnelle des bâtonnets (Ponte & Lodato, 1978), (Taumer, et al. 1982), (Thaler, et al. 1977), (Heilig, et al. 1979). Il y a alors modification des conditions de genèse du Light Peak et altération de la dynamique de l'EOG qui n'est pas nécessairement synonyme de dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire, du moins en phase initiale.

Bien que la genèse de l'EOG dépende intimement du fonctionnement des bâtonnets, son enregistrement est le seul test clinique d'évaluation du fonctionnement de l'épithélium pigmentaire en association avec celui de l'ERG flash.

Figures

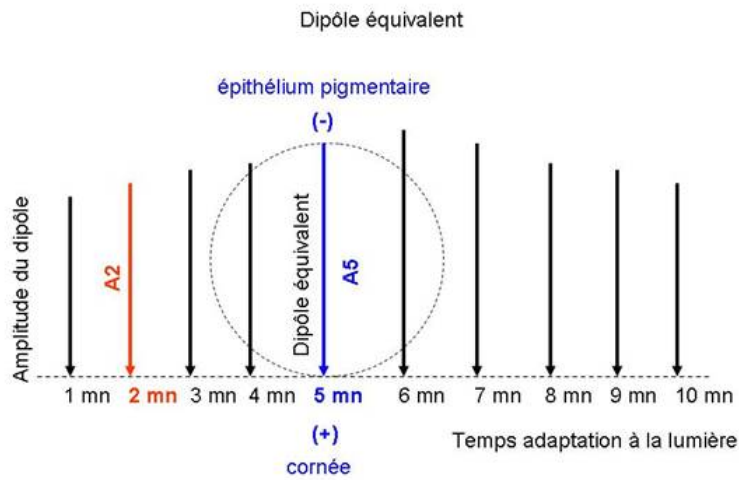


Figure V-3-1

Figure V-3-1. Dipôle équivalent à la différence de potentiel entre l'épithélium pigmentaire (-) et la cornée (+) et ses variations d'amplitude en fonction du temps d'adaptation à la lumière (en minutes).

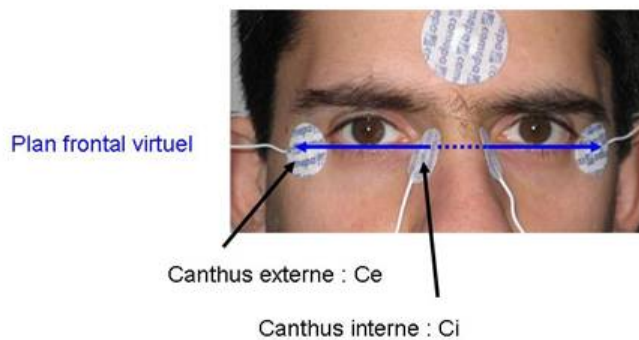


Figure V-3-2

Figure V-3-2. Plan frontal virtuel matérialisé par les électrodes placées aux canthus internes et externes des deux yeux.

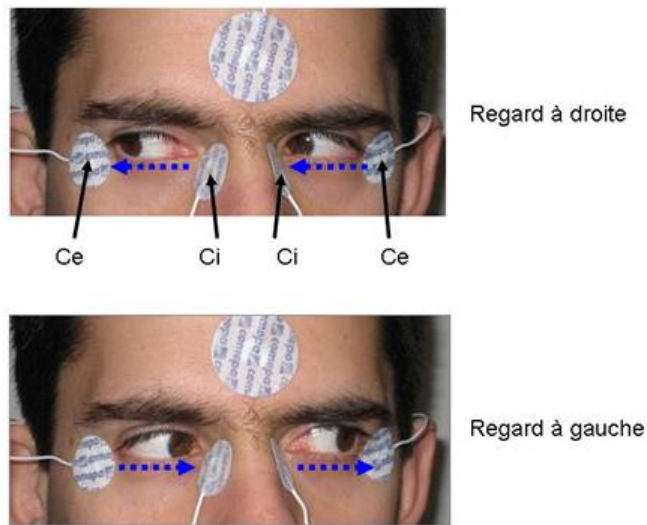


Figure V-3-3

Figures V-3-3. Le sujet regarde un point cible présenté à droite, puis à gauche selon un angle α .

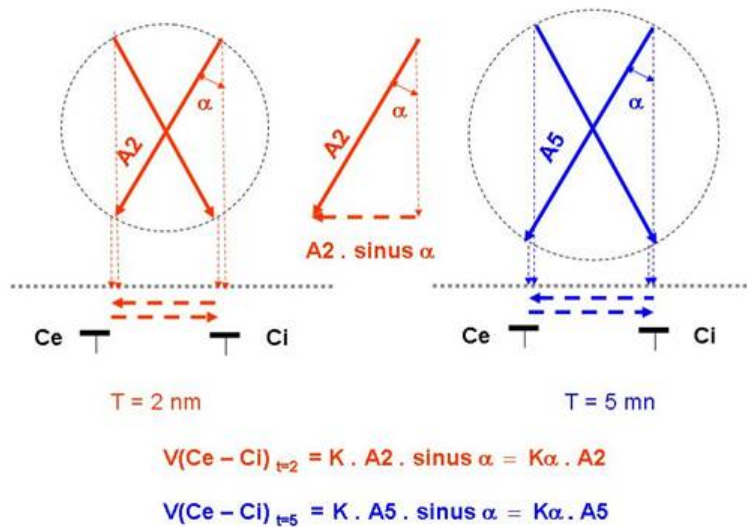


Figure V-3-4

Figure V-3-4. Les différences de potentiels V , enregistrées entre les canthus externe et interne à un temps donné d'adaptation à l'obscurité ou à la lumière (ici $t = 2 \text{ mn}$ et $t = 5 \text{ mn}$), sont proportionnelles à l'amplitude variable du dipôle : A_2 et A_5 . La constante $K\alpha$ dépend du sinus de l'angle d'excursion qui doit être constant pour que l'amplitude du dipôle A_n (au temps n) soit bien proportionnelle à la valeur $V(\text{Ce} - \text{Ci})_{t_n}$.

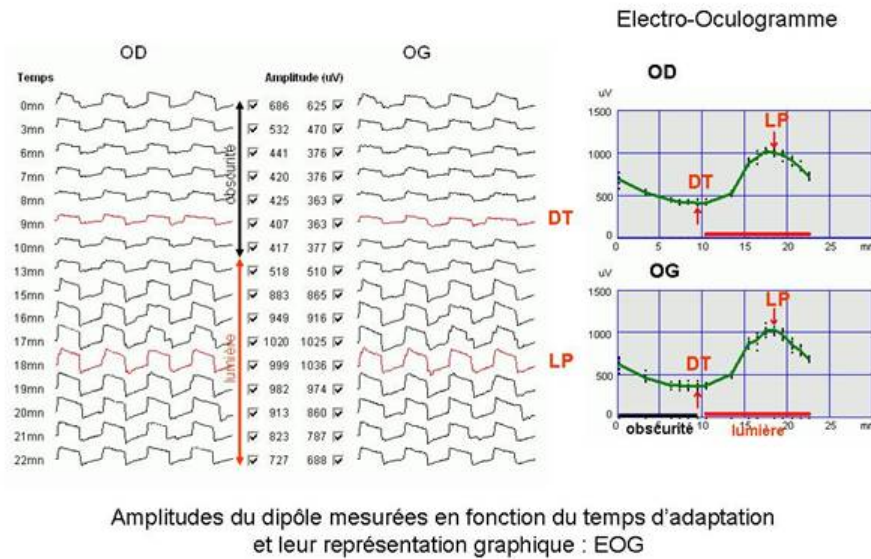


Figure V-3-5

Figure V-3-5. Amplitudes du dipôle mesurées en fonction du temps d'adaptation à l'obscurité puis à la lumière en minutes (à gauche) et leur représentation graphique (à droite) formant l'EOG, avec la valeur minimale DT (dark trough) et maximale LP (light peak).

