

Porovnání výsledků vyšetření zrakových evokovaných potenciálů a magnetické rezonance u pacientů s roztroušenou sklerózou

Szanyi J., Kuba M., Kremláček J., Taláb R.¹, Žížka J.²

Ústav patologické fyziologie, LF UK, Hradec Králové

¹Neurologická klinika a ²Radiologická klinika, FN, Hradec Králové

Souhrn

Cílem této studie bylo ověření diagnostické hodnoty vyšetření zrakových evokovaných potenciálů (visual evoked potentials-VEPs) v naší laboratoři u pacientů s pravděpodobnou roztroušenou sklerózou (RS), u nichž byla později stanovena diagnóza definitivní. Bylo analyzováno vyšetření VEPs s rozšířenou sadou zrakových stimulací (včetně stimulace pohybem aktivující především magnocelulární systém zrakové dráhy) a porovnáno s výsledky vyšetření magnetickou rezonancí (MR). Meta-analýza byla provedena u 67 pacientů s pravděpodobnou roztroušenou sklerózou (45 žen a 22 mužů s průměrným věkem $38 \pm 10,6$ roku v rozmezí 16–60 let). Diagnóza RS byla stanovena u 39 z nich (58%). V této podskupině přispělo k určení diagnózy vyšetření MR u 31 nemocných (79 %) a vyšetření VEPs u 25 pacientů (64 %). I když vyšetření MR má vyšší senzitivitu (10 pacientů s RS potvrzenou pozitivním nálezem MR mělo normální VEPs), diagnostika demyelinizačního postižení se s pomocí VEPs zlepšuje (u 4 pacientů z uvedené skupiny byly při negativním výsledku MR zjištěny významně prodloužené latence VEPs). Výsledky naší studie prokázaly, že vyšetření VEPs patří do základní sady paraklinických vyšetření při diagnostice RS.

Klíčová slova: roztroušená skleróza (RS), zrakové evokované potenciály (VEPs), magnetická rezonance (MR)

Summary

Szanyi J., Kuba M., Kremláček J., Taláb R., Žížka J.: Comparative study of VEPs and MRI in multiple sclerosis

The aim of this study was to verify a diagnostic value of our enlarged set of visual evoked potentials (VEPs) in patients with possible multiple sclerosis (MS). Only 67 patients (45 females and 22 males, age range 16–60 years, mean age 38 ± 10.6 years) were included in whom simultaneously MRI examination was performed. VEPs examination used pattern-reversal and motion onset stimuli (with more selective magnocellular system activation). In 39 patients (58%) who were referred for possible MS, the diagnosis was later confirmed as definite. In this subgroup MRI scans were abnormal in 79 % of patients and VEPs in 64 %. Although the sensitivity of MRI seems to be higher, in 4 patients with normal MRI VEPs contributed to the diagnostics of MS (prolonged latency of VEPs). VEPs may provide additional support, particularly in situations in which MRI abnormalities are few or when MRI abnormalities have lesser specificity. Therefore, on the basis of this study, we support to include VEPs examination into the basic set of diagnostic tools in MS.

Key words: multiple sclerosis (MS), visual evoked potentials (VEPs), magnetic resonance imaging (MRI)

Úvod

Roztroušená skleróza (RS) je orgánově specifické autoimunitní onemocnění, u kterého je imunitní odpověď namířená proti myelinovým antigenům. V etiologii RS se uplatňují jak genetické, tak zevní faktory (rasa, geografický gradient, stres, virové infekty) (1, 2).

Průběh onemocnění vykazuje velkou interindividuální variabilitu. U většiny pacientů začíná ve formě relaps-remitující, ale můžeme pozorovat i průběh primárně progresivní. Některé studie uvádějí, že část pacientů (10–30 %) nemá výrazné obtíže ani po 20 letech od první ataky (3).

Diagnostická kritéria RS v současné době zahrnují jak klinické, tak paraklinická vyšetření. Z paraklinic-

kých testů je využíváno vyšetření likvoru, magnetickou rezonancí (MR) a evokovaných potenciálů (EP) (4). Převažuje názor, že nejcitlivějším testem pro detekci lézí bílé hmoty je MR (5–7). Nález oligoklonálních pruhů IgG v likvoru informuje o zánětlivých a imunologických změnách (8). Vyšetření EP je méně citlivé (9–11) a se zlepšující se dostupností MR je některými kliniky opomíjeno.

