

EVOKOVANÉ POTENCIÁLY V DIAGNOSTICE ROZTROUŠENÉ SKLERÓZY MOZKOMÍŠNÍ

MUDr. Martin Bareš, Ph.D.

I. neurologická klinika LF MU, FN u sv. Anny, Brno

Společně s klinickým neurologickým vyšetřením, vyšetřením mozkomíšního moku a zobrazovacími metodikami, především magnetickou rezonancí (MR), tvoří důležitou součást diagnostiky roztroušené sklerózy (RS) evokované potenciály (EP). I když je v současnosti větší význam kladen na magnetickou rezonanci mozku a vyšetření oligoklonálních páسů v likvoru, tvoří EP důležitou součást v diagnostickém procesu, zejména v časně diagnostice dalších lézí nervového systému, klinicky často němých. Cílem vyšetření EP je zachytit zpomalení vedení v centrálních úsecích některých senzoričských a motorických drah a prokázat multifokální charakter postižení bílé hmoty.

Klíčová slova: neurofyziologie, roztroušená skleróza, sclerosis multiplex, evokované potenciály.

Roztroušená skleróza mozkomíšní způsobuje funkční neurologický deficit na základě rozsevu demyelinizačních ložisek v oblasti centrálního nervového systému (CNS) u pacientů v různém věku, nejčastěji ve věku od 20 do 50 let. Průběh onemocnění má velmi variabilní průběh, většina pacientů má od počátku relapsující formu onemocnění s různě častými atakami, jiní pacienti zase vykazují progresivní pomalé zhoršování. Asi 10–30 % pacientů naopak zůstává bez významnějšího hybného postižení po více než 20 let od doby první manifestace onemocnění (16). Patologicky je RS charakterizována oblastmi perivaskulárního zánětu v CNS. Postižení se týká především bílé hmoty, typicky se liší velikostí a stáří léze (12). Ačkoliv hlavní je demyelinizační proces, může se objevit již v počátku onemocnění axonální postižení. Remyelinizace je zodpovědná za klinické zlepšení pacientů, naopak axonální poškození je velmi pravděpodobně důvodem setrvávajícího neurologického deficitu. Časná diagnostika RS a její prognóza je obtížná pouze na základě klinických příznaků a klinického vyšetření. Protože zatím neexistuje specifický diagnostický test umožňující precizní diagnózu RS, je diagnostika RS postavena na průkazu nejméně dvou lézí CNS, přičemž často v úvodu onemocnění lze klinicky odlišit postižení pouze jednoho nervového systému (např. postižení zrakového nervu po prodělané retrobulbární neuritidě) nebo je i klinické vyšetření zcela normální. Kromě *magnetické rezonance mozku*, která bývá patologická až v 90 % pacientů s klinicky jistou diagnózou RS, a *vyšetření mozkomíšního moku* (oligoklonální pásy, nález plazmatických buněk) je důležitou součástí diagnostiky RS vyšetření *evokovaných potenciálů* (EP).

Evokovaný potenciál je bioelektrické zpracování a odpověď mozku na zevní senzoričský nebo motorický stimulus. V diagnostice RS používáme evokované potenciály vyvolané podněty zrakovými – vizuální EP, VEP, sluchovými – BAEP (brainstem auditory EP), somatosenzoričskými – SEP a motorickými – MEP.

Evokované potenciály slouží k:

- objektivizaci klinického nálezu
- detekci subklinického postižení jednotlivých senzoričských a motorických systémů
- monitoraci funkčního stavu vyšetřovaného systému v čase.

