

Evocirani potencijali u dijagnostici demijelinizacijskih bolesti

Evoked Potentials in Diagnosis of Demyelinating Diseases

MARINA TILIĆ

Klinika za neurologiju, KBC Split

Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za evocirane potencijale

SAŽETAK _____ Evocirani potencijali (EP) metoda su izbora u dijagnostici osjetnih poremećaja: vidnih, slušnih, somatosenzornih, kognitivnih. Služe za objektivni prikaz osjetnih funkcija. To je neinvazivna metoda koja se može učestalo ponavljati, a rezultati snimanja mogu se uspoređivati tijekom vremena. Demijelinizacijske bolesti prikazuju se širokim spektrom simptoma uz učestale ispade osjetnih funkcija. EP služi u objektivizaciji ispada osjeta koje bolesnici navode. Zbog različitosti osjetnih ispada, kao i nalaza EP-a, ovo je metoda koja pomaže u diferencijalnoj dijagnostici demijelinizacijskih bolesti.

KLJUČNE RIJEČI: evocirani potencijali, demijelinizacijske bolesti, multipla skleroza

SUMMARY _____ Evoked potentials (EPs) represent a method of choice in the diagnosis of sensory disturbances, namely vision, hearing, somatosensory and cognitive disorders. It provides an objective overview of sensory functions. This is a non-invasive method that can be repeated frequently, and the results of the recordings can be compared over a period of time. Demyelinating diseases show a wide range of symptoms with frequent sensory deficits. EPs are intended to objectify sensory deficits reported by patients. Given the diversity of sensory deficits and the EP findings, this method is valuable for the differential diagnosis of demyelinating diseases.

KEY WORDS: evoked potentials, demyelinating diseases, multiple sclerosis

Uvod



Bolesnici s demijelinizacijskim bolestima često upozoravaju na neugodne osjetne senzacije (parestezije, disestezije) ili, pak, ispade osjeta koje je teško klinički dokazati. Pokazuju promjene osjeta kinestezije i vibracije. Klinički se navedene senzacije i/ili ispadi osjetnih senzacija teško dokazuju ili se, pak, mogu samo kvalitativno opisati. Osim dokazivanja oštećenja osjetnih funkcija, potrebno ih je pratiti i u procesu liječenja i u tijeku bolesti. Objektivizaciju osjetnih podražaja pratimo tehnikom evociranih potencijala.

Evocirani potencijali

Evocirani su potencijali električna manifestacija percepcije vanjskih podražaja, kao i cerebralni odgovor na te podražaje. U tom postupku objektivizacije osjetnog podražaja služimo se softverskom tehnologijom koja osjetni podražaj pretvara u električni što se oslikava grafičkim prikazom i ima svoja matematička obilježja (slike 1. i 2.) (1 – 4).

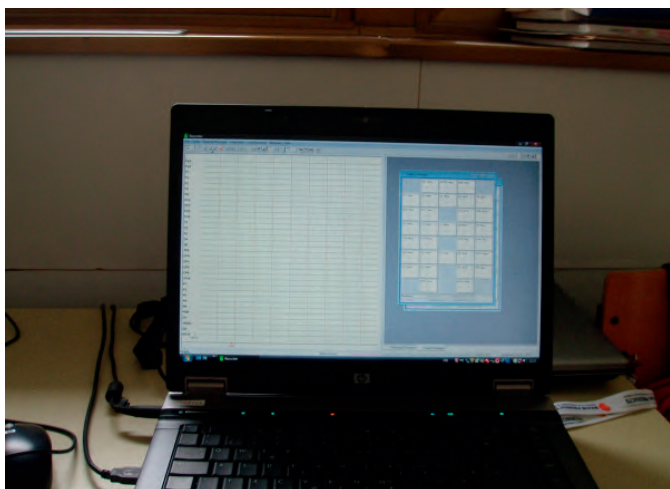
Ova metoda uvelike pomaže pri određivanju i preciznoj lokalizaciji oštećenja osjetnog puta koji se ispituje (1 – 3).