Cílem této studie bylo ověření diagnostické hodnoty vyšetření zrakových evokovaných potenciálů (VEPs) naší elektrofyziologickou laboratoří u pacientů s možnou RS, u nichž byla později stanovena diagnóza definitivní (podle McDonaldových kritérií z r. 2001).

Ročně vyšetříme kolem 150 pacientů s diagnózou „suspektní RS“. Je třeba přitom poznamenat, že běžně používaný termín „suspektní RS“ fakticky neznamená, že všichni takto klasifikovaní pacienti vykazují sadu příznaků (nálezu), která opravňuje k diagnóze „možná RS“. Často jde spíše o pacienty, u kterých lékař indikuje vyšetření VEPs jen jako jedno z pomocných kritérií při snaze o vyloučení možnosti RS při velmi nespecifických potížích. Z databáze jsme vybrali pacienty s pravděpodobnou RS, kteří byli v posledních 5 letech vyšetřeni naší rozšířenou sadou zrakových stimulací (zahrnuje stimulaci pohybem, selektivně testující magnocelulární systém zrakové dráhy) a současně absolvovali také vyšetření MR. Zdravotní dokumentace těchto nemocných byla podkladem diagnostického zhodnocení a klasifikace (4,12).

Metodika

Bylo analyzováno vyšetření 67 pacientů s pravděpodobnou RS (45 žen a 22 mužů s průměrným věkem $38 \pm 10,6$ v rozmezí 16–60 let).

Pro ověření funkce parvocelulárního systému (hlavně centrální vlákna zrakového nervu) a primární zrakové korové oblasti (V1) bylo použito zrakových evokovaných potenciálů vyvolaných reverzací šachovnice (obr. 1) (prostorová frekvence struktury 0,75 c/deg, kontrast 96 % (podle Michelsona), frekvence – 2 reverzace/s), snímáných z centrální okcipitální oblasti (svod Oz). Hodnoceny byly parametry (latence a amplituda) dominantního vrcholu P100.

K posouzení funkce magnocelulárního systému zrakové dráhy a asociálních zrakových center v mediotemporální kůře (V5) byly testovány „motion-onset“ VEPs (13) při zrakové stimulaci pohybem. Byly aplikovány dvě varianty stimulace (obr. 1):

a) Lineární pohyb ($v = 10$ deg/s) izolovaných čtverců (úhlová velikost 40° , perioda opakování 160°) s pseudonáhodným směrem pohybu (pro redukci adaptace směrově specifických neuronů).

b) Centrifugální pohyb koncentrické struktury se snižující se prostorovou frekvencí (1–0,2 c/deg) a zvyšující se rychlostí pohybu (10–23 deg/s) směrem do periferie, respektující přibližnou velikost recepčních polí sítnice a její rozdílnou citlivost na různé rychlosti pohybu v centru a periférii. Tento „expanzivní“ pohyb vyvolává větší amplitudu „motion-onset VEPs“ vzhledem k jeho uvedeným vlastnostem a také v souvislosti s paralelní aktivací většího počtu směrově specifických neuronů (expanze struktury představuje současný pohyb mnoha směrů). Obě varianty zrakové stimulace pohybem využívaly nízkokontrastní strukturu ($C = 10\%$), výhodnou pro selektivnější stimulaci magnocelulár-



Obr. 1. Typické příklady zrakových evokovaných odpovědí a parametrů stimulací použitých ve studii. VEPs byly zaznamenány ze středního okcipitálního (reverzace šachovnice) a levého okcipitálního (pohyb a expanze struktury) svodu.

ního systému (14). Vyhodnocovány byly parametry hlavního negativního vrcholu N160, který se jeví jako specifická reakce na začátek pohybu v zorném poli a jehož maximum je lateralizováno buď do pravé (u většiny osob), nebo levé temporo-okcipitální oblasti (snímáno 5 cm laterálně od Oz). Lateralizace je nezávislá na dominanci hemisfér (15, 16).