Cílem vyšetření EP je zachytit zpomalení vedení v centrálních úsecích některých senzoričských a motorických drah a prokázat multifokální charakter postižení bílé hmoty. Typickým nálezem při vyšetření VEP, SEP, BAEP a MEP je pro demyelinizační postižení porucha vedení v centrálním úseku drah, což se nejčastěji projeví *prodloužením latence centrálního vedení*, méně často *poklesem amplitudy* doprovázené také prodloužením latence. Při těžších lézích někdy *chybějí centrální komponenty EP*. Odpovědi snímané mimo oblast CNS jsou v mezích normy. Výtečnost jednotlivých modalit EP se od sebe liší. Největší procento patologických nálezů je pozorováno při vyšetření VEP, pak následují SEP (především z dolních končetin – SEP n. tibialis), MEP (z dolních končetin) a BAEP. Z hlediska průkazu více ložisek je velmi důležité vyšetření VEP. Průkaz jednostranné poruchy demyelinizačního typu v prechiasmatickém úseku odpovídá retrobulbární neuritidě. Ložisko je tedy lokalizováno mimo bílou hmotu mozku, kterou vyšetřujeme ostatními modalitami EP (6).

Nálezy evokovaných potenciálů při roztroušené skleróze – jednotlivé modalit

Zrakové evokované potenciály

Typickým nálezem je *prodloužení latence vlny P100*, se zachovanou amplitudou a tvarem komplexu N-P-N. Velmi citlivým faktorem je *mezištránové srovnání latencí vlny P100* a absolutní latence téže vlny. V menším procentu případů dochází k poklesu amplitudy nebo změně tvaru N-P-N komplexu, většinou pak společně s prodloužením latence vlny P100. Senzitivita vyšetření VEP v detekci retrobulbární neuritidy se udává velmi vysoká, 90–100 % případů. U pacientů bez prodělané retrobulbární neuritidy se toto číslo snižuje. V případech klinicky jisté diagnózy SM je 90 % nálezů při VEP vyšetření patologických, v případech klinicky pravděpodobné 50–60 %, což klesá až k 30 % patologických nálezů v případech klinicky možné RS. Vyšetření VEP je velmi citlivé při detekci klinicky doposud němých lézí optického nervu u pacientů s RS. Kombinace VEP vyšetření s elektroretinografií (ERG) dále zpřesní diferenciální diagnostiku časných lézí zrakového nervu (13). Často se můžeme v klinické praxi setkat s hraničními nálezy

zy. Zde se klade velký důraz na interokulární rozdíl latenci, amplitud a tvarové odchylky jednotlivých vln.

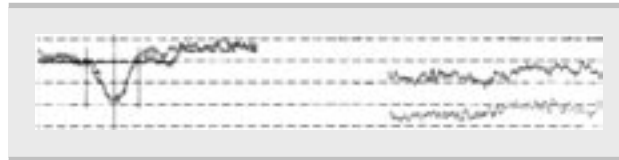
Somatosenzorické evokované potenciály

Nejčastěji se užívá vyšetření SEP n. medianus (vyšetření horních končetin) a SEP n. tibialis (vyšetření dolních končetin). Opět je nejčastějším nálezem prodloužení latence centrálního vedení: při SEP n. medianus prodloužení komplexu N19/P22, prodloužení mezivrcholové latence N13-N19; při vyšetření SEP n. tibialis prodloužení latence P40 a intervalu N22-P40. Při těžší lézi somatosenzorické dráhy kortikální odpověď chybí zcela. V případě přítomnosti plak v oblasti krční míchy je prodloužena latence N13, někdy tato komponenta může chybět. Platí, že vyšší procento patologických nálezů se vyskytuje v případě klinické jisté diagnózy RS (70–90 %), ve srovnání s diagnózou pravděpodobnou (60–80 % patologických nálezů) a diagnózou možnou (30–50 % patologických nálezů). Asi u 33 % pacientů se patologie při vyšetření SEP vyskytuje jen jednostranně. Malé procento případů vykazuje patologický nálezy při vyšetření SEP z horních končetin a normální nálezy při vyšetření SEP z končetin dolních. Opačná situace je daleko častější. Disperzní demyelinizace však působí rozličné změny SEP, proto je nutno diagnostiku funkčních změn při suspektu RS přizpůsobit. Přítomnost demyelinizačních ložisek ve fasciculus gracilis působí patologii při vyšetření SEP dolních končetin (prodloužení latence P40, méně často snížení amplitudy centrálního PNP komplexu).

