

(42)

Ocena przydatności badania mfVEP w diagnostyce guzów przysadki mózgowej

Value of mfVEP test in pituitary tumors diagnosis

Anna Piekarska¹, Wojciech Lubiński¹, Wojciech Gosławski¹, Wiesława Wieliczko², Anelli Syrenicz³, Tomasz Olszowski⁴, Danuta Karczewicz¹

¹ Z Katedry i Kliniki Okulistyki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Danuta Karczewicz

² Z Wojewódzkiej Poradni Endokrynologicznej w Szczecinie

Kierownik: dr n. med. Wiesława Wieliczko

³ Z Kliniki Endokrynologii, Nadciśnienia Tętniczego i Chorób Przemiany Materii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Krystyna Pilarska

⁴ Z Zakładu Higieny i Epidemiologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

Kierownik: dr hab. n. med. Alicja Walczak

Summary:

Purpose: To evaluate the mfVEP test in detection of the optic nerve neuropathy in pituitary tumors.

Material and methods: We examined 30 eyes of 15 patients with confirmed by MRI pituitary tumors (7 patients with macroadenomas and 8 patients with microadenomas). In all patients the routine ophthalmologic examination, multifocal visual evoked potentials (mfVEP) and standard static perimetry (central 24-2 threshold), were performed. The control group consisted of 30 eyes of 15 healthy persons.

Results: In 53% (16/30) of eyes manifested changes in static perimetry and/or in mfVEP test. In 13% (4/30) of eyes abnormal static perimetry and mfVEP were simultaneously observed. The only mfVEP abnormalities were the most frequent feature and were observed in 30% (9/30) of eyes. Only abnormal static perimetry results were observed in 10% (3/10) of eyes. In those eyes in related areas of mfVEP recordings the mean peak-to-peak amplitude was significantly reduced compare to the control group. In mfVEP test statistically significant peak-to-peak amplitude reduction was observed in superotemporal quadrants in comparison to the control group ($p < 0.009$).

Conclusions: MfVEP can be useful test in the optic nerve dysfunction/ neuropathy diagnosis in patients with pituitary tumors.

Słowa kluczowe:

guzy przysadki, mfVEP, perymetria statyczna.

Key words:

pituitary tumors, mfVEP, static perimetry.

Guzy przysadki mogą powodować dysfunkcję/ neuropatię nerwów wzrokowych (n. II) (1), którą można wykryć za pomocą badań perymetrycznych i standardowych wzrokowych potencjałów wywołanych (visual evoked potential – VEP) (2-8). W ostatnich latach wprowadzono do diagnostyki wieloogniskowe wzrokowe potencjały wywołane (multifocal visual evoked potential – mfVEP), które mogą dostarczyć bardziej szczegółowych informacji o lokalnych uszkodzeniach n. II (9,10) niż standardowy VEP. W bazie Medline pojawiła się dotychczas jedna praca (11) dotycząca zastosowania badania mfVEP w wykrywaniu neuropatii n. II w guzach przysadki.

Cel

Celem niniejszej pracy jest oszacowanie wartości mfVEP w wykrywaniu dysfunkcji/ neuropatii nerwu wzrokowego u chorych z gruczolakami przysadki mózgowej.

Pacjenci i metodyka

Badaniem objęto 30 oczu 15 pacjentów z potwierdzonymi w badaniu MRI gruczolakami przysadki (8 mikrogruczolaków

i 7 makrogruczolaków, w tym 4 uciskały skrzyżowanie wzrokowe). Przed włączeniem pacjentów do grupy badanych wykluczono występowanie chorób internistycznych i okulistycznych mogących mieć wpływ na funkcję siatkówki i nerwów wzrokowych. Grupę porównawczą stanowiło 30 oczu 15 zdrowych osób zgodnych co do wieku i płci.