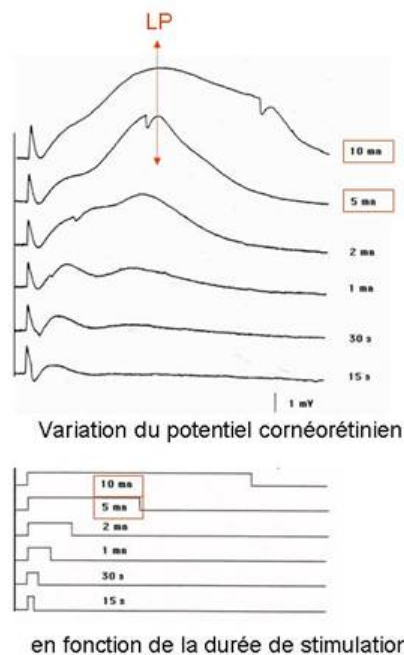
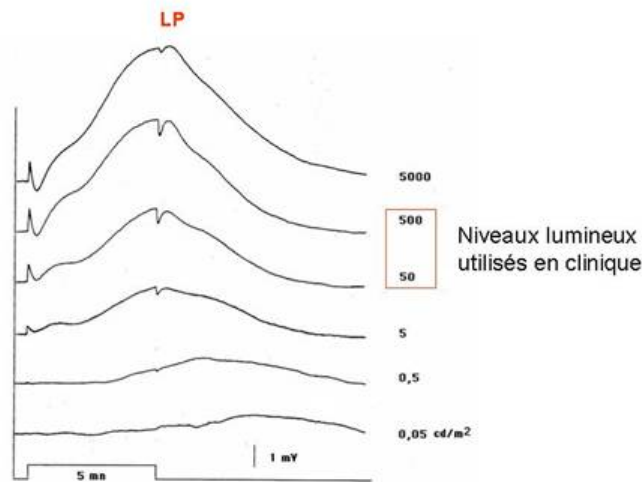


Figure V-3-6

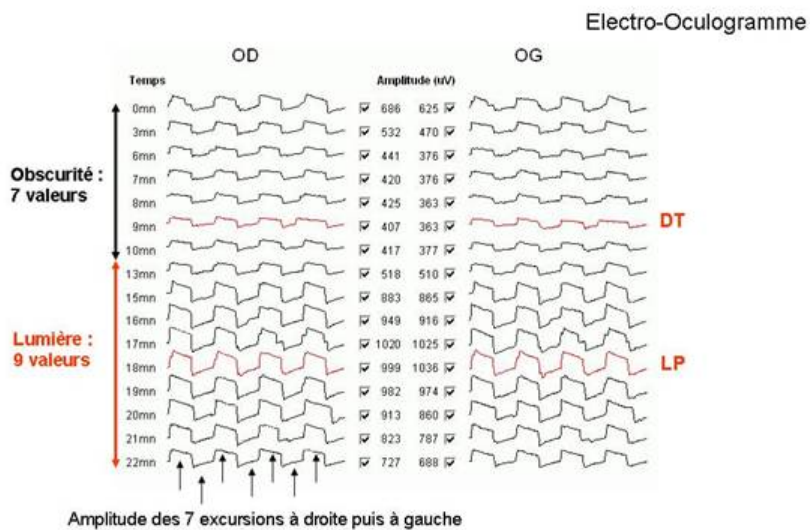
Figure V-3-6. Variation du potentiel cornéorétinien pour des stimulations d'un même niveau lumineux photopique et de durée croissante. Le Light Peak n'apparaît nettement que pour une durée de stimulation égale ou supérieure à 5 minutes (d'après Steinberg RH, Linsenmeier RA, Griff ER. Retinal pigment epithelial cell contributions to the electroretinogram and electrooculogram. Progress in Retinal Research. 1985. 4 :33-66).



Variation du potentiel cornéorétinien pour une stimulation durant 5 mn et de niveau lumineux croissant

Figure V-3-7

Figure V-3-7. Variation du potentiel cornéorétinien pour une stimulation durant 5 minutes et de niveau lumineux croissant ; l'amplitude du Light Peak augmente, sans modification de son temps de culmination (d'après Steinberg RH, Linsenmeier RA, Griff ER. Retinal pigment epithelial cell contributions to the electroretinogram and electrooculogram. Progress in Retinal Research. 1985. 4 :33-66).



Recueil du signal EOG en fonction de la durée de l'adaptation

Figure V-3-8

Figure V-3-8. Recueil du signal en fonction de la durée de l'adaptation. Le sujet effectue 7 excursions alternativement à droite puis à gauche, vers le point cible, pour chaque durée d'adaptation ; 7 fois pour la période d'obscurité de $t = 0$ à 10 mn puis 9 fois pour la période de lumière de $t = 13$ à 23 minutes.

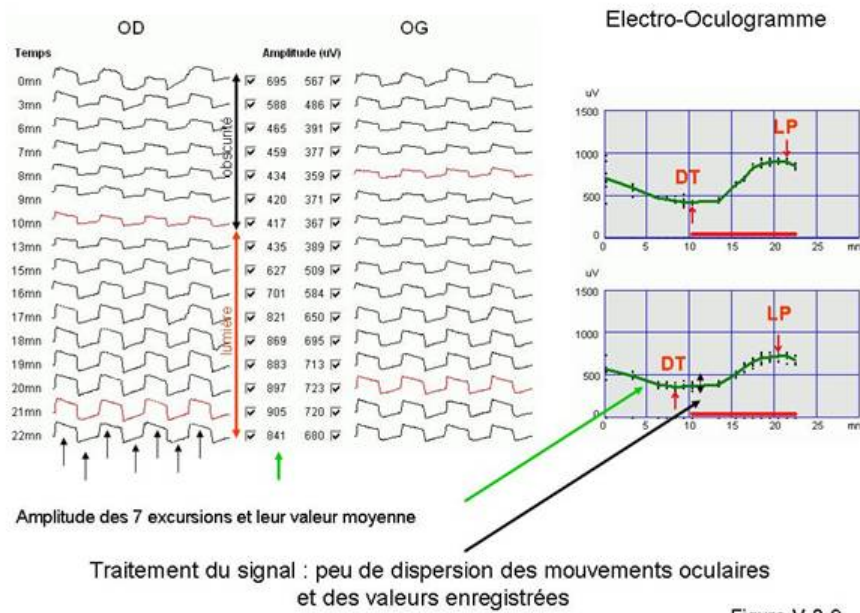


Figure V-3-9

Figure V-3-9. Traitement du signal : la valeur retenue pour chaque durée d'adaptation correspond à la moyenne des 7 excursions. Ici le sujet fixe précisément la cible, les mouvements oculaires de chaque excursion sont reproductibles, leurs valeurs des différences de potentiels enregistrées sont peu dispersées.

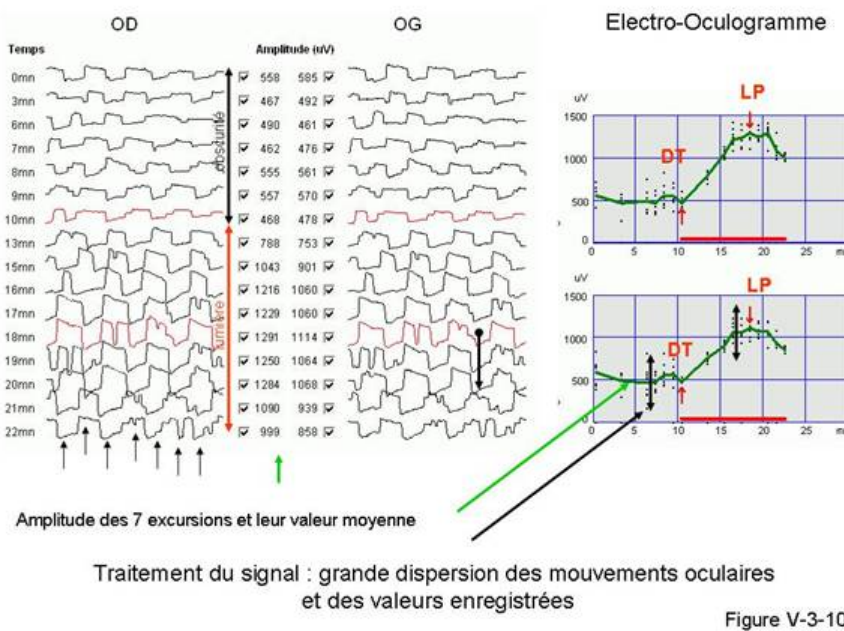
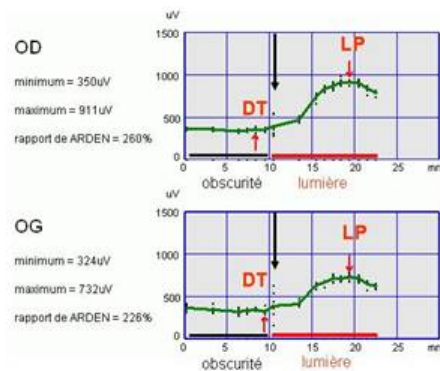


Figure V-3-10

Figure V-3-10. Traitement du signal. Le sujet a du mal à fixer le point cible, les mouvements oculaires de chaque excursion ainsi que leurs valeurs des différences de potentiels enregistrées sont dispersés.