Sluchové evokované potenciály

Vzhledem ke kratšímu průběhu sluchové dráhy je výtežnost při vyšetření BAEP menší než např. při vyšetře-

Obrázek 1. Vlevo normální nálezy při vyšetření levého oka, svislé čáry označují sledované komponenty VEP (komplex N-P-N). Latence vlny P 100 je 87 ms, snímáno z elektrody Oz, cefalická reference Fz. Vpravo hrubě abnormní nálezy při vyšetření pravého oka, absence vlny P100, stejně jako dalších komponent VEP, svědčí pro patologické postižení zrakové dráhy vpravo v prechiasmatickém úseku. Klinický obraz retrobulární neuritidy vpravo u pacienta s roztroušenou sklerózou.

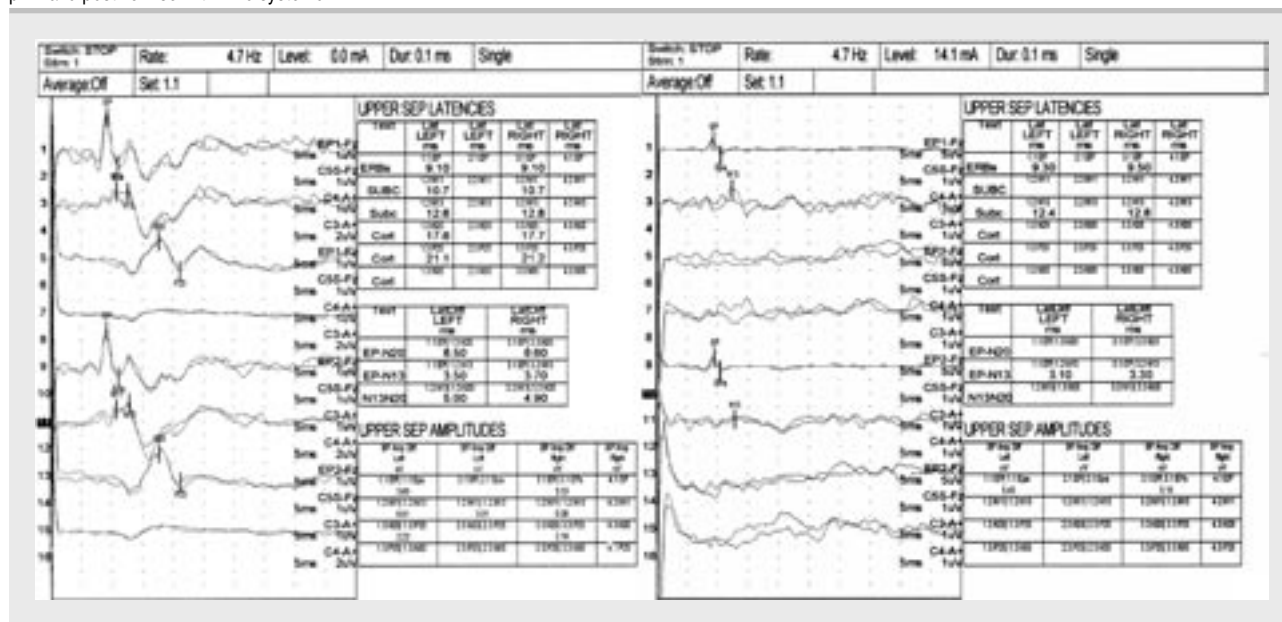


ní VEP. U pacientů bez klinicky manifestní léze mozkového kmene mohou abnormní BAEP odhalit klinicky němou ložisko a prokázat diseminaci demyelinizačního procesu. Nálezy při vyšetření BAEP buď jsou zcela normální nebo jasně patologické (5). Nejčastějším nálezem je pokles amplitudy vlny V, nebo její absence. V dalších případech může dojít k prodloužení absolutní latence vlny V nebo prodloužením mezivrcholových intervalů I–III a III–V. Klinicky jistá RS má 60–70 % patologických nálezů, klinicky pravděpodobná 40 %, klinicky možná 30 %. Asymptomatické mozkové léze jsou detekovány u pacientů s RS asi ve 20 % případů. Někteří autoři doporučují ke zvýšení senzitivity vyšetření použití vyšších frekvencí (50 Hz oproti standardně užívaným 10 Hz).

