

Ewelina Kuczko-Piekarska, Anna Niezgodzińska-Maciejek,
Zdzisław Maciejek, Sławomir Wawrzyniak

Received: 18.01.2012

Accepted: 09.02.2012

Published: 30.04.2012

Czy somatosensoryczne potencjały wywołane mogą być wskaźnikiem rokowniczym u chorych na stwardnienie rozsiane poddanych kuracji immunomodulującej?

Whether somatosensory evoked potentials can be a prognostic indicator in patients with immunomodulating therapies of multiple sclerosis?

Klinika Neurologiczna, 10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Bydgoszczy
Adres do korespondencji: Klinika Neurologiczna, 10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Bydgoszczy,
ul. Powstańców Warszawy 5, 85-681 Bydgoszcz, tel.: 52 378 61 46, e-mail: ewi.k@wp.pl
Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Wstęp: Na podstawie dotychczasowych badań uważa się, że terapia lekami immunomodulacyjnymi (DMT) jest skuteczna w leczeniu postaci rzutowo-remitującej stwardnienia rozsianego. **Celem pracy** była ocena wartości rokowniczej somatosensorycznych potencjałów wywołanych (SSPW) u chorych w czasie 2-letniej kuracji interferonami beta (1a i 1b) oraz octanem glatirameru. **Materiał i metody:** Materiał kliniczny stanowiło 106 pacjentów (35 mężczyzn i 71 kobiet) w wieku 18-54 lat, z ustalonym rozpoznaniem stwardnienia rozsianego, poddanych co najmniej 2-letniej kuracji immunomodulującej. **Wyniki:** Przed wdrożeniem leczenia prawidłową wartość SSPW odnotowano u 37 (35%), zaś nieprawidłową – u 69 chorych (65%). W badanej grupie u 32 pacjentów (30,1%) wystąpił w trakcie kuracji rzut choroby. Spośród nich 6 osób miało wyjściowo prawidłowy wynik SSPW, zaś u pozostałych stwierdzono wynik nieprawidłowy. Po zakończeniu DMT w grupie z wyjściowo prawidłowym SSPW zaobserwowano pogorszenie stanu neurologicznego (ocenione jako progresja EDSS >1,0 w stosunku do oceny przed leczeniem) u 8 chorych, zaś w grupie z wyjściowo nieprawidłowym SSPW – u 18 chorych. **Wnioski:** W grupie pacjentów z wyjściowo nieprawidłowym wynikiem SSPW rzut choroby w trakcie leczenia immunomodulacyjnego wystąpił znacznie częściej niż w grupie z prawidłowym wynikiem SSPW.

Słowa kluczowe: wzrokowe potencjały wywołane (WPW), stwardnienie rozsiane, leczenie immunomodulacyjne (DMT), ogniska demielinizacyjne, rezonans magnetyczny

Summary

Background: Based on clinical studies published to date, it is assumed that immunomodulation therapy (DMT) is effective in the treatment of relapsing-remitting form of multiple sclerosis. **The aim of this study** was an analysis of predictive value of somatosensory evoked potentials (SEP) in patients treated for two years with interferon (INF β -1a, INF β -1b) and glatiramer acetate (GA). **Material and methods:** The study included 106 patients (35 men, 71 women, aged 18-54 years) diagnosed with multiple sclerosis, undergoing an at-least 2-years' DMT treatment (INF β -1a, INF β -1b, GA). **Results:** Before treatment, normal SEP response was noticed in 37 patients (35%) and abnormal values – in 69 patients (65%). In the study group, 32 patients (30.1%) had a relapse during follow-up. In this group 6 patients had baseline normal SEP value, and others had abnormal SEP value. At the end of DMT, in normal baseline SEP group, the disease progression (defined as progression at least 1 point in EDSS scale) was seen in 8 patients, while in

abnormal SEP group – in 18 patients. **Conclusions:** In patients with baseline abnormal SEP, relapses during DMT therapy were more frequent than in those with normal SEP.

Key words: visual evoked potential (VEP), multiple sclerosis, immunomodulating therapy (DMT), demyelinating lesions, magnetic resonance

WSTĘP

Na podstawie dotychczasowych wieloletnich badań uważa się, iż interferony beta-1a (INF β-1a), beta-1b (INF β-1b) oraz octan glatirameru (GA) są częściowo skuteczne w leczeniu postaci rzutowo-remitującej stwardnienia rozsianego (RRMS). Badania te nie wykazały jednak istotnego wpływu na niewydolność ruchową chorych poza spowolnieniem progresji choroby⁽¹⁻³⁾. Brakuje jednoznacznych obiektywnych wskaźników oceny progresji choroby poza skalami klinimetrycznymi i obrazowaniem MRI.

