

Korelacija vrijednosti inicijalne vidne oštine i vidnih evociranih potencijala kod bolesnika s optičkim neuritisom sa znakovima demijelinizacije i bez njih

Correlation values of initial visual acuity and visual evoked potentials in patients with optic neuritis with or without demyelination

Davor Galetović, Kajo Bućan, Dobrila Karlica, Ljubo Znaor*

Sažetak

Idiopatski optički neuritis predstavlja idopatsku upalu vidnoga živca koja se može razviti odvojeno ili u kontekstu rasprostranjene demijelinizirajuće bolesti. Dijagnoza klinički definirane multiple skleroze zahtjeva najmanje dvije odvojene epizode neurološke simptomatologije, kao i dvije anatomski i vremenski odvojene lezije demijelinizacije. Zbog toga je magnetska rezonanca mozga najznačajniji čimbenik kod donošenja dijagnoze multiple skleroze. Cilj rada bio je utvrditi povezanost inicijalne vidne oštine i vrijednosti vidnih evociranih potencijala (VEP) kod bolesnika s kliničkim nalazom optičkog neuritisa (ON) sa simptomima demijelinizacije i bez njih, te evaluacija terapije i prognoze u smislu povećanog rizika za nastanak multiple skleroze.

U ovu smo retrospektivnu studiju uključili 56 bolesnika hospitaliziranih na Klinici za očne bolesti KBC Split u razdoblju od 1. siječnja 2004. do 31. prosinca 2007. godine. Kriterij za uključivanje je bila klinička slika akutnog optičkog neuritisa. Vidna oština ispitivana je pomoću Snellenovih optotipa. Među ostalim pretragama izvršeno je snimanje vidnih evociranih potencijala (VEP) i magnetne rezonance (MR) mozga.

Incidencija optičkog neuritisa na našoj Klinici iznosila je za ispitivano razdoblje 2,8/100000. Inicijalna vidna oština iznosila je od osjeta svjetla i projekcije do 1,0, a srednja vrijednost iznosila je 0,32. Vrijednosti latencije VEP-a kretale su se od 82-164 ms, a srednja vrijednost iznosila je 126,82 ms. Pozitivan nalaz MR mozga u smislu demijelinizacije ustanovljen je kod 34 bolesnika (61,7%). Nađena je statistički značajna razlika u vrijednostima latencije VEP-a između pacijenata s pozitivnim nalazom MR mozga i onih s urednim nalazom (Mann-Whitney U test, $Z = 3,062$, $p = 0,002$), dok postoji razlika u vrijednostima inicijalne vidne oštine u istim dvjema grupama pacijenata, ali nije statistički značajna (Mann-Whitney U test, $Z = -1,124$, $p = 0,261$).

Rezultati ove studije upućuju na značajno veću učestalost težih oblika optičkog neuritisa kod bolesnika s demijelinizirajućim promjenama na mozgu u odnosu na one s urednim MR nalazom mozga, koji se očituju u smanjenoj vidnoj oštini i značajno produženoj VEP latenciji tih ispitanika, te se u kontekstu ovih ispitivanja može raspravljati o prognostičkom segmentu rizika nastanka klinički definirane multiple skleroze (CDMS). Ujedno se na osnovi ovih rezultata može uspješnije modulirati buduća terapija, naročito u svjetlu aktualizacije promptne primjene imunomodulatora u cilju prolongiranja nastanka CDMS.

Ključne riječi: optički neuritis, multipla skleroza, vidna oština, vidni evocirani potencijali, incidencija, Hrvatska

Summary

Idiopathic optic neuritis is an idiopathic optic nerve inflammation which can develop separately or together with disseminated demyelizing disease. The diagnosis of clinically defined multiple sclerosis demands at least two separate episodes of neurological symptoms and two anatomically and time separated demyelination lesions. That is the reason why brain magnetic resonance is one of the most important factors for multiple sclerosis diagnosis. The aim of this study was to determine the correlation between initial visual

* **KBC Split, Klinika za očne bolesti** (dr. sc. Davor Galetović, dr. med.; dr. sc. Kajo Bućan, dr. med.; dr. sc. Dobrila Karlica, dr. med.; dr. sc. Ljubo Znaor, dr. med.)

