

# Vrijednosti parametara vidnih evociranih potencijala kod ponovljenog optičkog neuritisa

---

Kabić, Šime

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:432684>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-08-27**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Šime Kabić**

**VRIJEDNOSTI PARAMETARA VIDNIH EVOCIRANIH POTENCIJALA KOD  
PONOVLJENOG OPTIČKOG NEURITISA**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2018./2019.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Dobrila Karlica Utrobičić, dr. med.**

**Split, srpanj, 2019.**

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
1.1. Anatomija vidnog živca i vidnog puta .....	2
1.2. Optički neuritis .....	3
1.2.1. Epidemiologija .....	3
1.2.2. Patologija optičkog neuritisa.....	4
1.2.3. Klinička obilježja optičkog neuritisa .....	4
1.2.4. Metode evaluacije optičkog neuritisa .....	5
1.2.5. Diferencijalna dijagnoza .....	5
1.2.6. Podjela optičkog neuritisa prema anatomskom sijelu .....	5
1.2.7. Liječenje optičkog neuritisa.....	6
1.2.8. Vidna prognoza .....	7
1.2.9. Optički neuritis u djece .....	7
1.2.10. Udružena stanja s optičkim neuritisom.....	7
1.2.11. Povezanost optičkog neuritisa i multiple skleroze .....	7
1.3. Multipla skleroza .....	8
1.3.1. Epidemiologija .....	8
1.3.2. Patologija .....	9
1.3.3. Patofiziologija .....	11
1.3.4. Klinička slika .....	11
1.3.5. Istražne studije .....	13
1.4. Elektrodijagnostika u oftalmologiji .....	14
1.4.1. Povijest elektrofizioloških testiranja .....	14
1.4.2. Elektrofiziološka ispitivanja u oftalmologiji .....	14
1.4.3. Vidni evocirani potencijali.....	15
1.4.3.1. Definicija VEP-a.....	15
1.4.3.2. Indikacije za snimanje vidnih evociranih potencijala .....	16
1.4.3.3. Osnovna tehnologija .....	16
1.4.3.4. Normativne vrijednosti.....	19
1.4.3.5. Parametri VEP-a .....	22
1.4.3.6. Postavljanje elektroda na kožu glave .....	24

1.4.3.7. Stimulacija uzorka .....	25
1.4.3.8. Klinički protokol.....	26
1.4.3.9. Standardni VEP valni oblici ISCEV-a.....	27
1.4.3.9.1. VEP sa zamjenom uzoraka .....	27
1.4.3.9.2. Flash VEP-ovi .....	28
<b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>29</b>
<b>3. ISPITANICI I METODE.....</b>	<b>31</b>
3.1. Ispitanici .....	32
3.2. Mjesto istraživanja .....	32
3.3. Organizacija istraživanja .....	32
3.4. Opis istraživanja .....	33
3.5. Metode prikupljanja podataka .....	33
<b>4. REZULTATI.....</b>	<b>34</b>
<b>5. RASPRAVA .....</b>	<b>43</b>
<b>6. ZAKLJUČCI.....</b>	<b>48</b>
<b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....</b>	<b>50</b>
<b>8. SAŽETAK .....</b>	<b>55</b>
<b>9. SUMMARY .....</b>	<b>57</b>
<b>10. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>59</b>

*Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Dobrili Karlici Utrobičić na uloženom trudu, strpljenju  
i stalnoj potpori za vrijeme izrade ovog diplomskog rada.*

*Hvala mojoj obitelji na bezuvjetnoj ljubavi, razumijevanju i kontinuiranoj podršci tijekom  
školovanja.*

*Hvala svim dragim prijateljima i kolegama koji su me pratili na ovom putu.*

## **1. UVOD**

## 1.1. Anatomija vidnog živca i vidnog puta

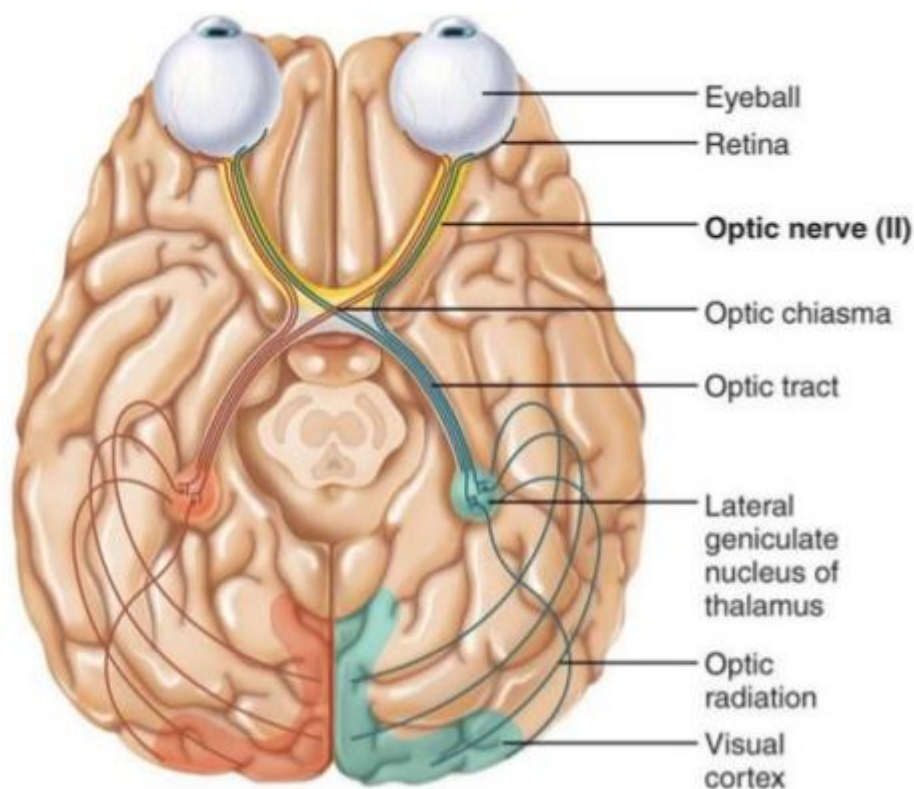
Vidni živac se sastoji od oko 1,2 milijuna aksona mrežičnih ganglijskih stanica. Anatomski ga možemo podijeliti na četiri dijela: intraokularni, intraorbitalni, intrakanalikularni i intrakranijalni dio.

Intraokularni dio vidnog živca predstavljaju aksoni ganglijskih stanica koji nisu mijelinizirani. Oftalmoskopski vidljivi dio je glava vidnog živca, lat. *papila nervi optici*, dužine 1 mm. U području izlaska živčanih vlakana iz očne jabučice, iza lamine kribroze aksoni dobivaju mijelinsku ovojnici. S obzirom da na tom mjestu nema fotoreceptora, to mjesto se naziva slijepom pjegom.

Intraorbitalni dio je dug 25 do 30 mm te je obavijen svim moždanim ovojnica.

Intrakanalikularni dio je dug 4 do 9 mm. Predstavlja dio vidnog živca koji prolazi kroz optički kanal.

Intrakranijalni dio je dug oko 10 mm. On obuhvaća dio vidnog živca od izlaska iz optičkog kanala do optičke hijazme, lat. *chiasma nervi optici*, mjesto gdje se spaja s drugim vidnim živcem (1). Na tom mjestu 60% vlakana prelaze na suprotnu stranu, dok ostalih 40% nastavlja prema talamusu i odredištima u srednjem mozgu na istoj strani. Kada prođu optičku hijazmu, aksoni ganglijskih stanica na svakoj strani tvore optički trakt, lat. *tractus opticus*. Tako stvoren optički trakt sadržava vlakna iz oba oka za razliku od optičkog živca. Aksoni ganglijskih stanica u optičkom traktu dosežu do mnogih područja u međumozgu i srednjem mozgu. Glavno odredište u međumozgu je lateralna koljenasta jezgra talamusa, lat. *corpus geniculatum laterale*. Od tu neuroni šalju svoje aksone u moždanu koru putem kapsule interne, lat. *capsula interna*. Aksoni prolaze kroz dio kapsule interne koji se naziva optička radijacija i završavaju u primarnoj vidnoj kori (V1) ili strijatalnoj kori (Brodmanovo polje 17) koja se nalazi unutar fisure kalkarine, lat. *fissura calcarina*, i u okcipitalnom režnju (Slika 1.). Retinogenikulostrijatalni put ili primarni vidni put prenosi informacije koje su esencijalne za najveći dio onoga što smatramo vidom. Oštećenje bilo kojeg dijela tog puta uzrokuje velike deficite vida (2).



*Slika 1. Shematski prikaz vidnog puta. Preuzeto sa: <https://www.slideshare.net/Amr-HasanNeuro/afferent-visual-pathway>*

## 1.2. Optički neuritis

Optički neuritis (ON) je općenit izraz za optičku neuropatiju idiopatske, inflamacijske, infektivne ili demijelinizirajuće etiologije (1).

