

Opticus neuritisek elektrofiziológiai differenciáldiagnosztikája

*Prof. Dr. Janáky Márta, Dr. Fejes Imre
Szegedi Tudományegyetem ÁOK, Szemészeti Klinika*

Bevezetés

A látórendszer a többi idegi struktúrákhoz képest feltűnően sérülékeny a sclerosis multiplex (SM) során keletkező demyelinisatoria. Ezt a sérülékenységet kóronctani tanulmányok bizonyítják. Gyakorlatilag valamennyi SM-ben szenvedő betegnél demyelinisatiós gócot találtak a látóidegben szövettani vizsgálat elvégzésekor. (1, 2) A kóronctani vizsgálattal talált ún. plakkok számos, klinikailag nem kimutatható gócot is igazoltak. Nagy gyakorlati jelentőséggel bírt a módszer bevezetésekor, hogy a látókérgi kiváltott válaszok (VEP) vizsgálata viszonylag egyszerűen, a beteg különös megterhelése nélkül szolgáltatott adatot a látórendszer állapotáról. A VEP módszerének a klinikai gyakorlatba történő széleskörű bevezetését Halliday és munkatársai 1972-ben a Lancet-ben megjelent közleménye indította el. Eredményeik feltárták a mintázott ingerrel kiváltott látókérgi válaszok nagyfokú érzékenységét az SM-ben bekövetkező látóideg elváltozásokra. (3)

Magyarországon az elsőként humán látókérgi kiváltott válaszok vizsgálatáról 1975-ben számoltunk be. (4)

Számos közlemény foglalkozott a módszer differenciáldiagnosztikai jelentőségével sclerosis multiplexben, miután egyre inkább kiderült, hogy hasonló VEP eltérések - pl. a megnyúlt látencia - más kórképekben is jelentkeznek. Betegség specifikus VEP eltérés, látencia megnyúlás nincs. A kérdés az volt, hogy mennyire megbízható ezen vizsgálat eredménye az SM diagnosztikájában. Több elektrofiziológiai vizsgálómódszer együttes alkalmazásával próbálták a kiváltott válaszok diagnosztikus hatását erősíteni. 1980-ban Kjaer a VEP, az agytörzsi kiváltott válaszok (BAEP), a somatosensoros kiváltott válaszok (SSEP) és a pislogási reflex diagnosztikus értékét hasonlította össze. Vizsgálatai szerint a VEP pozitivitása a leginformatívabb, leghasznosabb definitív SM-ben. (5)

SM-re igen magas diagnosztikus hatékonyságot mutattak ki Czopf és mtsi a nervus tibialis posterior ingerlésével kiváltott somatosensoros (TPSEP) kiváltott válaszok vizsgálatával. (6)

Jól ismert tény, hogy SM-ben előfordulhatnak retinális eltérések, mint például a papilla és a papilla körüli erek behüvelyezettsége, uveitis (7), illetve az is, hogy a VEP látencia megnyúlás retinális kórképekben is előfordul. (8) Kézenfekvő volt tehát a VEP vizsgálat mellett más szemészeti elektrofiziológiai vizsgálatok elvégzése. Holder 200 SM-ben szenvedő beteg mintázott elektroretinográfiás (PERG) vizsgálata során 40 %-ban talált PERG eltérést. Az eltérések 85 %-a a P50/ N95 hullámkomponens szelektív csökkenését jelentette. (9)

Bár a liquor-diagnosztika és a képalkotó eljárások nagymértékű fejlődése némileg csökkentette az elektrofiziológiai módszerek jelentőségét, a rutin módszerek közül kiszorítani nem tudta. Ennek okai a következők: a kiváltott válaszok vizsgálata egyszerű, nem invazív, a beteg kismértékű kooperációját igényeli, objektív és nem utolsó sorban sokkal olcsóbb, mint a képalkotó eljárások.

