

Znaczenie prognostyczne wzrokowego potencjału wywołanego w terapii immunomodulującej stwardnienia rozsianego

Predictive value of visual evoked potential in immunomodulating therapy of multiple sclerosis

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

Badanie wzrokowego potencjału wywołanego stanowi istotny element diagnostyczny stwardnienia rozsianego. Jest przydatne w wykrywaniu niemych klinicznie ognisk demielinizacji. Celem pracy było zbadanie, czy WPW oprócz wartości diagnostycznej może stanowić również istotną wartość prognostyczną odpowiedzi na kurację lekami immunomodulującymi (DMT) u chorych na stwardnienie rozsiane (SM). **Materiał i metody:** Materiał kliniczny stanowiło 110 pacjentów (35 mężczyzn i 75 kobiet) w wieku 18-54 lat, z rozpoznaniem SM, poddanych co najmniej 2-letniej kuracji immunomodulującej (IFN β -1a, IFN β -1b, GA). **Wyniki:** W ocenianej grupie pacjentów u 32 chorych (29%) wystąpił w trakcie kuracji rzut choroby. W tej grupie 8 pacjentów miało wyjściowo prawidłowy wynik WPW, zaś pozostałe 24 osoby – wynik nieprawidłowy. Po zakończeniu 2-letniego okresu leczenia w grupie z prawidłowym WPW przed leczeniem immunomodulującym progresję choroby stwierdzono u 7 chorych, spośród których u 3 wykryto również nowe ogniska w obrazie MRI. W grupie z nieprawidłowym WPW progresję choroby stwierdzono u 22 chorych, w tym u 12 z obecnością nowych zmian demielinizacyjnych w badaniu MRI. **Wnioski:** W grupie leczonej DMT progresja choroby w ocenie klinicznej oraz radiologicznej dominowała u chorych z nieprawidłowym WPW w badaniu wyjściowym, w porównaniu z pacjentami z prawidłowym wynikiem WPW.

Słowa kluczowe: wzrokowe potencjały wywołane (WPW), stwardnienie rozsiane, kuracja immunomodulująca (DMT), rezonans magnetyczny

Summary

Background: Visual evoked potential is an essential element of the diagnosis of multiple sclerosis. It is useful in the detection of asymptomatic demyelinating lesions. The aim of this study was to determine, whether VEP, apart from its diagnostic role, can also be a predictor of responsiveness to immunomodulating therapy (DMT). **Material and methods:** The study recruited 110 patients (35 men, 75 women, aged 18-54 years) diagnosed with multiple sclerosis, subjected to an at least 2-years' DMT treatment (IFN β -1a, IFN β -1b, GA). **Results:** In this group, 32 patients (29%) had a relapse during observation period. Normal baseline VEP was documented in 8 patients and an abnormal VEP – in the remaining 24. After 2-years' treatment in the normal VEP group, disease progression was seen in 7 patients, 3 of whom had also new lesions in their MRI scans. In the abnormal VEP group, disease progression was seen in 22 patients, 12 of whom had new demyelinating lesions in their MRI scans. **Conclusions:** In DMT-treated group, clinical and radiological disease progression was more common in patients with abnormal baseline VEP compared with those with normal baseline VEP.

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

WSTĘP

Wzrokowy potencjał wywołany (WPW) jest zapisem zjawisk elektrycznych powstających w drodze wzrokowej w odpowiedzi na działanie określonego bodźca. Pozwala on ocenić funkcjonalną integralność drogi wzrokowej.

Badanie wzrokowego potencjału wywołanego jest przydatne w wykrywaniu niemych klinicznie ognisk demielinizacji drogi wzrokowej i umożliwia lokalizację uszkodzenia drogi wzrokowej pomiędzy siatkówką a korą płata potylicznego. Dzięki temu stanowi istotny element w diagnostyce stwardnienia rozsianego (SM). WPW został uwzględniony w zmodyfikowanych

kryteriach diagnostycznych McDonalda i wsp. w przypadku pierwotnie postępującej postaci stwardnienia rozsianego⁽¹⁾. Pozwala potwierdzić wieloogniskowość procesu demielinizacyjnego i ustalić rozpoznanie klinicznie pewnego SM.

Zaletami badania są nieinwazyjność, powtarzalność, czułość i prostota wykonania. Niestety, ograniczeniem nadal pozostaje mała swoistość⁽²⁻⁴⁾.

Celem pracy było zbadanie, czy WPW może stanowić wartość prognostyczną odpowiedzi na kurację immunomodulującą u chorych z SM.