Wszystkim pacjentom wykonano rutynowe badanie okulistyczne, mfVEP i perymetrię statyczną z zastosowaniem strategii 24-2 W-W (white-on-white) oraz skrining całopolowy 135 pkt (Humphrey Field Analyzer HFA II, Carl Zeiss). Badanie mfVEP przeprowadzono z użyciem systemu RetiScan 3.15 (Rolad Consult) na podstawie metodyki opracowanej przez Hooda (12). Badanie wykonywano dla każdego oka oddzielnie, bez rozszerzania źrenicy. Stabilność fiksacji kontrolowano za pomocą kamery TV. Siatkówkę stymulowano z użyciem monitora komputerowego o następujących parametrach: luminacja – 100 nt, kontrast > 90%, częstotliwość ramki – 60 Hz, czas pojedynczej ramki – 16,67 ms. Stymulację stanowiła czarno-biała matryca 60 segmentów, zmieniająca się z sekwencją pseudolosową. Dystans między badanym okiem a monitorem ustalono tak, że ką-

towy rozmiar matrycy określający pole stymulacji wynosił 24° po obu stronach osi fiksacji. Dzięki temu możliwe było porównanie wyników mfVEP z wynikami Ps 24-2 W-W. Zastosowano dwubiegunowy układ odprowadzeń sygnału. Złote aktywne elektrody kubkowe umieszczano na skórze głowy okolicy potylicy, jedną na guzowatości, a drugą – 4 cm powyżej. Elektrode uziemiającą kubkową umiejscawiano na środku czoła. Przed badaniem wykonywano pomiar impedancji międzyelektrodowej, która wynosiła < 5 kΩ. Stosowano jednokanałową rejestrację sygnału, pasmo przenoszenia sygnału wzmacniaczy 0,5-50 Hz. Rejestrowano 8 cykli sygnału i uśredniano je. Analizie poddano wartości międzyszczytowe (w. m.) w μV i latencję załamków fal C₁ i C₂ w ms oraz ich różnicę międzyoczną. Odpowiedzi mfVEP pochodzące z 60 segmentów stymulacji porównano także z podobnymi odpowiedziami w grupie odniesienia. Porównano lokalizację ubytków w Ps 24-2 W-W z analogicznym obszarem zapisu mfVEP z danego oka.

W analizie statystycznej wyników mfVEP i Ps zastosowano testy parametryczne i nieparametryczne (test W Shapiro-Wilka, U Manna-Whitney’a, t-Studenta, χ^2 , test porównania dwóch średnich) z poziomem istotności $p \leq 0,05$. Dla badanych parametrów mfVEP za normę przyjęto średnio $\pm 2,5$ SD z grupy porównawczej, jeśli analizowana cecha była zgodna z rozkładem normalnym. Jeśli odbiegała od rozkładu normalnego, za zakres normy przyjęto 2,5-97,5 percentyl.

Wyniki

W grupie badanych w rutynowym badaniu okulistycznym tylko u 2 pacjentów (2/15 – 13%) występowały odchylenia od normy: u jednego pacjenta (1 oko) – obniżenie ostrości wzroku, u drugiego – anizokoria.

W teście – skringing całopolowy 135 pkt – u żadnego pacjenta nie występowały defekty pola widzenia poza obszarem 48 centralnych stopni kątowych.