Při všech vyšetřovaných VEPs byly jednotně dodrženy následující stimulační a registrační podmínky. Podněty byly generovány na 21" monitoru počítače s vertikální obrazovou frekvencí 100 Hz. Při pozorovací vzdálenosti 0,5 m měla stimulační plocha (s centrálním fixačním bodem) rozsah 40×35 deg. Průměrný jas podnětů byl 17 cd/m². Prostřednictvím PC Pentium (A/D převodník Data Translation, USA) bylo snímáno a průměrováno 40 jednotlivých zaznamenaných odpovědí (délka snímání úseku 440 ms, vzorkovací frekvence 500 Hz) po zesílení signálu 20 000krát v pásmu 0,1–45 Hz (zesilovače Contact Precision, UK).

Všechny VEPs byly snímány monokulárně. Infračervenou kamerou byla u pacientů monitorována stálá zraková fixace středu stimulační plochy. Na základě předešlých pokusů k lokalizaci maxima jednotlivých typů VEPs byly hodnoceny záznamy z unipolárních svodů Oz, Or, Ol (5 cm vpravo a vlevo od Oz), Cz a bipolární svod Oz-Cz (referenční elektroda na pravém ušním lalůčku). Prezentovány jsou vždy výsledné hodnoty latence a amplitudy ze svodu s maximální amplitudou reakce, tj. Oz, nebo Oz-Cz u reverzační stimulace a Ol nebo Or u stimulace pohybem. Použité stimulace i ukázky hodnocených VEPs jsou demonstrovány na webových stránkách naší laboratoře <http://www.lfhk.cuni.cz/elf>.

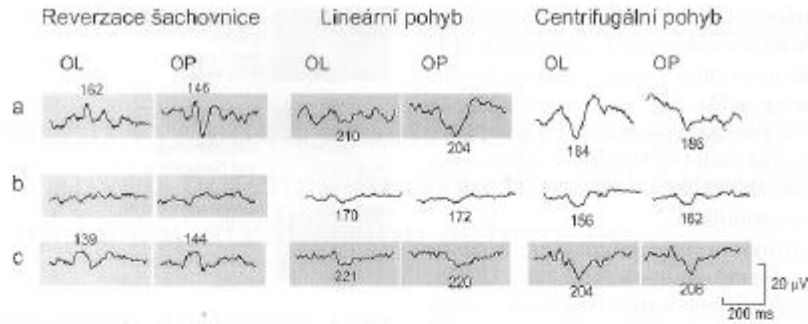
Výsledky a diskuse

Diagnóza RS byla stanovena u 39 pacientů (58 %). V této skupině přispělo k určení diagnózy vyšetření MR u 31 z nich (79 %) a vyšetření VEPs u 25 pacientů (64 %). 10 pacientů s RS s normální funkcí zrakového nervu podle VEPs, mělo patologický nález při vyšetření MR, nicméně u 4 dalších, kteří neměli diagnosticky významný nález při vyšetření MR, pomohly VEPs k potvrzení diagnózy.

Pacienti s diagnostikovanou RS a patologickým nálezem VEPs vykazovali (obr. 2):

1. postižení parvocelulárního systému (patologické „pattern-reversal“ VEPs),

– u 23 pacientů (92 %) prodloužení latence hlavního pozitivního vrcholu P100 (141 ± 23 ms) (tab. 1), vrchol P100 rozštěpen u 6 z nich (24 %).



Obr. 2. Příklady patologických monokulárních VEPs při stimulaci reverzací šachovnice (P100 s maximem v Oz nebo Oz-Cz), lineárním a centrifugálním pohybem (N160 s maximem v Or nebo O1) u skupiny pacientů s RS ($n = 25$). Patologické nálezy jsou označeny šedým pozadím. a) V 36 % případů byly nalezeny prodloužené latence jak při reverzací šachovnice, tak při stimulaci lineárním pohybem. b) 28 % pacientů mělo postižen pouze parvocelulární systém (prodloužené latence nebo chybění odpovědi na reverzační stimulaci). c) U 20 % pacientů byly prodloužené latence všech 3 typů stimulací. Zbývajících 16 % patologických nálezů tvořilo ve dvou případech izolované postižení při stimulaci lineárním pohybem a po jednom zcela nezřetelné reakce a kombinace postižení při reverzací šachovnice a centrifugálním pohybu.

Tab. 1. Latence VEPs u pacientů a kontrolního souboru.