Predstavlja akutni upalni poremećaj vidnog živca obilježen naglim jednostranim gubitkom vida čemu uobičajeno prethodi periokularna ili retrobulbarna bol koja se pojačava s pokretima oka. Smatra se najčešćim uzrokom unilateralnog gubitka ili oštećenja vida u mladih osoba (3).

### 1.2.1. Epidemiologija

ON zahvaća najčešće odrasle osobe između 20 i 45 godina. Žene su češće zahvaćene od muškaraca. Oko 20-40% pacijenata sa optičkim neuritisom razvija multiplu sklerozu (4).



### **1.2.2. Patologija optičkog neuritisa**

Edem optičkog diska se uobičajeno javlja s oslabljenom aksonalnom provodljivošću na području prolaska kroz laminu kribrozu. Kada dođe do opstrukcije aksoplazme dolazi do stvaranja edema aksona u području ispred lamine što rezultira kliničkom pojavom otekline optičkog diska. Kod retrobulbarnog neuritisa možemo pretpostaviti da je zahvaćen stražnji orbitalni, intrakanalikularni ili intrakranijalni dio živca prilikom inflamacije ili demijelinizacije.

U početku postoji edem živčanog tkiva u prostoru gdje je nastupila demijelinizacija nakon čega se mijelinske ovojnice počinju trgati na masne komadiće. Napredovanjem degeneracije živčana vlakna se raspadaju dok se proces nastavlja širiti u proksimalne i distalne segmente.

Prilikom popuštanja upalne reakcije, dolaze makrofagi napunjeni mastima i nastaje glijalna proliferacija.

Temeljni patološki problem je demijelinizacija. Promjene koje vidimo u živcu su lokalni gubitak mijelinskih ovojnica i oligodendroglije. Nakon fagocitoze mijelina i mijelinskih ovojnica nastupa proliferacija astrocita te formiranje lokalnih plakova (5,6).

### **1.2.3. Klinička obilježja optičkog neuritisa**

Većina bolesnika s optičkim neuritisom se nalazi u dobnim granicama između 20 i 50 godina s vrhom krivulje od oko 30 godina. Učestalost je veća u žena. Glavni simptom je gubitak vida koji obično nastupa naglo tijekom nekoliko sati ili dana. Opseg gubitka vida je vrlo različit, može doći i do sljepoće.

Bolovi iza, iznad ili uokolo oka, posebice pri pokretanju oka mogu se pojaviti prije početka, paralelno ili nakon slabljenja vida. Procjenjuje se da se bol javlja u svakog drugog bolesnika, a prema nekim izvorima i u njih 90%.

Kolorni vid uvijek je oštećen tijekom napada optičkog neuritisa i obično je mnogo jače zahvaćen nego vidna oština što se lako registrira primjenom Ishihara pseudokromatskih tablica. Veličina ispada vidnog polja u bolesnika s ON varira unutar širokih granica. Najčešći defekt je centralni ili cekocentralni skotom.

Relativni aferentni pupilarni defekt skoro uvijek postoji u bolesnika s unilateralnim ili bilateralnim, ali asimetričnim ON.

Otpriblike 20-40% bolesnika ima određeni stupanj edema diska, koji ne mora biti u korelaciji s težinom oštećenja vida (5,6).

#### **1.2.4. Metode evaluacije optičkog neuritisa**

Dijagnoza ON je prvenstveno klinička. U postupke spadaju jednostavni postupci koji se mogu provesti u ambulanti kao što su ispitivanje anamneze, vidne oštine, kolornog vida i reakcije zjenice na svjetlost. U ostale složenije postupke spadaju testiranje vidnog polja te vidni evocirani potencijali. Također se koriste laboratorijski nalazi, dok lumbalna punkcija nije nužna kod tipičnog ON. Dok CT ima ograničenu vrijednost u postavljanju dijagnoze ON, MR predstavlja vrlo snažan prediktor za multiplu sklerozu (MS) uz što treba uzeti u obzir predviđanja i liječenja daljnjih neuroloških zbivanja kod MS-a (5,6).

#### **1.2.5. Diferencijalna dijagnoza**


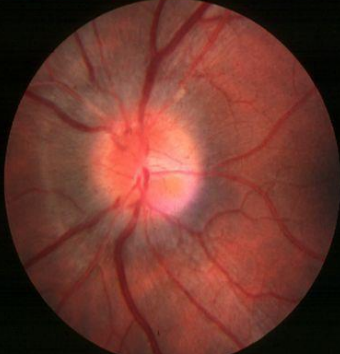
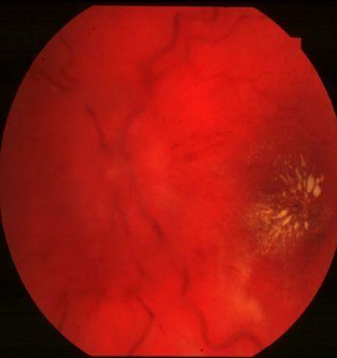
Pod diferencijalnu dijagnozu optičkog neuritisa možemo razmatrati dva entiteta. To su edem papile vidnog živca i ishemijska optička neuropatija. Edem papile vidnog živca za razliku od optičkog neuritisa u početku nema gubitka funkcije. Kod ishemijske optičke neuropatije nedostaje centralni skotom te pacijenti obično imaju iznad 60 godina (7).

#### **1.2.6. Podjela optičkog neuritisa prema anatomskom sijelu**

Klinički se dijeli na papilitis, neuroretinitis i retrobulbarni ON.

- a) Ukoliko se oftalmoskopski nalazi edem papile tada se koristi naziv *papillitis*.
- b) Ako je zahvaćena i mrežnica govorimo o *neuroretinitisu*.
- c) Ukoliko je vidni živac normalnog oftalmoskopskog izgleda, tada se naziva *retrobulbarni ON* (2).

## Classification of optic neuritis

Retrobulbar neuritis (normal disc)	Papillitis (hyperaemia and oedema)	Neuroretinitis (papillitis and macular star)
		
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Demyelination - most common</li> <li>· Sinus-related (ethmoiditis)</li> <li>· Lyme disease</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Viral infections and immunization in children (bilateral)</li> <li>· Demyelination (uncommon)</li> <li>· Syphilis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>· Cat-scratch fever</li> <li>· Lyme disease</li> <li>· Syphilis</li> </ul>

*Slika 2. Klinička podjela optičkog neuritisa. Preuzeto sa: <https://slideplayer.com/slide/7087976/>*

### 1.2.7. Liječenje optičkog neuritisa

Terapija ovisi o podležućoj bolesti. Retrobulbarni ON s ozbiljnim gubitkom vida može biti liječen visokim dozama steroida tj. 1000 mg prednizolona dnevno tijekom tri dana intravenski te 1 mg prednizolona po kilogramu tjelesne težine od četvrtog do četrnaestog dana oralno. Međutim, ova terapija samo vodi što bržem oporavku vida. Konačna vidna oštrina nakon jedne godine je ista sa ili bez terapije visokim dozama steroidna. Unatoč tome, ova terapija sprječava relapse multiple skleroze (4).

### **1.2.8. Vidna prognoza**

U bolesnika s tipičnim ON prognoza vida je dobra. Oporavak može uslijediti vrlo brzo tijekom nekoliko dana ili tjedana, dok daljnji oporavak teče sporijim tempom mjesecima. U bolesnika s normaliziranom vidnom oštrinom zaostaje značajna disfunkcija vidnog živca koja se može dokazati testiranjem kolornog vida, vidnog polja i VEP-a. Vidno polje bolesnika kojima se vidna oštrina vratila na normalnu vrijednost ili blizu normalne vrijednosti često se potpuno oporavlja pri testiranju u fotopiji. Nažalost, takvi bolesnici mogu još dugo vremena zadržati abnormalno brz gubitak zapažanja fokalnih vidnih stimulansa i abnormalno brzi zamor senzitiviteta. U bolesnika koji su imali napadaj tipičnog ON, nakon određenog vremena može doći do ponovnog napadaja na istom ili drugom oku (5,6).

### **1.2.9. Optički neuritis u djece**

Postoji nekoliko jedinstvenih svojstava koja razlikuju ON u djece od ON u odraslih. Glavna razlika je ta što se u djece ON češće javlja bilateralno i uglavnom se javlja u obliku papilitisa. Vidna prognoza i prognoza za razvoj multiple skleroze puno je bolja nego kod ON u odraslih (5).

