

# Současná role evokovaných potenciálů v diagnostice a monitoraci roztroušené sklerózy

MUDr. Václav Boček, Ph.D.

Neurologická klinika FNKV a 3. LF UK, Praha

Neurologické oddělení, Nemocnice Strakonice, a. s., Strakonice

Evokované potenciály (EP) představují poměrně senzitivní, byť málo specifickou metodu v průkazu postižení jednotlivých drah centrálního nervového systému (CNS). Jsou stále indikovány u pacientů s roztroušenou sklerózou (RS) či při podezření na toto onemocnění, přestože je nelze uplatnit při průkazu diseminace v prostoru (DIS). Článek přináší přehled nejčastěji aplikovaných modalit EP (zrakové, somatosenzorické, motorické, kmenové akustické atd.) a jejich užití v diagnostice a monitorování průběhu RS s přihlédnutím k jejím formám. Somatosenzorické (SEP) a motorické (MEP) EP hodnotí funkci nejdelších drah, a proto jsou nejcitlivějšími metodami v průkazu kondukční abnormality související s RS. Ukazují se také jako nejsilnější prediktory tíže budoucího postižení u pacientů s primárně progresivní RS. Role EP ustupuje v diagnostice RS do pozadí. Evokované potenciály se však jeví jako slibná metoda pro predikci průběhu onemocnění a monitoraci klinických studií s použitím nových léčiv.

**Klíčová slova:** evokované potenciály, roztroušená skleróza, multimodální přístup, prognóza.

## Current role of evoked potentials in multiple sclerosis diagnostics and monitoring

Evoked Potentials (EP) represent relatively sensitive but less specific method in particular central nervous subsystems lesions diagnostics. Although the method does not bring additional value to prove Dissemination in Space (DIS), their indication might be helpful in multiple sclerosis (MS) patients. This article aims to provide an overview of commonly used EP modalities in the settings of MS (visual, somatosensory, motor, brain stem acoustic) regarding to the diagnostics and monitoring of disease course of particular MS forms. Somatosensory (SEP) and Motor (MEP) EP are the most sensitive methods in diagnostics of conduction abnormality relevant to MS due to the length of the pathways they measure. Evoked potentials seem to be the strongest predictor of disability in patients with primary progressive MS. Even though the current role of evoked potentials in MS diagnostics is massively replaced by magnetic resonance imaging, EP still remain a suitable method for prediction of disease course and novel drug trials monitoring.

**Key words:** evoked potentials, multiple sclerosis, multimodal approach, prognosis.

## Úvod

S rozvojem zobrazovacích metod a jejich zlepšující se dostupností se role evokovaných potenciálů (EP) v diagnostice roztroušené sklerózy (RS) na první pohled umenšila (Ziemann et al., 2011). Mohlo by se proto zdát, že indikací k vyšetření EP bude ubývat. Evokované potenciály však mohou přinést důležitý pohled na funkční aspekty onemocnění, které nemusí být vždy dobře reflektovány zobrazovacími metodami. Stejně tak mohou posloužit jako užitečný nástroj

monitorace účinku léčiv v klinických studiích. Následující článek se proto pokusí předložit aktuální pohled na úlohu běžně dostupných modalit evokovaných potenciálů v diagnostice a monitoraci tohoto onemocnění.

## Základní poznámky

Evokované potenciály většinou vznikají zprůměrněním EEG signálu vybrané oblasti, generovaného centrálním nervovým systémem (CNS) v odpovědi na standardizovaný stimulus.

Výjimku v tomto ohledu představují motorické evokované potenciály (MEP), u nichž registrujeme sumační svalové akční potenciály po stimulaci motorické kůry (Lascano et al., 2017). Jedná se tedy o in vivo posouzení elektrofyzilogické **funkce** daného systému (Hardmeier et al., 2017). To je jeden ze zásadních rozdílů proti zobrazovacím metodám, které poskytují informaci **anatomickou**. K alteraci vedení signálu danou drahou CNS může dojít na podkladě demyelinizačního či axonálního postižení. Při de-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Václav Boček, Ph.D., vaclav.bocek@centrum.cz

Neurologická klinika FNKV a 3. LF UK, Škrobárova 1 150/50, 100 34 Praha

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(2): 132–138

Článek přijat redakcí: 6. 6. 2020

Článek přijat k publikaci: 3. 9. 2020

**INZERCE**

myelinizačním postižení se zpomaluje rychlost vedení, prodlužují se latence odpovědí a může se objevit kondukční blok, kdy vlivem těžkého postižení myelinu dochází k selhání přenosu signálu poškozeným úsekem. Axonální léze bývá způsobená přímo transekcí nervových vláken anebo nepřímo mitochondriální dysfunkcí těchto vláken v oblasti zánětlivého ložiska. V praxi však často není možné zcela spolehlivě určit, zda je zpomalení, pokles amplitudy či časová disperze signálu dána axonálním postižením či kondukčním blokem (Hardmeier et al., 2017).