Motorické evokované potenciály

Nejčastějším nálezem bývá prodloužení centrálního motorického kondukčního času (CMCT). Méně často dochází k poklesu amplitudy MEP a jeho disperzi. Variantou

Obrázek 2. Vlevo normální nálezy oboustranně (1.–4. stopa stimulace k LHK, 5.–8. stopa stimulace k PHK). Snímáno: 1. z Erbova bodu – N9; 2. N11, N13 míšní potenciály z oblasti krční páteře; 3. N20/P25 centrální kortikální komplex z oblasti C4 (kontralaterálně ke stimulaci); 4. z C3 (ipsilaterálně ke stimulaci), cefalická reference Fz. Vpravo hrubě abnormní nálezy oboustranně pro absenci centrálního komplexu N20/P25 oboustranně (3. a 7. stopa). Svědčí pro postižení somatosenzorické dráhy n. medianus v centrálním úseku oboustranně. Normální latence ostatních komponent SEP (N9, N13). Pacient s roztroušenou sklerózou bez klinických příznaků postižení senzitivního systému.



je prodloužení absolutních latencí při kortikální stimulaci. U některých nemocných může být prodloužení CMCT extrémní, až k hodnotám 40 ms při vyšetření MEP z dolních končetin. U těžkých klinických forem mohou kortikální odpovědi chybět. Periferní vedení bývá normální. U některých pacientů bez klinických projevů poruchy hybnosti lze prokázat abnormitu při vyšetření MEP, odhalit subklinickou lézi centrálního úseku motorické dráhy. Někteří autoři popisují vyšší práh stimulace při transkraniální magnetické stimulaci ve srovnání se zdravou populací. Vyšší procento patologických nálezů je při vyšetření MEP z dolních končetin ve srovnání s MEP z končetin horních.

Tabulka 1. Výtěžnost jednotlivých modalit evokovaných potenciálů při roztroušené skleróze dle Millera

Modalita	VEP	SEP	BAEP
Klinicky jistá RS	85 %	77 %	67 %
Klinicky pravděpodobná RS	58 %	67 %	41 %
Klinicky možná RS	30 %	40 %	30 %

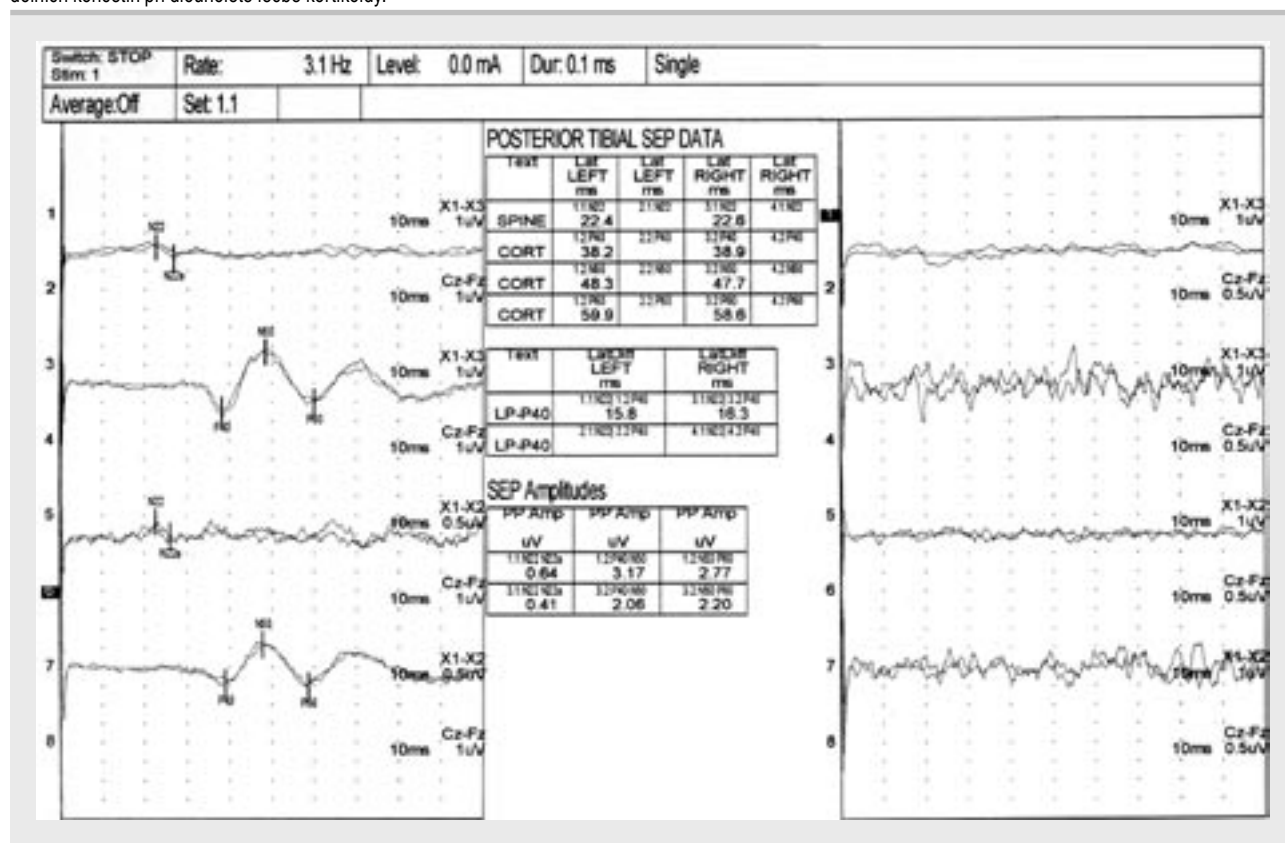
Podobná data zatím chybí pro vyšetření MEP (9).