### **1.2.10. Udružena stanja s optičkim neuritisom**

ON je udružen s brojnim patološkim stanjima. Ta patološka stanja s akutnim optičkim neuritisom možemo podijeliti u pet skupina:

1. Multipla skleroza (MS);
2. Neuromyelitis optica (Devicova bolest);
3. Encephalitis periaxialis diffusa (Schilderova bolest);
4. Sinusne bolesti;
5. Ostala patološka stanja (5).

### **1.2.11. Povezanost optičkog neuritisa i multiple skleroze**

Obolijevanje vidnog živca ima glavnu ulogu u simptomatologiji MS. S obzirom na dva različita klinička tijeka, bolesnike s akutnim optičkim neuritisom možemo podijeliti u dvije skupine:

- 1) Skupina idiopatskog optičkog neuritisa- samo jedna epizoda disfunkcije vidnog živca, bez neuroloških ispada tijekom praćenja;
- 2) Skupina suspektne multiple skleroze- rekurirajuća disfunkcija vidnog živca s ili bez neuroloških ispada tijekom praćenja.

Akutni ON je simptom u oko 30% slučajeva MS-a. Zahvaćenost vidnog živca može se javiti a da toga bolesnik nije niti svjestan. U lezijama koje prate MS ističu se abnormalne cerebralne venule. Oko njih se stvaraju naslage, a perivenozna zadebljanja karakteriziraju aktivna oštećenja. Edem optičkog diska nije potvrđen kao čimbenik rizika za razvoj optičkog neuritisa u multiploj sklerozi. Čimbenici koji imaju mogući utjecaj na razvoj multiple skleroze u bolesnika s akutnim optičkim neuritisom su:

- 1) Dob. Manja učestalost razvoja MS u starijih osoba;
- 2) Spol. Veća učestalost ženskog spola u razvoju MS nakon akutnog optičkog neuritisa;
- 3) Bol. Bol ne predstavlja čimbenik većeg rizika razvoja u MS;
- 4) Unilateralno ili bilateralno zahvaćanje. Bilateralno zahvaćanje ne predstavlja čimbenik koji utječe na progresiju u MS;
- 5) Rekurentni ON. Predstavlja najsumnjiviji znak i simptom za asocijaciju s visokim rizikom razvoja u MS;
- 6) Godišnje doba. Rizik razvoja u MS je dva puta veći ukoliko se ON javi između travnja i listopada;
- 7) Zemljopisna distribucija. Prevalencija MS pokazuje zemljopisne razlike, npr. u Japanu je MS rjeđa nego u zapadnim zemljama (5).

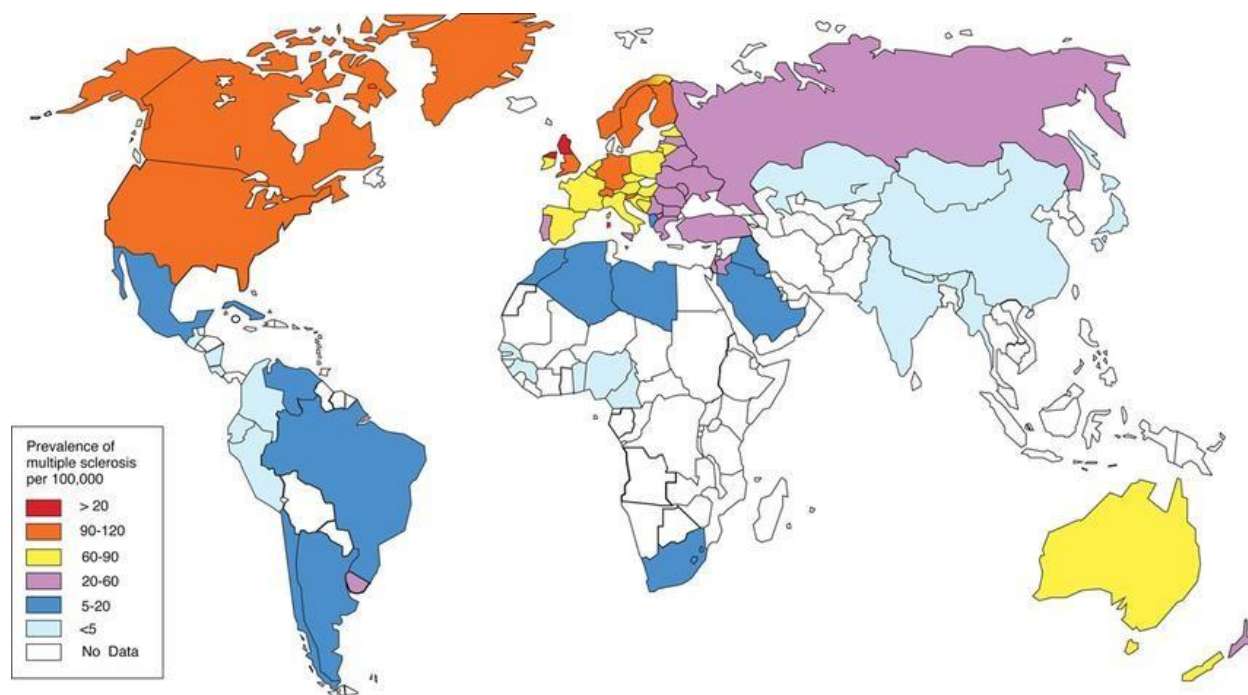
### **1.3. Multipla skleroza**

Multipla skleroza (MS) je česta autoimuna neurološka bolest. Karakteriziraju je vremenska i prostorna razasutost promjena u bijeloj tvari središnjeg živčanog sustava (8).

#### **1.3.1. Epidemiologija**

Na svijetu ima oko 2,5 milijuna ljudi sa MS-om. Na njenu učestalost utječe geografski položaj određenog područja na kojem žive ljudi. Epidemiološka istraživanja pokazuju da prevalencija bolesti raste sa povećanjem udaljenosti od ekvatora. Ukoliko se osoba preseli do 15.

godine starosti, preuzima rizik novog okruženja, dok starije osobe preseljenjem zadržavaju ugroženost iz rodnog kraja. Bolest je raširena u sjevernoj Europi gdje su autohtoni stanovnici bijelci. Ugroženost osoba crne rase je upola manja u odnosu na osobe bijele rase na istoj geografskoj širini. Žene su zahvaćene približno dva puta češće od muškaraca. Vrh incidencije je između 20 i 40 godina. Rjeđe se javlja nakon 45. godine. Razina vitamina D također može igrati ulogu, kao i izloženost Epstein-Barr virusu. MS nije nasljedna, ali je sklonost oboljenju veća 10 do 20 puta unutar porodica u kojima već ima oboljelih. Genetska osnova je bitna, ali zajedno s ostalim faktorima (8).