MATERIAŁ I METODY

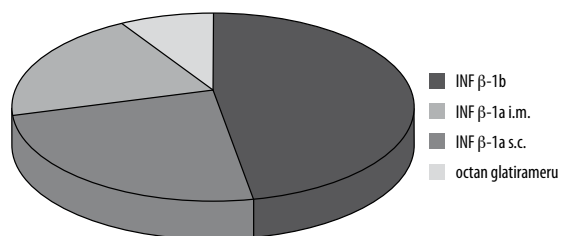
Materiał kliniczny stanowiło 110 pacjentów (35 mężczyzn i 75 kobiet) w wieku 18-54 lat (średnia wieku zachorowania 26,4 roku), z postacią rzutowo-remitującą stwardnienia rozsianego (RRMS) rozpoznaną zgodnie z kryteriami McDonalda i wsp. z 2005 roku, którzy odbyli 2-letnią kurację immunomodulującą w okresie 2003-2011. Średni wiek chorego w momencie podjęcia leczenia wynosił 31,5 roku. Pacjenci zostali zakwalifikowani do kuracji immunomodulującej w Klinice Neurologii 10. Wojskowego Szpitala Klinicznego w Bydgoszczy (od 2005 roku zgodnie z kryteriami programu NFZ).

Terapia immunomodulująca obejmowała leczenie interferonem beta-1a (INF β-1a) w postaci iniekcji podskórnych w dawce 44 μg 3 razy w tygodniu (25 chorych) lub domięśniowych w dawce 30 μg 1 raz w tygodniu (23 chorych), interferonem beta-1b (INF β-1b) w dawce 250 μg co drugi dzień podskórnie (52 chorych) oraz octanem glatirameru podskórnie w dawce 20 mg codziennie (10 chorych).

W trakcie kwalifikacji do terapii oprócz badań laboratoryjnych niezbędnych do włączenia leczenia chorzy mieli wykonane badanie magnetycznym rezonansem jądrowym (MRI) mózgu i rdzenia szynowego oraz badanie potencjałów wywołanych. Ponadto pacjenci zostali poddani ocenie stanu neurologicznego, zaś stopień niesprawności oceniono w skali EDSS Kurtzkego⁽⁵⁾.

Badanie WPW przeprowadzono, stosując stymulację siatkówki naprzemiennym wzorcem szachownicy oraz faszem tego wzorca przy częstotliwości zmiany bodźca równej 2 Hz.

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 i po



Rys. 1. Procentowy podział chorych w zależności od rodzaju leczenia immunomodulacyjnego

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 i wzrokowych potencjałów wywołanych oraz ponownie oceniono stopień niewydolności ruchowej w skali EDSS.

WYNIKI

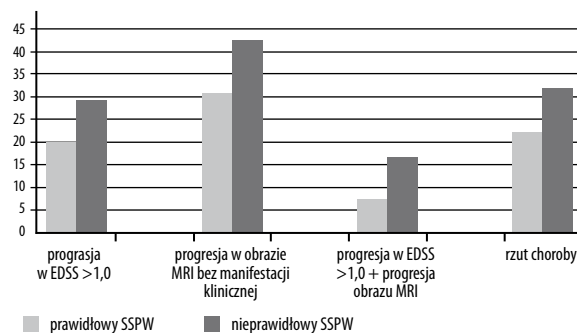
Przed wdrożeniem leczenia immunomodulującego prawidłową wartość WPW stwierdzono u 35 pacjentów (31,8%), zaś nieprawidłową – u pozostałych 75 chorych (68,2%). Wyniki badań przedstawiono na rys. 2 i w tabeli 1.

W ocenianej 110-osobowej grupie pacjentów u 32 chorych (29%) wystąpił w trakcie kuracji (INF β-1a, INF β-1b, GA) rzut choroby. W grupie z rzutem 8 pacjentów miało wyjściowo prawidłowy wynik potencjału wzrokowego (co stanowiło 22,8% chorych z prawidłowym WPW), zaś pozostałe 24 osoby – wynik nieprawidłowy (32% grupy z nieprawidłowym WPW). Po zakończeniu 2-letniego okresu leczenia w grupie z prawidłowym WPW u 7 chorych (20%) stwierdzono progresję choroby w skali EDSS >1,0 w porównaniu z okresem przed leczeniem. U 3 chorych (8,57%) wykryto również nowe ogniska w obrazie MRI.

W grupie z nieprawidłowym WPW progresję choroby stwierdzono u 22 chorych (29,3%), w tym u 12 (16%) z obecnością nowych zmian demielinizacyjnych w badaniu MRI. Ponadto u 11 chorych (31,4%) w grupie z prawidłowym WPW i u 32 chorych (42,6%) w grupie z nieprawidłowym WPW odnotowano progresję zmian radiologicznych bez manifestacji klinicznej.

