

# De diagnostische waarde van de 'visual evoked potentials' bij neuritis optica

The diagnostic value of the visual evoked potentials in neuritis optica

K. Fokkelman, A.M.M. Vlaar, D.M. Laman

## Samenvatting

Van oudsher werd bij de verdenking op een neuritis optica of multipele sclerose een 'visual evoked potential' aangevraagd. De 'visual evoked potential' neemt in de huidige CBO-richtlijn 'Multipele Sclerose' slechts een ondersteunende plaats in voor de diagnose. Wij hebben een literatuurstudie verricht om te beoordelen of een normaal 'visual evoked potential' een neuritis optica volledig uitsluit. In totaal zijn er acht studies die de diagnostische waarde van de 'visual evoked potential' voor een neuritis optica in het acute stadium hebben onderzocht. Uit dit onderzoek blijkt dat de sensitiviteit van de 'visual evoked potential' zeer hoog is (90%) met een spreiding van 70 tot 100%. Een normaal 'visual evoked potential' in het acute stadium sluit echter een neuritis optica niet volledig uit. Herhaling van het 'visual evoked potential' na een week of kiezen voor een andere onderzoeksmodaliteit als het multifocale 'visual evoked potential' of MRI van de orbita is dan een overweging.

*(Tijdschr Neurol en Neurochir 2012;113:226-31)*

---

## Summary

Traditionally a visual evoked potential is performed to support a diagnosis of optic neuritis or multiple sclerosis. In the Dutch multiple sclerosis directive the visual evoked potential is only used to support the diagnosis. In this review of the literature we examined the sensitivity of the visual evoked potential in the diagnosis of acute optic neuritis, which in this study is very high (90%) with a range of 70-100%. However, a normal visual evoked potential doesn't exclude a diagnosis of optic neuritis. Repetition of the visual evoked potential after one week or choosing a different investigation like a multifocal visual evoked potential or MRI of the orbita can be considered.

---

**Auteurs:** mw. drs. K. Fokkelman, aios Neurologie, mw. dr. A. Vlaar, neuroloog, dhr. dr. M. Laman, neuroloog, klinisch neurofysioloog, St. Lucas Andreas Ziekenhuis, Amsterdam.

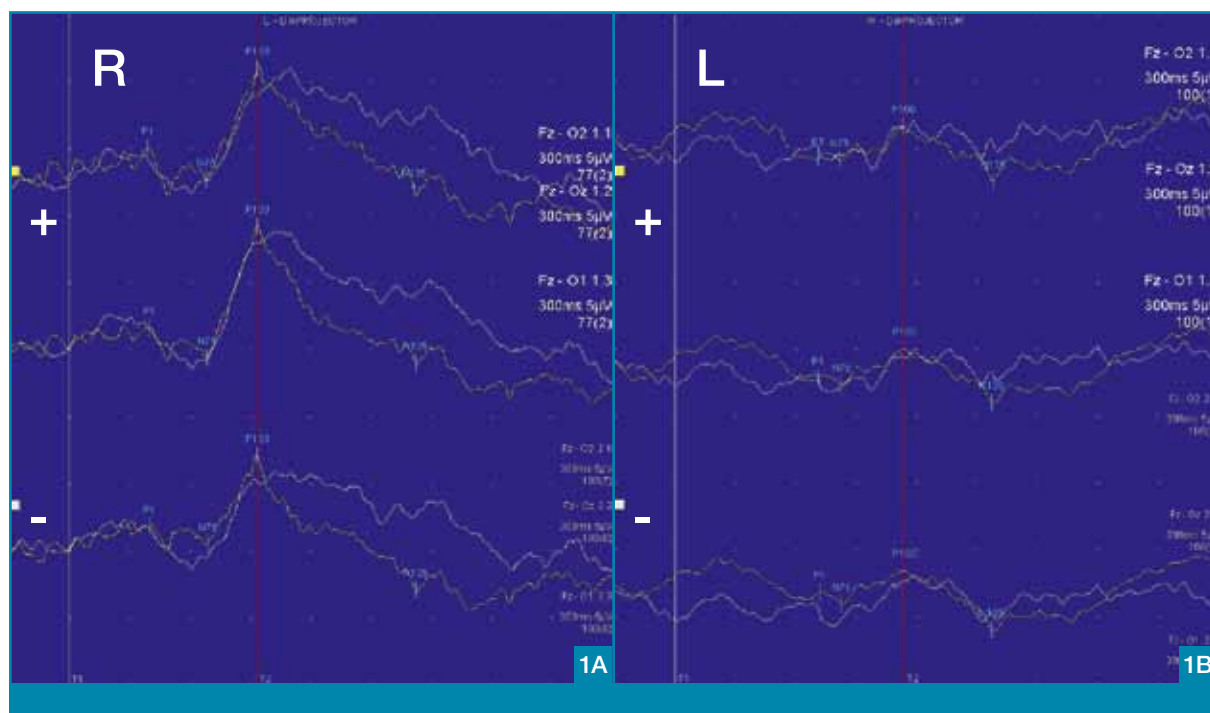
Correspondentie graag richten aan: mw. drs. K. Fokkelman, St. Lucas Andreas Ziekenhuis, afdeling Neurologie/Klinische Neurofysiologie, Jan Tooropstraat 164, 1061 AE Amsterdam, tel. +31 (0)20 510 83 20, e-mailadres: k.fokkelman@slaz.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** diagnostiek, MRI-orbita, neuritis optica, patroon visual evoked potential.