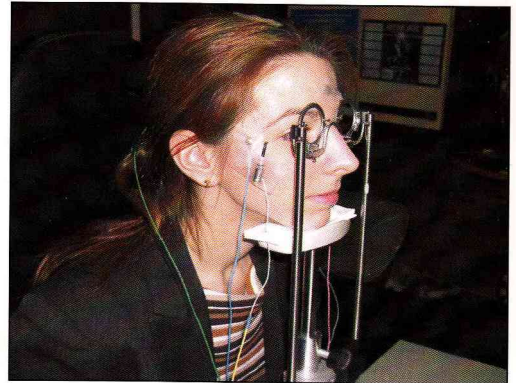
Látókérgi kiváltott válasz vizsgálata

Módszer

A látókérgi kiváltott válasz a szem diffúz vagy mintázott (fekete-fehér sakktábla-minta) fény ingerlésére a látókéreg felől elvezethető elektromos válasz. A retina centrális, kontrasztra érzékeny ganglionsejtektől kiinduló és az occipitalis lebernyben végződő látópálya funkcionális állapotát vizsgálja.

A kiváltott válasz elvezetésére az aktív elektróda a középvonalban a protuberancia externa fölött 2,5 cm-re (Oz pont) a hajas fejbőrre van elhelyezve. A referencia elektróda, amellyel szemben az elektromos feszültség változását mérjük a fejtetőre kerül (Cz pont a nemzetközi EEG standard szerint).

1. ábra A VEP és PERG vizsgálat módszere



A beteg szeme előtt 32 cm-re elhelyezett sakktábla mintázat, amely fázis fordulása az inger. A beteg fejének és az alkalmazott elektródáknak az elhelyezése a vizsgálathoz látható az ábrán

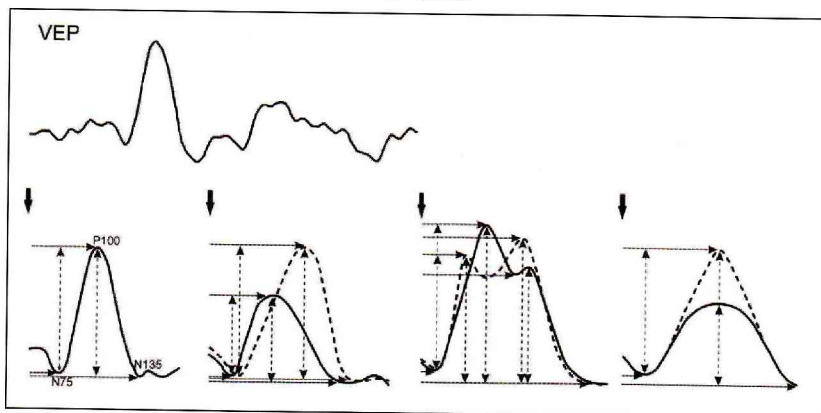
A kapott válaszok értékelése

Az értékeléshez mérjük az elvezetett válasz pozitív hullám csúcsának megjelenési idejét: a P 100 latencia időt. Ez az idő, amely ahhoz szükséges, hogy a fény felvilantásának, vagy a minta megjelenésének illetve váltásának hatására a retinában keletkező inger a látókéregbe jusson, és ott elektromos változást hozzon létre. A hullám megjelenési idejét az ingerületvezetési sebesség határozza meg, ami a n.opticus rostok myelin hüvelyének épségétől függ (latenciaidő, csúcsidő). A kilengés nagyságát főleg a működő opticus rostok száma határozza meg (amplitudó).

VEP amplitúdó eltérések lehetnek

- amplitúdó csökkenés (szubnormális a válasz),
- megkettőzött hullámforma (amikor két pozitív csúcs jelenik meg viszonylag rövid időn belül) elhúzott hullámforma (amikor a két pozitív csúcs összefolyik, s így nem különíthetőek el).

2. ábra



felső sor - ép látókérgi kiváltott válasz

alsó sor - az értékeléshez mérendő hullámkomponensek (amplitúdó, latenciaidő)

- folyamatos vonal: szubnormális VEP, szaggatott vonal normál amplitúdójú, megnyúlt látenciájú válasz
- megkettőzött hullámformájú VEP:

folyamatos vonal: a P1 csúcs a nagyobb
szaggatott vonal : a P2 csúcs a nagyobb

- elhúzott hullámformájú, szubnormális VEP (folyamatos vonal)

A szaggatott vonalak metszéspontjánál mérjük a P100 hullám latenciáját.