Lp.	Typ guza Tumor type	Oko Eye	GS		GN		DS		DN	
			mfVEP	Ps	mfVEP	Ps	mfVEP	Ps	mfVEP	Ps
1	Ma +	P	wm = 0,002	u	wm = 0,01		*0,021 (p<0,0005)	u		
		L	*0,026 (p<0,01)	u	wm = 0,004		*0,027 (p<0,001)	u		
2	Ma +	P	*0,024 (p<0,003)	u	rwm = 0,042			u		
		L	*0,034 (p<0,03)	u						
3	Ma +	P	wm = 0,009		wm = 0,01 LC2 = 142,7				wm = 0,01	
		L	LC2 = 137,6		wm = 0,006					
4	Ma +	P	wm = 0,003							
		L			wm = 0,009					
5	Ma	P	wm = 0,011							
6	Mi	P							LC1 = 93,8	
7	Mi	L			*0,024 (p<0,025)	u				
8	Mi	P							wm = 0,01 LC2 = 140,7	
		L							LC1 = 90,7	
9	Mi	P	LC2 = 137,6				rwm = 0,069		wm = 0,002 LC1 = 90,7	
		L								
10	Mi	P		u						
		L	*0,036 (p<0,025)	u			rwm = 0,096		wm = 0,005	
Zakres norm / Normal limits										
	wm (μV)		0,012 – 0,138		0,013 – 0,125		0,009 – 0,118		0,011 – 0,131	
	LC1 (ms)		76,5 – 96,9		76,5 – 93,8		78,5 – 97,9		78,5 – 87,7	
	LC2 (ms)		94,8 – 135,6		92,8 – 137,8		92,8 – 137,6		94,5 – 138,2	
	rwm (μV)		< 0,061		< 0,039		< 0,066		< 0,053	

Tab. I. Zaburzenia w mfVEP i perymetrii statycznej oraz zakres norm mfVEP.

Ma – makrogruczolak, Mi – mikrogruczolak, \pm ucisk skrzyżowania, GS – kwadrant górny skroniowy, GN – kwadrant górny nosowy, DS – kwadrant dolny skroniowy, DN – kwadrant dolny nosowy, u – ubytek pola widzenia, w. m. – wartość międzyszczytowa (μV), L – latencja fal C1, C2 (ms), rwm – istotna międzyoczną różnica wartości międzyszczytowych, * – istotna redukcja średniej w. m. w obszarze analogicznym do ubytku w perymetrii statycznej

Tab. I. MfVEP and static perimetry abnormalities and norms limit of mfVEP.

Ma – macroadenoma, Mi – microadenoma + optic chiasm compression, GS – superotemporal quadrant, GN – superonasal quadrant, DS – inferotemporal quadrant, DN – inferonasal quadrant, u – visual field defect, wm – peak-to-peak amplitude (μV), L – C1,C2 wave latency (ms), rwm – significant peak-to-peak difference between the eyes; * – significant reduction of mean peak-to-peak mfVEP amplitude in the area analogous to the defect in static perimetry

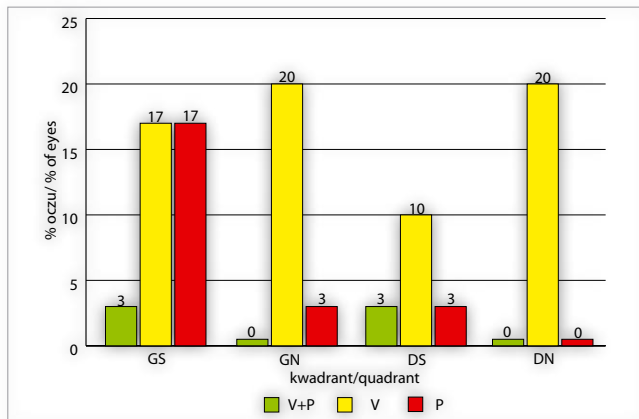
Nieprawidłowe wyniki badań w mfVEP i/ lub perymetrii statycznej 24-2 W-W stwierdzono w 53% oczu (16/30) u 67% pacjentów (10/15). Szczegółowe zestawienie wyników tych badań oraz zakres normy mfVEP przedstawiono w tabeli I.

Zaburzenia w mfVEP i/ lub Ps stwierdzono nie tylko u pacjentów z makrogruczolakami, lecz również u 5 osób spośród 8 osób z mikrogruczolakami. Nieprawidłowy mfVEP występował częściej w górnych kwadrantach u pacjentów z makrogruczolakami, natomiast u pacjentów z mikrogruczolakami zmiany mfVEP częściej dotyczyły kwadrantu dolnego nosowego.