OMÓWIENIE

Wzrokowy potencjał wywołany stanowi obiektywną i nieinwazyjną metodę oceny stanu funkcjonalnego drogi wzrokowej. Umożliwia wykazanie organicznego charakteru zmian i ich zlokalizowanie oraz wykrycie ognisk niemych klinicznie. Badanie to wykorzystuje się przede wszystkim w diagnostyce początkowego okresu stwardnienia rozsianego (CIS) oraz pierwotnie postępującej postaci SM z dominacją objawów rdzeniowych. U tych chorych zmiany w badaniu MRI występują relatywnie



Rys. 2. Ocena kliniczna chorych i WPW w przebiegu kuracji immunomodulującej

Rodzaj i dawka leku	Progresja EDSS >1,0		Ogniska w MRI nieme klinicznie		Rzut choroby	
	Prawidłowy WPW n (%)	Nieprawidłowy WPW n (%)	Prawidłowy WPW n (%)	Nieprawidłowy WPW n (%)	Prawidłowy WPW n (%)	Nieprawidłowy WPW n (%)
INF β-1a 30 µg i.m.	2 (25%)	2 (13,3%)	1 (12,5%)	9 (60%)	2 (25%)	2 (13,3%)
INF β-1a 44 µg s.c.	0 (0%)	6 (31,5%)	2 (33,3%)	7 (36,8%)	1 (15%)	9 (47,3%)
INF β-1b 250 µg s.c.	4 (21%)	11 (33,3)	7 (36,8%)	14 (42,4%)	5 (26,3%)	12 (36,3%)
GA 20 mg s.c.	1 (50%)	3 (37,5%)	1 (50%)	2 (25%)	0 (0%)	1 (12,5%)

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

rzadziej, dlatego stwierdzenie demielinizacji w nerwach wzrokowych jest bardzo istotną informacją umożliwiającą rozpoznanie SM⁽¹⁾. Czułość WPW w wykrywaniu uszkodzeń drogi wzrokowej jest wysoka, jednak zmiany potencjału wywołanego nie dają jednoznacznej informacji co do etiologii uszkodzenia, w przeciwieństwie do badania rezonansem magnetycznym, które bardziej odzwierciedla strukturę układu nerwowego niż funkcję. Z dotychczasowych danych wynika, iż nieprawidłową wartość WPW w przypadku klinicznie pewnego stwardnienia rozsianego stwierdza się u 50-90% chorych, zaś w przypadku klinicznie izolowanego zespołu objawów CIS – u ponad 50% chorych⁽⁶⁻⁸⁾. W materiale własnym odnotowano nieprawidłowy WPW w podobnym odsetku chorych z rzutowo-remitującą postacią SM (68%). Z danych z piśmiennictwa dotyczących naturalnego przebiegu stwardnienia rozsianego wynika, iż WPW nie ulega zmianie jedynie w początkowym okresie choroby, zaś badania dynamiczne wskazują na stały powolny wzrost latencji Pmax mniej więcej po rocznej obserwacji. Poprawę średniej latencji obserwuje się sporadycznie⁽⁹⁾.

Znaczenie rokownicze potencjałów wywołanych było badane głównie w kontekście konwersji pierwszego incydentu izolowanych objawów (CIS) do klinicznie pewnego stwardnienia rozsianego^(10,11). Na podstawie raportu Amerykańskiej Akademii Neurologii na temat przydatności badania potencjałów wywołanych w wykrywaniu niemych klinicznie ognisk demielinizacyjnych uznano, iż nieprawidłowy wynik potencjałów wywołanych we wczesnej fazie choroby wiąże się z wyższym ryzykiem rozwoju klinicznie pewnego stwardnienia rozsianego⁽¹²⁾. Niewiele jest jednak doniesień na temat analizy potencjałów wywołanych w trakcie kuracji immunomodulującej – zarówno ich wartości prognostycznej, jak i dynamiki zmian tych potencjałów w czasie leczenia.

Dane dotyczące skuteczności leczenia immunomodulującego pochodzą z badań stanowiących podstawę rejestracji interferonów beta i octanu glatirameru do leczenia SM, jak również z wyników wieloośrodkowych randomizowanych badań klinicznych z podwójnie ślepą próbą, potwierdzających korzystny wpływ leczenia modyfikującego naturalny przebieg choroby⁽¹³⁻¹⁶⁾. Podobnie przedstawiają się wyniki badań CHAMPS (Controlled High-Risk Subjects Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study), ETOMS (Early Treatment of MS)

i BENEFIT (BETaferon/Betaseron in Newly Emerging MS For Initial Treatment) dotyczące włączenia leczenia immunomodulującego w początkowym stadium choroby (CIS) i konwersji do CDMS⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. Badania te w głównej mierze oparte są zarówno na ocenie klinicznej (roczny wskaźnik rzutów, postęp niepełnosprawności), jak i radiologicznej chorych (nowe zmiany w projekcjach T1, T2, zmiany Gd+).