Megnyúlt VEP látencia okai

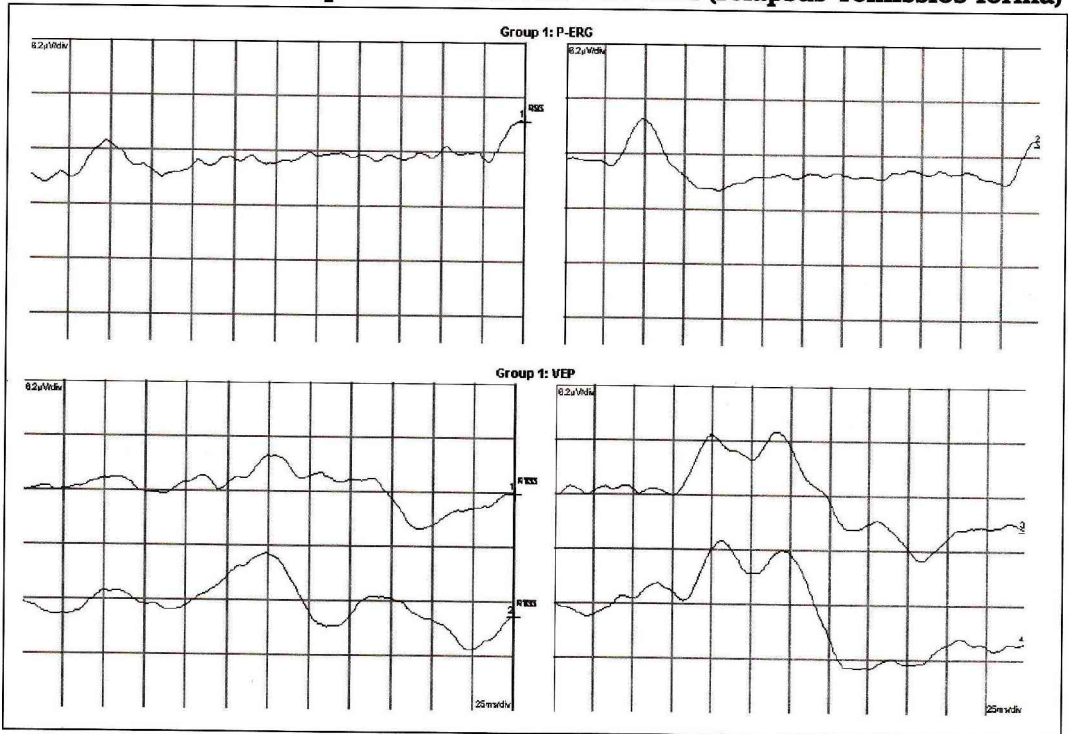
- demyelinisációs kórképek (pl. sclerosis multiplex)
- Megnyúlt látenciával és csökkent amplitúdóval járó kórképek
- opticus neuritisek (okai pl. szemkörnyéki gyulladáshoz vezető folyamatok, ethmoiditis, sinusitis)
- ischaemiával járó kórképek (pl. diabetes)
- vascularis kórképek (pl. NAION: elülső ischaemias opticus neuropathia)
- intraorbitális folyamatok (pl. endocrin orbitopathia)
- intracraniális kompressziót okozó kórképek (pl. tumorok, subduralis haematoma)
- autoimmun betegségek (pl. Harada betegség vagy intraocularisan uveitis)
- retinális betegségek (pl. macula degeneráció, retina dystrophiák)
- nem megfelelően korrigált fénytörési hiba.

Az amplitúdó-csökkenés önmagában még nem feltétlenül jelent patológiás eltérést. Akár a vastag koponyacsont is csökkentheti a detektálható válasz nagyságát. A látókéreg vetülete változó a protuberancia externához viszonyítva, ami szintén okozhatja a VEP amplitúdó mindkét oldali csökkenését.

Az oldal-differencia és a megkettőzött hullámforma viszont egyértelműen patológiás jel.

Ha a látásélesség 0.2 vagy rosszabb, szintén kóros, megnyúlt látenciájú látókérgi kiváltott válasz várható, függetlenül a visuscsökkenés okától.