Badanie somatosensorycznych potencjałów wywołanych (SSPW) stanowi cenne uzupełnienie badań diagnostycznych w rozpoznawaniu stwardnienia rozsianego (SM). Ich użyteczność kliniczna polega na zdolności wykazania nieprawidłowej funkcji czuciowej, gdy wywiad i/lub badanie neurologiczne tego nie wykazują. Z danych z piśmiennictwa wynika, iż nieprawidłowy wynik SSPW występuje u 36-63% pacjentów w chwili rozpoznania SM⁽⁴⁾. W miarę postępu choroby obserwuje się tendencję do pogarszania się wszystkich parametrów SSPW.

Celem pracy była ocena wartości rokowniczej somatosensorycznych potencjałów wywołanych u chorych w czasie 2-letniej kuracji immunomodulacyjnej interferonami beta (1a i 1b) oraz octanem glatirameru.

MATERIAŁ I METODY

Materiał kliniczny stanowiło 106 pacjentów (35 mężczyzn i 71 kobiet) w wieku 18-55 lat, z postacią rzutowo-remitującą stwardnienia rozsianego rozpoznaną zgodnie z kryteriami McDonald'a i wsp. z 2005 roku⁽⁵⁾, którzy odbyli 2-letnią kurację immunomodulującą (DMT) w okresie 2003-2011. Pacjenci zostali zakwalifikowani do DMT w Klinice Neurologicznej 10. Wojskowego Szpitala Klinicznego w Bydgoszczy zgodnie z kryteriami programu NFZ. Terapia immunomodulująca obejmowała następujące podgrupy: 22 chorych leczonych interferonem beta-1a w postaci iniekcji podskórnych (9 mężczyzn i 13 kobiet w wieku 21-51 lat, średnia wieku 25 lat, EDSS 1,0-3,5), 22 chorych leczonych interferonem beta-1a w postaci iniekcji domięśniowych (5 mężczyzn i 17 kobiet w wieku 18-55 lat, średnia wieku 28,6 roku, EDSS 1,0-4,0), 52 chorych leczonych interferonem beta-1b (16 mężczyzn i 36 kobiet w wieku 20-46 lat, średnia wieku 31,7 roku, EDSS 0-4,0) oraz 10 chorych leczonych octanem glatirameru (4 mężczyzn i 6 kobiet w wieku 24-46 lat, średnia wieku 34,4 roku, EDSS 1,0-4,0). W trakcie kwalifikacji do terapii oprócz badań laboratoryjnych niezbędnych do włączenia leczenia choroby mieli wykonane badanie magnetycznym rezonansem jądrowym (MRI) mózgu

i rdzenia szyjnego oraz badanie somatosensorycznych potencjałów wywołanych.

Badanie SSPW przeprowadzono, stosując stymulację nerwów pośredkowych i piszczelowych bodźcem o częstotliwości 2 Hz i czasie trwania 0,2 ms. Dokonywano oceny najbardziej stałych parametrów, oceniając obustronnie latencję potencjału odpowiednio dla odpowiedzi obwodowych, rdzeniowych i korowych oraz wartość centralnego czasu przewodzenia.

Badanie rezonansem magnetycznym wykonano aparatem GYROSCAN NT 10 z zastosowaniem cewki szyjnej kwadraturowej, w sekwencji T1, T2 i FLAIR, grubość warstwy 3 mm. Zmiany demielinizacyjne oceniono u pacjentów przed podaniem i po podaniu środka kontrastowego Magnevist w dawce standardowej 0,1 mmol/kg masy ciała.

Po zakończeniu 24-miesięcznego okresu leczenia u chorych wykonano kontrolne badanie rezonansem magnetycznym, somatosensorycznych potencjałów wywołanych oraz ponownie oceniono stopień niewydolności ruchowej w skali EDSS Kurtzkiego⁽⁶⁾.

WYNIKI

Przed wdrożeniem leczenia immunomodulującego prawidłową wartość SSPW stwierdzono u 37 (35%), zaś nieprawidłową – u pozostałych 69 chorych (65%). Wyniki badań przedstawiono na rys. 1 i w tabeli 1.