	Reverzace šachovnice		Lineární pohyb		Centrifugální pohyb	
	Prům. lat. [ms]	Vyb. SD [ms]	Prům. lat. [ms]	Vyb. SD [ms]	Prům. lat. [ms]	Vyb. SD [ms]
Pacienti s RS $n = 25$	141	23	186	24	180	20
Kontrolní soubor $n = 30$	115	6	165	10	170	11

2. postižení magnocelulárního systému (patologické „motion-onset“ VEPs),

– stimulace lineárním pohybem – u 16 pacientů (64 %) prodloužení latence hlavního negativního vrcholu N160 (186 ± 24 ms) (tab. 1),

– expanze struktury – u 8 pacientů (32 %) prodloužení latence vrcholu N160 (180 ± 20 ms) (tab. 1).

V předešlé studii naší laboratoře (17) byly nalezeny u 26 % pacientů s pravděpodobnou nebo definitivní RS ($n = 187$) změny omezené jen na „pohybové“ VEPs (při normálním nález standardních „pattern-reversal“ VEPs). To svědčilo o možnosti významného zvýšení senzitivity vyšetření VEPs při RS v případě použití „pohybových“ zrakových podnětů. Tento předpoklad nebyl v tak velkém rozsahu u zde popisovaného menšího souboru potvrzen (nález znamenající selektivní postižení vláken magnocelulárního systému zrakové dráhy byl zjištěn pouze u dvou pacientů s diagnostikovanou RS).

RS je diagnóza především klinická, kterou lze laboratorními vyšetřeními podpořit. Je vhodné použít více laboratorních testů, neboť dosahují různého procenta senzitivity a žádná vyšetřovací metoda nemá 100% specifčnost. Diagnostická senzitivita je vyjádřena počtem abnormálních nálezů u skupiny pacientů

s možnou RS u nichž byla později stanovena diagnóza definitivní (9).

Senzitivita vyšetření EP stoupá s počtem použitých modalit (18), ale tento vzestup je omezený. Výsledky EP musí být vždy interpretovány v kontextu s klinickým nálezem. VEPs jsou nejvíce senzitivní modalitou evokovaných potenciálů užívanou pro diagnostiku RS (4, 11). Mezi prvními projevy RS jsou často pozorovány poruchy vize v důsledku vzniklé retrobulbární neuritidy. Senzitivita vyšetření VEPs se zvyšuje při zopakovaní vyšetření, obvykle v intervalu za 4–6 měsíců od počátku obtíží (19).

Demyelinizaci signalizuje většinou výrazné prodloužení latencí (jednostranné či oboustranné), zejména při stimulaci strukturou. Pokles amplitud nemusí být významný. Prodloužené latence však můžeme pozorovat i u některých dalších neurologických a oftalmologických diagnóz (např. kongenitální amblyopie, kompresivní léze optiku) a též u metabolických onemocnění (chronická renální insuficience, chronický alkoholismus) (20, 21). V našem souboru mělo 5 pacientů s pravděpodobnou RS patologický nález při vyšetření VEPs z jiných příčin. Ve třech případech se jednalo o neuroboreliózu.

Za vyšetření s největší diagnostickou senzitivitou je v současné době považována MR (22, 23), nicméně

v našem souboru byl u 2 pacientů s možnou RS pozitivní nález při MR později přehodnocen jako patologický z jiných příčin.

Je třeba říci, že u části pacientů s prokázanou RS mohou mít oba diskutované typy vyšetření (MR i VEPs) negativní nález, jak tomu bylo u 4 pacientů v našem souboru (diagnostikováni podle klinického a likvorového nálezu).

Závěr

1. V našem souboru pacientů s RS přispělo vyšetření MR k určení diagnózy u 79 % případů.

2. Vyšetření VEPs vykazovalo patologický nález u 64 % těchto pacientů. V 10 % případů byl patologický nález VEPs při nespecifickém nálezu MR.

3. VEPs mohou být užitečné zejména v případě, kdy nález na MR je malý, nebo málo specifický. Proto je tato metoda využívána v základní sadě vyšetření při diagnostice RS.

Poděkování: Tato práce vznikla s podporou výzkumného záměru MŠMT ČR-CEZ: J13/98: 111500001.