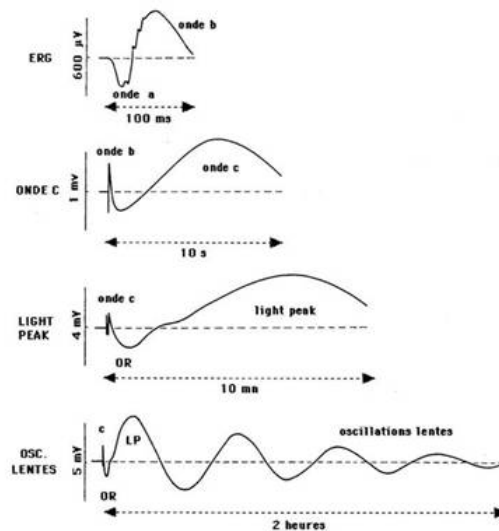
Electro-Oculogramme



Traitement du signal : dispersion des mouvements oculaires
lors du passage de l'obscurité à la lumière

Figure V-3-11

Figure V-3-11. Traitement du signal. Lors du passage de l'obscurité à la lumière, le sujet est ébloui, ses mouvements oculaires sont ponctuellement moins réguliers.



Variations du potentiel cornéorétinien
en fonction de la durée de la stimulation

Figure V-3-12

Figure V-3-12. Variations du potentiel cornéorétinien en fonction de la durée d'une stimulation de niveau lumineux photopique pour un œil préalablement adapté à l'obscurité. Stimulation brève : on enregistre un ERG flash avec ses ondes « a » et « b ». Stimulation de quelques secondes, une onde « c » positive apparaît culminant vers la 4^{ième} seconde. Stimulation de plusieurs minutes : après l'onde « c », on enregistre une onde négative OR culminant vers la 20^{ième} s puis le Light Peak entre la 5^{ième} et 10^{ième} mn de stimulation. Quand la stimulation dure, on observe des oscillations lentes de moins en moins amples, de période 27 mn. Le potentiel cornéorétinien n'a une valeur stable qu'au bout de deux heures d'exposition à la lumière (d'après Marmor M.F., Lurie M. Light induced electrical responses of the retinal pigment epithelium. In Zinn K., Marmor M.F. eds. The retinal pigment epithelium. Cambridge Harvard University Press. 1979. Chap. 13 :226-246).

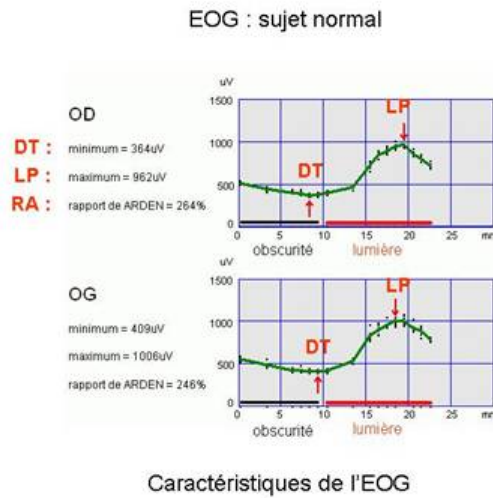
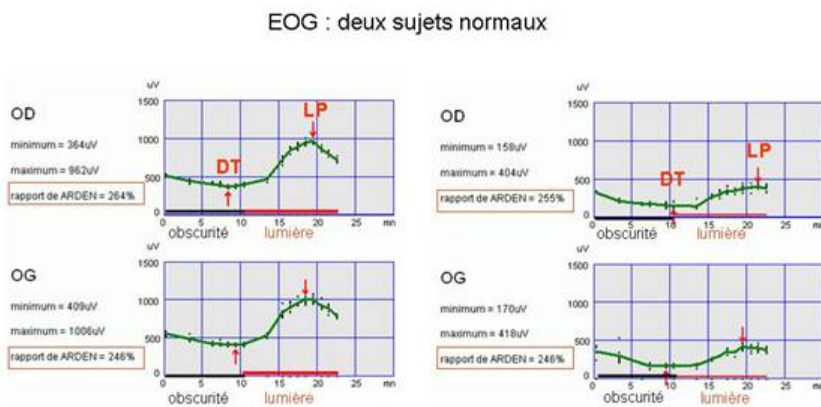


Figure V-3-13

Figure V-3-13. Caractéristiques de l'EOG : valeur du Dark Trough DT, du Light Peak LP et du rapport d'Arden RA (sujet normal).

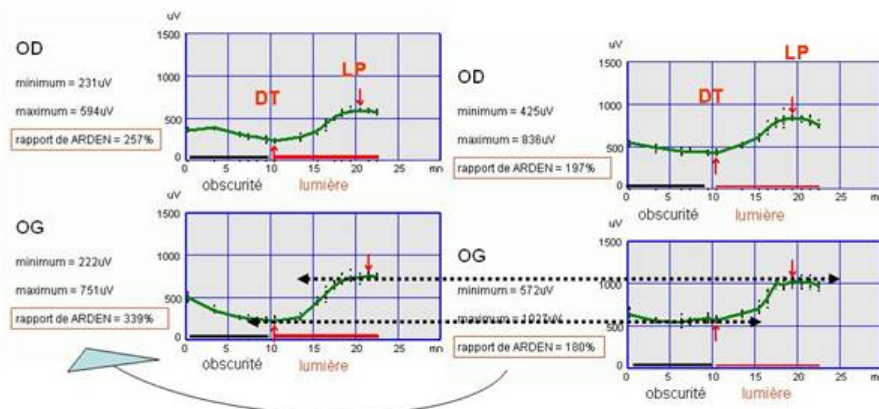


EOG : mêmes rapports d'Arden, dynamiques différentes

Figure V-3-14

Figure V-3-14. Inconvénient du rapport d'Arden. EOG de deux sujets normaux ayant les mêmes rapports d'Arden (œil droit et gauche) mais avec des dynamiques différentes d'apparition du Light Peak.

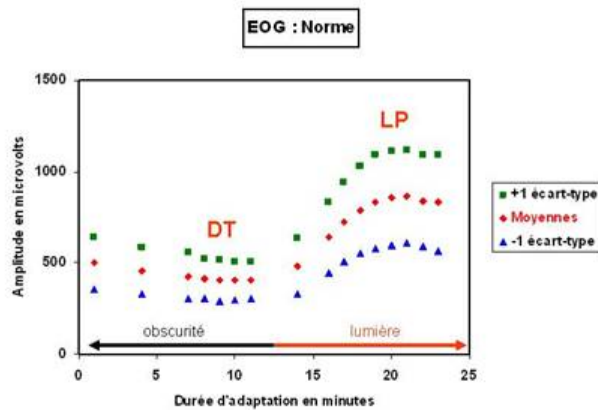
EOG : deux sujets normaux



EOG : même dynamique, rapports d'Arden différents

Figure V-3-15

Figure V-3-15. Inconvénient du rapport d'Arden. EOG de deux sujets normaux ayant les mêmes dynamiques d'apparition du Light Peak mais des rapports d'Arden différents (œil droit et gauche).



Valeurs moyennes :
 DT : 404 +/- 101 μ V
 LP : 865 +/- 256 μ V
 RA : 2,14

Figure V-3-16

Figure V-3-16. EOG : norme établie sur 25 sujets normaux (49 yeux). Davantage que les valeurs « normales », l'important est d'observer la dynamique d'apparition du Light Peak.