Evokované potenciály v éře magnetické rezonance

Proč vlastně provádět vyšetření EP v době magnetické rezonance, jejíž dostupnost se stále zvyšuje? Navíc v době, kdy se objevuje stále se rozšiřující možnost detekce patologických změn v likvoru? Diagnostická hodnota pa-

raklinických vyšetření obecně závisí na jejich schopnosti odlišit subklinicky probíhající proces demyelinizace. Diagnostická hodnota je často vyjádřena jako diagnostická senzitivita, což je procento patologických, abnormních, nálezů v populaci pacientů s RS. Senzitivita je určena objemem vyšetřené bílé hmoty, což je při vyšetření EP porovnání k délce odpovídající vyšetřené nervové dráhy a počtu použitých modalit EP (5). Zatímco tedy roste senzitivita s počtem použitých modalit EP, klesá jejich specifita, zejména pokud jejich závěry nejsou interpretovány v kontextu klinického neurologického nálezu (4). Z diagnostického hlediska důležitější než počet patologických vyšetření je detekce klinicky doposud nedetekovaných lézí. Kombinací zrakových, somatosenzorických a sluchových evokovaných potenciálů lze detekovat subklinické léze až u 60 % pacientů s původně suspektní diagnózou RS, u nichž byla později stanovena definitivní diagnóza (15). Ačkoliv má magnetická rezonance (MR) větší senzitivitu v diagnostice RS, nejsou její nálezy pro toto onemocnění specifické. Např. vaskulární léze vypadají v MR obraze velmi podobně a navíc konvenční MR neukazuje demyelinizaci, ale spíše obsah vody (což je vidět v T2-váženém obraze) a prostupnost hematoencefalické bariéry (T1 obraz + gadolinium). Jasně prodloužení latence EP je tedy více specifické pro demyelinizační proces a proto EP mohou mít větší výpovědní hodnotu (větší diagnos-