Adresa za dopisivanje / *Correspondence address:* Dr. sc. Davor Galetović, dr. med., Klinika za očne bolesti, KBC Split, Spinčićeva 1, 21000 Split; tel. +38521556402, fax: +38521556407; e-mail: davorgaletovic@hotmail.com

Primljeno / *Received* 2008-10-20; Ispravljeno / *Revised* 2009-01-14, Prihvaćeno / *Accepted* 2009-03-14

acuity and visual evoked potentials in patients with and without positive findings on brain magnet resonance, and to evaluate the therapy and prognosis of an elevated risk of developing multiple sclerosis.

This retrospective study included 56 patients hospitalized in the Department of Ophthalmology between 1st January 2004 and 31st December 2007. The criterion needed to be included was the presence of acute optic neuritis. Visual acuity was determined with Snellen optotypes. Among other clinical testing, we performed visual evoked potential recording and brain magnet resonance.

The incidence of optic neuritis in our department was 2,8/100000 inhabitants. Initial visual acuity ranged from light perception to 1,0, and the mean value was 0,32. Visual evoked potential latencies ranged from 82 to 164 ms, and the mean value was 126,82 ms. Positive brain magnet resonance findings for demyelination were found in 34 (61.7%) of patients. Statistically significant difference in visual evoked potential latencies was found among patients with positive and negative brain magnet resonance findings (Mann-Whitney U test, $Z = 3,062$, $p = 0,002$), while there was a difference in initial visual acuity in the same groups, but it was not statistically significant (Mann-Whitney U test, $Z = -1.124$, $p = 0.261$).

The results of this study indicate that the incidence of more severe optic neuritis is greater in patients with brain demyelinating lesions than in those with normal brain MR findings, which have lowered visual acuity and significantly prolonged VEP latencies. In the context of this study, we can appraise the prognostic value and the risk of developing clinically defined multiple sclerosis (CDMS). According to these results, future therapy can be adjusted with more success, especially today when prompt immunomodulatory therapy is being proposed with the goal of prolonging the development of CDMS.

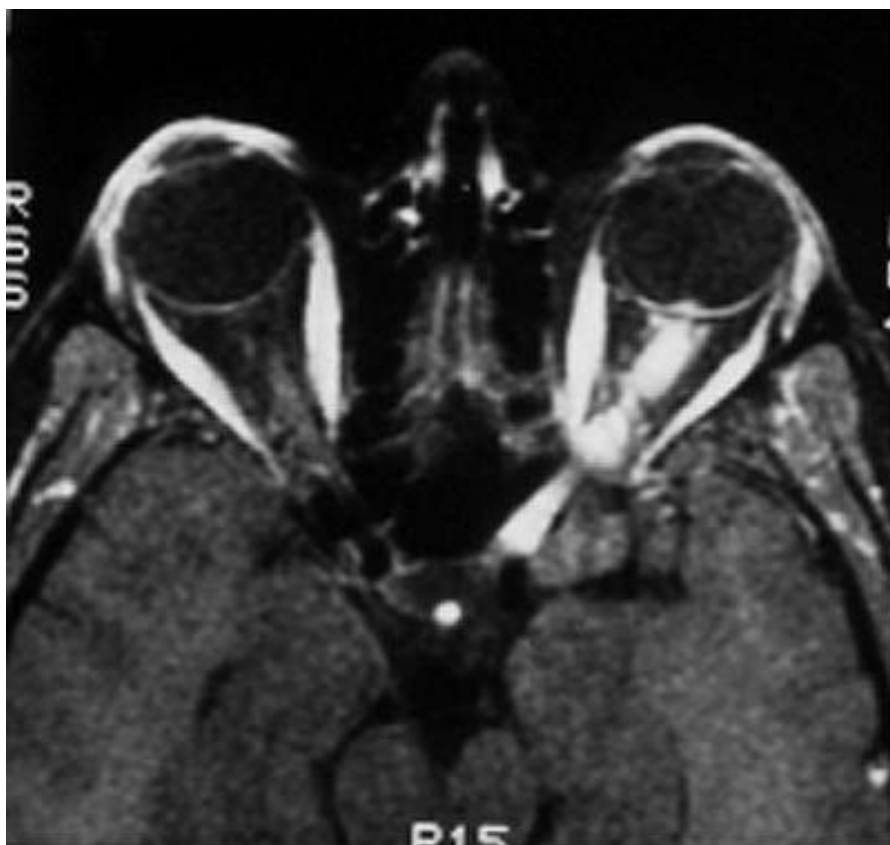
Key words: optic neuritis, multiple sclerosis, visual acuity, visual evoked potentials, incidence, Croatia