U pacjentów z guzami przysadki nieprawidłowy zapis mfVEP występował w 43% oczu (13/30), a ubytki pola widzenia – tylko w 23% oczu (7/30).

Jednoczesne występowanie nieprawidłowego mfVEP i ubytków w Ps 24-2 W-W zaobserwowano w 13% oczu (4/30). Najczęściej występowały zmiany tylko w mfVEP, tj. w 30% badanych oczu (9/30), a ubytki wyłącznie w polu widzenia zaobserwowano w 10% badanych oczu (3/30). Stwierdzono znamienne statystycznie średnie obniżenie w. m. mfVEP w porównaniu z grupą porównawczą w obszarze analogicznym do występowania ubytków pola widzenia. Zestawienie częstości zmian mfVEP i Ps 24-2 W-W w poszczególnych kwadrantach przedstawiono na rycinie 1.

Nieprawidłowy zapis mfVEP i/ lub ubytki pola widzenia najczęściej obserwowano w kwadrancie górnym skroniowym.



Ryc. 1. Częstość występowania nieprawidłowego mfVEP i zmian pola widzenia w kwadrantach.

V – nieprawidłowy mfVEP, P – ubytki pola widzenia, GS – górny skroniowy, GN – górny nosowy, DS – dolny skroniowy, DN – dolny nosowy

Fig. 1. Frequency of mfVEP and visual field abnormalities in quadrants.

V – abnormal mfVEP, P – visual field defect, GS – superotemporal, GN – superonasal, DS – inferotemporal, DN – inferonasal

Rozległość zmian Size of changes	Liczba oczu / Number of eyes	
	MfVEP	Ps
1 kwadrant / quadrant	9	3
2 kwadranty / quadrants	3	4
3 kwadranty / quadrants	2	0
4 kwadranty / quadrants	0	0

Tab. II. Rozległość zmian mfVEP i perymetrii statycznej.

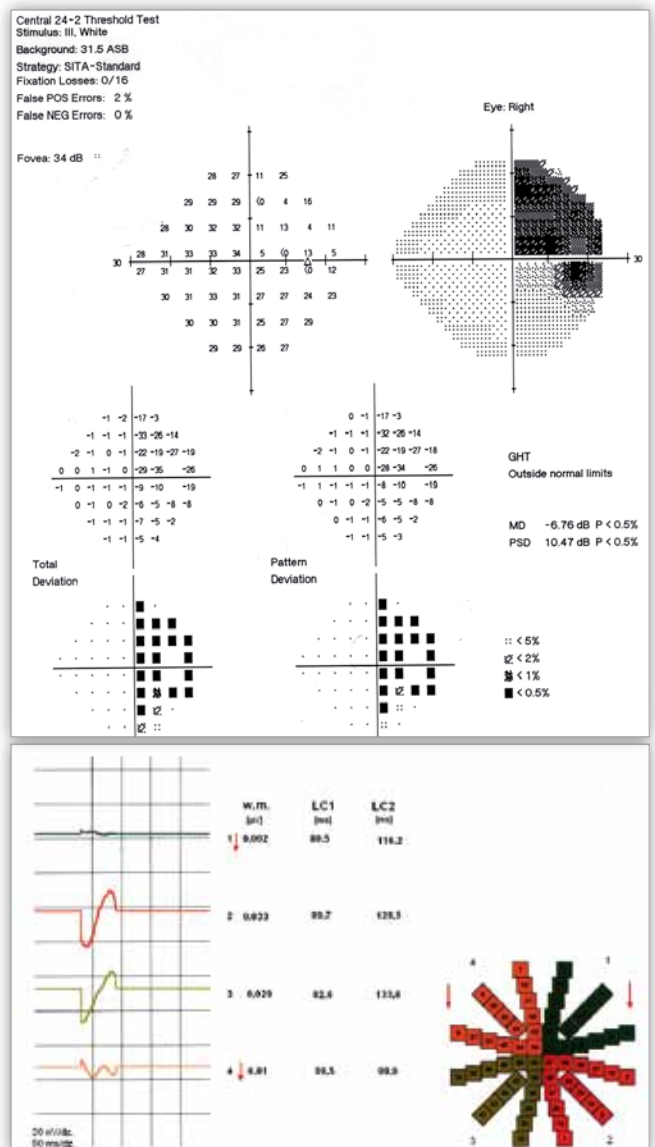
Tab. II. Extent of mfVEP and static perimetry changes.