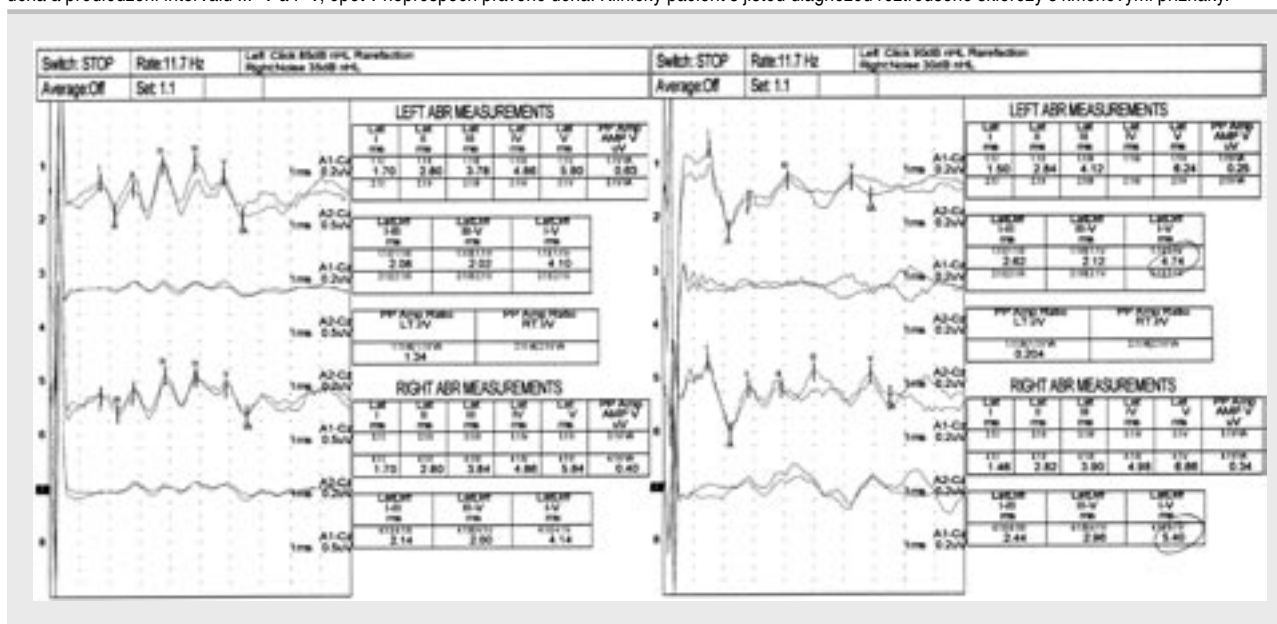
Obrázek 3. Vlevo normální nález oboustranně (1.–2. stopa stimulace k LDK, 3.–4. stopa stimulace k PDK). Snímáno: 1. a 3. stopa z lumbálního segmentu L1-N22, 2. a 4. Stopa ze skalpové elektrody Cz – centrální PNP komplex P40-N50-P60, cefalická reference Fz. Vpravo: hrubě abnormní nález u pacientky s klinicky jistou diagnózou roztroušené sklerózy, prakticky absence všech sledovaných komponent SEP. Klinicky parestezie končetin, poruchy hlubokého čítí a známky neuropatie dolních končetin při dlouholeté léčbě kortikoidy.