Lokalizační přínos EP je oproti zobrazovacím metodám z podstaty věci značně menší. Stejně tak EP nemohou dát specifickou odpověď na otázku po etiologii léze. Přes výše uvedené limity však mohou sehrát určitou roli jak v diagnostice, tak v rámci dalšího sledování průběhu choroby.

## Modality EP v diagnostice RS

Evokované potenciály můžeme rozlišovat z několika možných hledisek, v následujícím přehledu budou rozčleněny dle specifických systémů, pro podrobnější přehled odkazujeme na základní literaturu (např. Stöhr, 2005: *Evozierte potentiale*, Aminoff, 2012: *Aminoff's Electrodiagnosis in Clinical Neurology*).

**Zrakové evokované potenciály (VEP)** testují integritu optické dráhy, zejména v jejím prechiasmatickém úseku (Lascano et al., 2017). Stimulem je nejčastěji pravidelné střídání bílých a černých polí šachovnice (pattern reversal), která může být promítána v plném rozsahu perimetru (full-field) či méně často pouze v jedné jeho horizontální polovině (half-field). Větší senzitivity lze dosáhnout pomocí tzv. multifokálních VEP, které umožňují simultánní záznam z rozdílných oblastí zrakového pole. Tato metoda je sice citlivější k průkazu subklinických lézí a lézí retrochiasmatických, je však náročnější na analýzu a následnou interpretaci, a proto se v klinické praxi příliš nepoužívá.

VEP u RS slouží zejména k potvrzení klinického podezření na retrobulbární neuritis (RBN). Patologické nálezy VEP však nelze aplikovat jako samostatný biomarker subklinické diseminace v prostoru (Thomson et al., 2018) – viz dále. Citlivost konvenčních VEP v diagnostice RBN je uváděna okolo 77 % přímo v akutní fázi a až 89 %

v průběhu dalšího ročního sledování (Leocani et al., 2018). Nevýbavnost VEP odpovědí u RS bezprostředně na počátku RBN nemusí nutně znamenat vážné postižení n. opticus, protože může souviset s kondukčním blokem, který po zaléčení RBN odezní. Jsou-li však VEP nevýbavné i po čtyřech měsících od začátku RBN, je to považováno za nepříznivý prognostický faktor.

Ve srovnání s optickou koherenční tomografií prokázaly VEP v této problematice vyšší senzitivitu (Lascano et al., 2017), obdobně si vedly oproti konvenční MR (Barton et al., 2019). Asi 20–50 % pacientů s RS bez anamnézy RBN má abnormální nálezy na VEP (Leocani et al., 2018). Interpretace těchto nálezů však není jednoznačná. Příčiny jsou spatřovány (1) v subklinickém postižení n. opticus, (2) v postižení retrochiasmatických úseků zrakové dráhy a následnou retrogradní degenerací zrakového nervu, (3) anebo se může jednat o kompenzatorní zpomalení vedení signálu okcipitální kůrou ve snaze zajistit synchronicitu obrazu zdravého oka s okem postiženým (Lascano et al., 2017).

**Somatosenzorické evokované potenciály (SEP)** představují citlivou metodu průkazu postižení dráhy zadních provazců (Lascano et al., 2017). Nejčastěji je elektricky stimulován smíšený nerv na horní končetině (n. medianus) a na dolní končetině (n. tibialis). Odpovědi jsou obvykle registrovány v periferním, spinálním, subkortikálním a kortikálním úseku tractus spino-bulbo-thalamo-corticalis. Asi 90 % pacientů s klinicky jistou RS, kteří mají senzitivní příznaky, má abnormální nález na SEP. Abnormální nálezy SEP však prokážeme také asi u 50 % pacientů, u nichž chybí objektivní klinický průkaz postižení hlubokého čítí (Leocani et al., 2003).