3. ábra Sclerosis multiplex VEP és PERG eltérések (relapsus-remissziós forma)



felső sor: a jobb (bal oldal) és a bal szem (jobb oldal) ingerlésére keletkező PERG

középső sor: 40' saktábla mintázatú ingerlésre kapott VEP a jobb szem illetve a bal szemről elvezetve

Alsó sor: 20' négyzetnagyságú ingerlésre kapott VEP

Jobb szemem 1 éve opticus neuritis zajlott: a PERG szelektív P50/N95 hullámcsökkenése következményes retrográd axon degenerációra utal, a bal szemem megkettőzött hullámformájú VEP induló shub jele lehet.

Mintázott ingerléssel kiváltott elektroretinográfia vizsgálata (PERG)

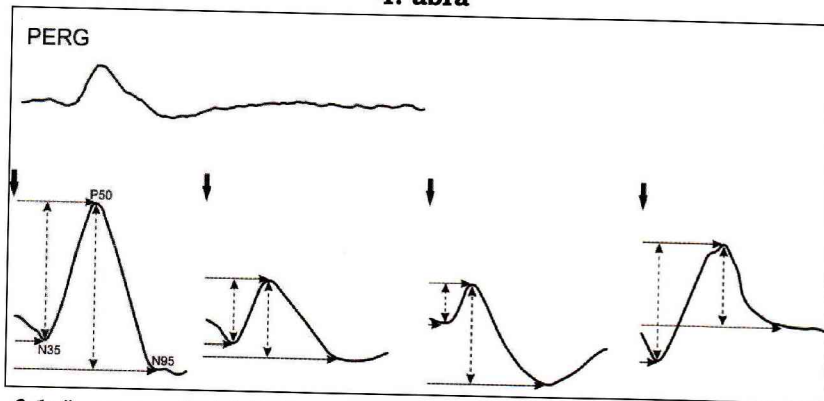
Módszer

A mintázott ERG (pattern ERG: PERG) a fekete-fehér sakkáblaminta váltásával kiváltott, a cornea felől elvezethető elektromos válasz, mely a retina centrális belső rétegeinek sejtjeiről, elsősorban a ganglion sejtek funkciójáról ad információt. Az aktív vagy elvezető elektróda ezüstkloriddal impregnált nylon szál, amelyet a kötőhártyára az alsó szemhéj alá helyezünk. Az indifferent elektródát a halántékra, az orbita csontos peremétől kb. 1 cm-re helyezzük fel.

A kapott válaszok értékelése

Mérjük a pozitív hullám megjelenési idejét (P 50), és a kilengés nagyságát: N35/P50 és P50/N95 hullám komponenseket. Az N35/P50 hullámkomponens a retinális sejtek működését, míg a P50/N95 hullámkomponens ganglionsejt eredetű és ezen sejtek illetve ezek axonjainak állapotát tükrözi. Az amplitúdó eltérések lehetnek: szubnormális a válasz, szelektíven csökkent az N35/P50 vagy a P50/N95 hullámkomponens.

4. ábra



felső sor : ép PERG regisztrátum

alsó sor : az értékeléshez mérendő paraméterek
(amplitúdó, latencia vagy implicit idő)

szubnormális PERG

szelektív N35/P50 hullám csökkenés

szelektív P50/N95 hullám csökkenés

Kóros PERG paraméterek és okai

- Szubnormális a választ retina betegségek esetén. Ilyenkor gyakran a hullám csúcsának megjelenési ideje is megnyúlik.

Okai: - centrális retina betegségek (pl. örökletes macula dystrophiák, szerzett macula betegségek)

- perifériás retina és chorioidea dystrophiák

(pl. retinitis pigmentosa, diffúz chorioidea sclerosis)

- Szelektív N35/P50 hullámkomponens csökkenés (pl. juvenilis retinoschisis)
- Szelektív P50/N95 hullámkomponens csökkenése a retinális ganglionsejek károsodására illetve retrográd axon degenerációra utal. Oka a látópálya kompressziója az intraorbitális, vagy az intracraniális szakaszon.