W badaniach własnych stwierdzono, iż u chorych z wyjściowo nieprawidłowym wynikiem WPW w większym odsetku niż u pozostałych występowały rzuty w trakcie kuracji immunomodulującej oraz progresja niepełnosprawności ruchowej. W tej grupie było również więcej chorych, u których zaobserwowano wzrost ilości zmian demielinizacyjnych w obrazie MRI bez manifestacji klinicznej.

W materiale własnym poza mniejszym odsetkiem rzutów choroby nie stwierdzono istotnych różnic wyników badań w grupie leczonej octanem glatirameru w porównaniu z grupami leczonymi interferonami beta. Jednakże grupa leczona GA była znacząco mniejsza w porównaniu z grupami leczonymi interferonami beta, co może mieć wpływ na uzyskane wyniki, gdyż wyniki metaanaliz porównujących skuteczność DMT w leczeniu SM (BEYOND, REGARD) nie wykazały istotnych różnic w skuteczności tych preparatów^(20,21).

Dotychczasowe badania wykazują, iż większe korzyści z leczenia immunomodulacyjnego odnoszą chorzy we wczesnych stadiach choroby – zarówno w CIS, jak i w postaci rzutowo-remitującej stwardnienia rozsianego^(17-19,22). W badaniach własnych chorzy z prawidłowym wynikiem WPW, czyli z zachowaną ciągłością drogi wzrokowej, odnieśli największą korzyść z zastosowanej terapii bez względu na rodzaj preparatu. Wydaje się więc, że kluczowa jest właściwa kwalifikacja chorego do DMT, szczególnie w aspekcie wdrażania i rejestracji coraz to nowych form leczenia stwardnienia rozsianego. Prawdopodobnie ocena WPW może być jednym z parametrów branych pod uwagę przy doborze optymalnego leczenia.

WNIOSKI

1. 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-zależnych w badaniu MRI) dominowała u chorych z nieprawidłowym WPW w badaniu wyjściowym, w porównaniu z pacjentami z prawidłowym wynikiem WPW.

2. Korzystny efekt leczenia DMT w RRMS dominował w grupie chorych z prawidłowym wynikiem WPW.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. 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.
2. 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.
3. Diem R., Tschirne A., Bähr M.: Decreased amplitudes in multiple sclerosis patients with normal visual acuity: a VEP study. *J. Clin. Neurosci.* 2003; 10: 67-70.
4. Zielińska M.: Potencjały wywołane w diagnostyce stwardnienia rozsianego. *Polski Przegląd Neurologiczny* 2005; 1: 106-113.
5. Kurtzke J.F.: Rating neurological impairment in multiple sclerosis: an Expanded Disability Status Scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.
6. Chiappa K.H.: Pattern shift visual, brainstem auditory, and short-latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurology* 1980; 30: 110-123.
7. Lee K.H., Hashimoto S.A., Hooge J.P. i wsp.: Magnetic resonance imaging of the head in the diagnosis of multiple sclerosis: a prospective 2-year follow-up with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1991; 41: 657-660.
8. Green J.B., Walcott M.R.: Evoked potentials in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 1982; 39: 696-697.
9. Nuwer M.R., Packwood J.W., Myers L.W., Ellison G.W.: Evoked potentials predict the clinical changes in a multiple sclerosis drug study. *Neurology* 1987; 37: 1754-1761.
10. 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.
11. Kallmann B.A., Fackelmann S., Toyka K.V. i wsp.: Early abnormalities of evoked potentials and future disability in patients with multiple sclerosis. *Mult. Scler.* 2006; 12: 58-65.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. *Lancet* 1998; 352: 1498-1504.
17. CHAMPS Study Group: MRI predictors of early conversion to clinically definite MS in the CHAMPS placebo group. *Neurology* 2002; 59: 998-1005.
18. Comi G., Filippi M., Barkhof F. i wsp.: Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group: Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001; 357: 1576-1582.
19. Kappos L., Freedman M.S., Polman C.H. i wsp.; BENEFIT Study Group: Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370: 389-397.
20. 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.
21. 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.
22. Río J., Tintoré M., Nos C. i wsp.: Interferon beta in relapsing-remitting multiple sclerosis. An eight years experience in a specialist multiple sclerosis centre. *J. Neurol.* 2005; 252: 795-800.