**Kmenové sluchové evokované potenciály (BAEP)** se využívají k posouzení funkce periferního a kmenového úseku sluchové dráhy. Z konvenčně užívaných modalit EP mají nejmenší senzitivitu v průkazu demyelinizační léze při RS zejména proto, že s jejich pomocí je posuzována elektrofyziologická integrita nejkratší ze všech zde uváděných nervových drah (Lascano et al., 2017).

**Motorické evokované potenciály (MEP)** hodnotí funkci pyramidové dráhy. Nejčastěji jsou tyto odpovědi vybavovány pomocí transkraniální magnetické stimulace (TMS) z primární motorické kůry a míšních kořenů periferních

nervů (Ziemann et al., 2011). Typickým projevem demyelinizační léze je prodloužení centrálního motorického kondukčního času (CMCT). CMCT stanovíme jako rozdíl mezi latencemi korových a kořenových odpovědí (Snow et al., 2019).

Transkraniální magnetická stimulace umožňuje hodnotit nejen stav pyramidové dráhy, ale také funkci některých inhibičních korových okruhů. Ke zhodnocení GABA<sub>B</sub>-ergní inhibice lze použít *kortikální periodu útlumu po magnetické stimulaci*, která představuje časově omezené přerušení volní aktivity v průběhu izometrické kontrakce svalu po aplikaci nadprahového impulsu nad motorickou kůrou (Snow et al., 2019). Párová stimulace spočívá v aplikaci dvou magnetických impulsů v přesně definovaném intervalu. Intenzita prvního (prepulzivního) stimulu, druhého (testovaného) stimulu a jejich vzájemný časový interval ovlivňují výslednou amplitudu MEP. Pomocí této metody lze mj. zkoumat stav GABA<sub>A</sub>-ergních inhibičních okruhů.

**Event related evoked potentials („kognitivní“; ERP)** slouží k měření korové odpovědi při zpracovávání kognitivních úkolů (např. vyhodnocení dvou konfliktních sluchových signálů, tzv. „odd ball paradigma“, apod.). Uplatňují se spíše ve výzkumu. Byla prokázána korelace mezi tíží subkortikálního kognitivního deficitu a abnormálními nálezy ERP. Odchylnosti amplitud a latencí ERP od normy se v kombinaci s MR nálezy (objem T1-hyperintenzních lézí) zdají být specifické pro jednotlivé formy RS a umožňují tak mezi sebou poměrně spolehlivě (v cca 80 % případů) rozlišit pacienty s relaps remitentní (RR-RS), sekundárně-progresivní (SP-RS) a s menší přesností i primárně progresivní RS (PP-RS) (Kimiskidis et al., 2016).

V poslední době se také hovoří o úloze **vestibulárních myogenních EP (VEMP)**. S jejich pomocí lze zhodnotit funkci vestibulookulárního reflexu (okulární VEMP) či otolitových drah (cervikální VEMP) (Lascano, 2017). K průkazu kmenové léze se dokonce jeví senzitivnější než konvenční 1,5T MR.

## EP v diagnostice RS – historická perspektiva diagnostických kritérií

Poserova kritéria z roku 1983 byla prvním šířeji užívaným diagnostickým schématem,

**Tab. 1.** Vybrané studie aplikace mmEP u jednotlivých forem RS; volně adaptováno dle Hardmeier et al., 2017

Forma	Studie	Modality	Škála	Doba sledování (roky)	Výstup
CIS	Pelayo et al., 2010	BAEP, SEP, VEP	O	6,4	Abnormita ve všech třech modalitách představuje riziko progresu do RR-RS a předpovídá budoucí disability.
CIS, RR-RS	London et al., 2017	BAEP, MEP, SEP, VEP	O	10	EP-skór predikuje špatný průběh RR-RS, nejsilnějšími prediktory jsou MEP a BAEP.
RR-RS	Margaritella et al., 2012	BAEP, SEP, VEP	O	2	Pacienti s horším EP-skórem mají rychlejší progresi.
RR-RS	Schlaeger et al., 2014b	MEP, SEP, VEP	K	3	EP-skór měřený v období mezi atakami má silnější prediktivní hodnotu než EP-skór stanovený v průběhu atak.
RR-, SP-, RS	Ramanathan et al., 2013	BAEP, SEP, VEP	O	1,6	MmEP je robustnější ve stanovení špatné prognózy než nález na MR mozku a C-míchy, charakterizovaný celkovým zastoupením T2-hyperintenzních lézí. Prodloužení latence P100 na VEP jako nejsilnější prediktor budoucí disability.
PP-RS	Schlaeger et al., 2014a	MEP, SEP, VEP	K	3	MEP a SEP jsou nejsilnějšími prediktory disability u PP-RS.
RR-, PP-, SP-RS	Giffroy et al., 2017	MEP, SEP, VEP	K	6,3	Globální EP skór dobře koreluje s celkovým motorickým zhoršením vyjádřeným EDSS, slabší korelace s jemnou motorikou horních končetin vyjádřenou 9HPT.