SLIKA 1. Ispitanik kojemu se stavljaju elektrode na točno određene točke

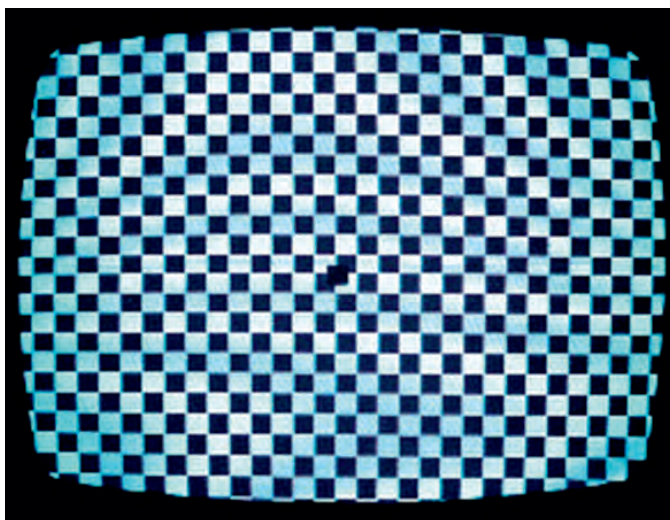


Bilježimo vrijeme potrebno za provođenje potencijala od trenutka podražaja do točno određene točke osjetnog puta (slika 3.). Vrijednost latencije iskazuje se u milisekundama (ms). Intenzitet podražaja u određenoj točki prikazuje se

SLIKA 2. Softverski uređaj koji služi za prikaz evociranih odgovora



SLIKA 4. Strukturirani svjetlosni podražaj, „šahovska ploča“



amplitudom podražaja koja se može opisivati kvalitativno ili kvantitativno pri čemu se mjeri u mikrovoltima (μV). Pri ispitivanju evociranih potencijala uvijek se provode po dva snimanja na istoj strani radi praćenja odgovora na ponovljivost podražaja. Uspoređuju se prvo i ponovljeno snimanje te rezultati ispitivanja desno i lijevo (4).

Evocirani potencijali veoma su korisni u dijagnostičkom i diferencijalnodijagnostičkom procesu demijelinizacijskih bolesti, kao i u praćenju tijekom bolesti.

Tip osjetne stimulacije prilagođen je osjetnom putu koji se ispituje. U svakodnevnome kliničkom radu ispituje se vidni, slušni, somatosenzorni osjetilni sustav, motoričke podražaje i kognitivne funkcije.

Pri ispitivanju vidnog osjetnog sustava koristimo se vidnim podražajem koji može biti nestrukturirani podražaj bljeskalicom ili strukturirani podražaj „šahovskom pločom“ (slika 4.). Nestrukturiranim podražajem koristimo se u is-

SLIKA 3. Postavljanje elektroda na točno određena mjesta pri ispitivanju evociranih odgovora



SLIKA 5. Tihi, mirni prostor pri ispitivanju evociranih potencijala, u ovom slučaju slušnih evociranih potencijala

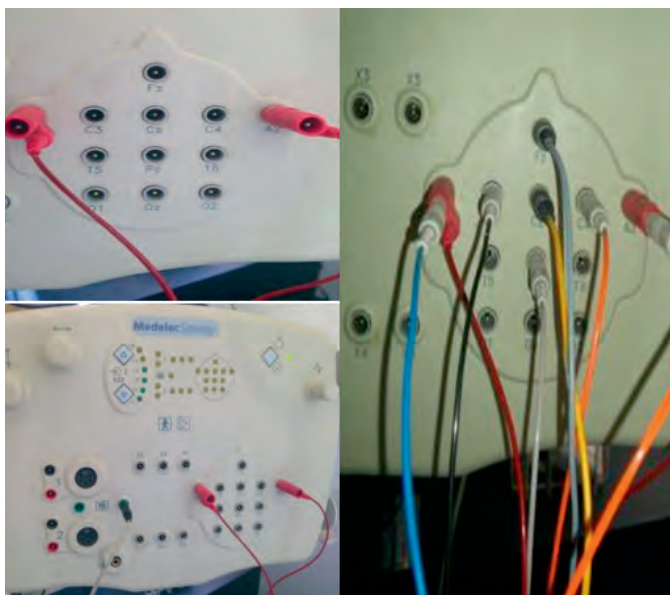


pitanika koji imaju suženo vidno polje i/ili znatne smetnje vida što se ne mogu korigirati, kao i u osoba s kojima se ne uspostavlja adekvatan kontakt (mala djeca, osobe s kognitivnim oštećenjima i sl.) (2, 4).