Literatura

1. **Buc M.** Autoimunita. I. Imunopatogenetické mechanismy autoimunitních procesů. *Čes Revmatol* 1996; 4 (1): 3–10.
2. **Ragheb S, Lisak RP.** Multiple sclerosis: Genetic background versus environment. *Ann Neurol* 1993; 34: 509–10.
3. **Weinschenker BG, Bass B, Rice GP, Noseworthy J, Carriere W, Baskerville J, et al.** The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133–46.
4. **McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, et al.** Recommended Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: Guidelines from the International Panel on the Diagnosis of Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121–7.
5. **Gilmore RL, Kasarskis EJ, Carr WA, Norvell E.** Comparative impact of paraclinical studies in establishing the diagnosis of multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989; 73(5): 433–42.
6. **Filippini G, Comi GC, Cosi V, Bevilacqua L, Ferrarini M, Martinelli V, et al.** Sensitivities and predictive values of paraclinical tests for diagnosing multiple sclerosis. *J Neurol (Berlin)* 1994; 241: 132–7.
7. **Miller DH, Grossman RI, Reingold SC, McFarland HF.** The role of magnetic resonance techniques in understanding and managing multiple sclerosis. *Brain* 1998; 121: 3–24.
8. **Bednařík J, Kadaňka Z, Dufek J, Polčáková M.** Multimodal Sensory and Motor Evoked Potentials and oligoclo-

- nal Immunoglobulins in „Singular sclerosis“. A Contribution to Early Diagnosis and Prediction of Clinical Dissemination. *Scripta medica* 1992; 65: 423–32.
9. **Beer S, Rösler KM, Hess CW.** Diagnostic value of paraclinical tests in multiple sclerosis: relative sensitivities and specificities for reclassification according to the Poser committee criteria. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 152–9.
10. **Comi G, Leocani L, Medaglini S, Locatelli T, Martinelli V, Santuccio G, et al.** Measuring evoked responses in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* 1999; 5: 263–7.
11. **Gronseth GS, Ashman EJ.** Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidencebased review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1720–5.
12. **Kurtzke JF.** An Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurol* 1983; 33: 1444–52.
13. **Kuba M, Kubová Z.** Visual evoked potentials specific for motion-onset. *Documenta Ophthalmol* 1992; 80: 83–9.
14. **Kubová Z, Kuba M, Spekreijse H, Blakemore C.** Contrast dependence of motion-onset and pattern-reversal evoked potentials. *Vision Research* 1995; 35: 197–205.
15. **Kubová Z, Kuba M.** Zrakové vyvolané odpovědi na začátek pohybu struktury v zorném poli I – základní charakteristika. *Čs Neurol Neurochir* 1992; 55/88: 52–6.
16. **Kubová Z, Kuba M.** Zrakové vyvolané odpovědi na začátek pohybu struktury v zorném poli II – diagnostika roztroušené sklerózy mozkomíšni. *Čs Neurol Neurochir* 1992; 55/88 (2): 57–60.
17. **Kubová Z, Kuba M.** Motion-onset VEPs Improve the Diagnostics of Multiple Sclerosis and Optic Neuritis. *Sbor Ved Pr LF UK Hradec Králové* 1995; 38 (2): 89–93.
18. **Khoshbin S, Hallett M.** Multimodality evoked potentials and blink reflex in multiple sclerosis. *Neurology* 1981; 31: 138–44.
19. **McDonald WI, Barnes D.** The ocular manifestations of multiple sclerosis: abnormalities of the afferent visual system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 747–52.
20. **Paty DW, Ebers GC.** Multiple sclerosis. Philadelphia: F. A. Davis Company; 1998. p. 98–100.
21. **Kuba M, Kremláček J, Hůlek P, Kubová Z, Vít F.** Advanced electrophysiological diagnostics of hepatic and portosystemic encephalopathy. *Acta medica (Hradec Králové)* 1996; 39: 21–6.
22. **Paty DW, McFarland H.** Magnetic resonance techniques to monitor the long term evolution of multiple sclerosis pathology and to monitor definitive clinical trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 47–51.
23. **Offenbacher H, Fazekas F, Schmidt R.** Assessment of MRI criteria for diagnosis for multiple sclerosis. *Neurology* 1993; 43: 905–9.

Nabídno 11. 6. 2002

Přijato v definitivní verzi 28. 11. 2002

MUDr. J. Szanyi
Ústav patologické fyziologie
Lékařská fakulta UK
Šimkova 870
500 38 Hradec Králové
e-mail: Szanyi@lfhk.cuni.cz