Oscillations rapides précédant le dark trough et le light peak de l'EOG

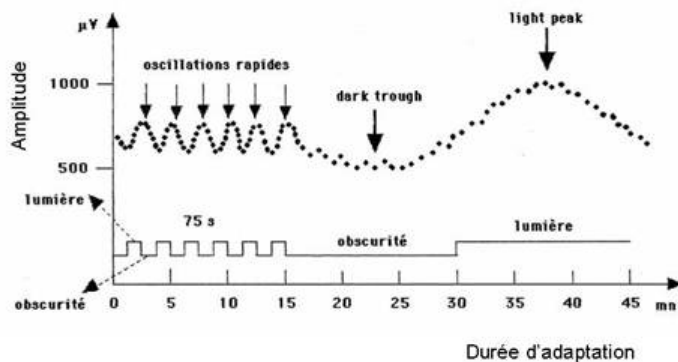


Figure V-3-17

Figure V-3-17. Oscillations rapides générées par des alternances de lumière et d'obscurité toutes les 60 ou 75 s précédant l'apparition du Dark Trough à l'obscurité et du Light Peak à la lumière (d'après Gallemore R.P., Maruiwa F., Marmor M.F. Clinical electrophysiology of the retinal pigment epithelium. In Marmor M.F., Wolfenberger T.J. The retinal pigment epithelium. Function and disease. Oxford University Press. New York, Oxford. 1998. Chap. 10. p. 205).

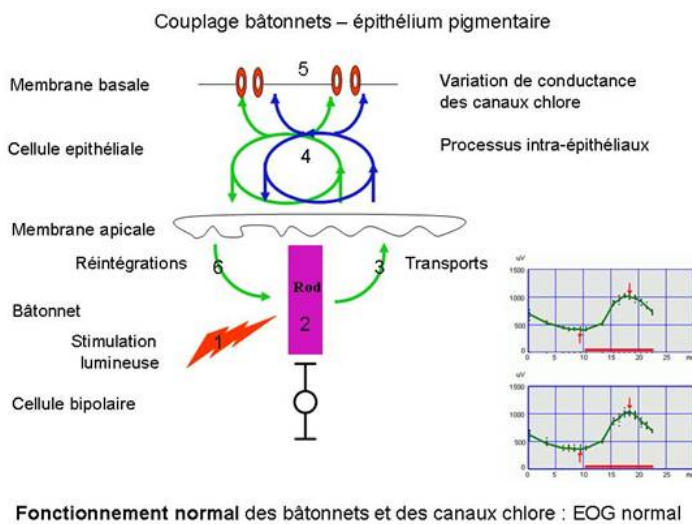


Figure V-3-18

Figure V-3-18. Schéma fonctionnel simplifié de l'épithélium pigmentaire pour la genèse d'un l'EOG normal. 1- Stimulation lumineuse de longue durée entraînant 2- l'hyperpolarisation des bâtonnets déclencheurs de l'ensemble des mécanismes ; 3- transports de catabolites vers l'épithélium pigmentaire liés au fonctionnement des bâtonnets. 4- processus intra-épithéliaux dont certains sont à l'origine d'une augmentation transitoire de conductance des canaux chlore de la membrane basale (5) lorsque la stimulation dure au moins 5 minutes et mieux 10 minutes, qui se traduit par le Light Peak de l'EOG. 6- réintégrations, vers les bâtonnets après ré-isomérisation dans l'épithélium pigmentaire, entre autres de l'aldéhyde de la vitamine A.

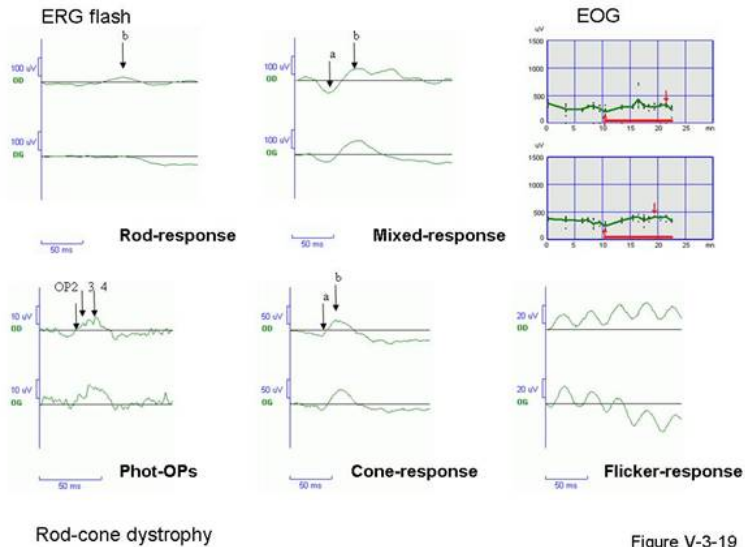


Figure V-3-19. Rod-cone dystrophy : sujet de 44 ans, acuité visuelle OD ou OG : 9/10ième P2, pas d'héméralopie, pas de rétrécissement du champ visuel, avec, au fond d'œil, des pigments en secteur nasal supérieur OD et en temporal supérieur OG. Elle correspond à un dysfonctionnement initial majeur du système scotopique. L'ERG flash objective le dysfonctionnement important du système scotopique avec une rod-response non discernable et une mixed-response d'amplitude diminuée ; ces résultats expliquent l'absence de genèse du Light Peak de l'EOG ; ils sont associés à un dysfonctionnement relatif du système photopique pour lequel toutes ses réponses sont discernables mais d'amplitudes diminuées.

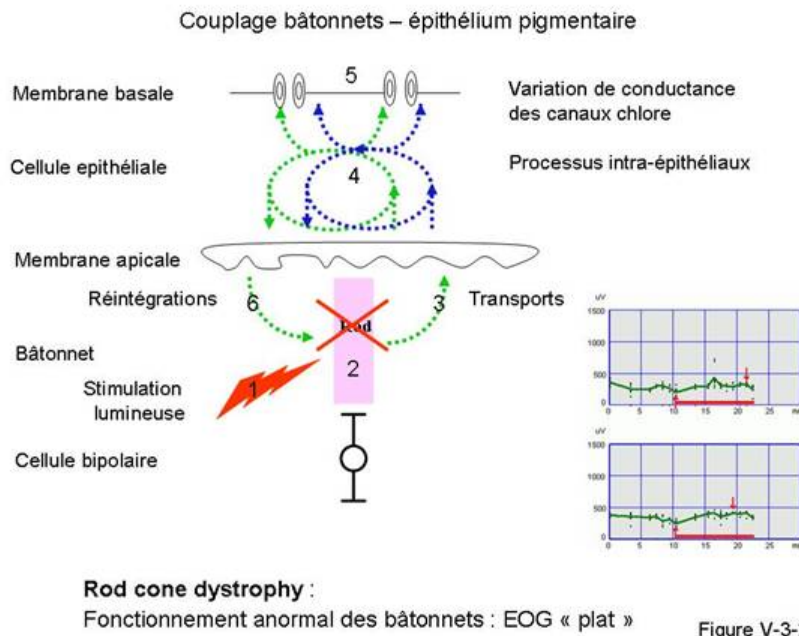


Figure V-3-20

Figure V-3-20. Rod-cone dystrophy : schéma fonctionnel simplifié. L'absence de déclencheur lié au dysfonctionnement des bâtonnets (2) empêche la variation de conductance des canaux chlore de la membrane basale de l'épithélium pigmentaire et donc la genèse du Light Peak de l'EOG.