9HPT – Nine-hole peg test, BAEP – sluchové kmenové evokované potenciály (EP); CIS – klinicky izolovaný syndrom; MEP – motorické EP; mmEP – multimodální EP; K – kvantitativní; O – ordinální; PP-RS – primárně progresivní forma; RR-RS – relaps-remitentní forma; SEP – somatosenzorické EP; SP-RS – sekundárně progresivní forma; VEP – zrakové EP

jež zahrnoval metody EP (Ntranos et Lublin 2016), konkrétně VEP, BAEP a SEP, včetně trigeminových. Jejich úloha spočívala v paraklinickém průkazu klinicky němých lézí, společně s nálezy zobrazovacích metod (zprvu CT, později čím dál tím více MR) a vyšetřením mozkomíšního moku (průkaz oligoklonálních pářů). Takto byla stanovena diagnóza klinicky či laboratorně jisté nebo pravděpodobné RS.

Novější McDonnaldova kritéria v poslední revizi z roku 2017 zohledňují VEP v rámci objektivního průkazu optické neuritidy, ale neumožňují je použít jako samostatný biomarker diseminace v prostoru (DIS) (Thomson et al., 2018). To je rozdíl oproti verzím z roku 2001 a 2005, kde byl abnormální nález na VEP (pouze) společně s nálezem na MR uznáván jako podpůrný argument pro diseminaci v prostoru u pacientů s PP-RS (Aktas et al., 2018).

## Role EP jako nástroj sledování a předpovídání průběhu onemocnění

Vzhledem k tomu, že role EP ustupuje v diagnostice RS do pozadí, je zapotřebí hledat další možnosti jejich využití. Jednou ze slibných cest se jeví být dlouhodobá prognóza vývoje onemocnění a monitorace klinických

studií (Hardmeier et al., 2017). Uplatňuje se multimodální přístup.

Pojem **multimodální evokované potenciály** (mmEP) představuje kombinaci několika modalit, sestavenou za účelem zhodnotit celkovou míru funkčního postižení. Tu lze vyjádřit pomocí ordinálních, semikvantitativních či kvantitativních škál, tzv. EP-skórů (Schlaeger et al., 2016). Počítá se celkový součet hodnot odvozených z jednotlivých modalit EP. Nejčastěji se kombinují MEP, SEP a VEP, event. BAEP. Ordinální škály zohledňují pouze kvalitu odpovědi (zda jsou přítomny či nepřítomny, zda mají prodlouženou latenci), semikvantitativní hodnotí abnormity podle jejich závažnosti (např. prodloužení latence odpovědi na 1,1násobek horní meze má nižší váhu než 1,3násobek), kvantitativní pak pracují se Z-skóry kondukčních časů.

Výsledné hodnoty EP-skóru při použití mmEP na začátku onemocnění korelují s klinickým stavem vyjádřeným EDSS po 3 (Schlaeger et al., 2016) a dokonce i po 20 letech (Schlaeger et al., 2014c). S pomocí EP-skóru lze tedy předvídat budoucí vývoj onemocnění. Relativní slabinou těchto studií je většinová korelace s EDSS, které nemusí dobře reflektovat zhoršení jemné motoriky horních končetin či kogni-

tivní postižení pro pacienty obdobně závažné (Karabudak et al., 2015). Přehled vybraných studií je uveden v tabulce 1.

## Použití EP u jednotlivých forem

VEP mohou pomoci identifikovat riziko přechodu do **klinicky izolovaného syndromu** (CIS) mezi pacienty s **radiologickým izolovaným syndromem** (RIS) (Ziemann et al., 2011). Mezi pacienty s CIS mají zvýšené riziko přechodu do RR-RS ti, kteří vykazují abnormity ve třech modalitách EP současně (Pelayo et al., 2010).