**Keywords:** diagnosis, MRI-orbita, optic neuritis, pattern visual evoked potential.

*Ontvangen 2 april 2012, geaccepteerd 23 augustus 2012.*



**Figuur 1.** Patroon VEP bij 20-jarige vrouw met sinds drie dagen visusverlies van het linkeroog (afbeelding rechts) en bij oogheelkundig onderzoek links een visus van 1/300, rechts 1. Links verlengde latentie van de P100 ten opzichte van rechts, respectievelijk 113,7 en 93 msec (Lokale normaalwaarden: P100 <113 msec; rechts-links verschil: < 8 msec) passend bij demyelinisatie in het kader van een neuritis optica links. Tevens links reductie in amplitude. T1=0, T2=P100, sensitiviteit 5 µV per divisie.

## Klinisch dilemma

Klinisch kan het diagnosticeren van een neuritis optica (NO), zeker als een functionele stoornis in de differentiaaldiagnose staat, moeilijk zijn. Dit kan voor de neuroloog of oogarts een reden zijn om een 'visual evoked potential' (VEP) aan te vragen.

Recent werd op verzoek van de oogarts een 30-jarige vrouw op de polikliniek gezien met subacuut visusverlies van haar rechteroog. Gezien haar leeftijd, geslacht en klinische presentatie werd gedacht aan een neuritis optica. De MRI-neuraxis en oriënterend bloedonderzoek lieten geen afwijkingen zien. Gezien de ernst van het visusverlies werd een methylprednisolonkuur afgesproken.

Twee dagen na de kuur werd de patiënte teruggezien vanwege een toename van het visusverlies. Een VEP werd verricht en opvallend genoeg was deze volledig normaal. Doordat er later ook visusverlies links optrad is liquoronderzoek en een MRI-orbita verricht, die geen aanwijzingen voor demyelinisatie lieten zien. De ingezette antistoffen tegen aquaporines waren negatief. Omdat de patiënte inmiddels beiderzijds een visus van 0,4 had bij de oogarts is zij voor een second opinion verwezen naar een oogarts en een neuroloog in een

academisch centrum onder de verdenking van een functionele stoornis. De multifocale VEP die aldaar verricht werd, was eveneens normaal. De diagnose functionele stoornis werd aldaar gesteld. Inmiddels zijn haar visusklachten volledig hersteld.

In onze kliniek worden er enkele tientallen VEP's per jaar aangevraagd bij de verdenking op een NO, met name door Oogheelkunde en in mindere mate door Neurologie. De vraag is of een normale VEP inderdaad een NO uitsluit.