Med Jad 2009;39(3-4):69-74

Uvod

Idiopatski optički neuritis predstavlja idopatsku upalu vidnoga živca. Može se razviti odvojeno ili u kontekstu rasprostranjene demijelinizirajuće bolesti.^{1,2} Najčešće se javlja kod mlađih žena u dobi od 20-40

godina, a incidencija iznosi 1-5/100.000. Najvažniji simptomi su: iznenadni gubitak centralne vidne oštine, opisan kao "taman" ili "maglovit", ili "centralna siva mrlja izbljedjelih boja", a razvija se u nekoliko dana.^{3,4} Slika 1 pokazuje tipični MRI nalaz kod jednog od naših bolesnika s optičkim neuritisom.



Slika 1. Tipični MRI nalaz kod jednog od naših bolesnika s optičkim neuritisom na kojem je vidljivo zadebljanje lijevoga optičkog živca.

Figure 1. Typical MRI findings in one of our patients with optic neuritis with evident thickening of the left optical nerve

Slika 2. MRI prikaz jednog od naših bolesnika s klinički definiranom multiplom sklerozom. Na snimci je bijelom strelicom označeno demijelinizacijsko žarište.

Figure 2. MRI findings in our patients with clinically defined multiple sclerosis. A white arrow indicates the demyelination focal point



Multipla skleroza je kronično upalno demijelinizirajuća bolest središnjega živčanog sustava, a najčešće obolijevaju žene između 20-40 godina.^{5,6} Dijagnoza klinički definirane MS (CDMS) zahtjeva najmanje dvije odvojene epizode neurološke simptomatologije, kao i dvije anatomski i vremenski odvojene lezije demijelinizacije.^{7,8} Dijagnoza se uglavnom bazira na nalazima MR. Slika 2 prikazuje MR prikaze jednog od naših bolesnika s CDMS-om.

Kortikosteroidna terapija je indicirana kod slučajeva s teškim gubitkom vidne oštine i značajnim defektima vidnoga polja, i u nazočnosti demijelinizacija na MR mozga.⁹ U nastavku dugotrajnije terapije primjenjuju se imunomodulatori, kao što je Interferon β 1a (Avonex, Biogen),¹⁰ a pojedina ispitivanju sugeriraju primjenu istih odmah u akutnoj fazi bolesti.¹¹

Cilj rada bio je utvrditi povezanost inicijalne vidne oštine i vrijednosti vidnih evociranih potencijala (VEP) kod bolesnika s kliničkim nalazom optičkog neuritisa (ON) sa simptomima demijelinizacije i bez njih, te evaluacija terapije i prognoze u smislu povećanog rizika za nastanak MS-a.