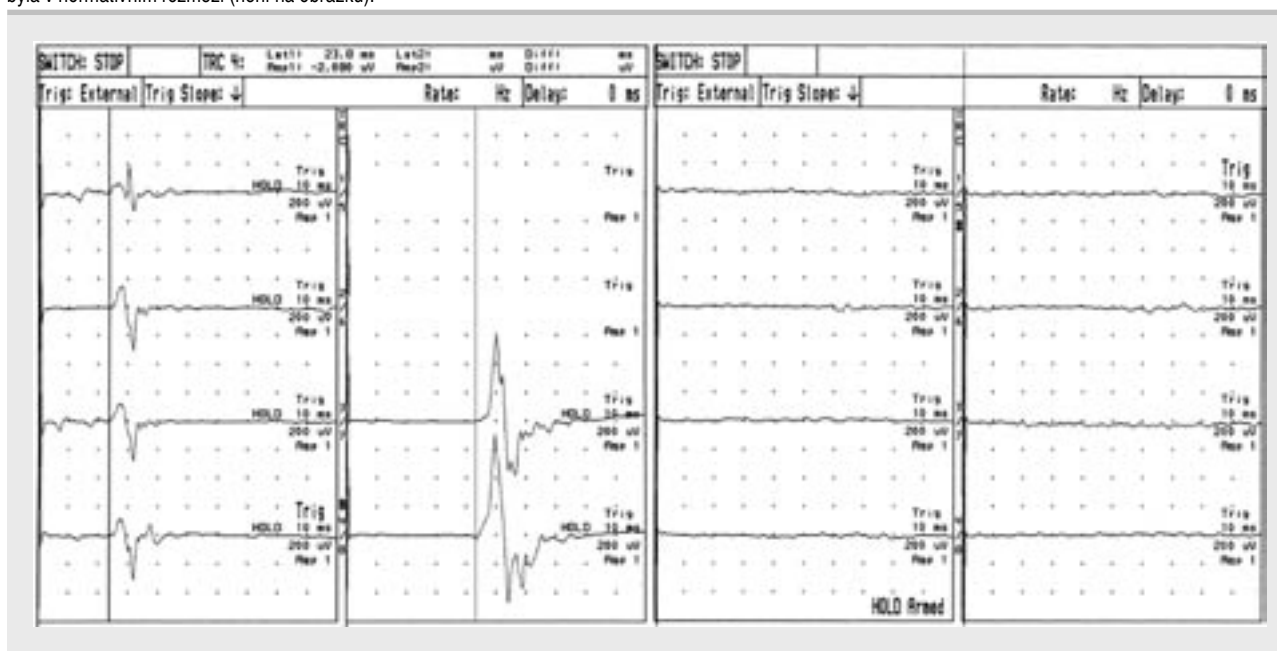
tickou specificitu pro RS). Je ovšem jasné, že diagnostická hodnota EP není v jejich aplikaci místo MR vyšetření, toto vyšetření nenahrazují. Úlohou EP je odpovědět na důležité otázky vyplývající z klinického obrazu a výsledků ostatních paraklinických vyšetření u každého jednotlivého pacienta. Například EP jsou indikovány v případech, kdy je MR mozku negativní nebo nemůže být provedeno (např. pro přítomnost kovového materiálu v těle). Provedení VEP pacientovi se subakutní nebo chronickou myelopatií nebo provedení MEP a SEP pacientovi s optic-

kou neuritidou může přinést dostatečné informace ke splnění diagnostických kritérií a MR vyšetření mozku nebo míchy není nutno provést. EP se rovněž nabízejí jako možný hodnotitelný faktor v dalším průběhu onemocnění ke korelaci s klinickým stavem pacienta (nejužívanější je Kurtzkeho škála EDSS) (7). Klinické studie sledující korelaci mezi počtem, objemem T2 lézí, resp. jejich změnou po terapii, prokázaly pouze omezenou prognostickou hodnotu sledovaných MR parametrů; tato prognostická hodnota se dále snižuje v případě pacientů v pozd-

Obrázek 4. Vlevo normální nálezy oboustranně (1.–2. stopa stimulace levého ucha, 3.–4. stopa stimulace pravého ucha, vlny I, II, III, IV, monoaurální stimulace). Snímáno: z vertexové elektrody Cz, cefalická reference Fz. Vpravo abnormní záznam pro prodloužení mezistranového rozdílu latencí vlny v neprospěch pravého ucha a prodloužení intervalů III–V a I–V, opět v neprospěch pravého ucha. Klinicky pacient s jistou diagnózou roztroušené sklerózy s kmenovými příznaky.