## Inleiding

NO is een ontsteking van de nervus opticus die zich gewoonlijk subacuut presenteert als tijdelijk visusverlies. NO is het presenterende symptoom van klinisch zekere multipale sclerose (MS) bij 15-20% van de patiënten.<sup>1</sup> Het onderscheid tussen een NO, een functionele oorzaak en andere oorzaken van subacuut visusverlies kan klinisch moeilijk zijn.

Anamnestic pleit de aanwezigheid van lichte pijn, afname van de visus in uren of dagen, afgenomen licht- en kleurenperceptie en eventuele pijnlijke oogbewegingen voor een NO. Bij neurologisch onderzoek

kunnen een afferent pupildefect en eventueel papiloedeem de diagnose NO ondersteunen, maar afwezigheid van deze tekenen sluit een NO zeker niet uit. De gouden standaard voor de diagnose NO is tot op heden de klinische diagnose.

Van oudsher werd bij de verdenking op een NO of MS een VEP aangevraagd. Gebleken is dat de best-reproduceerbare respons wordt verkregen door een patroon-VEP (PVEP). Bij een PVEP kijkt de patiënt naar een schaakbordpatroon waarbij de witte en zwarte blokken van kleur wisselen, maar waarbij de totale lichtintensiteit niet verandert. Dit alternerende schaakbord wordt geprojecteerd op een scherm op een afstand van 60-70 cm van de patiënt (blok-grootte 33 of 66 boogminuten, stimulusfrequentie 1 Hz, middeling 100 maal). Elk oog wordt apart gestimuleerd, waardoor informatie van het prechiasmale traject wordt verkregen. De retina is gevoelig voor het contrast gevormd door de afwisseling van witte en zwarte blokken. Dit contrast geeft golfvormige responsen op de O2, Oz en O1 EEG-elektrodelokalisaties (10-20 systeem). De meest relevante parameters zijn de latentie en de amplitude van de reproduceerbare prominente tweede positieve golf. Deze P2-golf wordt in de normale populatie na ongeveer 100 ms gezien (pieklatentie) en wordt daarom de P100 genoemd. Over het algemeen wordt een latentie met een afkapwaarde van meer dan twee standaarddeviaties boven deze P2-latentie als afwijkend beschouwd (zie *Figuur 1*). Bij een postchiasmale laesie zal de PVEP van een oog een asymmetrie (vorm, latentie, amplitude) geven bij de occipitale elektroden. Als dit bij het andere oog eveneens het geval is, is dit reden om halfveldstimulatie te overwegen.

De PVEP is niet alleen bij NO afwijkend, maar ook bij opticopathieën door andere oorzaken (bijvoorbeeld een ischemische of oncologische oorzaak of een genetische aandoening zoals de ziekte van Leber). Over het algemeen duidt een verlengde latentie van de P100-piek op demyelinatie en een reductie van de amplitude op axonale schade.

Andere technieken om een opticopathie aan te tonen zijn de multifocale VEP, opticalcoherencetomography (OCT) en de MRI-orbita. Met een multifocale VEP kunnen kleinere laesies van de n. opticus aangetoond worden. De multifocale VEP lijkt dan ook sensitiever te zijn dan de conventionele



**Figuur 2.** Coronaal T1 na toediening van gadolinerium. Aankleuring van de nervus opticus links. Figuren 1 en 2 betreffen dezelfde patiënt.

PVEP, maar wordt nog met name in het kader van wetenschappelijk onderzoek gebruikt.<sup>2</sup>

Met OCT kan de mate van atrofie van de ongemijeliseerde axonen in de retina gemeten worden, hetgeen eveneens een relatie heeft met de mate van visusverlies.<sup>3,4</sup> OCT is echter duidelijk minder sensitief dan de PVEP in het aantonen van NO, maar kan mogelijk wel iets zeggen over de prognose van de ziekte MS in het geheel.<sup>5</sup>

Sinds de komst van de MRI begin jaren negentig is de PVEP grotendeels door de MRI-cerebrum (en -myelum) vervangen. Een techniek in opkomst is de MRI-orbita, waarbij middels coronale coupes de nervus opticus beiderzijds in beeld gebracht wordt, en bij een NO oedeem en aankleuring na toediening van gadolinerium gezien wordt (zie *Figuur 2*).