Ispitanici i metode

U ovu retrospektivnu studiju uključili smo 56 bolesnika. Kriterij za uključivanje bila je klinička slika akutnog optičkog neuritisa. Ključni simptomi bili su iznenadni gubitak centralne vidne oštine, poremetnja kolornog vida, ispadi u vidnom polju i RAPD. Svi ispitanici bili su hospitaliziranih na Klinici

za očne bolesti KBC-a Split u razdoblju od 1. siječnja 2004. do 31. prosinca 2007. godine. Optički neuritis prvi put je dijagnosticiran kod 46 (82,15%) bolesnika dok je njih 10 (17,85%) hospitalizirano radi recidiva bolesti. Među oboljelima je bilo 10 (17,85%) muškaraca i 46 (82,15%) žena, u dobi od 16 do 73 godine, srednja dobna vrijednost iznosila je 31,14 godina (Tablica 1).

Tablica 1. Demografske i kliničke značajke
Table 1. Demographic and clinical features

Značajke Features	n
Broj ispitanika Number of examinees	56
Spol: žene Sex: women	46
muškarci men	10
Srednja dob (god) Mean age (yrs)	31,14
Prvo oboljenje First sickness	46
Recidiv Recurrence	10

Vidna oština ispitivana je pomoću Snellenovih optotipa. Ujedno je izvršena fundoskopija, tonometrija, ispitivanje kolornog vida pomoću pseudo-

izokromatskih tablica, te ispitivanje refleksa zjenica. Kod svih bolesnika napravljena je kompjuterizirana perimetrija (Octopus), vidni evocirani potencijali (VEP), magnetna rezonanca (MR) mozga, laboratorijska ispitivanja, te neurološki i internistički pregled.

Rezultati

Incidencija optičkog neuritisa na našoj Klinici iznosila je za ispitivano razdoblje 2,8/100.000. U ispitivanje je bilo uključeno 10 (17,58%) muškaraca i 46 (82,15%) žena. U 46 (82,15%) bolesnika optički neuritis je dijagnosticiran prvi put, dok se kod njih 10 (17,85%) radilo o recidivu bolesti. Svi su imali više ili manje kompromitirano vidno polje, najčešće kao centralni i paracentralni skotomi, te periferni lučni skotomi. Svi bolesnici imali su izražen relativni aferentni pupilarni defekt, većina je imala umjerenu ili tešku dishromatopsiju. Pet bolesnika (8,92%) imalo je edem optičkoga diska, dok je kod ostalih bolesnika fundoskopski nalaz bio uredan. Periorbitalna bol pri pokretu bulbusa ustanovljena je kod 21 (37,5%) bolesnika. Pored simptoma optičkog neuritisa 8 bolesnika (14,28%) pokazivalo je i neurološke simptome, kao što su pojačani plantarni i trbušni refleksi, te blagu nestabilnost pri hodu. Laboratorijski rezultati kod svih ispitanika nisu upućivali na sistemne bolesti.

Inicijalna vidna oština iznosila je, od osjeta svijetla i projekcije, do 1,0, a srednja vrijednost iznosila je 0,32. Vrijednosti latencije VEP-a kretale su se od 82-164 ms, a srednja vrijednost iznosila je 126,82 ms (Tablica 2).

Tablica 2. Vidna oština i latencija VEP-a
Table 2. Visual acuity and latencies

	raspon <i>range</i>	srednja vrijednost <i>mean value</i>
Vidna oština <i>Visual acuity</i>	0.01 – 1.0	0,32
Vidni evocirani potencijali-latencija (ms) <i>Visual evoked potentials-latencies (ms)</i>	82 – 164	126,82

Positivan nalaz MR mozga u smislu demijelinizacije ustanovljen je kod 34 (61,7%) bolesnika, srednja vrijednost vidne oštine istih bolesnika iznosila je 0,26, a srednja vrijednost latencije VEP-a 129,35ms. Uredan nalaz MR mozga nađen je kod 22

(38,3%) bolesnika, njihova srednja vrijednost vidne oštine iznosila je 0,42, a srednja vrijednost latencije VEP-a 114,27. Nađena je statistički značajna razlika u vrijednostima latencije VEP-a između pacijenata s pozitivnim nalazom MR mozga i onih s urednim nalazom (Mann-Whitney U test, $Z = 3,062$, $p = 0,002$), dok postoji razlika u vrijednostima inicijalne vidne oštine u istim dvjema grupama pacijenata, ali nije statistički značajna (Mann-Whitney U test, $Z = -1,124$, $p = 0,261$).