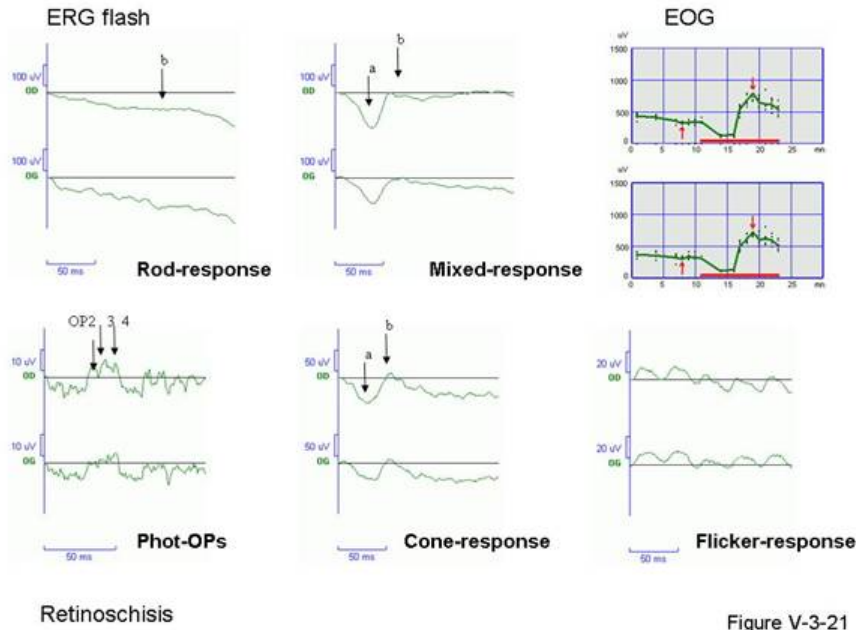


Figure V-3-21. Rétinoschisis : sujet de 12 ans, acuité visuelle 1/10^{ième} OD et OG, scotome central avec, au fond d'œil, possibles petits plis en zone maculaire. Il correspond à une délamination des couches internes de la neurorétine. L'ERG flash met en évidence une absence de la rod-response, une diminution d'amplitude de l'onde b des mixed-cone- et flicker-responses, traduction fonctionnelle de l'altération anatomique incluant les cellules bipolaires. Il s'agit d'un dysfonctionnement de niveau post-réceptoral et avec conservation du fonctionnement réceptoral (donc des bâtonnets) permettant la genèse normale du Light Peak de l'EOG. L'OCT pratiqué ensuite, montre un schisis maculaire.

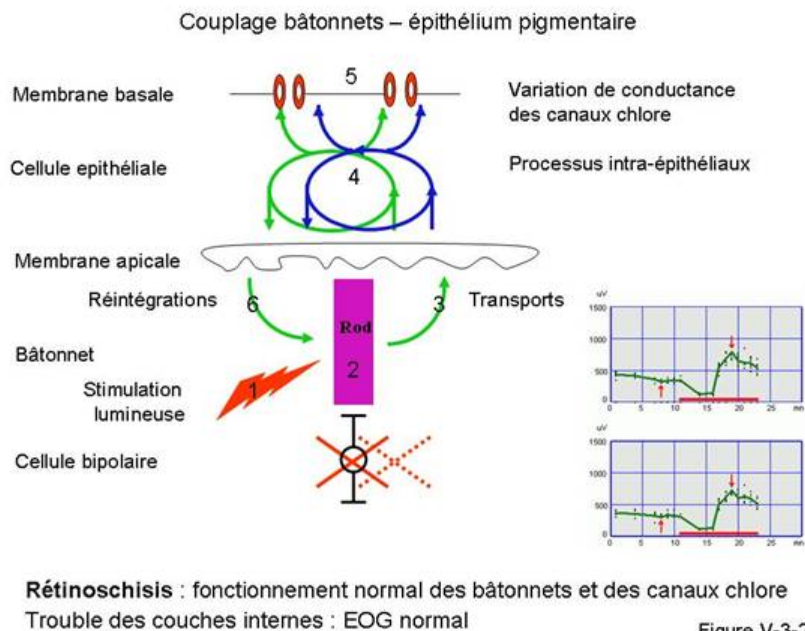


Figure V-3-22. Rétinoschisis : schéma fonctionnel simplifié. L'atteinte post-réceptorale entraîne une diminution d'amplitude des ondes b, sans dysfonctionnement des bâtonnets permettant ainsi la genèse normale du Light Peak de l'EOG.

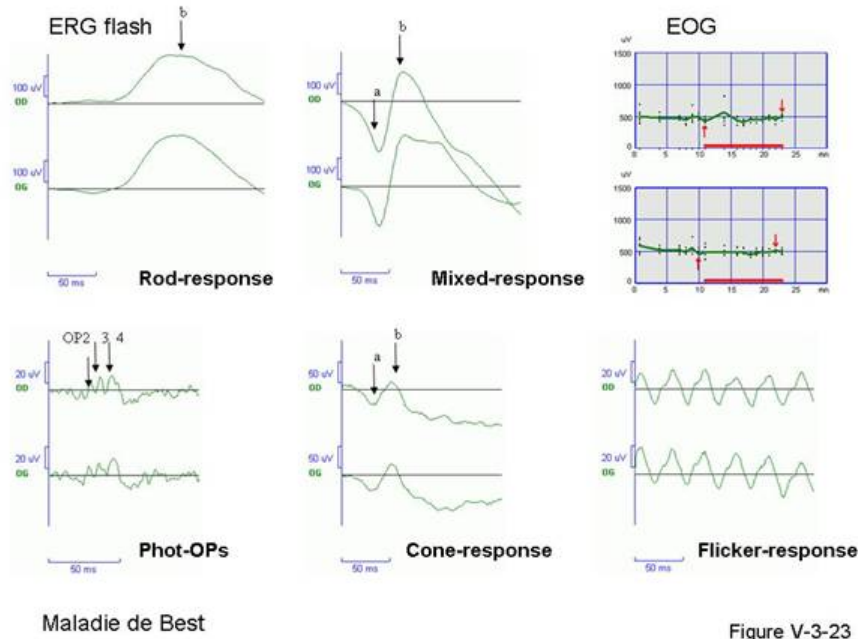
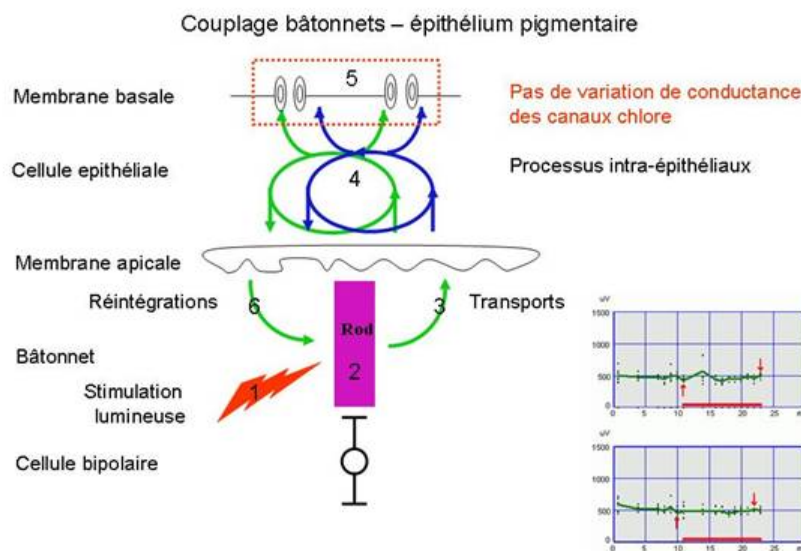


Figure V-3-23

Figure V-3-23. Maladie de Best : sujet de 30 ans, acuité visuelle OD et OG : 2/10ième, aspect typique au fond d'œil. Elle correspond à un dysfonctionnement des canaux chlore de la membrane basale de l'épithélium pigmentaire. L'ERG flash montre des réponses normales des deux systèmes neurorétiniens sauf une diminution d'amplitude des ondes OP2 et OP3 (Phot-OPs) reflétant le trouble de fonctionnement des zones fovéale et parafovéale et une absence de genèse du Light Peak de l'EOG liée au dysfonctionnement des canaux chlore de la membrane basale.



Maladie de Best : fonctionnement normal des bâtonnets et absence de fonctionnement des canaux chlore : EOG « plat »

Figure V-3-24

Figure V-3-24. Maladie de Best : schéma fonctionnel simplifié. Toutes les étapes sont normales, du bâtonnet aux processus intra-épithéliaux ; l'anomalie constitutionnelle des canaux chlore (5) ne permet pas la modification de leur conductance, donc pas de genèse du Light Peak de l'EOG.