In het acute stadium (<4 weken) zijn de sensitiviteit van de PVEP en MRI-orbita vergelijkbaar, in de chronische fase is de sensitiviteit van de PVEP aanzienlijk hoger. Wel heeft de MRI-orbita een hogere specificiteit (rond de 70-100%) vergeleken met de PVEP (rond de 12,5%). Dit kan verklaard worden doordat een MRI-orbita door het aspect en het aankleuringspatroon van de n. opticus ook een onderscheid kan maken tussen verschillende oorzaken van

Tabel 1.

Artikel	N pt (ogen)	blind	retro/prospectief	VEP na onset in dgn	afkap (ms/sd) <sup>#</sup>	Sensitiviteit	Opmerkingen
Acar '04 <sup>6</sup>	10 (10)	?	?/pro	2-30	110 ms (+2 sd)	7/10 (=70%)	*de orbita MRI was afwijkend bij 7/10 patiënten.
Berninger '89 <sup>8</sup>	18 (18)	?	?/pro	2-8	126 ms (+2.5 sd)	17/18 (94%)	*6/18 geen response patroon VEP *bij 1/12 borderline normale latentie met wel significant verschil tussen beide ogen van 14 ms.
Celesia '90 <sup>9</sup>	20 (20)	?	prospectief	0-14	? +2 sd	19/20 (95%)	
Frederiksen '91 <sup>10</sup>	50 (57)	?	prospectief	0-14	102 ms (+3 sd)	54/57 (95%)	*8/57 normale VEP bij onset klachten. Hiervan werden na 1 week 5/8 (=totaal 54/57) ook afwijkend.
Frederiksen '99 <sup>11</sup>	90 (90)	?	prospectief	0-28	102 ms (+3 sd)	80/90 (89%)	*21/90 normale VEP bij onset klachten. Hiervan werden na 1 week 11/21 (= totaal 80/90) ook afwijkend.
Martinelli '91 <sup>12</sup>	43 (43)	?	prospectief	5-120	121 ms (+2,5 sd)	39/43 (91%)	*3/4 met normale VEP klachtenvrij op moment VEP.
Matthews '77 <sup>13</sup>	28 (28)	?	?/retro	0-90	111 ms (+2.5 sd)	22/28 (79%)	
Trauzettel '96 <sup>14</sup>	36 (36)	ja	prospectief	0-21	124 ms (+3 sd)	23/23 (100%)	*13/36 geen VEP verricht omdat visus < 0,1 was *6/23 normale VEP bij onset klachten. Hiervan werden er na 1 week 6/6 (=totaal 23/23) ook afwijkend.

<sup>#</sup> Afkapwaarden (sd boven gemiddelde latentie in milliseconden bij gezonde controles) van betreffende onderzoeksgroep. VEP='visual evoked potential'

een opticopathie.<sup>6</sup>

De VEP en de MRI-orbita spelen in de huidige CBO-richtlijn voor MS een ondersteunende rol in de diagnose met betrekking tot het criterium 'disseminatie in plaats'.<sup>7</sup>

Om te beoordelen wat de plaats van de PVEP is bij NO hebben wij een literatuuronderzoek verricht om met name de vraag te beantwoorden of een normale PVEP een NO volledig uitsluit.

## Zoekstrategie

Wij hebben via PubMed gezocht op de volgende zoek- en MeSH-termen:

(((((("EvokedPotentials, Visual"[Mesh]))

OR (visualevokedpotential\*[tiab]))

OR (VEP[tiab]))

AND (((("Optic Neuritis"[Mesh]))

OR (opticneurit\*[tiab]

OR retrobulbarneurit\*[tiab])))

AND (((("Reproducibility of Results"[Mesh]))

OR (valid\*[tiab]

OR sensitiv\*[tiab]

OR reliab\*[tiab])).