W ocenianej 106-osobowej grupie pacjentów u 32 z nich (30,1%) wystąpił w trakcie kuracji rzut choroby. W grupie z rzutem 6 pacjentów miało wyjściowo prawidłowy wynik SSPW (16,2%). W tej grupie po zakończeniu 2-letniej kuracji u 3 osób doszło do pogorszenia stanu neurologicznego o 1 punkt w skali EDSS w porównaniu z okresem przed leczeniem. U pozostałych 26 pacjentów z rzutem choroby w trakcie kuracji stwierdzono wyjściowo nieprawidłowy wynik SSPW (37,7%). W tej grupie progresja w EDSS o co najmniej 1 pkt wystąpiła u 13 chorych (18,8%). Oznacza to, że w grupie z wyjściowo nieprawidłowym wynikiem SSPW rzut choroby wystąpił ponad 2-krotnie częściej niż w grupie z prawidłowym SSPW. Niemniej jednak po zakończeniu 2-letniego okresu leczenia w obu grupach odnotowano pogorszenie stanu neurologicznego (ocenione jako progresja EDSS >1,0 w stosunku do oceny przed leczeniem) u porównywalnego odsetka chorych [8 chorych (21,6%) w grupie z wyjściowo prawidłowym SSPW i 18 chorych (26%) w grupie z nieprawidłowym SSPW].

W grupie pacjentów z wyjściowo prawidłowym wynikiem SSPW u 13 chorych (35%) po zakończeniu 2-letniej kuracji zaobserwowano progresję zmian radiologicznych bez manifestacji klinicznej. Ocenę kliniczną chorych i SSPW w trakcie kuracji immunomodulującej interferonami beta i GA przedstawiono w tabeli 1.

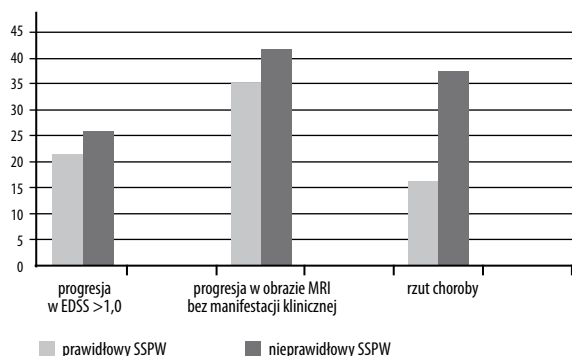
Rodzaj i dawka leku	Progresja EDSS >1,0		Ogniska w MRI nieme klinicznie		Rzut choroby	
	Prawidłowy WPN n (%)	Nieprawidłowy WPN n (%)	Prawidłowy WPN n (%)	Nieprawidłowy WPN n (%)	Prawidłowy WPN n (%)	Nieprawidłowy WPN n (%)
INF β-1a 30 μg i.m.	2 (25%)	2 (14%)	2 (25%)	8 (57,1%)	2 (25%)	2 (25%)
INF β-1a 44 μg s.c.	1 (14,3%)	5 (33,3%)	2 (28,6%)	6 (40%)	1 (14,3%)	9 (60%)
INF β-1b 250 μg s.c.	4 (20,0%)	9 (28,0%)	9 (45,0%)	12 (37,5%)	3 (15,0%)	14 (43,7%)
GA 20 mg s.c.	1 (50%)	2 (25%)	0 (0%)	3 (37,5%)	0 (0%)	1 (12,5%)

Tabela 1. Ocena kliniczna, radiologiczna i WPN w przebiegu 2-letniej kuracji DMT u chorych z RRMS

OMÓWIENIE

Stwardnienie rozsiane jest przewlekłą chorobą zapalno-zwyrodnieniową ośrodkowego układu nerwowego o nie do końca poznanej przyczynie. Przełomem w terapii tej choroby było wprowadzenie do leczenia w 1993 roku interferonu beta-1b (INF β-1b). Był to pierwszy lek zmniejszający częstość rzutów choroby w postaci rzutowo-remitującej⁽¹⁾. Osiągnięcie to spowodowało zarejestrowanie kolejnych leków immunomodulujących, takich jak octan glatirameru (GA), czy kolejnych preparatów interferonu beta (INF β-1a). W dostępnych wielośrodkowych badaniach dotyczących skuteczności interferonów i octanu glatirameru wykazano, że INF β-1b zmniejsza częstość rzutów u chorych z RRMS o 32,5%⁽¹⁾, INF β-1a o 24%⁽³⁾, zaś GA o 29%⁽²⁾. Dostępne metaanalizy porównujące skuteczność działania octanu glatirameru i interferonów beta wykazały podobne działanie na redukcję rzutów i narastanie stopnia niesprawności ruchowej obu grup leków (BEYOND, REGARD)^(7,8). W badaniu własnym zaobserwowano, że rzut choroby wystąpił rzadziej w grupie pacjentów leczonych octanem glatirameru w porównaniu z pacjentami leczonymi interferonami, niemniej jednak po zakończeniu 2-letniego okresu leczenia stopień postępu niepełnosprawności kształtował się podobnie w tych grupach.

Badanie somatosensorycznych potencjałów wywołanych wykorzystuje się do oceny szybkości przewodzenia w drogach czuciowych, które to relatywnie często ulegają uszkodzeniu w SM.