**Relaps-remitentní RS** je nejčastější formou RS a také formou léčebně nejlépe ovlivnitelnou. Z toho vyplývá naléhavost identifikovat pacienty s potenciálně agresivním průběhem onemocnění. Nízké hodnoty EP-skóru (odvozeného v tomto případě z VEP, BAEP, SEP a MEP) na počátku onemocnění souvisely s příznivým průběhem nemoci v horizontu 15 let, ať už se jednalo o klinicky jistou RS či CIS (London et al., 2017). Jako nejsilnější prediktory agresivního průběhu se při použití čtyřstupňové ordinální škály jeví SEP a překvapivě BAEP (zřejmě i proto, že abnormální nálezy na robustních BAEP souvisí s pokročilejším postižením mozku kmene, pozn. autora). Podle jiných autorů však takto lze stanovit prognózu dlouhodobě špatného vývoje pouze u klinicky jisté RS (Pelayo et al., 2010).

Ne zcela jednoznačné jsou i pohledy na monitoraci léčebného efektu. Bylo popsáno zlepšení mmEP skóru po podávání fingolimodu (Iodice et al., 2016), naopak nebyly pozorovány změny u pacientů na terapii glatimer acetátem či interferonem beta (Margaritella et al., 2015). Pulzní podání i. v. kortikosteroidů nevede k bezprostřednímu zkrácení CMCT u pacientů s RR-RS, sekundárně progresivní (SP-RS) či PP-RS (Humm et al., 2006). U RR-RS a SP-RS dojde k vzestupu amplitud kortikálních motorických odpovědí. Tento trend se však nedostaví u PP-RS. To zřejmě souvisí s odeznívajícím kondukčním blokem v případě RR a SP formy.

Byl také studován účinek fampiridinu (4-amino-2,6-dihydropyrimidin). U pacientů, u nichž bylo před zahájením léčby prokázáno prodloužení CMCT na MEP dolních končetin (konkrétně m. tibialis anterior), došlo po nasazení fampiridinu ke zvýšení rychlosti chůze

**Tab. 2.** Přehled specifik některých modalit evokovaných potenciálů v rámci diagnostiky, sledování a prognózy průběhu RS

Modalita	Specifika
VEP	Potvrzení klinické diagnózy retrobulbární neuritis. Již nemá význam pro průkaz diseminace v prostoru. Riziko přechodu z RIS do CIS.
MEP	Prodloužení centrálního motorického času pro horní končetiny je významným prediktorem disability u PP-MS. Predikce efektu 4-amino-2,6-dihydropyrimidinu. Vysoká senzitivita.
SEP	Abnormní SEP n. tibialis predikuje disability u PP-MS. Vysoká senzitivita.
BAEP	Mají nejnižší senzitivitu pro průkaz léze. Abnormita v počátku onemocnění predikuje horší průběh.

BAEP – kmenové sluchové evokované potenciály (EP); CIS – klinicky izolovaný syndrom; MEP – motorické EP; PP-RS – primárně progresivní roztroušená skleróza; RIS – radiologicky izolovaný syndrom; SEP – somatosenzorické EP; VEP – zrakové EP

na 25, resp. 50 m. Tento efekt nebyl pozorován u nemocných s normálním CMCT. To si autoři vysvětlují přítomností přechodného kondukčního bloku u první skupiny, který po podání fampiridinu odezní. U druhé skupiny zřejmě převažuje sekundární axonální postižení (tedy není přítomen kondukční blok), a proto se účinek nedostaví (Zeller et al., 2014).

U pacientů se **sekundárně progresivní formou** bylo zjištěno významné prodloužení CMCT ve srovnání s pacienty s relaps-remitentní formou i při stejné míře postižení motorického systému (Ziemann et al., 2011). Tito nemocní mají také v pokročilých technikách, jako je párová stimulace, více narušenou intrakortikální inhibici a facilitaci (Snow et al., 2019).

**Primárně progresivní RS:** v prvních verzích McDonaldových kritérií z roku 2001 a ná-

sledné revizi z r. 2005 bylo možno aplikovat VEP v průkazu diseminace v prostoru u pacientů s PP-RS (Aktas et al., 2018). Současná aktualizace však již tento postup neumožňuje.