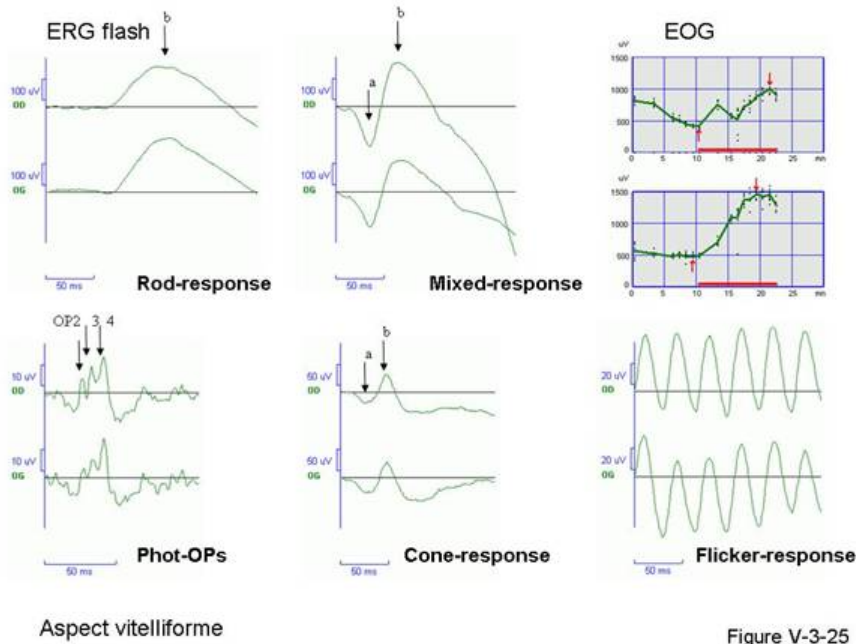


Figure V-3-25

Figure V-3-25. Aspect vitelliforme du fond d'œil : sujet 44 ans, acuité visuelle 10/10^{ième} OD et OG, découverte fortuite d'un aspect de disque vitelliforme au fond d'œil : s'agit-il d'une maladie de Best ou d'une maculopathie de l'adulte ? L'ERG flash montre des réponses normales des deux systèmes neurorétiniens sauf une discrète diminution d'amplitude des ondes OP2 et OP3 (Phot-OPs) reflétant le dysfonctionnement des zones fovéale et parafovéale. La genèse du Light Peak de l'EOG est normale, éliminant une maladie de Best juvénile.

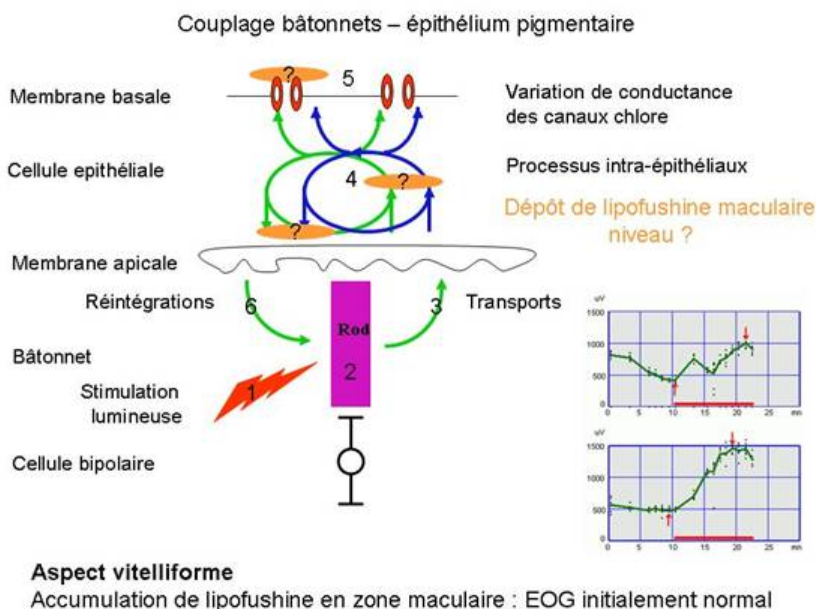


Figure V-3-26

Figure V-3-26. Aspect vitelliforme du fond d'œil : schéma fonctionnel simplifié. Toutes les étapes sont normales, du bâtonnet aux variations de conductance des canaux chlore permettant la genèse du Light Peak de l'EOG. Le niveau et l'origine du dépôt de lipofushine en zone maculaire sont à préciser.

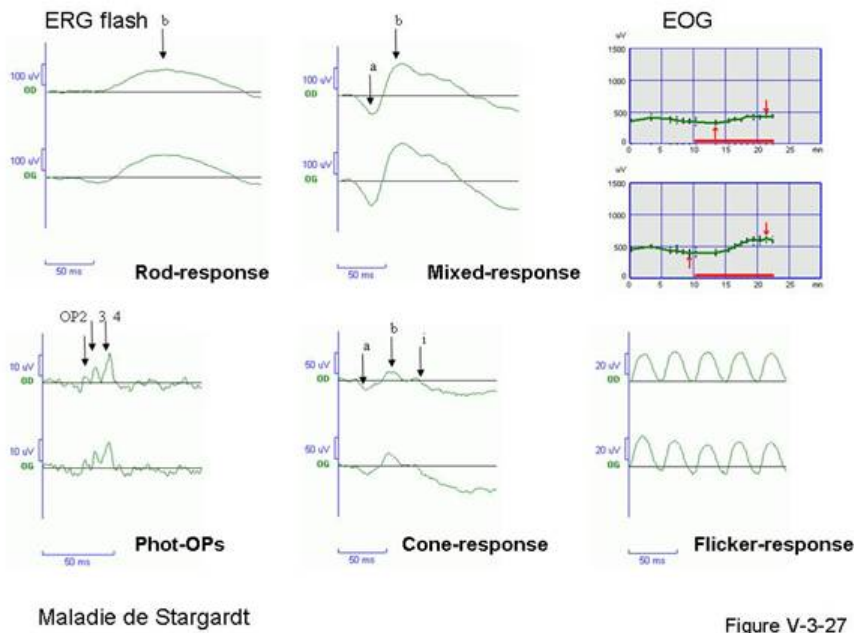


Figure V-3-27

Figure V-3-27. Maladie de Stargardt : sujet de 30 ans, baisse progressive de l'acuité visuelle, actuellement OD et OG 6/10ième P2, héméralopie progressive, aspect de petites taches blanches en zone pérिमaculaire au fond d'œil et d'atrophie maculaire en « œil de bœuf » à l'angiographie. L'ERG flash montre une diminution d'amplitude modérée des réponses des deux systèmes associée à une diminution d'amplitude du Light Peak.

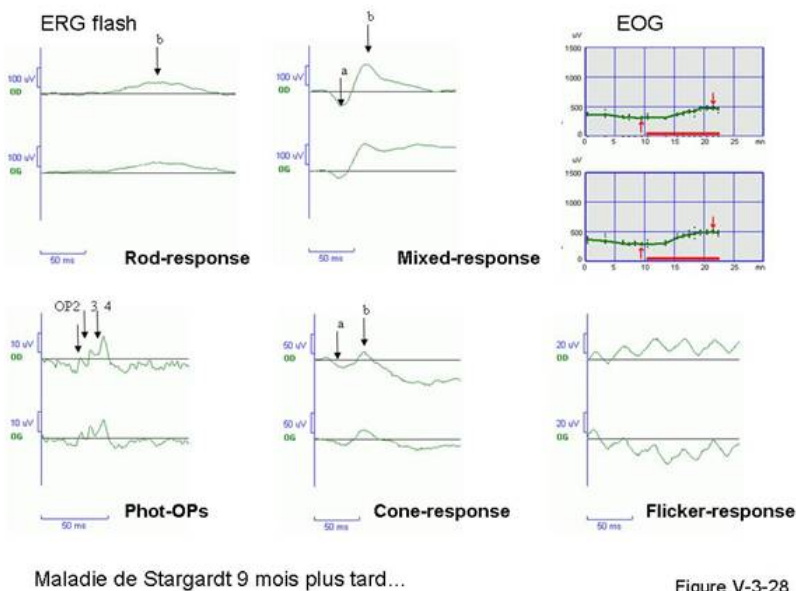
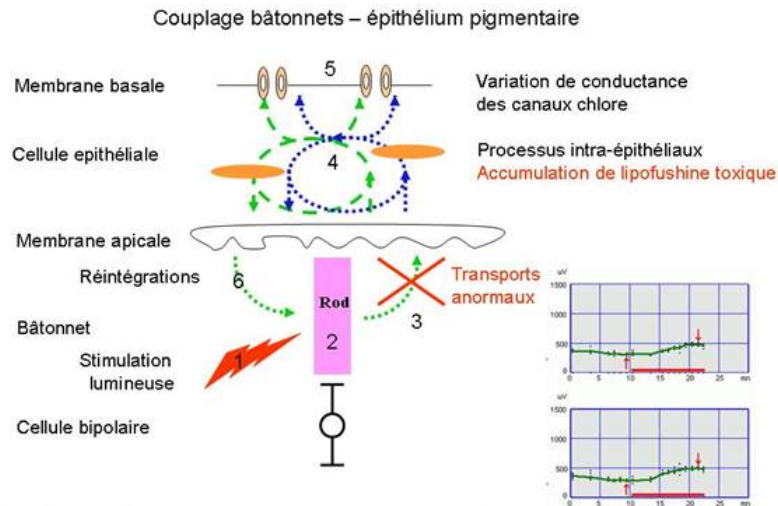