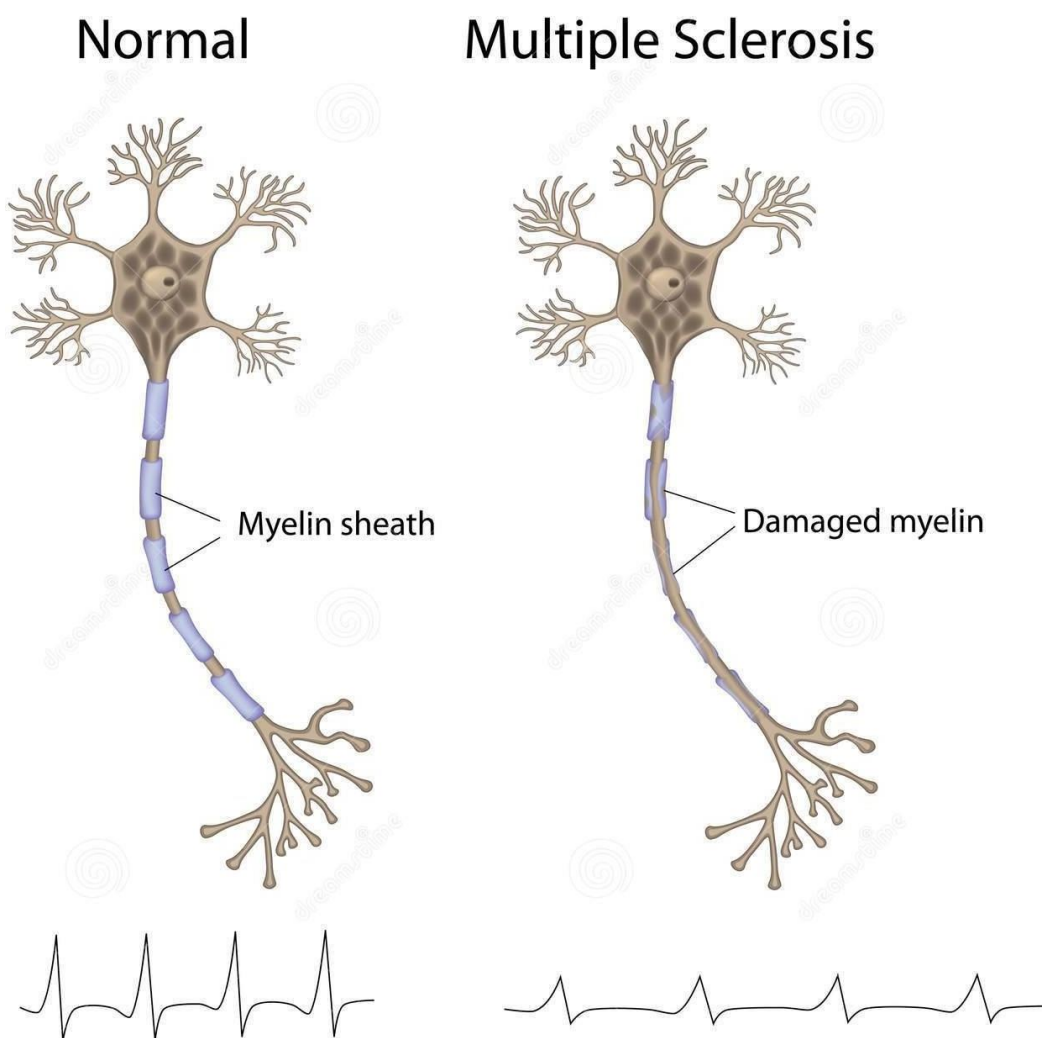


*Slika 3. Geografska distribucija MS-a. Preuzeto sa: [https://www.researchgate.net/figure/Geographical-distribution-of-multiple-sclerosis\\_fig2\\_40773902](https://www.researchgate.net/figure/Geographical-distribution-of-multiple-sclerosis_fig2_40773902)*

### 1.3.2. Patologija

Bolest zahvaća isključivo bijelu tvar cijelog središnjeg živčanog sustava. Oko venula, u perivaskularnim prostorima, mijelin postepeno nestaje i stvara se lezija koju nazivamo plak ili žarište demijelinizacije. Gubitak mijelina je praćen gubitkom oligodendrocita i proliferacijom

astrocitu. Demijelinizacijom dolazi do raspadanja mijelinskih ovojnica. Mikroglijalna reakcija osigurava uklanjanje proizvoda raspadnutog mijelina prema perivaskularnom prostoru. Astroglija fibrilarnom transformacijom stvara glijalni ožiljak čime nastaje skleroza. Oko plaka dolazi do upalne reakcije krvnih žila. Značajna uloga se pridaje T limfocitima i imunološkoj aktivaciji koja se događa prolaskom kroz krvno-moždanu barijeru (9).



**Slika 4.** Prikaz usporedbe zdravog neurona i neurona oštećenog multiplom sklerozom te njihovog provođenja. Preuzeto sa: <https://www.dreamstime.com/-royalty-free-stock-photography-multiple-sclerosis-image22934337>

### **1.3.3. Patofiziologija**

Uzrok MS-a je nepoznat, ali smatra se da su oštećenje tkiva i neurološki simptomi uzrokovani imunološkim mehanizmom direktno protiv mijelinskih antigena. Virusna infekcija ili drugi poticajni čimbenici mogu uzrokovati povećanje ulaza T limfocita i protutijela u središnji živčani sustav oštećujući krvno-moždanu barijeru. To vodi povećanju ekspresije staničnih adhezijskih molekula, matriksnih metaloproteaza i proinflamatornih citokina. Ove molekule djeluju zajedno kako bi privukle dodatne imunološke stanice, srušile ekstracelularni matriks da poboljšaju svoju migraciju i aktiviraju autoimuni odgovor protiv različitih antigena. Vežanje antigen prezentirajućih stanica na ciljane antigene aktivira autoimuni odgovor koji može uključivati citokine, makrofage i komplement. Imunološki napad na mijelin ogoljuje aksone što usporava živčanu provodljivost. Zajedno s gubitkom aksona i živčanih stanica, to vodi progresivnim neurološkim simptomima (10).

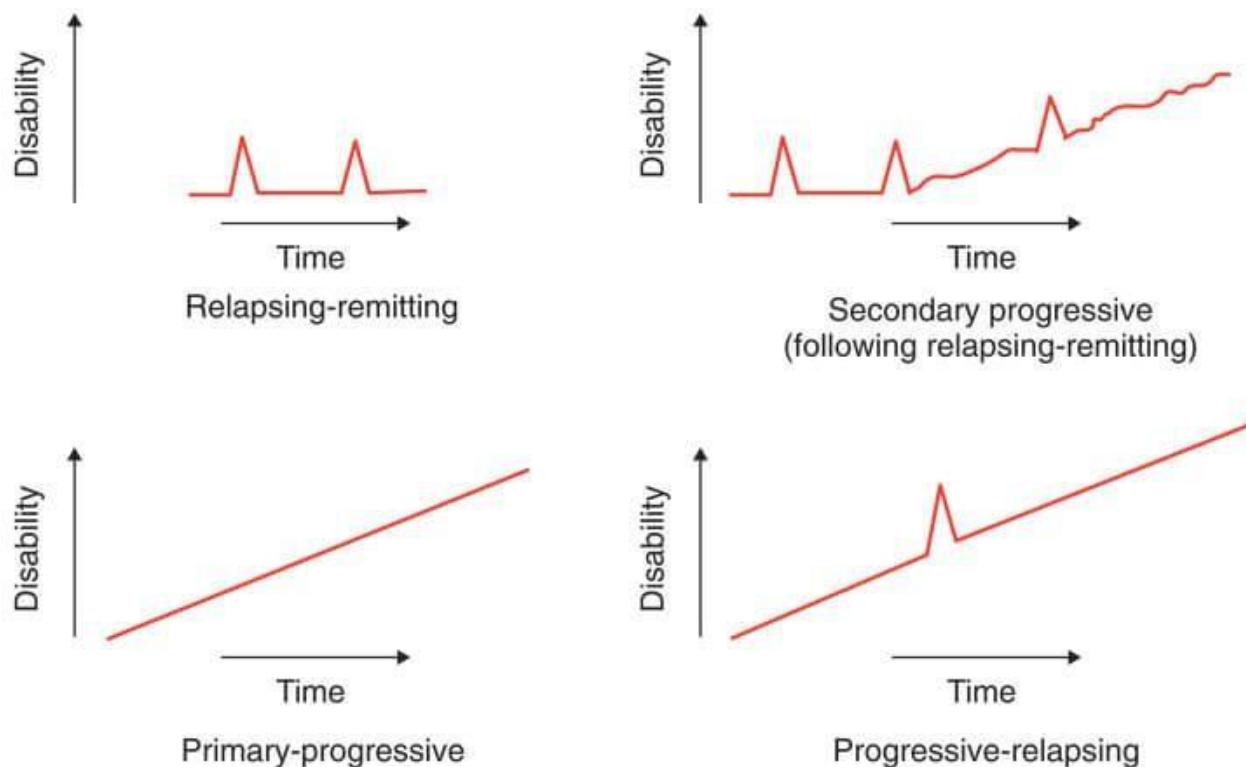
### **1.3.4. Klinička slika**

Na samom početku bolesti pacijent se može prezentirati s bilo kojim od različitih simptoma. Česte početne tegobe su žarišna slabost, utrnulost, peckanje ili nestabilnost uda, iznenadan gubitak ili zamućenje vida u jednom oku (optički neuritis), diplopija, neuravnoteženost, poremećenost rada mokraćnog mjehura (urinarna urgencija ili nestabilnost). Simptomi su često prolazni, nestaju nakon nekoliko dana ili tjedana, iako neki rezidualni deficiti mogu biti nađeni neurološkim pregledom. Neki pacijenti se prezentiraju sa akutnom ili postupno progresivnom spastičnom paraparezom i senzornim deficitom.

Mjeseci ili godine mogu prolaziti nakon početne epizode prije nego se sljedeći simptomi pojave. Zatim se pojavljuju ili novi simptomi ili se vrate početni simptomi i progrediraju. Relapsi mogu biti pokrenuti infekcijom i u žena sučešći unutar 3 mjeseca od poroda, dok su rjeđi za vrijeme trudnoće. Povišenje tjelesne temperature može uzrokovati pogoršanje u pacijenata s ustaljenim i stabilnim simptomima (Uhthoffov fenomen). S vremenom, nakon određenog broja relapsa i obično nepotpunih remisija, pacijent može postati sve više nesposoban zbog slabosti, krutosti, senzornih poremećaja, nestabilnosti udova, oslabljenog vida i urinarne inkontinencije.