Obrázek 5. Vlevo normální nálezy při vyšetření MEP k pravé dolní končetině, snímáno z m. abductor hallucis. Normální latence při spinální magnetické stimulaci (23,8 ms) a kortikální magnetické stimulaci (41 ms). Vpravo abnormní nálezy, přes maximální práh stimulace bez odpovědi při kortikální stimulaci. Spinální latence byla v normativním rozmezí (není na obrázku).



ním stadiu nemoci (11). Pohled na původní skeptické závěry, že EP neposkytují dostatečnou korelaci s klinickým stavem, se nyní zdá být růžovější (1). Dle posledních klinických studií, ve kterých byly sledovány latence předem jasně definovaných komponent EP, byla prokázána jejich větší prognostická hodnota a vyšší korelace s klinickým stupněm postižení (10). EP jsou tedy i vhodné jako objektivní sledovatelný faktor v klinických studiích zabývajících se novými terapeutickými možnostmi RS. Důvody jdou následující:

1. EP určí tkáňovou destrukci v časnějších stádiích onemocnění než konvenční MR anebo klinické vyšetření
2. relativně malý počet pacientů je dostatečný ke zhodnocení terapeutického účinku
3. EP dokáží změřit parametry, které dobře korelují s klinickým stupněm postižení (3).

Další rozmach přístrojové techniky vede ke stále širšímu a opakovanému použití paraklinických vyšetření a jejich zdokonalování. Nové techniky jako transkraniální magnetická stimulace párovým – dvojítm nebo triple-

trojitým stimulem při použití různých interstimulus intervalů (intervalů mezi jednotlivými stimuly, interval se pohybuje od 1 ms do několika desítek ms mezi jednotlivými stimuly) otevírá nový pohled na dysfunkci intrakortikálních vláken (8, 14). Novou technikou repetitivní magnetické stimulace motorického kortexu je možno vyšetřit únavu u pacientů s RS (2). V této oblasti se jistě můžeme těšit na další pokrok směřující k bližšímu porozumění patofyziologie RS.

Závěr

Zcela závěrem lze říci, že evokované potenciály poskytují omezenou informaci ohledně místa léze a žádnou informaci ohledně přítomnosti nebo nepřítomnosti aktivního zánětu. Ale jsou naopak senzitivní v časných stádiích onemocnění RS, v detekci subklinického postižení CNS, jejich výsledky pomáhají k monitoraci a odhadu dalšího průběhu nemoci, což je velmi důležité zejména z terapeutického hlediska.

Podpořeno Výzkumným záměrem MŠČR 112801.

Literatura

1. Bednařík J, Kadaňka Z. Multimodal sensory and motor evoked potentials in two-year follow-up study of MS patients with relapsing course. *Acta Neurol Scand* 1992; 86: 15–18.
2. Brasil-Neto JP, Cohen LG, Hallett M. Central fatigue as revealed by post-exercise decrement of motor evoked potentials. *Muscle Nerve* 1994; 17: 713–719.
3. Fuhr P, Kappos L. Evoked potentials for evaluation of multiple sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 2185–2189.
4. Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2000; 54: 1720–1725.
5. Chiappa KH. Evoked potentials in clinical medicine. New York: Lippincott-Raven, 1997.
6. Kaňovský P, Dufek J, et al. Evokované potenciály v klinické praxi. IDVPZ Brno, 2000.
7. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444–1452.
8. Magistris MR, Rösler KM, Truffert A, Landis T, Hess CW. A clinical study of motor evoked potentials using triple stimulation technique. *Brain* 1999; 122:265–279.
9. Miller JR. Multiple sclerosis. In: Rowland LP (ed.): *Merritt's textbook of neurology*, 10th edition. Philadelphia: Lippincott-Williams&Wilkins, 2000: 773–791.
10. O'Connor P, Marchetti P, Lee L, Perera M. Evoked potential abnormality scores are useful measure of disease burden in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998; 44: 404–407.
11. O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DPE, et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain* 1998; 121: 495–503.
12. Prineas JW, McDonald WJ. Demyelinating diseases. In: Graham DI, Lantos PL (eds.), 6th edition. *Greenfield's neuropathology*. London: Arnold, 1997: 813–896.
13. Stejskal L, et al. Evokované odpovědi a jejich klinické využití. Praha: Publishing, Praha 1993.
14. Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalogr clin Neurophysiol* 1992; 85: 355–364.
15. Waxman SG. Clinical course and electrophysiology of multiple sclerosis. *Adv Neurol* 1988; 47: 175–184.
16. Weinschenker BG, Bass B, Rice GP, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study. I. Clinical course and disability. *Brain* 1989; 112: 133–146.