Rasprava

Etiologija većine naših ispitanika oboljelih od optičkog neuritisa povezana je s demijelinizirajućim promjenama na mozgu (61,7%). Žene oboljevaju češće od muškaraca i to 82,15% prema 17,85%. Srednja životna dob iznosi 31,14 godina. Shindler i sur.^{12,13} sugeriraju da infiltracija upalnim stanicama pogoduje demijelinizaciji i vodi izravnom oštećenju aksona, a slično mišljenje zastupaju Luke i sur.¹⁴ smatrajući vidne poremećaje posljedicom akutne demijelinizirajuće optikoneuropatije. Trip i sur.¹⁵ navode izravnu, značajnu povezanost između kvantitativnog aksonalnog gubitka u sloju retinalnih nervnih vlakana, te nalaza vidne oštine i latencije VEP-a, a isti autori navedeno izravno povezuju s nalazima MR mozga.¹⁶ Naši rezultati pokazuju smanjenu vidnu oštinu ispitanika s demijelinizirajućim promjenama na mozgu u odnosu na one s urednim MR mozga (Tablica 3), sukladno tvrdnjama citiranih autora o akutnoj demijelinizirajućoj optikoneuropatiji, kao ključnom uzroku poremetnji vidne oštine. Nedvojbenost uloge VEP-a kao osjetljive i specifične dijagnostičke metode u dokazivanju optičkog neuritisa, spominju gotovo sve recentne studije.^{17,18,19} Istovremeno većina autora u svojim ispitivanjima navodi statistički značajnu korelaciju VEP latencije kod ON s etiologijom klinički dokazane demijelinizacije.^{17,18,19,20,21} Rezultati naših ispitivanja također pokazuju da su vrijednosti latencije VEP-a značajno povišene kod bolesnika s demijelinizirajućim promjenama na mozgu u odnosu na one s urednom MR mozga (Tablica 3), što je u skladu s rezultatima ranije navedenih autora. Ove studije ujedno sugeriraju ulogu rezultata VEP-a i nalaza MR mozga u prognozi nastanka CDMS.^{17,18,19,22,23,24} Naime, značajno produžena latencija VEP-a, te pojava makar i jedne demijelinizirajuće lezije na MR mozga povećava rizik nastanka CDMS-e.

Tablica 3. MR mozga, vidna oština i VEP
 Table 3. Brain MRI, visual acuity and VEP latencies

	MR mozga demijelinizacija <i>Brain MRI Demyelination</i>	MR mozga uredan <i>Brain MRI normal</i>	srednja promjena <i>Average change</i>	p*
Broj ispitanika <i>Number of examinees</i>	34	22		
Srednja vrijednost vidne oštine <i>Mean value of visual acuity</i>	0,26	0,42	0,16	0,261
Srednja vrijednost vidnih evociranih potencijala- latencija (ms) <i>Mean value of visual evoked potentials latencies (ms)</i>	129,35	114,27	15,08	0,002

* Mann-Whitney U test

Zaključak

Rezultati ove studije upućuju na značajno veću učestalost težih oblika optičkog neuritisa kod bolesnika s demijelinizirajućim promjenama na mozgu u odnosu na one s urednim MR nalazom mozga, koji se očituju u smanjenoj vidnoj oštini i značajno produženoj VEP latenciji tih ispitanika, te se u kontekstu ovih ispitivanja može raspravljati o prognostičkom segmentu rizika nastanka CDMS-a. Ujedno se na osnovi ovih rezultata može uspješnije modulirati buduća terapija,²³ naročito u svjetlu aktualizacije promptne primjene imunomodulatora u cilju prolongiranja nastanka CDMS-a.