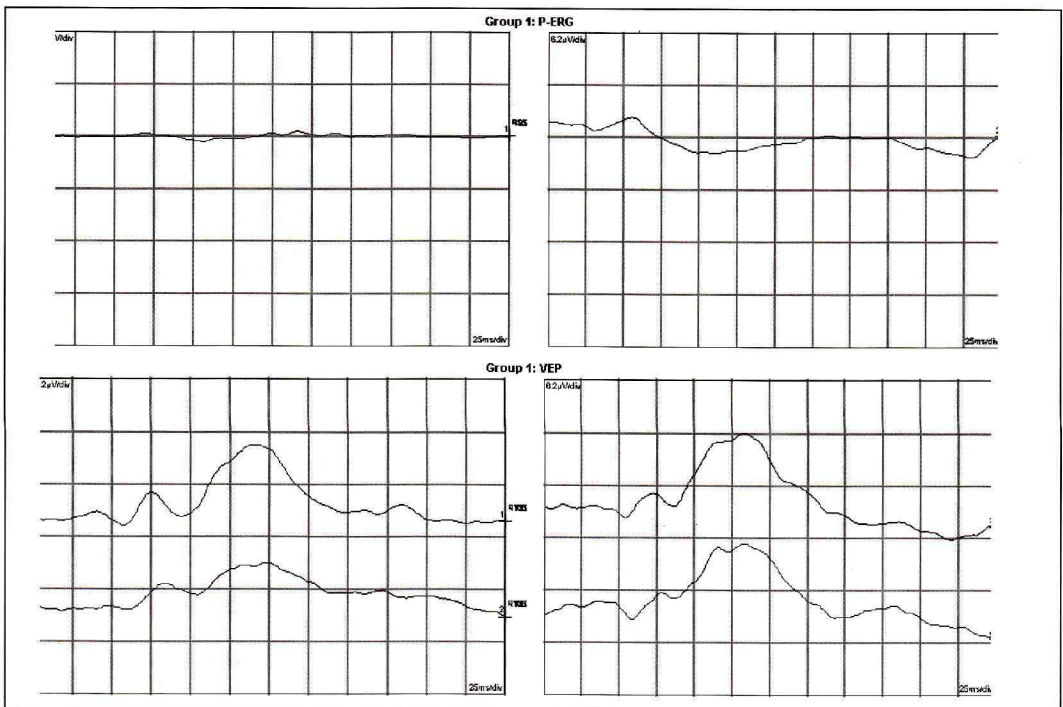
A látópálya kompressziós kórképei esetén kialakuló PERG eltérésekkel Kaufman és Holder foglalkoztak. (10, 11, 12)

Ruther még prognosztikai jelentőséget is tulajdonított a PERG vizsgálatoknak a decompressziós műtét utáni látásjavulás megítélésében. (13)

A PERG vizsgálatok bevezetése tette lehetővé azt a felismerést, hogy az öröklődő opticus atrophíák (Leber-féle és a Dominans Optic Atrophy: DOA) eredendően ganglionsejt megbetegedések anterográd axon degenerációval. (14, 15, 16)

Az SM diagnosztikája során a kiváltott válaszok értékelését befolyásolják az egyéb betegségek miatt előforduló téves "álpozitív" esetek hiszen retinális, retrobulbáris, chiasmális, retrochiasmális rendellenességek vagy egyszerűen a nem megfelelően