Pri ispitivanju slušnog osjetnog puta kao podražaj rabimo slušni „klik“, uz maskirne slušne podražaje na drugo uho. Ispitivanje se uvijek izvodi u tihome, mirnom prostoru, u opuštenom položaju (slika 5.) (5, 6).

Osjetni podražaj ispituje se podraživanjem *n. medianusa* i/ili *n. tibialis* koji su smješteni površinski ispod kožnog sloja u zapešću, odnosno iza medijalnog maleola. Podraživanje se izvodi blagim strujnim podražajem. Motorički evocirani potencijali pri podraživanju izlazišta živaca koriste se magnetskim poljem, čime se prati tijek podražaja od izlazišta živca. Evocirani potencijal detektira se duž osjetnog puta s pomoću elektroda koje su postavljene uz ispitivani osjetni put. Za

SLIKA 6. Elektrodama se prenosi intenzitet podražaja koji se naknadno grafički prikazuje



TABLICA 1. Akustički evocirani potencijali – anatomske strukture mozga na kojima se očitava evocirani odgovor

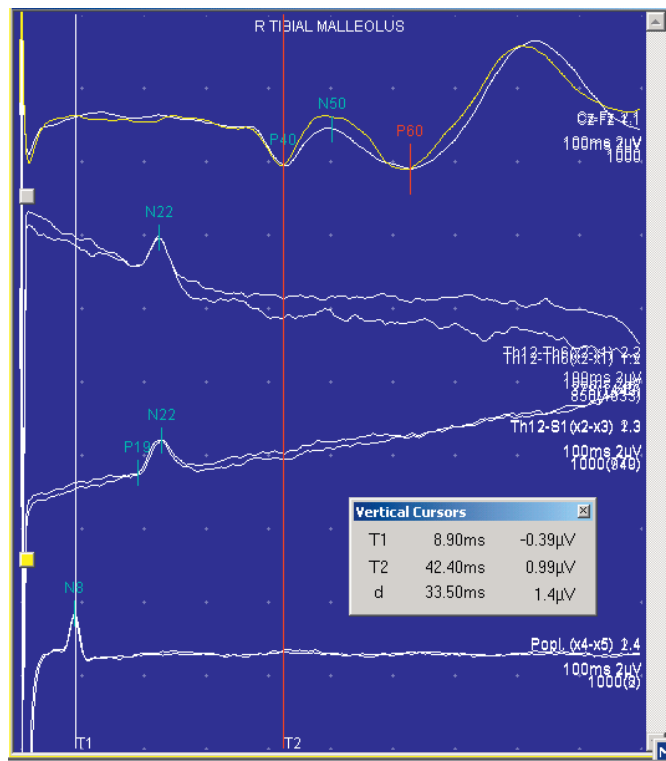
AKUSTIČKI EVOCIRANI POTENCIJALI – ANATOMSKE STRUKTURE MOZGA

- I., II. val – *n. cochlearis ventralis i dorsalis*
- III. val – *corpus trapezoideum striae acusticae dorsales*
- IV., V. val – *olivae superiores, lemniscus lateralis, colliculus inferior*
- VI. val – *corpus geniculatum mediale*
- VII. val – *gyri temporales transversi*

sve evocirane odgovore duž osjetnog puta određuju se latencija i amplituda. Postavljene elektrode uvode se u sofisticirani softverski uređaj koji obrađuje prikupljene podatke i formira grafički prikaz odgovora (slika 6.).

Akustički evocirani potencijali (AEP, BERA, BAER) određuju provodnost „klik“ podražaja slušnim putem od trenutka podražaja do registracije slušnog podražaja. Pritom mjerimo latenciju i amplitudu od trenutka podražaja do ispitivanih točaka registracije evociranog odgovora tijekom ovog osjetnog puta. Radi pravilne interpretacije pretrage određuje se i prag sluha te podražuje osjetni put uz dodatak zvuka od 70 dB, tijekom čega se na drugu stranu propušta tzv. maskirni šum. Akustički evocirani potencijali očitavaju sedam valova, ali u kliničkoj praksi služimo se procjenom prvih pet valova. Svaki val odgovara točno određenoj anatomskej strukturi slušnog puta (tablica 1.).