K předpovězení budoucího vývoje PP-RS se jeví jako nejspolehlivější prodloužení centrálního kondukčního času na MEP horních končetin a SEP n. tibialis (Schlaeger et al., 2014a).

## Závěr

Přestože role EP pro stanovení diagnózy RS výrazně poklesla s rozvojem a dostupností zobrazovacích metod a samostatné nálezy na EP již nejsou zohledněny v nynější verzi diagnostických kritérií (jak tomu bylo v případě VEP u PP-RS ve starších verzích McDonaldových kritérií), neztrácí jejich indikace ani v současnosti

svůj smysl (viz obrazová dokumentace). Z výše uvedeného ale vyplývá, že EP nelze s definitivní platností použít jako diagnostickou metodu k vyloučení demyelinizačního postižení CNS. Použití EP jako biomarkeru zůstává doposud problematické. Přidání VEP k pomocným vyšetřovacím metodám, platným pro poslední revizi McDonaldových kritérií k průkazu DIS, nevedlo k zásadnímu zvýšení jejich senzitivity k diagnóze RS (Thompson et al., 2018). Stejně tak se stále hledá možná diagnostická role MEP a SEP jako doplňkové metody diseminace v čase a prostoru.

Současná úloha EP spočívá zejména v predikci průběhu onemocnění a monitoraci klinických studií nových léčiv. SEP a MEP hodnotí funkci nejdelších drah, jsou nejcitlivějšími metodami v průkazu kondukční abnormality související s RS. Ukazují se také jako nejsilnější prediktory tíže budoucího postižení u pacientů s PP-RS (Schlaeger et al., 2014a). Role VEP by u pacientů s RR-RS mohla spočívat v identifikaci těch s rizikem agresivního průběhu onemocnění (Ramanathan et al., 2013). Jednotlivé modalitě však samy o sobě nemají vysokou výpovědní hodnotu. Ta roste s multimodálním přístupem (Schlaeger et al., 2016).

Při indikaci jednotlivých metod EP bychom měli mít představu o jejich přínosu ve vztahu ke konkrétní diagnóze (stručné shrnutí nejdůležitějších metod je v tabulce 2).

*Podpořeno grantem PROGRES Q35.*

## LITERATURA

1. Aktas O, Wattjes MP, Stangel M, Hartung HP. Diagnose der Multiplen Sklerose: Revision der McDonald-Kriterien 2017. *Nervenarzt* 2018; 89(12): 1344–1354.
2. Barton JL, Garber JY, Klistorner A, Barnett MH. The electrophysiological assessment of visual function in Multiple Sclerosis. *Clin Neurophysiol Pract* 2019; 4: 90–96.
3. Giffroy X, Maes N, Albert A, Maquet P, Crielaard JM, Dive D. Do evoked potentials contribute to the functional follow-up and clinical prognosis of multiple sclerosis? *Acta Neurol Belg* 2017; 117(1): 53–59.
4. Hardmeier M, Leocani L, Fuhr P. A new role for evoked potentials in MS? Repurposing evoked potentials as biomarkers for clinical trials in MS. *Mult Scler* 2017; 23(10): 1309–1319.
5. Iodice R, Carotenuto A, Dubbioso R, Cerillo I, Santoro L, Manganelli F. Multimodal evoked potentials follow up in multiple sclerosis patients under fingolimod therapy. *J Neurol Sci* 2016; 365: 143–146.
6. Karabudak R, Dahdaleh M, Aljumah M, Alroughani R, Alsharoqi IA, AlTahan AM, Bohlega SA, Daif A, Deleu D, Amous A, Inshasi JS, Rieckmann P, Sahraian MA, Yamout BI. Functional clinical outcomes in multiple sclerosis: Current status and future prospects. *Mult Scler Relat Disord* 2015; 4(3): 192–201.
7. Kimiskidis VK, Papaliagkas V, Sotirakoglou K, Kouvatso ZK, Kapina VK, Papadaki E, Tsimourto V, Masoura E, Kazis DA,