Rozległość zmian mfVEP i Ps 24-2 W-W przedstawiono w tabeli II.

U pacjentów z gruczolakiem przysadki najczęstsze nieprawidłowości stwierdzono w badaniu mfVEP i dotyczyły one jednego kwadrantu. Wynik badania pola widzenia i mfVEP u pacjenta (E.P.) z makrogruczolakiem przysadki przedstawiono na rycinie 2.

Ubytek pola widzenia w kwadrancie górnym skroniowym pokrywał się z obniżeniem w. m. w analogicznym kwadrancie mfVEP. Dodatkowo w mfVEP zaobserwowano redukcję w. m. w kwadrancie górnym nosowym, w którym pole widzenia było prawidłowe. W kwadrancie dolnym skroniowym mfVEP, w obszarze analogicznym do defektu pola widzenia, występowało istotne obniżenie średniej w. m. (tab. I: pacjent 1., oko prawe, kwadrant dolny skroniowy).

W porównaniu z grupą odniesienia $0,032 \mu V \pm 0,021$ versus $0,051 \mu V \pm 0,03$; $p < 0,009$ w całej grupie badanych za-



Ryc. 2. Wynik perymetrii statycznej (powyżej) i mfVEP (poniżej) OP pacjenta (E.P.) z makrogruczolakiem.

Fig. 2. Static perimetry (above) and mfVEP (below) results from right eye of E.P. patient with macroadenoma.

obserwowano znamienne statystyczne obniżenie wartości międzyszczytowych w kwadrancie górnym skroniowym.

Dyskusja

Dotychczas najczęściej stosowanymi metodami w diagnostyce neuropatii nerwu wzrokowego były perymetria i standardowy VEP. Liczni badacze sugerują, że w wykrywaniu neuropatii uciskowej spowodowanej guzem przysadki większe znaczenie ma PVEP półkulowy ze względu na selektywny zapis z włókien skrzyżowanych i nieskrzyżowanych (4-8). W mfVEP uzyskuje się zapis z 60 obszarów stymulacji z 40-50° centralnego pola widzenia, podczas gdy w standardowym PVEP – tylko z 15°. Ponadto standardowy PVEP jest zdominowany przez odpowiedź z górnych części plamkowego obszaru siatkówki, a więc subtelny defekt z dolnej części centralnej siatkówki może zostać pominięty (12). Badanie mfVEP powinno więc wykazywać wyższą czułość w porównaniu ze standardowym VEP. W przeciwieństwie do perymetrii mfVEP jest bardziej obiektywną metodą badania, z powodu zdecydowanie mniejszego wpływu pacjenta na jego wynik.

Ujawniono większą częstość występowania zmian w mfVEP niż w Ps 24-2 W-W (ryc. 1), jednak różnice częstości występowania zaburzeń w poszczególnych kwadrantach nie były istotne statystycznie. Ponadto u niektórych pacjentów, u których stwierdzono ubytki w polu widzenia, mfVEP był prawidłowy. Dopiero szczegółowa analiza wyników mfVEP w obszarze odpowiadającym ubytkom pola widzenia wykazała u większości pacjentów znamienne średnie obniżenie w. m. poniżej średniej w. m. grupy porównawczej. Zmiany w mfVEP najczęściej obejmowały jeden kwadrant (tab. II) i występowały częściej niż zmiany w perymetrii statycznej, co dodatkowo wskazuje na możliwość wykrywania bardziej subtelnych zmian za pomocą mfVEP. W kwadrancie górnym skroniowym w. m. były istotnie niższe niż w grupie kontrolnej i w tym też kwadrancie wykryto najwięcej zaburzeń w mfVEP i/ lub Ps 24-2 W-W (tab. I, ryc. 1).