Beperkingen waren: Engelse en Nederlandse taal, beschikbaar zijn van absolute getallen van positieven, negatieven, fout-positieven en fout-negatieven van patiënten die een NO hebben doorgemaakt. Dit

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. De patroon-visual evoked potential (PVEP) kan gezien de zeer hoge sensitiviteit gebruikt worden voor het aantonen van neuritis optica (NO), echter een normale PVEP sluit NO niet volledig uit.<sup>6,8,9,10,11,12,13,14</sup>
2. De diagnostische betrouwbaarheid is het hoogst indien de PVEP <4 weken na het ontstaan van de klachten en voor een eventuele methylprednisolonkuur verricht is.<sup>11,14</sup>
3. Overweeg bij een visus van 0,5 of meer de VEP na één week te herhalen, aangezien bij meer dan de helft van de NO-patiënten de initieel normale VEP een week later alsnog afwijkend wordt.<sup>10,11,14</sup>
4. Een andere overweging is om direct of bij een normale initiële PVEP een MRI-orbita te verrichten, daar de MRI twee voordelen heeft:
  - 1) onderscheid kunnen maken tussen verschillende oorzaken van een opticopathie<sup>6</sup> en
  - 2) opgenomen kunnen worden in het scan-protocol zodat gelijktijdig naar demyelinisatiehaarden elders gekeken kan worden.

leverde 148 treffers, met 18 bruikbare artikelen op. Met de inclusie dat de NO recent (<90 dagen) moet zijn geweest bleven er acht artikelen over (zie *Tabel 1*).<sup>6,8,9,10,11,12,13,14</sup>

### Samenvatting van de literatuur

In totaal zijn er acht studies die de diagnostische waarde van de PVEP voor een NO in het acute stadium binnen 90 dagen hebben onderzocht. De sensitiviteit varieerde van 70-100%. Een meta-analyse is gezien de heterogeniteit van de studies niet mogelijk, maar als indicatie, indien alle patiënten (n= 283 ogen met NO, van welke 255 een afwijkende PVEP) bij elkaar genomen worden, is de sensitiviteit circa 90%. Een normale PVEP in het acute stadium sluit een NO niet volledig uit. Bij meer dan de helft van de NO-patiënten met een normale initiële PVEP is deze een week later alsnog afwijkend.<sup>10,11,14</sup> De negatieve predictieve waarde (predictieve waarde van een negatief testresultaat; een normale PVEP) kon niet uit de gerefereerde literatuur berekend worden.

### Conclusie en discussie

In dit overzicht is de sensitiviteit van de PVEP voor het aantonen van een NO in het acute stadium hoog (90%), met een spreiding van 70-100%. De visus op het moment van de PVEP wordt helaas bij de meeste artikelen niet genoemd. Dit is wel rele-

vant voor de interpretatie van de betrouwbaarheid van de PVEP. Immers, ernstig visusverlies met bijvoorbeeld een visus van 0,1 en 0,2 hoort een afwijkende PVEP te geven.<sup>15</sup> Bij een visus van 0,5 of meer daarentegen zou deze in het acute stadium van de NO nog tussen normale grenzen kunnen vallen. Bij herhaling van de PVEP zou deze bij voortschrijding van de NO alsnog afwijkend moeten worden.

Een tweede verklaring van de lage sensitiviteit in twee studies is dat Matthews en collega's patiënten inclueerden tot 90 dagen na het begin van de klachten van NO en de meeste andere studies de PVEP in een eerder stadium verrichtten.<sup>13</sup> Het is bekend dat na een langer interval tussen het ontstaan van klachten en de PVEP de sensitiviteit lager is omdat door remyelinisatie de PVEP-latentie en -amplitude binnen het jaar bij 40% van de patiënten normaliseert.<sup>11</sup> Ook corticosteroïden zorgen ervoor dat de PVEP-latenties sneller herstellen, met name in de eerste vier weken.<sup>14</sup> Het verschil in afkapwaarde voor een afwijkende PVEP lijkt bij deze studies geen verklaring te zijn voor de onderlinge verschillen. Verder zal het gebruiken van een andere techniek (grootte van het stimulusveld, verlichtingssterkte etc.) een rol spelen.