SLIKA 6. SSEP *n. tibialis* – uredan nalaz



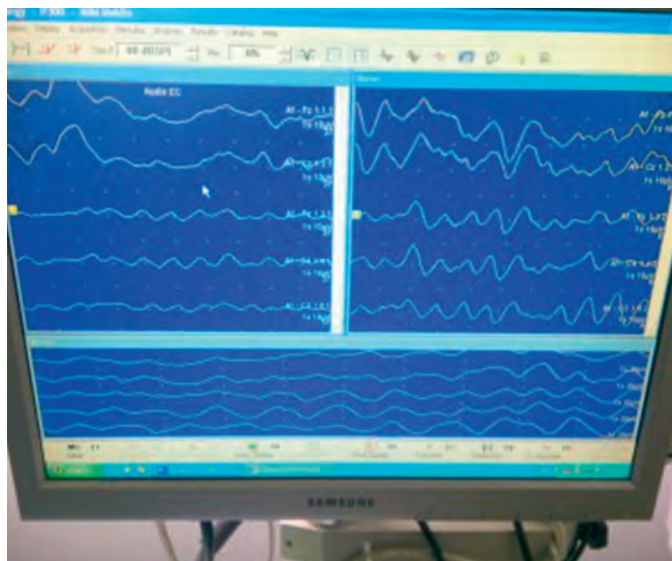
8.9; 19.10; 22.4; 22.8; 42.40 ms - sve na 2 uV

Vidni evocirani potencijali prate vidni podražaj duž cijeloga vidnog puta od trenutka podražaja do njegove konačne registracije. Elektrode su postavljene na točno određene pozicije kako bi se procijenila razlika obilježja vala na pojedinim točkama. Prema potrebi, bilježe se nestrukturirani podražaj (stimulacija „bljeskalicom“) ili strukturirani podražaj (stimulacija „šahovskom pločom“).

Somatosenzorni evocirani potencijali (tzv. SSEP) za *n. medianus* i *n. tibialis* bilježe funkcioniranje perifernog živca, prolaznost kroz kralježničnu moždinu te provodnost podražaja do kortikalne reprezentacije ispitivanog živca (slika 7.).

Ovom tehnikom može se utvrditi lokalizacija oštećenja, ali i procijeniti duljina mijelinskog trakta i perifernog živca. Prednost ovog oblika ispitivanja živčanog sustava jest i mogućnost prikaza oštećenja osjetnog sustava koja se klinički i anamnestički ne navode. Ovo je metoda kojom se objektiviziraju osjetni simptomi bili oni klinički prisutni ili ne (7, 8). Motorički evocirani potencijali (MEP) koriste se energijom magnetskog polja što ima za posljedicu stimulaciju kortikalnih struktura, korijena živaca (C7, L3, L4), kranijalnih živaca, plexusa, perifernih živaca i refleksa treptaja. Ova metoda pri stimulaciji izaziva blagu bol, ali nije invazivna. Služi za ispitivanje centralnog i perifernoga motoričkog puta. Pogodna je za ispitivanje supkliničkih oštećenja piramidnog puta posebno kod demijelinizacijskih bolesti (4).

SLIKA 8. Grafički prikaz kognitivnih evociranih potencijala – ciljni i neciljni podražaj



Kognitivni evocirani potencijali (P300) prate evocirane odgovore od podražaja do konačne registracije podražaja, bilo vidnog bilo slušnog, ovisno o podražaju koji se primjenjuje. Tijekom ispitivanja istodobno se bilježe ciljni i neciljni evocirani odgovor (slika 8.) (9 – 13).

Procjena pojedinog osjetnog puta (vidnog, slušnog, somatosenzornog i dr.) opisuje se kvalitativno i kvantitativno. U kliničkom radu najčešće se amplituda opisuje kvalitativno (opisno), rjeđe se tako opisuje latencija. Kvantitativna procjena evociranih odgovora obuhvaća mjerenje latencije (ms) i amplitude odgovora (μV). Za praktičnu primjenu uvelike pomaže globalni izračun EP-a kojim se procjenjuju latencija i amplituda. Rezultat svakoga pojedinog evociranog potencijala boduje se od 0 do 3 (tablica 2.). Prednost ovog izračuna EP-a jest jednostavnost primjene u svakodnevnom kliničkom radu (1, 2).