Figure V-3-28

Figure V-3-28. Maladie de Stargardt : même sujet qu'à la figure V-3-27, 9 mois plus tard, avec baisse de l'acuité visuelle. L'ERG flash montre une diminution sensible d'amplitude de la rod-response, modérée de la mixed-response et diminution significative d'amplitude de toutes les réponses du système photopique. La dynamique de genèse du Light peak est inchangée. Ces résultats traduisent 1- le dysfonctionnement de l'épithélium pigmentaire par accumulation intra-épithéliale de lipofushine et 2- la dégénérescence secondaire des photorécepteurs.



Maladie de Stargardt : transports anormaux des rétinoïdes et accumulation de lipofusine dans l'épithélium pigmentaire : EOG puis ERG flash anormaux

Figure V-3-29

Figure V-3-29. Maladie de Stargardt : schéma fonctionnel simplifié. Le transport anormal des rétinoïdes issus du fonctionnement des cônes et des bâtonnets entraîne une accumulation de lipofusine dans l'épithélium pigmentaire, toxique ; il s'en suit des troubles de fonctionnements des processus intra-épithéliaux qui perturbent la genèse du Light Peak ainsi qu'une dégénérescence secondaire des photorécepteurs ; leur dysfonctionnement se traduit à l'ERG flash par la diminution d'amplitude des réponses des deux systèmes.

Bibliographie

- Arden, G., & Wolf, J. (2000a). The electro-oculographic responses to alcohol and light in a series of patients with retinitis pigmentosa. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41 (9), 2730-2734. [abstract]
- Arden, G., & Wolf, J. (2000b). The human electro-oculogram: interaction of light and alcohol. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 41 (9), 2722-2729. [abstract]
- Arden, G.B., Barrada, A., & Kelsey, J.H. (1962). New clinical test of retinal function based upon the standing potential of the eye. *Brit J Ophthalmol*, 46, 449-467. [abstract]
- Arden, G.B., & Constable, P.A. (2006). The electro-oculogram. *Prog Retin Eye Res*, 25 (2), 207-248.[abstract]
- Arden, G.B., & Kelsey, J.H. (1962). Changes produced by light in the standing potential of the human eye. *J Radiol Electrol Med Nucl*, 161, 189-204.[abstract]
- Bakall, B., Radu, R.A., Stanton, J.B., Burke, J.M., McKay, B.S., Wadelius, C., Mullins, R.F., Stone, E.M., Travis, G.H., & Marmorstein, A.D. (2007). Enhanced accumulation of A2E in individuals homozygous or heterozygous for mutations in BEST1 (VMD2). *Exp Eye Res*, 85 (1), 34-43.[abstract]
- Blaug, S., Quinn, R., Quong, J., Jalickee, S., & Miller, S.S. (2003). Retinal pigment epithelial function: a role for CFTR? *Doc Ophthalmol*, 106 (1), 43-50.[abstract]
- Brown, M., Marmor, M., Vaegan, Zrenner, E., Brigell, M., & Bach, M. (2006). ISCEV Standard for Clinical Electro-oculography (EOG) 2006. *Doc Ophthalmol*, 113 (3), 205-212.[abstract]
- Cohen, S., Quentel, G., Guiberteau, B., Sterkers, M., & Coscas, G. (1992). Hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire. *J Fr Ophtalmol*, 15, 213-219. [abstract]
- Constable, P.A., Lawrenson, J.G., & Arden, G.B. (2006). Light and alcohol evoked electro-oculograms in cystic fibrosis. *Doc Ophthalmol*, 113 (2), 133-143.[abstract]
- Dearry, A., Edelman, J.L., Miller, S., & Burnside, B. (1990). Dopamine induces light-adaptive retinomotor movements in bullfrog cones via D2 receptors and in retinal pigment epithelium via D1 receptors. *J Neurochem*, 54 (4), 1367-1378.[abstract]
- Deutman, A., & Grizzard, W. (1978). Rubella retinopathy and subretinal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 85 (1), 82-87.[abstract]
- Edwards, R.B. (1985). The use of tissue culture techniques to study normal and diseased retinal pigment epithelium. *Progress in Retinal Research* (pp. 51-66). UK: Pergamon Press Oxford.
- Elenius, V., & Lehtonen, J. (1962). Spectral sensitivity of the standing potential of the human eye. *Acta Ophthalmol*, 40, 559-566.
- Fishman, G., Young, R., Schall, S., & Vasquez, V. (1979). Electro-oculogram testing in fundus flavimaculatus. *Arch Ophthalmol*, 97 (10), 1896-1898.[abstract]
- Gallemore, R., Maruiwa, F., & Marmor, M. (1998). Clinical electrophysiology of the retinal pigment epithelium. *Clinical electrophysiology of the retinal pigment epithelium* (pp. 199-223). Oxford: Oxford University Press.

- Gallemore, R.P., Griff, E.R., & Steinberg, R.H. (1988). Evidence in support of a photoreceptor origin for the "light-peak substance". *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 29 (4), 566-571.[abstract]
- Guez, J.E., Le Gargasson, J.F., Rigaudiere, F., & O'Regan, J.K. (1993). Is there a systematic location for the pseudo-fovea in patients with central scotoma? *Vision Res*, 33 (9), 1271-1279.[abstract]
- Heilig, P., Thaler, A., Kolder, H.E., Hayreh, S.S., & Snyder, J.E. (1979). [Electroophthalmological characteristics in ischemic retinopathy (author's transl)]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 174 (3), 500-501.[abstract]
- Holopigian, K., Seiple, W., Greenstein, V., Kim, D., & Carr, R.E. (1997). Relative effects of aging and age-related macular degeneration on peripheral visual function. *Optom Vis Sci*, 74 (3), 152-159.[abstract]
- Joseph, D.P., & Miller, S.S. (1991). Apical and basal membrane ion transport mechanisms in bovine retinal pigment epithelium. *J Physiol*, 435, 439-463.[abstract]
- Joseph, D.P., & Miller, S.S. (1992). Alpha-1-adrenergic modulation of K and Cl transport in bovine retinal pigment epithelium. *J Gen Physiol*, 99 (2), 263-290.[abstract]
- Kennedy, B.G. (1990). Na(+)-K(4)-Cl- cotransport in cultured cells derived from human retinal pigment epithelium. *Am J Physiol*, 259 (1 Pt 1), C29-34.[abstract]
- Klevering, B.J., Deutman, A.F., Maugeri, A., Cremers, F.P., & Hoyng, C.B. (2005). The spectrum of retinal phenotypes caused by mutations in the ABCA4 gene. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 243 (2), 90-100.[abstract]
- Lessel, M., Thaler, A., Scheiber, V., & Heilig, P. (1993). The dark trough in clinical electro-oculography. Influence of preadaptation on amplitudes and latencies. *Doc Ophthalmol*, 84 (1), 31-38.[abstract]
- Linsenmeier, R.A., & Steinberg, R.H. (1982). Origin and sensitivity of the light peak in the intact cat eye. *J Physiol*, 331, 653-673.[abstract]
- Lorenz, B., & Preising, M.N. (2005). [Best's disease. Overview of pathology and its causes]. *Ophthalmologe*, 102 (2), 111-115.[abstract]
- Marchese, A., Maggiano, J., & Friedman, A. (1992). Comparison of the human electro-oculographic response to green and near-ultraviolet stimuli. *Doc Ophthalmol*, 79 (2), 117-124.[abstract]
- Marmor, M.F., & Lurie, M. (1979). Light induced electrical responses of the retinal pigment epithelium. *The retinal pigment epithelium* (pp. 226-246): Cambridge Harvard University Press.
- Marmorstein, A.D., Marmorstein, L.Y., Rayborn, M., Wang, X., Hollyfield, J.G., & Petrukhin, K. (2000). Bestrophin, the product of the Best vitelliform macular dystrophy gene (VMD2), localizes to the basolateral plasma membrane of the retinal pigment epithelium. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 97 (23), 12758-12763.[abstract]
- Marmorstein, L.Y., Wu, J., McLaughlin, P., Yocom, J., Karl, M.O., Neussert, R., Wimmers, S., Stanton, J.B., Gregg, R.G., Strauss, O., Peachey, N.S., & Marmorstein, A.D. (2006). The light peak of the electroretinogram is dependent on voltage-gated calcium channels and antagonized by bestrophin (best-1). *J Gen Physiol*, 127 (5), 577-589.[abstract]