Rys. 1. Ocena kliniczna chorych i SSPW w przebiegu 2-letniej kuracji immunomodulującej

Czułość SSPW w przypadku klinicznie pewnego stwardnienia rozsianego (CDMS) sięga 36-63%⁽⁴⁾. Znaczenie rokownicze SSPW zostało ocenione przede wszystkim na podstawie prospektywnej analizy pacjentów z pierwszym izolowanym zespołem demielinizacyjnym (CIS). W swoich badaniach Hume i wsp.⁽⁹⁾ oraz Matthews i wsp.⁽¹⁰⁾ wykazali, że chorzy z CIS i nieprawidłowym wynikiem SSPW byli mniej więcej 3-krotnie bardziej narażeni na rozwój CDMS niż pozostali. Ponadto stwierdzono w jednym z tych badań, że nieprawidłowe potencjały wywołane – głównie somatosensoryczne i ruchowe – wykazują korelację z postępowaniem niepełnosprawności⁽⁹⁾. Podobne wyniki uzyskano w badaniach własnych, w których nieprawidłowy wyjściowo wynik SSPW wiązał się zarówno z szybszym postępowaniem niepełnosprawności, jak i z pojawieniem się nowych ognisk demielinizacji bez manifestacji klinicznej. Jednak największą zależność zaobserwowano między wynikiem SSPW a częstością rzutów w trakcie 2-letniego okresu leczenia immunomodulującego. Stwierdzono, iż wyjściowo nieprawidłowy wynik SSPW wiązał się z niemal 2-krotnie częstszym wystąpieniem rzutu choroby w trakcie leczenia. Można zatem przypuszczać, że pacjenci z nieprawidłowym wynikiem SSPW w większym odsetku niż chorzy z wyjściowo prawidłowym wynikiem SSPW są narażeni na brak pozytywnej odpowiedzi na kurację immunomodulującą. Jest to bardzo ważny aspekt właściwej kwalifikacji chorego do DMT, szczególnie w okresie wdrażania i rejestracji coraz to nowych form leczenia stwardnienia rozsianego. W aspekcie rosnącej liczby leków już zarejestrowanych do leczenia SM, jak również nowych obiecujących preparatów będących na końcowych etapach badań klinicznych niezwykle istotne wydają się zarówno monitorowanie chorych, jak i optymalny dobór terapii. Opracowanie odpowiednich technik diagnostycznych z uwzględnieniem potencjałów wywołanych pozwoli na bardziej precyzyjną kwalifikację chorych do odpowiedniego modelu leczenia i zaproponowanie innej formy terapii pacjentom, u których istnieje duże ryzyko niepowodzenia kuracji immunomodulującej.

WNIOSEK

W grupie leczonej DMT progresja choroby w ocenie klinicznej (rzut choroby, progresja o 1,0 pkt w skali EDSS) oraz radiologicznej (nowe ogniska demielinizacyjne w obrazach T1- i T2-zależ-

nych w badaniu MRI) dominowała u chorych z nieprawidłowym SSPW w badaniu wyjściowym, w porównaniu z pacjentami z prawidłowym wynikiem SSPW.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43: 655-661.
2. Johnson K.P., Brooks B.R., Cohen J.A. i wsp.: Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind placebo-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1995; 45: 1268-1276.
3. Jacobs L.D., Cookfair D.L., Rudick R.A. i wsp.: Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann. Neurol.* 1996; 39: 285-294.
4. Gronseth G.S., Ashman E.J.: 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. Polman C.H., Reingold S.C., Edan G. i wsp.: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann. Neurol.* 2005; 58: 840-846.
6. Kurtzke J.F.: Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
7. O'Connor P., Filippi M., Arnason B. i wsp.: 250 µg or 500 µg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2009; 8: 889-897.
8. Mikol D.D., Barkhof F., Chang P. i wsp.: REGARD study group: Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the REBif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 903-914.
9. Hume A.L., Waxman S.G.: Evoked potentials in suspected multiple sclerosis: diagnostic value and prediction of clinical course. *J. Neurol. Sci.* 1988; 83: 191-210.
10. Matthews W.B., Wattam-Bell J.R.B., Pountney E.: Evoked potentials in the diagnosis of multiple sclerosis: a follow up study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1982; 45: 303-307.

Szanowni Autorzy!

Uprzejmie przypominamy, że zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dn. 6 października 2004 roku w sprawie sposobów dopełnienia obowiązku doskonalenia zawodowego lekarzy i lekarzy dentyistów publikacja artykułu w czasopiśmie „AKTUALNOŚCI NEUROLOGICZNE” – indeksowanego w Index Copernicus – umożliwi doliczenie 20 punktów edukacyjnych za każdy artykuł do ewidencji doskonalenia zawodowego. Podstawą weryfikacji jest notka bibliograficzna z artykułu.