Slechts een studie noemde expliciet dat de studie geblindeerd is uitgevoerd.<sup>14</sup> De vijf studies die zeker prospectief zijn uitgevoerd scoorden een hogere sensitiviteit dan studies waarbij de studieopzet niet geheel duidelijk was. Dit kan verklaard worden doordat bij

een aantal prospectieve studies bij dezelfde patiënt meerdere PVEP's werden verricht waarbij een vroege PVEP in een aantal gevallen normaal was, maar binnen een week wel abnormaal werd (zie opmerkingen in de *Tabel*).<sup>10,11,14</sup>

Zoals in de inleiding genoemd, is de sensitiviteit van de multifocale VEP net iets hoger dan de PVEP, en is de sensitiviteit van de PVEP vergelijkbaar met die van de MRI-orbita.<sup>2,6</sup> De multifocale VEP wordt momenteel vrijwel alleen nog in het kader van wetenschappelijk onderzoek ingezet. De MRI-orbita is daarentegen net als de PVEP wijdverspreid beschikbaar en heeft bovendien als voordeel dat er door het visualiseren van de n. opticus differentiatie mogelijk is tussen verschillende oorzaken van een opticopathie. Ook kan een MRI-orbita opgenomen worden in het onderzoeksprotocol zodat gelijktijdig naar laesies elders in het centrale zenuwstelsel gekeken kan worden.

## Referenties

1. Beck RW, Gal RL. Treatment of acute optic neuritis: a summary of findings from the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 2008;126(7):994-5.
2. Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, et al. Axonal loss and myelin in early ON loss in postacute optic neuritis. *Ann Neurol* 2008;64(3):325-31.
3. Klistorner A, Arvind H, Nguyen T, et al. Multifocal VEP and OCT in optic neuritis: a topographical study of the structure-function relationship. *Doc Ophthalmol* 2009;118(2):129-37.
4. Gugleta K, Mehling M, Kochkorov A, et al. Pattern of macular thickness changes measured by ocular coherence tomography in patients with multiple sclerosis. *Klin Monbl Augenheilkd* 2008;225(5):408-12.
5. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, et al. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology* 2009;73(1):46-52.
6. Acar G, Ozakbas S, Cakmakci H, et al. Visual evoked potential is superior to triple dose magnetic resonance imaging in the diagnosis of optic nerve involvement. *Int J Neurosci* 2004;114(8):1025-33.
7. Visser LHea. Multipole Sclerose. Concept richtlijn. [www.cbo.nl](http://www.cbo.nl).
8. Berninger TA, Heider W. Electrophysiology and perimetry in acute retrobulbar neuritis. *Doc Ophthalmol* 1989;71(3):293-305.
9. Celesia GG, Kaufman DI, Brigell M, et al. Optic neuritis: a prospective study. *Neurology* 1990;40(6):919-23.
10. Frederiksen JL, Larsson HB, Olesen J, et al. MRI, VEP, SEP and biothe-siometry suggest monosymptomatic acute optic neuritis to be a first mani-festation of multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1991;83(5):343-50.
11. Frederiksen JL, Petrera J. Serial visual evoked potentials in 90 untreated patients with acute optic neuritis. *Surv Ophthalmol* 1999;44 Suppl 1:S54-62.
12. Martinelli V, Comi G, Filippi M, et al. Paraclinical tests in acute-onset optic neuritis: basal data and results of a short follow-up. *Acta Neurol Scand* 1991;84(3):231-6.
13. Matthews WB, Small DG, Small M, et al. Pattern reversal evoked visual potential in the diagnosis of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1977;40(10):1009-14.
14. Trauzettel-Klosinski S, Diener HC, Dietz K, et al. The effect of oral prednisolone on visual evoked potential latencies in acute optic neuritis monitored in a prospective, randomized, controlled study. *Doc Ophthalmol* 1995;91(2):165-79.
15. Towle VL, Sutcliffe E, Sokol S. Diagnosing functional visual deficits with the P300 component of the visual evoked potential. *Arch Ophthalmol* 1985;103(1):47-50.