Ze względu na charakter wzrostu gruczolaków przysadki pacjenci z tym typem guzów prezentują pierwsze objawy okulistyczne związane najczęściej z uszkodzeniem włókien dolnych nosowych nerwu wzrokowego, co może tłumaczyć częstsze występowanie zaburzeń w kwadrancie górnym skroniowym. W analizowanej grupie badanych tylko u 4 pacjentów spośród 15 pacjentów stwierdzono ucisk skrzyżowania w badaniu MRI, a nieprawidłowy zapis mfVEP występował dwa razy częściej – u 9 osób spośród 15 osób. MfVEP wykazał więc objawy dysfunkcji nerwu wzrokowego, zanim doszło do bezpośredniego ucisku na drogę wzrokową.

Danesh-Meyer i wsp. (11) sugerują, że perymetria statyczna i mfVEP wykazują podobną wartość diagnostyczną. Jednakże w swojej pracy analizowali grupę pacjentów z guzami uciskającymi skrzyżowanie nerwów wzrokowych, gdzie istnieje duże prawdopodobieństwo wykrycia neuropatii w obydwu badaniach. W tej pracy autorzy opisują zaobserwowane nieprawidłowości w mfVEP i/ lub Ps 24-2 W-W u 54,5% pacjentów (6/11) z guzami nieuciskającymi skrzyżowania wzrokowego, przy czym w samym mfVEP – u 45% pacjentów (5/11).

Obserwowane nieprawidłowości mfVEP u pacjentów z mikrogruczolakami zlokalizowane są w różnych kwadrantach i są najprawdopodobniej wywołane przez tzw. zespół nadciśnienia śródsiodłowego, w przebiegu którego dochodzi do lokalnych

zmian przepływu krwi (3) prowadzących do objawów niedokrwienych nerwów wzrokowych. Inną hipotetyczną możliwością jest bezpośredni ucisk na włókna nerwu u pacjentów z mniejszą odległością między górną powierzchnią przysadki a skrzyżowaniem wzrokowym.

Wskazuje to na potrzebę monitorowania przez okulistę również pacjentów z mikrogruczolakami. Początkowo odwracalne zaburzenia funkcji nerwów wzrokowych mogą prowadzić po dłuższym czasie do strukturalnych uszkodzeń tych nerwów, manifestujących się klinicznie pod postacią nieodwracalnego obniżenia ostrości wzroku i/ lub ubytków pola widzenia. Nieprawidłowy wynik mfVEP może być testem decydującym o podjęciu zdecydowanego leczenia gruczolaka.

Wstępne wyniki badań wskazują na potencjalną możliwość wykorzystania mfVEP we wczesnej diagnostyce dysfunkcji/ neuropatii nerwu II u pacjentów z guzami przysadki mózgowej. Czułość badania mfVEP zgodnie z prezentowaną metodyką nie jest wysoka, o czym świadczą znaczne rozrzuty wyników badań w grupie porównawczej (tab. I). Dlatego też wg naszej opinii należy podjąć próbę opracowania metodyki badania mfVEP o większej czułości niż opisana przez Hooda i zastosowana w badaniach, które opisujemy w niniejszej publikacji. Jedną z możliwości jest wykorzystanie większej liczby elektrod aktywnych umiejscowionych w okolicy potylicy, co jest sugerowane także przez innych autorów (13).

Wniosek

MfVEP może mieć praktyczne zastosowanie kliniczne we wczesnej diagnostyce dysfunkcji/ neuropatii n. II u pacjentów z guzami przysadki mózgowej.