Na temelju svog tijeka, bolest je podijeljena u **relapsno-remitentni oblik** (85% slučajeva), u kojem se ne događa napredovanje između napada. **Sekundarno progresivni oblik** (80% slučajeva nakon 25. godine) karakteriziran je postupno progresivnim tijekom nakon početnog relapsno-remitentnog obrasca. **Primarno progresivni oblik** (10% slučajeva) karakterizira postupno progresivna nesposobnost od kliničkog početka bolesti. **Progresivno-relapsni oblik** (rijedak) je onaj u kojem se akutni relapsi javljaju tijekom primarnog progresivnog tijeka.



*Slika 5. Klinički oblici MS-a. Preuzeto sa: <http://epomedicine.com/medicalstudents/-multiple-sclerosis-mnemonic/>*

Pregled u uznapredovanim slučajevima obično otkriva atrofiju optičkog živca, nistagmus, dizartriju, deficite gornjeg motornog neurona, osjetilne i cerebelarne deficite u nekim ili svim udovima.

Dijagnoza ne može biti bazirana na bilo kojem pojedinačnom simptomu ili znaku, već na cijeloj kliničkoj slici koja nalaže uključenost različitih dijelova centralnog živčanog sustava u različitim vremenima (10).

### 1.3.5. Istražne studije

Simptomi mogu poduprijeti kliničku dijagnozu i isključiti druge poremećaje, ali sami ne opravdavaju konačnu dijagnozu MS. Cerebrospinalna tekućina je obično abnormalna, s blagom limfocitozom ili blago povišenom koncentracijom proteina, osobito ako se pregleda ubrzo nakon recidiva acutu. Proteinska elektroforeza cerebrospinalnog likovra pokazuje prisutnost diskretnih traka u regiji imunoglobulina G (oligoklonalne trake) u 90% bolesnika. Antigeni odgovorni za ta antitijela nisu poznati.

Ako klinički dokaz lezije egzistira samo na jednom mjestu u središnjem živčanom sustavu, dijagnoza MS-a se ne može ispravno donijeti ako su druge regije zahvaćene subklinički. Takva subklinička uključenost može se otkriti elektrocerebralnim odgovorima izazvanim monokularnom vizualnom stimulacijom s uzorkom šahovnice (vidni evocirani potencijali), monoauralnom stimulacijom s ponavljajućim klikovima (slušni evocirani potencijali moždanog debla) ili električnom stimulacijom perifernog živca (somatosenzorni evocirani potencijali).

MR također može otkriti subkliničke lezije i postalo je gotovo neophodan u postavljanju dijagnoze. T1-ponderirane slike mogu otkriti područja niskog intenziteta "crne rupe" koje vjerojatno predstavljaju područja trajnog oštećenja aksona; pronađene su i hipertenzne lezije. Gadolinij pojačava T1-ponderirane slike koje mogu istaknuti područja upale s razgradnjom krvno-moždane barijere. T2-ponderirane slike pružaju informacije o oboljenju, ali i o opterećenju lezijama; lezije se obično pojavljuju kao područja visokog intenziteta signala. MRI zdravih subjekata ponekad pokazuju "neidentificirane svijetle objekte" koje nalikuju na lezije MS-a, ali su bez kliničkih korelata ili značajnosti. Zaključci snimanja stoga se moraju tumačiti u kliničkom kontekstu u kojem su dobiveni.

Spinalni MR ili CT mijelografija mogu biti neophodni da bi se isključila kongenitalna ili stečena kirurški liječena lezija u bolesnika sa zahvaćanom kralježnicom bez dokaza diseminirane bolesti. Područje velikog lubanjskog tvora, lat. *foramen magnum*, mora se vizualizirati kako bi se isključila mogućnost oštećenja kao što je malformacija Arnold-Chiari, u kojoj je dio malog mozga i donji dio moždanog debla pomaknut u cervikalni kanal, stvarajući umjerene piramidalne i cerebelarne deficite u udovima (10).

## **1.4. Elektrodijagnostika u oftalmologiji**

### **1.4.1. Povijest elektrofizioloških testiranja**

Povijest elektrofizioloških testiranja datira već od 1875. g., kada je engleski biofizičar Richard Caton u eksperimentima na zečevima i majmunima pomoću galvanometra iz kore velikog mozga registrirao spontanu električnu aktivnost. Primijetio je da se električna aktivnost okcipitalnog režnja mijenja pod utjecajem svjetlosnog podražaja (11).

Godine 1929. njemački znanstvenik Hans Berger objavio je rezultate prve studije kako bi upotrijebio elektroencefalograf, instrument koji mjeri i bilježi obrasce ponašanja moždanih valova. Snimka proizvedena takvim instrumentom naziva se elektroencefalogram, skraćeno EEG. Da bi se zabilježila električna aktivnost mozga, 8 do 16 parova elektroda je pričvršćeno na skalp. Svaki par elektroda odašilje signal jednim od nekoliko kanala za snimanje elektroencefalograma (12).

Moderna povijest somatosenzornih evociranih potencijala (SEP) započela je s snimkama somatosenzornih kortikalnih odgovora u bolesnika s mioklonusom koje je zabilježio George Dawson 1947. Sedamdesetih i ranih osamdesetih godina prošlog stoljeća identificirani su spinalni i subkortikalni (daleki) potencijali (13).

### **1.4.2. Elektrofiziološka ispitivanja u oftalmologiji**

Kliničko elektrofiziološko ispitivanje vidnog sustava uključuje niz testova koji se temelje na snimanju električnih potencijala izazvanih vizualnim stimulusima, koristeći elektrode smještene na površini očiju, periorbitalnoj koži ili vlasištu.

Testovi su neinvazivni i daju objektivni prikaz funkcija s obzirom na različit smještaj i tipove stanica unutar vidnog sustava. Međunarodno društvo za kliničku elektrofiziologiju vida (ISCEV) pruža uvod u standardne vizualne elektrodijagnostičke postupke u širokoj uporabi i opisuje uobičajene kliničke indikacije za koje su ovi testovi primjenjivi. Klinička elektrofiziološka ispitivanja imaju najveću korisnost kada se provode zajedno s kliničkom procjenom od strane oftalmologa. Klinički kontekst je bitan za daljnje donošenje odluka o pacijentu.

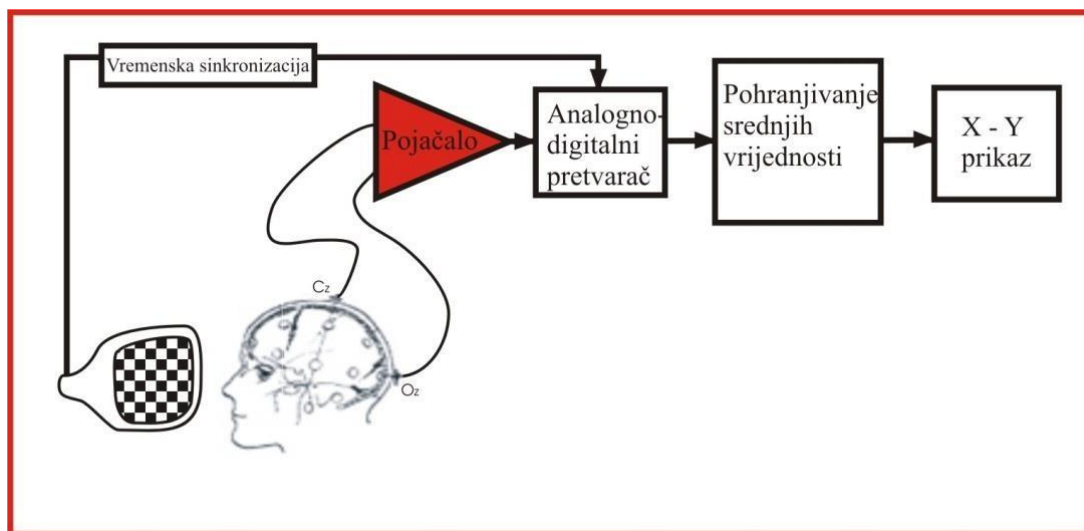
U vidne elektrofiziološke pretrage spadaju:

1. vidni evocirani potencijali (VEP);
2. elektoretinogram (ERG);
3. strukturirani elektoretinograma (PERG);
4. multifokalni elektoretinogram (mfERG);
5. elektrookulogram (EOG) (14).

### 1.4.3. Vidni evocirani potencijali

#### 1.4.3.1. Definicija VEP-a

Vidni evocirani potencijali, VEP-ovi, su vidno evocirani elektrofiziološki signali ekstrahirani iz elektroencefalografske aktivnosti u vizualnom korteksu zabilježenom sa skalpa. VEP-ovi se registriraju sa područja vidnog korteksa te ovise o funkcionalnom integritetu vida na bilo kojoj razini vidnog puta, uključujući oko, mrežnicu, optički živac i okcipitalni korteks (15-21).