5. ábra Uveitises beteg PERG és VEP regisztrátuma

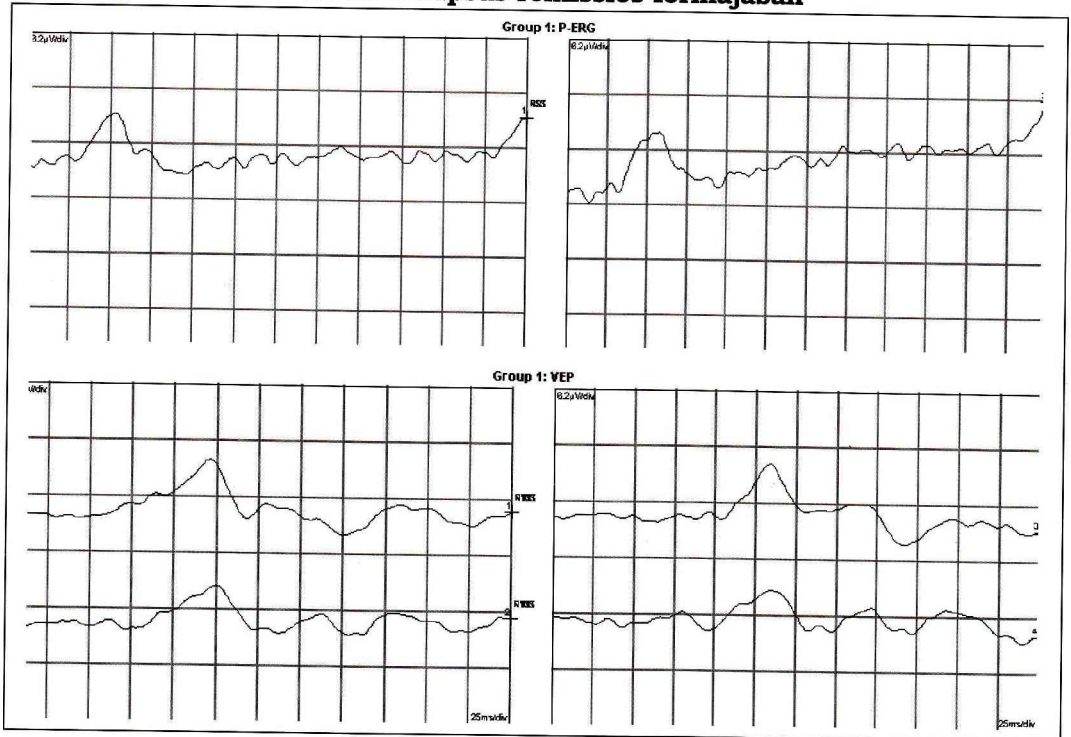


Jobb szemem nincs értékelhető PERG (bal oldalon felső sor), a bal szemem kifejezetten szubnormális a válasz (felső sor jobb oldal).

Középső és alsó sor 40' és 20' mintaváltásos ingerlésre kapott VEP: mindkét oldalon megnyúlt látenciájú a VEP (nem opticus megbetegedés miatt).

korrigált fénytörési hiba esetén is pozitív, kóros eredményt adhat a vizsgálat. Ezért a látókérgi kiváltott válaszok értékelőjének mindig alapos szemészeti és neurológiai vizsgálat után szabad csak az eltéréseket egyértelműen a nervus opticus funkciókárosodása okozta kóros válasznak ítélnie. Azt is egyértelműen kimutatták, hogy a válaszok értékelésénél nem csak az abszolút látencia értéket, hanem a kiváltott válaszok látencia és amplitúdó értékeinek 2 szem közötti különbségeit is figyelembe kell venni. A 2 szem közötti eltérések értékelése lényegesen növeli a diagnosztikus hatékonyságot.

6. ábra Oldaldifferencia a PERG és VEP eltérésben az SM relapsus remissio formájában



felső sor: Jobb oldalon ép PERG, bal oldalon szelektív P50/N95 hullám csökkenés

középső sor (40') és alsó sor (20') mintaváltásos ingerléssel kiváltott VEP. A PERG és VEP eltérésben nem csak az abszolút amplitúdó és látencia értéket, hanem az oldaldifferenciát is figyelembe kell venni.

Berninger a PERG és a VEP eltérések változását vizsgálta SM szubja során (16):

- | | |
|------------|---|
| Első héten | a PERG N35/P50 és P50 N95 amplitúdó is csökken, a VEP amplitúdó kifejezetten csökken, a látencia, ha mérhető, alig változik |
| 3-4 héten | az N35/ P50 normalizálódik, a P50/ N95 kóros marad a VEP amplitúdó javul, de a látencia megnyúlik. |

Saját betegünk PERG és VEP eltérését az egy éve lezajlott opticus neuritis után és a másik szemén a shub kezdetén a 3. ábrán mutattuk be.

A VEP eltérés és az MRI eltérés összevetését Youl végezte (17).

Első héten az MRI-n a gadolinium felszaporodás jelzi a gócot a gyulladás és a demyelinatio még nem különíthető el a VEP amplitúdó csökken, sokszor nem emelkedik ki a zajszintből
3-4. héten a lézió mérete párhuzamosan csökken az oedema felszívódásával a VEP amplitúdó normalizálódik

A demyelinatio kialakulását, illetve annak mértékét a VEP látencia-megnyúlás jelzi.