- Michaelides, M., Hunt, D.M., & Moore, A.T. (2003). The genetics of inherited macular dystrophies. *J Med Genet*, 40 (9), 641-650.[abstract]
- Moschos, M.N., Moschos, M.M., Apostolopoulos, M., Mallias, J.A., Bouros, C., & Theodossiadis, G.P. (2004). Assessing hydroxychloroquine toxicity by the multifocal ERG. *Doc Ophthalmol*, 108 (1), 47-53.[abstract]
- Neubauer, A.S., Samari-Kermani, K., Schaller, U., Welge-Lubetaen, U., Rudolph, G., & Berninger, T. (2003). Detecting chloroquine retinopathy: electro-oculogram versus colour vision. *Br J Ophthalmol*, 87 (7), 902-908.[abstract]
- Perlman, I., Barzilai, D., Haim, T., & Schramek, A. (1983). Night vision in a case of vitamin A deficiency due to malabsorption. *Br J Ophthalmol*, 67 (1), 37-42.[abstract]
- Petrukhin, K., Koisti, M.J., Bakall, B., Li, W., Xie, G., Marknell, T., Sandgren, O., Forsman, K., Holmgren, G., Andreasson, S., Vujic, M., Bergen, A.A., McGarty-Dugan, V., Figueroa, D., Austin, C.P., Metzker, M.L., Caskey, C.T., & Wadelius, C. (1998). Identification of the gene responsible for Best macular dystrophy. *Nat Genet*, 19 (3), 241-247.[abstract]
- Pianta, M.J., Aleman, T.S., Cideciyan, A.V., Sunness, J.S., Li, Y., Campochiaro, B.A., Campochiaro, P.A., Zack, D.J., Stone, E.M., & Jacobson, S.G. (2003). In vivo micropathology of Best macular dystrophy with optical coherence tomography. *Exp Eye Res*, 76 (2), 203-211.[abstract]
- Ponte, F., & Lodato, G. (1978). Electro-oculographic investigations in central retinal vessel occlusions. *Doc Ophthalmol Proc Ser*, 15, 155-157.
- Quinn, R.H., & Miller, S.S. (1992). Ion transport mechanisms in native human retinal pigment epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 33 (13), 3513-3527.[abstract]
- Riemsag, F.C., Verduyn Lunel, H.F., & Spekrijse, H. (1989). The electrooculogram: a refinement of the method. *Doc Ophthalmol*, 73 (4), 369-375.[abstract]
- Rigaudiere, F., Ingster-Moati, I., Hache, J.C., Leid, J., Verdet, R., Haymann, P., Rigolet, M.H., Zanlonghi, X., Defoort, S., & Le Gargasson, J.F. (2004). [Up-dated ophthalmological screening and follow-up management for long-term antimalarial treatment]. *J Fr Ophtalmol*, 27 (2), 191-199.[abstract]
- Rosenthal, R., Bakall, B., Kinnick, T., Peachey, N., Wimmers, S., Wadelius, C., Marmorstein, A., & Strauss, O. (2006). Expression of bestrophin-1, the product of the VMD2 gene, modulates voltage-dependent Ca²⁺ channels in retinal pigment epithelial cells. *Faseb J*, 20 (1), 178-180.[abstract]
- Rozet, J.M., Gerber, S., Ducroq, D., Hamel, C., Dufier, J.L., & Kaplan, J. (2005). [Hereditary macular dystrophies]. *J Fr Ophtalmol*, 28 (1), 113-124.[abstract]
- Sakai, H., & Mitsui, Y. (1995). [Measurement of electrooculogram in the cat]. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*, 99 (6), 659-662.[abstract]
- Schneck, M., Fortune, B., & Adams, A. (2000). The fast oscillation of the electrooculogram reveals sensitivity of the human outer retina/retinal pigment epithelium to glucose level. *Vision Res*, 40 (24), 3447-3453.[abstract]
- Spaide, R.F., Noble, K., Morgan, A., & Freund, K.B. (2006). Vitelliform macular dystrophy. *Ophthalmology*, 113 (8), 1392-1400.[abstract]

- Steinberg, R.H. (1985). Interactions between the retinal pigment epithelium and the neural retina. *Doc Ophthalmol*, 60 (4), 327-346.[abstract]
- Steinberg, R.H., Linsenmeier, R.A., & Griff, E.R. (1985). Retinal pigment epithelial cell contributions to the electroretinogram and electrooculogram. *Progress in Retinal Research* (pp. 33-66).
- Strauss, O., & Rosenthal, R. (2005). [Function of bestrophin]. *Ophthalmologe*, 102 (2), 122-126.[abstract]
- Sverak, J., Jebava, R., Hejcmanova, D., Peregrin, J., & Sobotka, L. (1999). [Electrophysiology in hypovitaminosis A]. *Cesk Slov Oftalmol*, 55 (5), 296-298.[abstract]
- Taumer, R., Hennig, J., & Pernice, D. (1974). The ocular dipole. A damped oscillator stimulated by the speed of change in illumination. *Vision Res*, 14, 637-645. [abstract]
- Taumer, R., Rohde, N., & Wollensak, J. (1982). Course of disturbance of EOG in retinal vessel occlusions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 219 (1), 29-33.[abstract]
- Thaler, A., Heilig, P., & Lessel, M.R. (1977). Ischemic retinopathy in reduced light peak and dark trough amplitudes in electro-oculography. *Doc Ophthalmol Proc Ser*, 13, 119-121.
- Timmins, N., & Marmor, M.F. (1992). Studies on the stability of the clinical electro-oculogram. *Doc Ophthalmol*, 81 (2), 163-171.[abstract]
- Valeton, J.M., & van Norren, D. (1982). Intraretinal recordings of slow electrical responses to steady illumination in monkey: isolation of receptor responses and the origin of the light peak. *Vision Res*, 22 (3), 393-399.[abstract]
- Weingeist, T.A., Kobrin, J.L., & Watzke, R.C. (1982). Histopathology of Best's macular dystrophy. *Arch Ophthalmol*, 100 (7), 1108-1114.[abstract]
- Weleber, R.G. (1989). Fast and slow oscillations of the electro-oculogram in Best's macular dystrophy and retinitis pigmentosa. *Arch Ophthalmol*, 107 (4), 530-537.[abstract]
- Wu, K.H., & Marmor, M.F. (2005). Alcohol- and light-induced electro-oculographic responses in age-related macular degeneration & central serous chorioretinopathy. alcohol- and light-induced EOG responses in ARMD & CSC. *Doc Ophthalmol*, 110 (2-3), 237-246.[abstract]