Dijagnostika demijelinizacijskih bolesti

Demijelinizacijske bolesti dijagnosticiraju se na temelju specifične kliničke slike koja obiluje raznolikim kliničkim simptomima i znakovima: specifičnim obilježjima magnetske rezonancije (MRI) mozga za pojedine vrste demijelinizacijskih bolesti, nalazom cerebrospinalnog likvora (razina proteina likvora, kvocijent IgG-a, oligoklonske vrpce), ispitivanjem evociranih potencijala (vidnih, slušnih, somatosenzornih, a u posljednje vrijeme sve češće i kognitivnih evociranih potencijala) (2, 3).

Uvriježeno je stručno mišljenje da su vidni evocirani potencijali metoda izbora pri dijagnostici i diferencijalnoj dijagnostici demijelinizacijskih bolesti, i to posebno multiple skleroze.

TABLICA 2. Globalni izračun EP-a – procjena EP-a na temelju latencije i izgleda evociranog odgovora (vala)

GLOBALNI IZRAČUN EP-a

- 0 – normalna latencija
- 1 – produžena latencija
- 2 – odsutnost jedne važne komponente (vala)
- 3 – odsutnost svih važnih komponentata (valova)

Multipla skleroza

Multipla skleroza (MS) najučestalija je demijelinizacijska bolest čije je osnovno obilježje raznovrsnost kliničkih prezentacija: široka lepeza simptoma i znakova kojima se prezentira i raznovrsnost kliničkog tijeka bolesti. Bolest se vrlo često manifestira ispadima osjeta (1, 14).

Oko 30% bolesnika s MS-om ima kao prvi simptom bolesti retrobulbarni neuritis, koji se manifestira ispadom vida najčešće na jedno oko, rjeđe obostrano, smetnjama kolornog vida, retrobulbarnom boli. Gotovo svi bolesnici s registriranim smetnjama vida, bilo retrobulbarnim neuritisom ili neuritisom vidnog živca, imaju i signifikantne promjene VEP-a. Međutim, respektabilan dio bolesnika i ne pokazuje kliničke znakove bolesti, ali se vidnim evociranim potencijalima registriraju jasna oštećenja vidnog puta (2).

Slušni evocirani potencijali (AEP, BERA, BAER) mjere provodnost biopotencijala kroz moždano deblo sve do temporalne regije. Taj je osjetni put rjeđe zahvaćen demijelinizacijskim lezijama kao što se i bilježi evociranim odgovorom. Asimptomatska oštećenja tog puta rijetko se registriraju evociranim potencijalima (2, 4).

Somatosenzorni evocirani potencijali (SSEP) definiraju oštećenje osjetnog puta od periferije preko kralježnične moždine do talamokortikalnih projekcija. Promjene SSEP-a *n. medianusa* i *n. tibialisa* koreliraju u visokim stupnjevima specifičnosti i senzitivnosti od 80 do 90% s promjenama osjeta u klinički definirane multiple skleroze (4). SSEP pokazuje 48% supkliničkih oštećenja u odnosu prema klinički utvrđenim oštećenjima vibracije, odnosno oko 40% supkliničkih oštećenja u odnosu prema subjektivnim simptomima kao što su parestezije. SSEP električnom stimulacijom detektira supklinička oštećenja dorzalnih kolumna i spino-talamičkog puta. Dobro korelira s oštećenjima kinestezije i nešto slabije s oštećenjima vibracije.

Istraživanja su pokazala da globalni izračun EP-a korelira s ocjenskim ljestvicama invaliditeta, posebno s ljestvicom EDSS (*Expanded disability status scale*) (14 – 16). Bolesnici s demijelinizacijskim bolestima imaju znatnija kognitivna oštećenja, međutim, neka neuropsihološka istraživanja po-

kazuju varijacije oštećenja u 16 do 65% bolesnika s MS-om. Kognitivni evocirani potencijali (P300) vrlo su praktična metoda koja pomaže u dijagnostici kognitivnih oštećenja pri postavljanju dijagnoze, praćenju progresije bolesti, ali i praćenju tijeka liječenja.

Istraživanja koja se provode koreliraju ocjenske ljestvice EDSS i MSFC (*Multiple Sclerosis Functional Composite*) s parametrima (vrijednosti latencija i amplituda) evociranih potencijala, i to VEP-a, AEP-a, SSEP-a, P300 (14 – 16).