Opticus neuritisek/ neuropathiák differenciáldiagnózisa

1. SM (Sclerosis Multiplex) és az ischaemiás kórképek (NAION: nem arteritises eredetű elülső ischaemiás opticus neuropathia)

A sclerosis multiplex főleg fiatal felnőttkorban jelentkezik, de kezdődhet későbbi életkorban, 40-50 évesekben is. Ellenben a NAION általában 50 év körül okoz látásromlást, bár kezdődhet fiatalabb korban, 30 év körül is. Segítheti a diagnózist, hogy a VEP látencia az SM remissziójában megnyúlt marad, de az amplitúdó normalizálódik, míg NAION-ban az amplitúdó a későbbiekben is szubnormális. A PERG eltérés NAION-ban az N35/P50 hullámkomponenst is érinti, míg SM-ben csak a P50/N95 csökkenésével kell számolni. (18, 19, 20)

2. SM és Leber-féle opticus atrophia (mitochondriális genom mutáció incomplet penetranciával)

A Leber atrophia az SM-hez hasonlóan, fiatal felnőttkorban hirtelen látásvesztéssel, papilla oedemával kezdődik, viszont nem következik be remisszió, a látás nem javul meg az oedema felszívódása után sem, valamint VEP amplitúdó sem normalizálódik. Leber atrophia esetén lényeges látencia-megnyúlás sincs szemben az SM-el.

Leber atrophiaiban súlyos a VEP és PERG amplitúdócsökkenés és lényeges javulás nem várható. SM-ben a VEP amplitúdócsökkenés a remisszióban megszűnik, a PERG pedig csak később a retrográd degeneráció kialakulása után lesz kóros. (21)

3. SM és a Kjaer atrophia (DOA: dominánsan öröklődő opticus atrophia –OPA1 gen locus defectusa okozza a 3q29 chromosomán)

Fiatalabb korban manifesztálódik, mint az SM, bár SM is kezdődhet gyermekkorban. A VEP gyakorlatilag kioltott és súlyosan kóros, szubnormális a PERG is. Itt is anterográd axondegeneráció a patofiziológiai alap, akárcsak a Leber atrophianál (14).

4. SM és a diabeteses papillopathia

Juvenilis diabetesesek papilla oedemája az SM-hez hasonlóan viszonylag fiatal

felnőttkorban jelentkezhethet. A kialakuló papilla oedema ellenére enyhébb a látásromlás és a VEP és PERG eltérés, mint SM esetén. Maradandó látásromlás és elektrofiziológiai eltérés nélküli spontán javulás várható. (22)

5. SM és retrobulbaris neuritis (oka általában toxicus: alkohol-nicotin amblyopia vagy gyógyszer toxicitás).

A VEP amplitúdó csökkenése olyan nagy mértékű, hogy a látencia-idő szinte nem mérhető. Nincs lényeges látencia-megnyúlás és nincs vagy csak nagyon lassú a javulás. SM-re viszont a VEP amplitúdó normalizálódása jellemző a látencia-idő megnyúlás mellett.

A PERG ép vagy mérsékelten szubnormális.

SM tünete is lehet retrobulbaris opticus neuritis. Emiatt, illetve a későbbiekben kialakuló papilla decoloráció miatt differenciáldiagnosztikai problémát jelenthet.

Összefoglalás

Normál amplitúdó mellett megnyúlt látenciájú VEP gyakran, de nem mindig jelent demyelinisatiós kórképet, illetve sclerois multiplexet.

A VEP és PERG együttes alkalmazása növeli a diagnosztikus hatékonyságot, segítséget nyújt az opticus neuritisek és a retina betegségek differenciáldiagnózisában.

A modern képalkotó eljárások és a liquor diagnosztika nagymértékű fejlődése sem tudta kiszorítani a rutin módszerek közül az elektrofiziológiai vizsgálatokat. Ennek többek között az az oka, hogy egyszerűen elvégezhető, nem terheli meg a betegeket és kis költségigényű.

Emellett szeretnénk kihangsúlyozni, hogy a látópálya funkcionális állapotáról objektív adatot az elektrofiziológiai vizsgálat nyújt, a képalkotó eljárások az anatómiai viszonyokat tárják fel, a liquor diagnosztika pedig az immunológia statust mutatja.

A funkció, az anatómia és az immunológia eltérések együttesen segítik az SM diagnózisát.