*Slika 6. Shematski prikaz snimanja vidnih evociranih potencijala*

### **1.4.3.2. Indikacije za snimanje vidnih evociranih potencijala**

VEP-ovi su se pokazali korisnima kod:

1. ispitivanja vizualne senzorne funkcije kada klinički pregled nije pouzdan;
2. istraživanja čisto subjektivnih simptoma i otkrivanje jesu li su organskog podrijetla;
3. bolje procjene uzročnog mehanizma neuroloških deficita i funkcionalnog oporavka;
4. praćenja moždanih funkcija kada je pacijentovo stanje kritično i rizično u operacijskoj dvorani ili tijekom intenzivne skrbi;
5. monokularnog gubitak vida;
6. bolest optičkog živca;
7. multiple skleroze (22,23).

### **1.4.3.3. Osnovna tehnologija**

Elektrofiziološko bilježenje vidnih evociranih potencijala (VEP-ova) veoma je korisno kod procjenjivanja vidne funkcije. Tehnike evociranih potencijala su neinvazivne i imaju izvrsnu temporalnu rezoluciju (mjerivu u milisekundama), omogućujući na taj način proučavanje dinamičkih promjena koje se pojavljuju u živčanom sustavu.

Vidni poticaji ne samo da aktiviraju okcipitalne režnjeve, već također uključuju velika područja temporalnog i parijetalnog režnja.

Različite strukture retine i vidnih putova mogu biti aktivirane mijenjanjem karakteristika vidnog podražaja .

VEP može biti zabilježen sa velikog područja glave, prvenstveno od verteksa do iniona. Shodno tome, referentna elektroda treba biti smještena ispred verteksa ili udaljena od ovih aktivnih područja.

Važan je odabir prikladnog vidnog podražaja za ispitivanje specifičnog vidnog problema. Upotreba selektivnog vidnog podražavanja i tehnika snimanja omogućavaju analiziranje specifičnih funkcija unutar vidnih putova. Odabir prikladnog testa zahtijeva razumijevanje područja patologije na koje se sumnja. Na primjer, ako je pacijent upućen zbog problema s noćnim vidom i sumnje na retinopatiju, štapićasti receptorski sustav retine zahtijeva procjenu i

odgovarajući test je flash elektroretinografija cijelog polja (FERG). Protivno tome, pacijenta sa sumnjom na retrobulbarni neuritis bi trebalo najprije podvrći vidnim evociranim potencijalima (VEP-u) izmjene uzoraka, najosjetljivijem elektrofiziološkom testu za procjenu funkcije optičkog živca. Samo logički pristup specifičnom dijagnostičkom pitanju omogućit će točnu upotrebu raznih elektrofizioloških testova.

Kako bi se poboljšao klinički učinak i omogućila usporedba između različitih laboratorija, preporuča se korištenje standardizirane tehnologije. U ovom kratkom opisu osnovne tehnologije snimanja VEP-ova, praćeni su preporučeni standardi Međunarodnog udruženja kliničke neurofiziologije vida (ISCEV).

Principi snimanja VEP-a su jednostavni. Vidni poticaj prezentira se ispitaniku određen broj puta, a cerebralni odgovori se amplificiraju, kompjutorski se izračunava njihova prosječna vrijednost, te se prikazuju na ekranu osciloskopa ili ispisuju na papiru. VEP-ovi se u pravilu dobivaju monokularnom stimulacijom jednog oka, dok je drugo oko pokriveno. (24-30)

Vidni podražaji mogu biti s uzorkom ili bez uzorka. Podražaji bez uzorka se najčešće sastoje od stroboskopskih bljeskova. Podražaji s uzorkom sastoje se od specifičnog uzorka, kao što su to kvadrati ili prugice, kojeg subjekt treba fiksirati. Kad god se upotrebljava podražaj uzorkom, važno je definirati tip uzorka, veličinu elemenata uzorka, ukupnu veličinu polja, način prezentacije, učestalost prezentacije uzorka, intenzitet podražaja ili luminaciju, pozadinsku luminaciju i kontrast. Bilo koja promjena ovih parametara može značajno izmijeniti odgovor. Dva najčešće korištena *uzorka* su kvadrati i rešetke. Uzorak treba biti akromatski (crni ili bijeli). Veličina individualnih kvadrata mora biti izražena putem vidnog kuta. Vidni kut  $\beta$  izražava se kao:

$$\beta = \tan^{-1} \left( \frac{W}{2D} \right) \times 120,$$

gdje je  $\beta$  vidni kut izražen u minutama luka, W je širina kvadrata u milimetrima, a D udaljenost uzorka od površine rožnice u milimetrima .

Dok se kvadrati obično izražavaju u minutama luka ('), pruge se obično izražavaju u ciklusima po stupnju. Mjerenja u ciklusima po stupnju (kratica c/deg) definiraju *prostornu frekvenciju* podražaja. Mjerenja vidnog kuta u minutama luka mogu biti preračunata u cikluse po stupnju sljedećom formulom:

$$c/deg = \frac{30}{W},$$

gdje W predstavlja širinu pruga u minutama. U slučaju kvadrata, W pak predstavlja dijagonalnu mjeru kvadrata u minutama luka. Najčešća metoda prezentacije podražaja je izmjenom šahovskog uzorka; crna polja postaju bijela i obratno, tako da nema promjene u ukupnoj osvjetljenosti (izoluminanciji) uzorka. Izoluminancija je važna kod prevencije svjetlosnog raspršivanja u retini. Na VEP utječe intenzitet podražaja. Intenzitet vidnog podražaja definira se kao *luminancija*. Luminancija se mjeri fotometrom i izražava u kandelama po kvadratnom metru (cd/m<sup>2</sup>). Prosječna luminancija polja podražavanja izražava se formulom:

$$\frac{L_{max} + L_{min}}{2},$$

gdje L<sub>max</sub> označava maksimum, a L<sub>min</sub> minimum luminancije polja. Očekivana srednja luminancija polja je 100 ili više cd/m<sup>2</sup>. Drugi važan parametar koji može izmijeniti VEP je *kontrast*. Kontrast se definira kao razlika između svijetlog i tamnog dijela uzorka. Izražava se formulom;

$$C = \frac{L_{max} - L_{min}}{L_{max} + L_{min}} \times 100,$$

gdje je C kontrast u postocima, a L<sub>max</sub> i L<sub>min</sub> su maksimum odnosno minimum luminancije uzorka. (31)

ISCEV preporuča najmanje tri testiranja i predlaže sljedeće parametre:

1. Podražaji putem uzoraka koji se sastoje od kvadrata ili rešetki;
2. Veličina elemenata uzoraka: 14' do 16', 28' do 32' i 56' do 64';
3. Potpuna veličina polja od najmanje 8 stupnjeva (1 stupanj = 60 minuta);
4. Kontrast između 50 i 80 posto;

5. Učestalost prezentiranja od 1 Hz (proizvedeći izmjenu svakih 500msec);
6. Srednja luminancija centralnog polja od najmanje 100 cd/m<sup>2</sup>;
7. Pozadinska luminancija pod fotopičnim uvjetima od najmanje 30 do 50 cd/m<sup>2</sup>.

Preporuča se izbor položaja elektroda za mjerenje VEP-ova. ISCEV predlaže dvokanalni Oz-Fpz i Oz-A1-A2 (povezane uši), s uzemljenjem smještenim na Cz. Dobivene krivulje moraju biti reproducibilne. Frekvencija treba biti 1 do 250 ili 300 Hz. Ispitanik fiksira središnji dio uzorka tijekom podražaja. Odgovori se bilježe najmanje dva puta kako bi se osigurala reproducibilnost krivulje. (24-30)

#### **1.4.3.4. Normativne vrijednosti**

Pitanje normativnih vrijednosti je složeno i dva aspekta zahtijevaju posebnu pozornost zbog njihove važnosti i kliničke relevantnosti: koliko je prikladno upotrebljavati podatke koje su dobili drugi, te učinci promjena parametara podražaja na odgovore.

VEP-ovi su električni potencijali evocirani putem vidnih podražaja i zabilježeni na površini glave. Stoga, ukoliko se koristi isto podražavanje i isti parametri bilježenja, bit će zabilježen isti odgovor. Normativne vrijednosti dobivene u jednom laboratoriju mogu se koristiti u drugom, uz uvjet da su fizikalne značajke vidnog podražaja i uvjeti snimanja identični, odnosno odgovarajući u oba laboratorija. Poželjno je provjeriti valjanost usvojenih referentnih vrijednosti testiranjem najmanje 10 pacijenata. Vrijednosti novih podataka trebale bi biti unutar normalnih.

VEP krivulje dobivene podraživanjem s promjenjivim uzorkom šahovskog polja (najčešće korišten podražaj u kliničkim laboratorijima) sastoje se od niza valova.