Piśmiennictwo:

- Anderson D, Faber P, Marcovitz S, Hardy J, Lorenzetti D: *Pituitary tumors and the ophthalmologist*. *Ophthalmology* 1983, 90(11), 1265-1270.
- Cannavo S, De Natale R, Curto L, Li Calzi L, Trimarchi F: *Effectiveness of computer assisted perimetry in the follow-up of patient with pituitary microadenoma responsive to medical treatment*. *Clin Endocrinol* 1992, 37, 157-161.
- Madrazo-Navarro I, Maldonado-Leon J: *Campimetric alterations caused by pituitary microadenoma successfully treated by transsphenoidal adenectomy*. *Arch Invest Med (Mex)* 1991, 22, 9-12.
- Fujimoto N, Saeki N, Miyauchi O, Adachi-Usami E: *Criteria for early detection of temporal hemianopia in asymptomatic pituitary tumor*. *Eye* 2002, 16, 731-738.
- Beck RW, Bergstrom TJ, Lichter PR: *A clinical comparison of visual field testing with a new automated perimeter, the Humphrey Field Analyzer, and the Goldmann perimeter*. *Ophthalmology* 1985, 92(1), 77-82.
- Holder GE, Bullock PR: *Visual evoked potentials in the assessment of patients with non-functioning chromophobe adenomas*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989, 52, 31-37.
- Halliday AM, Halliday E, Kris A: *The pattern evoked potentials in compression of the anterior visual pathway*. *Brain* 1976, 99, 357-374.
- Piekarska A, Lubiński W, Palacz O: *Znaczenie badań okulistycznych w wykrywaniu neuropatii nerwu wzrokowego towarzyszącej guzom przysadki*. *Klin Oczna* 2005, 107(7-9), 431-436.

9. Bjerre A, Grigg JR, Parry NRA, Henson DB: *Test-retest variability of multifocal visual evoked potential and SITA standard perimetry in glaucoma*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2004, 45, 4035-4040.
 10. Fraser CR, Klistomer A, Graham SL: *Multifocal visual evoked potential analysis of inflammatory or demyelinating optic neuritis*. Ophthalmology 2006, 113 (2), 323 e1-323 e2.
 11. Danesh-Meyer HV, Carroll SC, Gaskin BJ, Gao A, Gamble GD: *Correlation of the Multifocal Visual Evoked Potential and Standard Automated Perimetry in Compressive Optic Neuropathy*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2006, 47, 1458-1463.
 12. Hood DC, Odel JG, Winn BJ: *The Multifocal visual evoked potential*. J Neuroophthalmol 2003, 23(4), 279-289.
 13. Zhang X, Hood DC: *A principal component analysis of multifocal pattern reversal VEP*. J Vis 2004, 4(1), 32-43.
- Praca wpłynęła do Redakcji 30.04.2007 r. (987)
Zakwalifikowano do druku 16.05.2008 r.

Adres do korespondencji (Reprint requests to):

dr n. med. Anna Piekarska
Katedra i Klinika Okulistyki PAM
al. Powstańców Wielkopolskich 72
70-111 Szczecin
e-mail: annapiearska26@interia.pl

16-18.04.2009 Gdańsk

Przewodnicząca Komitetu Naukowego i Organizacyjnego:

Dr hab. med. prof. ncz. Krystyna Raczynska
Klinika Chorób Oczu AM w Gdańsku
ul. Dębinki 7, Gdańsk, tel./fax +48 (58) 349 23 70
e-mail: retina@amg.gda.pl

Tematy główne

Nowe spojrzenie na leczenie zachowawcze

i operacyjne chorób siatkówki

Tematy wolne związane
z siatkówką i ciałem szklistym

Za udział w konferencji
przewidziano punkty edukacyjne

Termin nadsyłania abstraktów
30 listopada 2008 r.

W sprawach organizacyjnych prosimy o kontakt

SEORA

ul. Żurawia 15-18/31, 65-800 Poznań
tel/fax +48 (61) 842 74 86, tel. +48 (61) 842 70 94
e-mail: tkura@seora-konferencja.pl



XXIX

**Symposium
Retinologiczny**

www.retina2009.pl