Irodalomjegyzék

1. Lisch K.: Die Veränderungen der peripheren Sehbahn bei multiple sklerose Arch. Augenheilk. 1933;107:380-416.
2. Gartner S.: Optic neuropathy in multiple sclerosis. Arch. Ophthalmol. 1953;50:716-726.
3. Halliday A.M., Mc Donald W.I., Mushin J.: Delayed visual evoked responses in optic neuritis .Lancet 1972;1:982-985.
4. Janáky M, Benedek Gy.: A látókérgi kiváltott válaszok jelentősége a szemészeti diagnosztikában. Szemészet 1975;112: 32-39.
5. Kjaer M.:The value of brain stem auditory, visual and somatosensory evoked potentials and blink reflexes in the diagnosis of multiple sclerosis. Acta neurol. Scand.1980;62:220-236.

6. Czopf J., Kellényi L., Czopf J. : Tibialis posterior ingerléssel kiváltott szomatoszenzoros válasz (TPSEP) sclerosis multiplexes (SM) betegekben. *Ideggyógyászati Szemle* 1990;43:215-223.
7. Lightman S., Mc Donald W.I., Bird A.C., Francis D.A., at all.: Retinal venous sheathing in optic neuritis. Its significance for the pathogenesis of multiple sclerosis. *Brain* 1987;110: 405-414.
8. Lennerstrand G.: Delayed visual cortical potentials in retinal disease. *Acta Ophthalmol.* 1980;60 :497-504.
9. Holder G.E.:The incidence of abnormal pattern electroretinography in optic nerve demyelination. *Electroenceph. Clin.Neurophysiol.* 1991;78: 18-26.
10. Kaufman D., Wray S.H., Lorange R., Woods M.: An analysis of the pathophysiology and the development of treatment strategies for compressive optic nerve lesions using pattern electroretinogram and visual evoked potential. *Neurology* 1986;36 (suppl.1) 232.
11. Kaufman D., Lorange R.W., Woods M., Wray S.H.: The pattern electroretinogram: a longterm study in acute optic neuropathy. *Neurology* 1988;38: 1767-1774.
12. Holder G.E.: Significance of abnormal pattern electroretinography in anterior visual pathway dysfunction. *Br.J. Ophthalmol.* 1987;71(3):166-71.
13. Ruther K., Ehlich P, Philipp A., Eckstein A., Zrenner E.: Prognostic value of pattern electroretinogram in cases of tumors affecting the optic pathway. *Graefes. Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* 1998;236: 259-263.
14. Kjaer P.: Histopathology of eye, optic nerve and brain in a case of dominant optic atrophy. *Acta Ophthalmol.* 1982;61: 300-312.
15. Harding G. F.A., Crews S.J., Pitts S.M.: Psychophysical and visual evoked potential findings in hereditary optic atrophy. *Trans Ophthalmol.Soc. UK* 1979; 99: 96- 102.
16. Berninger T.A., Heider W.: Pattern electroretinograms in optic neuritis during the acute stage and after remission. *Graefe's Arch. Clin.Exp.Ophthalmol.* 1990;228:410-414.
17. Youl B.D., Turano G., Miller D.H., Towel A.D at.all.: The pathophysiology of acute optic neuritis. An association of gadolinium leakage with clinical and electrophysiological deficits. 1991;114:2437-2450.
18. Rizzo J.F., Lessel S.: Optic neuritis and ischaemic optic neuropathy: overlapping profile. *Arch. Ophthalmol.* 1991;109:1668-1672.
19. Josef J.M., Burde R.M.: Ischaemic optic neuropathy of the young. *J. Clin. Neuroophthalmol.*1988;8: 247-248.
20. Janáky M., Fülöp Zs., Pállfy A., Benedek K., Benedek Gy.: Non-arteritic ischaemic optic neuropathy (NAION) in patients under 50 years of age. *Acta Ophthalmol.Scand.* 2005;83(4):499-503.
21. Borruat F-X, Green W.T., Raham E.M.at all.: Late onset Leber's optic neuropathy: a case confused with ischaemic optic neuropathy. *Br .J. Ophthalmol.* 1992;76:571-573.
22. Saddun A.A.: Neuroophthalmic manifestations of diabetes. *Ophthalmology.* 1999;106:1047-1048.