Krivulja je naizmjenično pozitivna i negativna i označena u skladu s polaritetom i latencijom valova. Pozitivni valovi krivulje označeni su kao P, nakon kojeg je naveden broj kojim je označeno vrijeme latencije vrha izraženo u milisekundama (npr. P50 i P100); negativni valovi označeni su s N, nakon kojeg slijedi broj kojim je označeno vrijeme latencije vrha (npr. N80 i N135). Postoji značajno variranje u morfologiji normalnih VEP-ova, ali dominantan val je komponenta P100 vrška. Najbolji način da se odredi koji vršak odgovara P100 valu je da se usporede VEP krivulje dobivene podraživanjem uzoraka tri različite veličine. Obično će podraživanje uzorkom manje specijalne frekvencije dati samo jedan P100 vršak.



Od velike je važnosti održavanje konstantne luminancije, kontrasta, učestalosti izmjene uzoraka i veličine elemenata uzoraka kako bi se dobili reproducibilni i pouzdani VEP-a. Bilo koja promjene ovih parametara neizbježno će utjecati na krivulju VEP-ove. Smanjivanje količine svjetlosti koja doseže retinu, prouzročit će smanjenje amplitude i produljenje u latenciji odgovora. Iluminacija retine (I) mjeri se trolandima i izračunava se formulom:

$$I=LxA,$$

gdje je L srednja luminancija u  $\text{cd/m}^2$ , a A površina zjenice u  $\text{mm}^2$ .

Suženje zjenice utječe na amplitudu i latenciju od N80 i P100 na isti način kao što radi smanjena luminancija podražaja.

Veličina kvadrata također utječe na latenciju i amplitudu odgovora. Smanjenje veličine kvadrata obično je povezano s produljenjem N80 i P100 latencije. Ipak, odnos između veličine uzorka i P100 latencije nije linearan; određene studije ističu da kako se veličina kvadrata povećava iznad 30', također se povećava latencija P100. Ovaj složeni odnos ukazuje na potrebu ustanovljavanja normativnih podataka za svaku korištenu veličinu kvadrata.

Dob je druga važna varijabla koja utječe na VEP. P100 latencija povećava se u starijih normalnih ispitanika. Celesia i suradnici simultano su bilježili ERG-ove i VEP-ove uzoraka u 112 normalnih ispitanika i pokazali da je starenje utjecalo odgovor na nivou retine. Povećana latencija b vala u ERG uzorku uglavnom je uzrokovana očnim promjenama povezanima sa starošću, a samo djelomično sa starenjem toka impulsa neurona u retini. Efekt starenja bio je izrazitiji kada su za dobivanje odgovora bili korišteni mali kvadrati. Također je bilo povećanja u latenciji N80 i P100 komponenti VEP-a, a ta promjena nije bila samo rezultat odgođenog odgovora retine. Retinokortikalno vrijeme, izraženo kao interval među vršcima dva b vala ERG uzorka ili N80 ili P100 vršcima VEP-a, odražava događaje koji se odvijaju izvan retine i u određenom trenutku u optičkom živcu, optičkim putovima ili vidnom korteksu. Retinokortikalno vrijeme je produljeno kod odgovora s kvadratima od 15', ali ne i za one od 31'. Povećanje latencije VEP-a povezano uz dob odnosi se stoga i na promjene u vidnim putovima ili korteksu. Gubitak ganglijskih stanica, demijelinizacija i gubitak živčanih vlakana opisani su kod optičkog živca. Također postoji evidencija promjena u neurotransmitterskoj funkciji i povećanoj sinaptičkoj odgodi u starosti.

U žena su primijećeni VEP-ovi kraće latencije i veće amplitude nego li u muškaraca. Nije poznato jesu li ove promjene povezane s manjom anatomskom veličinom glave žena, ili s hormonalnim čimbenicima.

Neispravljene refrakcijske pogreške mogu utjecati na amplitudu i latenciju VEP-a, naročito kod malih uzoraka. Zamućenost podražaja uzorka ne samo da produljuje P100 latenciju, već često drastično mijenja morfologiju VEP-a, uz eliminiranje N80 i proširivanje P100 vala. Dvije dioptrije smanjuju oštrinu vida po Snellen-u sa 6/6 na 6/60 .

Mjere predostrožnosti moraju biti poduzete kako bi se spriječilo krivo tumačenje abnormalnosti VEP-ova proizašlih iz refrakcijskih grešaka, neprozirnosti optičkih medija i drugih patoloških promjena oka. Preporučuju se sljedeće mjere predostrožnosti:

1. potrebno je izmjeriti dijametar zjenice i oštrinu vida svakog oka;
2. potrebno je koristiti korekcijske leće kako bi se kompenzirale refrakcijske pogreške;
3. zjenice ne smiju biti dilatirane midrijatikom čime se gubi akomodacija.

ISCEV standardni protokol za opisivanje strukturiranog VEP-a:

1. Minimum od dva ispitivanja VEP-a dobivena uz iste uvjete snimanja koja moraju biti snimljena i izmjerena;
2. Uvjeti ispitivanja moraju biti izloženi: parametri stimulacije, koje je oko ispitivano, položaj elektroda;
3. Polaritet valova mora biti jasno indiciran- preporuča se da se pozitivni valovi prezentiraju kao otklon prema gore od izoelektrične linije;
4. Svi VEP nalazi moraju imati istaknute normative (raspone normalnih vrijednosti), određene za svaki uređaj.

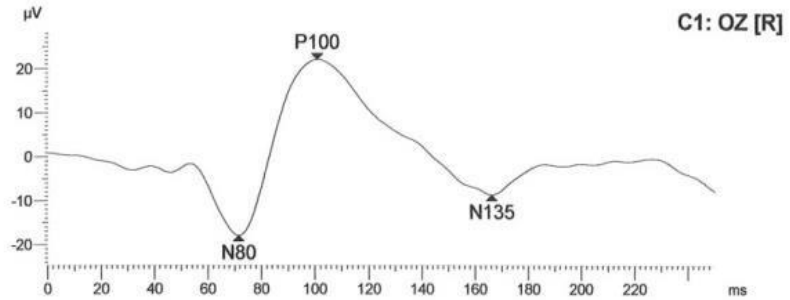
Vidne evocirane potencijale prikazuje krivulja koja ima oblik, veličinu (amplitudu), vrijeme (latenciju), a koja se mijenja kod raznih oftalmoloških i neuroloških bolesti (Slika 7.) (24).

#### 1. Step: Patt 1.0°

Meas. range:  $\pm 400\mu\text{V}$   
Sample freq.: 2.03kHz (493 $\mu\text{s}$ )  
Meas. filter: 1Hz - 100Hz

Impedance: (+) 3K $\Omega$  (-) 2K $\Omega$   
Background: dark  
Stimulator: int. TFT/Checkerboard/PattRev  
Pattern: 28pix/27x27/1.01°  
Avg's/Artef.: 80 / 3

Marker N80: 71.4ms -17.9 $\mu\text{V}$   
Marker P100: 100.5ms 40.1 $\mu\text{V}$   
Marker N135: 166.0ms 30.8 $\mu\text{V}$

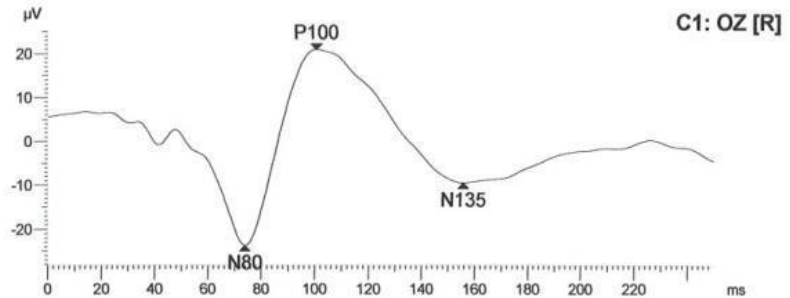


#### 2. Step: Patt 0.3°

Meas. range:  $\pm 400\mu\text{V}$   
Sample freq.: 2.03kHz (493 $\mu\text{s}$ )  
Meas. filter: 1Hz - 100Hz

Impedance: (+) 3K $\Omega$  (-) 2K $\Omega$   
Background: dark  
Stimulator: int. TFT/Checkerboard/PattRev  
Pattern: 8pix/96x96/0.29°  
Avg's/Artef.: 50 / 0

Marker N80: 73.9ms -23.8 $\mu\text{V}$   
Marker P100: 100.5ms 44.7 $\mu\text{V}$   
Marker N135: 155.7ms 30.4 $\mu\text{V}$