- Papayianopoulos S, Geroukis T, Bostanjopoulou S. Cognitive event-related potentials in multiple sclerosis: Correlation with MRI and neuropsychological findings. *Mult Scler Relat Disord* 2016; 10: 192–197.
8. Lascano AM, Lalive PH, Hardmeier M, Fuhr P, Seeck M. Clinical evoked potentials in neurology: a review of techniques and indications. *Clinical evoked potentials in neurology: a review of techniques and indications. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88(8): 688–696.
9. Leocani L, Martinelli V, Natali-Sora MG, Rovaris M, Comi G. Somatosensory evoked potentials and sensory involvement in multiple sclerosis: comparison with clinical findings and quantitative sensory tests. *Mult Scler* 2003; 9(3): 275–279.
10. Leocani L, Guerrieri S, Comi G. Visual Evoked Potentials as a Biomarker in Multiple Sclerosis and Associated Optic Neuritis. *J Neuroophthalmol* 2018; 38(3): 350–357.
11. London F, El Sankari S, van Pesch V. Early disturbances in multimodal evoked potentials as a prognostic factor for long-term disability in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Clin Neurophysiol* 2017; 128(4): 561–569.
12. Humm AM, Z'Graggen WJ, Bühler R, Magistis MR, Rösler KM. Quantification of central motor conduction deficits in multiple sclerosis patients before and after treatment of acute exacerbation by methylprednisolone. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77(3): 345–350.

13. Margaritella N, Mendozzi L, Garegnani M, Nemni R, Colicino E, Gilardi E, Pugnetti L. Exploring the predictive value of the evoked potentials score in MS within an appropriate patient population: a hint for an early identification of benign MS? *BMC Neurol* 2012; 12: 80.
14. Margaritella N, Mendozzi L, Garegnani M, Nemni R, Gilardi E, Pugnetti L. The EP-score to assess treatment efficacy in RRMS patients: a preliminary study. *Int J Neurosci* 2015; 125(1): 38–42.
15. Ntranos A, Lublin F. Diagnostic Criteria, Classification and Treatment Goals in Multiple Sclerosis: The Chronicles of Time and Space. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016; 16(10): 90.
16. Pelayo R, Montalban X, Minoves T, Moncho D, Rio J, Nos C, Tur C, Castillo J, Horga A, Comabella M, Perkal H, Rovira A, Tintoré M. Do multimodal evoked potentials add information to MRI in clinically isolated syndromes? *Mult Scler* 2010; 16(1): 55–61.
17. Ramanathan S, Lenton K, Burke T, Gomes L, Storchenecker K, Yiannikas C, Vucic S. The utility of multimodal evoked potentials in multiple sclerosis prognostication. *J Clin Neurosci* 2013; 20(11): 1576–1581.
18. Schlaeger R, D'Souza M, Schindler C, Grize L, Kappos L, Fuhr P. Electrophysiological markers and predictors of the disease course in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2014a; 20(1): 51–56.

**INZERCE**



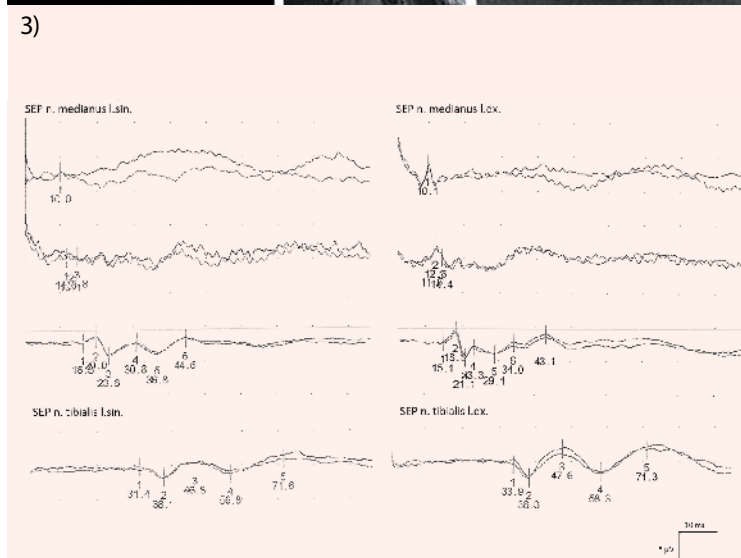
19. Schlaeger R, D'Souza M, Schindler C, Grize L, Kappos L, Fuhr P. Prediction of MS disability by multimodal evoked potentials: investigation during relapse or in the relapse-free interval? Clin Neurophysiol 2014b; 125(9): 1889–1892.
20. Schlaeger R, Hardmeier M, D'Souza M, Grize L, Schindler C, Kappos L, Fuhr P. Monitoring multiple sclerosis by multimodal evoked potentials: Numerically versus ordinally scaled scoring systems. Clin Neurophysiol 2016; 127(3): 1864–1871.
21. Schlaeger R, Schindler C, Grize L, Dellas S, Radue EW, Kappos L, Fuhr P. Combined visual and motor evoked potentials predict multiple sclerosis disability after 20 years. Mult Scler 2014c; 20(10): 1348–1354.