Učinkovitost nekih imunomodulatornih lijekova kao što su fingolimod, natalizumab i interferon- β praćena je meto-

dom evociranih potencijala, što je omogućilo jasno brojčano vrednovanje pojedinih vrijednosti latencije i amplitude tijekom ispitivanog vremena (15, 16).

Zaključak

Evocirani potencijali (AEP, VEP, SSEP, P300) jedna su od temeljnih dijagnostičkih metoda i diferencijalnodijagnostičkih metoda demijelinizacijskih bolesti, posebno multiple skleroze. Evocirani su potencijali i jedna od metoda izbora (uz MRI) u praćenju tijeka bolesti i procesa liječenja multiple skleroze.

LITERATURA

1. Butković Soldo S, Titlić M. Neurologija. Osijek: Medicinski fakultet u Osijeku; 2018.
2. Bašić Kes V i sur. Neuroimunologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2015.
3. Brinar V i sur. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
4. Aminoff MJ, Jeffrey M. Aminoff's Elektrodiagnosis in clinical neurology. 4. izd. Elsevier Saunders; 1999, str. 517–45.
5. Titlić M, Neseć-Madaric V, Isgum V, Tonkic A, Jukic I, Buca A. Auditory evoked potentials – advantages and help in the early diagnosis of eighth nerve neuroma – a case report. *Neurol Croat* 2007;56:35–40.
6. Titlić M, Tonkic A, Jukic I, Kolic K, Mihalj M. Auditory evoked potentials (AEP) – an important help in early diagnosis of Schwannoma originating from vestibular nerve. *Bratisl Lek Listy* 2008;109:34–6.
7. Titlić M, Isgum V, Buca A i sur. Somatosensory-Evoked potentials and MRI in tuberculous spondylodiscitis. *Bratisl Lek Listy* 2007;108:153–7.
8. Titlić M, Isgum V, Rados M, Tonkic A, Jukic I. Clinical importance of somatosensory evoked potentials in early diagnosis of syringomyelia. *Bratisl Lek Listy* 2007;108:276–8.
9. Titlić M, Tonkic A, Jukic I, Filipovic-Grcic P, Kolic K. Cognitive impairment and epilepsy seizure caused by hypoparathyroidism. *Bratisl Lek Listy* 2008;109:83–5.
10. Ivica N, Titlić M, Pavelin S. P300 wave changes in patients with multiple sclerosis. *Acta Inform Med* 2013;21:205–7. DOI: 10.5455/aim.2013.21.205-207.
11. Medvidovic S, Titlić M, Maras-Simunic M. P300 evoked potential in patients with mild cognitive impairment. *Acta Inform Med* 2013;21:89–92. DOI: 10.5455/aim.2013.21.89-92.
12. Titlić M, Ivica N, Pintaric I i sur. The Event-related Potential P300 in Patients with Migraine. *Acta Inform Med* 2015;23:339–42. DOI: 10.5455/aim.2015.23.339-342.
13. Andelinovic M, Titlić M, Andelinovic D. Functional Changes of P300 Values among Young Football Players as a Measure of a Cognitive Function. *Coll Antropol* 2015;39:641–5.
14. Freye E. Cerebral monitoring in the operating room and the intensive care unit – an introductory for the clinician and a guide for the novice wanting to open a window to the brain. Part II: Sensory-evoked potentials (SSEP, AEP, VEP). *J Clin Monit Comput* 2005;19:77–168. DOI: 10.1007/s10877-005-0713-y.
15. Iodice R, Carotenuto A, Dubbioso R i sur. Multimodal evoked potentials follow up in multiple sclerosis patients under fingolimod therapy. *J Neurol Sci* 2016;365:143–6. DOI: 10.1016/j.jns.2016.04.026.
16. Nijeholt GJ, van Walderveen MA, Castelijns JA. Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain* 1998;121(pt 4):687–97.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Prof. dr. sc. Marina Titlić, spec. neurolog
Klinika za neurologiju, KBC Split
Referentni centar Ministarstva zdravstva RH za
evocirane potencijale
Spinčićeva 1, 21000 Split
e-mail: marina.titlic@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

11. 6. 2018./June 11, 2018

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

25. 7. 2018./July 25, 2018