Literatura

- Chan JW. Optic neuritis in multiple sclerosis. *Ocul Immunol Inflamm.* 2002;10:161-86.
- Plant GT. Optic neuritis and multiple sclerosis. *Curr Opin Neurolog.* 2008;21:16-21.
- Levin L, Arnold A. Idiopathic optic neuritis. U: Levin L, Arnold A ur. *Neuroophthalmology.* New York: Thieme; 2005, str. 198-202.
- Cerovski B, Vidović T, Petricek I, Popović-Suić S, Kordić R, Bojić L, et al. Multiple sclerosis and neuroophthalmologic manifestations. *Coll Antropo.* 2005;29 Suppl 1:153-8.
- Kaur P, Bennett JL. Optic neuritis and the neuroophthalmology of multiple sclerosis. *Int Rev Neurobiol.* 2007;79:633-63.
- Chen L, Gordon LK. Ocular manifestations of multiple sclerosis. *Curr Opin Ophthalmol.* Oct; 16:315-20.
- Beck RW, Trobe JD, Moke PS, Gal RL, Xing D, Bahatti MT, et al. High and low-risk profiles for development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: Experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol.* 2003;121:944-49.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filipi M, Hartung HP, Kappos L, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonalds Criteria" *Ann Neurol.* 2005;58:840-6.
- Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med.* 1992;326:581-588.
- CHAMPS Study Group. Interferon beta-1 a for optic neuritis patients at high risk for multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol.* 2001;132:463-71.
- Atkins EJ, Bioussé V, Newman NJ. Optic neuritis. *Semin Neurol.* 2007;27:211-20.
- Shindler KS, Ventura E, Dutt M, Rostami A. Inflammatory demyelination induces axonal injury and retinal ganglion cell apoptosis in experimental optic neuritis. *Exp Eye Res.* 2008;87:208-13.
- Shindler KS, Guan Y, Ventura E, Bennett J, Rostami A. Retinal ganglion cell loss induced by acute neuritis in a relapsing model of multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2006;12:526-32.
- Lycke J, Tolleson PO, Frisen L. Asymptomatic visual loss in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2001;248:1079-86.
- Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Altmann DR, Garway-Heath DF, Thompson AJ, et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol.* 2005;58:383-91.

16. Trip SA, Schlotman PG, Jones SJ, Li WY, Garway-Heath DF, Thompson AJ, et al. Optic nerve atrophy and retinal nerve fibre layer thinning following optic neuritis: evidence that axonal loss is a substrate of MRI-detected atrophy. *Neuroimage*. 2006;31:286-93.
17. Fraser CL, Klistorner A, Graham SL, Garrick R, Billson FA, Grigg JR. Multifocal visual evoked potential analysis of inflammatory or demyelinating optic neuritis. *Ophthalmology*. 2006;113:323.e1-323.e2.
18. Fraser C, Klistorner A, Graham S, Garrick R, Billson F, Grigg J. Multifocal visual evoked potential latency analysis: predicting progression to multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2006;63:87-50.
19. Simo M, Barsi P, Aranyi Z. Predictive role of evoked potential examinations in patients with clinically isolated optic neuritis in light of the revised McDonald criteria. *Mult Scler*. 2008;14:472-8.
20. Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, Garrick R, Paine M, Graham S, et al. Axonal loss and myelin in early ON loss in postacute optic neuritis. *Ann Neurol*. 2008;64:325-31.
21. Niklas A, Sebraoui H, Hess E, Wagner A, Then Bergh F. Outcome measures for trials of demyelinating agents in multiple sclerosis: retrospective longitudinal analysis of visual evoked potential latency. *Mult Scler*. 2009;15:68-74.
22. Jacobs DA, Galletta SL. Multiple sclerosis and the visual system. *Ophthalmol Clin North Am*. 2004;17:265-73.
23. Arnold AC. Evolving management of optic neuritis and multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:1101-8.
24. Feldon SE. Optic neuritis and the risk of multiple sclerosis-what can we learn from brain MRI scan? *Nat Clin Pract Neurol*. 2008;4:532-3.