22. Snow NJ, Wadden KP, Chaves AR, Ploughman M. Transcranial Magnetic Stimulation as a Potential Biomarker in Multiple Sclerosis: A Systematic Review with Recommendations for Future Research. Neural Plast 2019; 2019: 6430596.
23. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, Correale J, Fazekas F, Filippi M, Freedman MS, Fujihara K, Galetta SL, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Marrie RA, Miller AE, Miller DH, Montalban X, Mowry EM, Soren-

- sen PS, Tintoré M, Traboulsee AL, Trojano M, Uitdehaag BMJ, Vukusic S, Waubant E, Weinshenker BG, Reingold SC, Cohen JA. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018; 17(2): 162–173.
24. Zeller D, Reiners K, Bräuninger S, Buttmann M. Central motor conduction time may predict response to fampridine in patients with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014; 85(6): 707–709.
25. Ziemann U, Wahl M, Hattingen E, Tumani H. Development of biomarkers for multiple sclerosis as a neurodegenerative disorder. Prog Neurobiol 2011; 95(4): 670–685.

**Obrazová dokumentace.** 47letá pacientka, anamnesticky po chorioretinitidě pravého oka v dětství, jinak doposud zdravá (v minulosti bez epizod slabosti, parestezií končetin, apod.), byla vyšetřena pro šestidenní anamnézu poruchy vizu na levém oku, doprovázenou pocitem tlaku na téže straně retrobulbárně. V objektivním nálezu byla krom hraničního relativního aferentního pupilárního deficitu vlevo přítomna kvadruhyperreflexie s levostrannou predilekcí a hraniční zkrácení hlubokého vibračního citu na levé dolní končetině. Na MR mozku a C-míchy (obr. 1) byla popsána demyelinizační ložiska ve dvou oblastech – supratentoriálně celkem tři (vlevo nad stropem postranní komory, vysoko pod konvexitou subkortikálně a vpravo ventrálně od trigona) a další v oblasti fasciculus cuneatus vlevo v úrovni C3/4. V základním vyšetření mozkomíšního moku byl normální nálezu, v izoelektrické fokusaci likvoru zachycena pozitivní intratékální syntéza (16 nekorespondujících pářů ve třídě IgG, 8 v IgA, 5 IgM, 3 FLC-kappa a 2 FLC-lambda).

Na VEP (obr. 2) je na postiženém levém oku patrné výrazné prodloužení latence vlny P100 (141,0 ms), což lze považovat za korelát retrobulbární neuritidy. Lehce prodloužená je i latence vpravo (124,5 ms), patrně následkem chorioretinitidy v dětství. Na SEP (obr. 3) n. medianus jsou vlevo nediferencované spinální odpovědi a relativně prodloužená latence odpovědi kortikálních (20,0 ms) oproti pravé straně (18,3 ms), kde je normální nálezu. Latence a tvary kortikálních odpovědí obou nn. tibiales lze považovat za normální, i když je patrná lehká tvarová asymetrie v neprospěch levé strany. Na MEP (obr. 4) je patrná centrální alterace vedení pro levou horní končetinu, vyjádřená rozdílem centrálního motorického kondukčního času (9,1 ms versus 7,5 ms) a asymetrií amplitud (2,4 mV oproti 0,71 mV). Evokované potenciály v tomto případě dobře korelují s klinickým i grafickým nálezu a tyto doplňují. VEP potvrzují demyelinizační postižení n. opticus vlevo, alterace SEP n. medianus l. sin. koreluje se spinální plakou, umístěnou v oblasti fasciculus cuneatus a konečně MEP odpovídají levostranné hyperreflexii při postižení pyramidových drah, které není zjevné na MR mozku a krční míchy. Všechna uvedená vyšetření byla provedena téměř současně v červenci 2019.



VEP – OL – oko levé; OP – oko pravé; MEP; ADM – m. abductor digiti minimi; TA – m. tibialis anterior