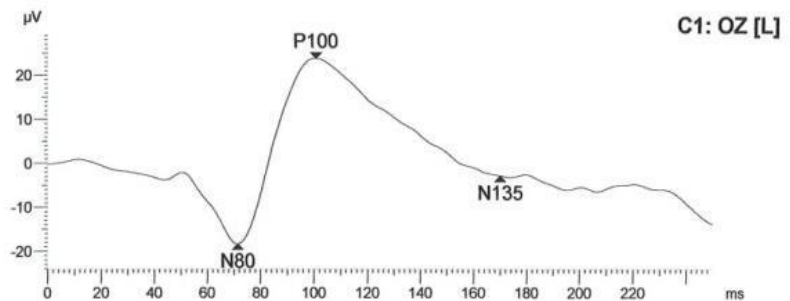


#### 3. Step: Patt 1.0°

Meas. range:  $\pm 400\mu\text{V}$   
Sample freq.: 2.03kHz (493 $\mu\text{s}$ )  
Meas. filter: 1Hz - 100Hz

Impedance: (+) 3K $\Omega$  (-) 2K $\Omega$   
Background: dark  
Stimulator: int. TFT/Checkerboard/PattRev  
Pattern: 28pix/27x27/1.01°  
Avg's/Artef.: 80 / 0

Marker N80: 71.4ms -18.4 $\mu\text{V}$   
Marker P100: 100.5ms 42.2 $\mu\text{V}$   
Marker N135: 169.9ms 26.7 $\mu\text{V}$

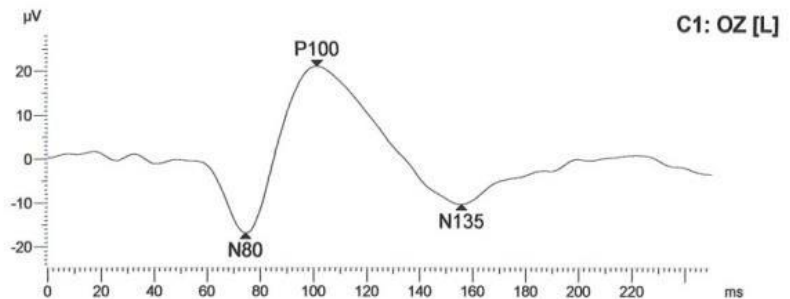


#### 4. Step: Patt 0.3°

Meas. range:  $\pm 400\mu\text{V}$   
Sample freq.: 2.03kHz (493 $\mu\text{s}$ )  
Meas. filter: 1Hz - 100Hz

Impedance: (+) 3K $\Omega$  (-) 2K $\Omega$   
Background: dark  
Stimulator: int. TFT/Checkerboard/PattRev  
Pattern: 8pix/96x96/0.29°  
Avg's/Artef.: 55 / 1

Marker N80: 74.4ms -16.9 $\mu\text{V}$   
Marker P100: 101.0ms 38.0 $\mu\text{V}$   
Marker N135: 155.7ms 31.4 $\mu\text{V}$



Slika 7. Krivulja VEP-a (iz dokumentacije našeg laboratorija)

### 1.4.3.5. Parametri VEP-a

Parametri VEP-a (amplituda i latencija) koji su od najveće koristi u dijagnostičkom postupku, ovise o pitanjima koja se postavljaju i tipu podražaja s pomoću kojega se postiže

stvaranje VEP-a. U slučaju procjene vida pacijenta mjeri se amplituda i upotrebljavaju se razni podražaji uzorka visoke prostorne učestalost (frekvencije), ali malih elemenata.

Amplituda reakcije mjeri se od dna prethodne sastavnice do vrha (najviše vrijednosti) sljedeće sastavnice. Amplituda se izražava u mikrovoltima. Sastavnice uzorka VEP-a koje se obično mjere uključuju N 80, P100 i N135, gdje se P i N odnose na pozitivan, odnosno negativan napon (voltažu) koje se registriraju na zatiljnoj (okcipitalnoj) elektrodi u odnosu na napon referentne elektrode. Broj iza slova se odnosi na aproksimativnu latenciju vrha normalne sastavnice koja se mjeri milisekundama. Latencija vrha je vrijeme između podražaja i najviše vrijednosti napona reakcije.

Latencija predstavlja važan klinički parametar te se ekstenzivno proučavala u pacijenata s normalnim vidom. Izražava se u milisekundama. Važni čimbenici, koji utječu na latenciju VEP-a su dob pacijenta, promjer zjenice i refrakcijske pogreške. Pokazalo se da se latencija P100 eksponencijalno smanjuje u dobi od 2 mjeseca do 40-tih godina života, a zatim se lagano povećava od sredine 40-tih do dobi od 80 godina. Čimbenici podražaja također utječu na latenciju VEP-a, npr. latencija se smanjuje s povećanjem veličine uzorka, čime se povećava sjaj i kontrast. U slučaju prikrivenih demijelinizirajućih lezija vidnog puta od velike je važnosti vrijeme provođenja (latencija).

Podražaji VEP-a bljeskom korisni su u otkrivanju makulopatija ili optičke neuropatije u pacijenata s neprozirnim optičkim medijima. Posebno u pacijenata u kojih postoji visok rizik od neuronske disfunkcije kao što su primjerice dijabetičari, u osoba s povišenim očnim tlakom ili očnom traumom. Dakle, VEP je električni odgovor vidne areje kore velikog mozga i dijela vidnog puta na svjetlosni podražaj percipiran okom. Dok ERG odražava funkciju početka vidnog puta, receptora i bipolarnih stanica, VEP daje informaciju o ganglijskim stanicama i centralnom dijelu vidnog puta osobito terminalnog. Mjerenje VEP-a je neinvazivna procjena funkcionalnog stanja optičkih putova i vidnog korteksa (24-30).



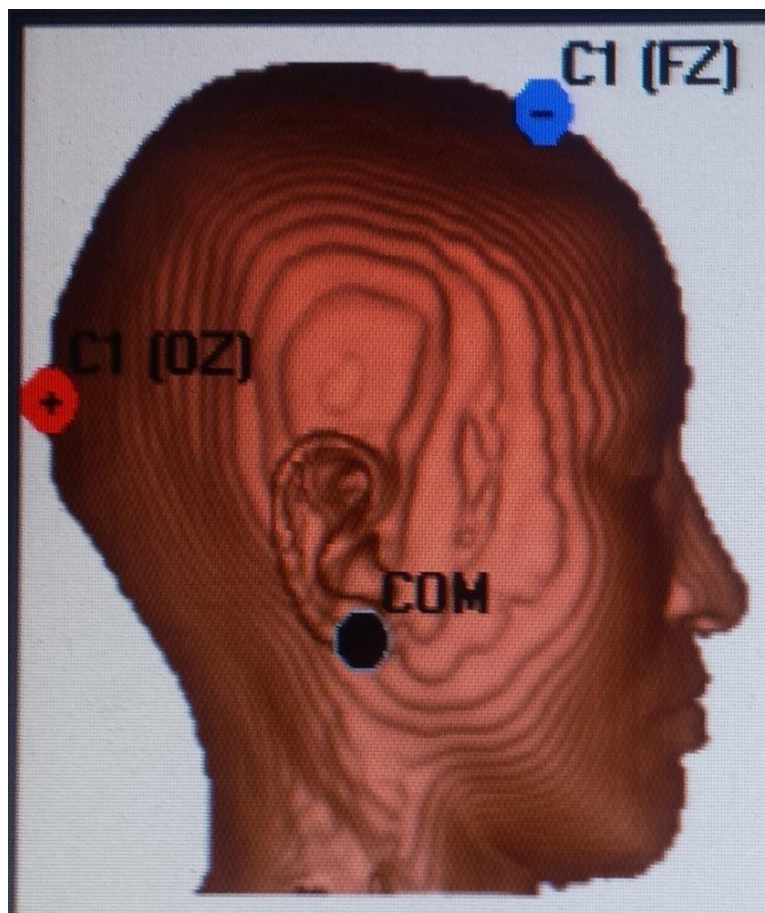
*Slika 8. Aparat za elektrofiziološko testiranje oka Tomey EP1000. Preuzeto sa:  
<http://www.opthalworld.de/lshop,showdetail,2004g,it,,grossgeraete,013335,64,Tshowrub--grossgeraete,.htm>*

#### **1.4.3.6. Postavljanje elektroda na kožu glave**

VEP se detektira tako da se elektrode postave na kortikalnu projekciju vidne sfere. Elektrode imaju fundamentalnu važnost za prikupljanje dobrog, jasnog evociranog odgovora. Za elektrode je važno da su od istih materijala kako bi se izbjeglo stvaranje istosmjernih potencijala. Elektrode su izrađene od srebrnog klorida (AgCl). Uporaba takvih elektroda ima za cilj minimalizirati otpor. Jedna elektroda (aktivna) se pričvrsti iznad „iniona“ tj. iznad gornje polovice vanjskog grebena zatiljne kosti, lat. *protuberantia occipitalis externa*, dok se druga

elektroda (referentna) pričvrsti na ušnu resicu, a uzemljenje se postiže postavljanjem elektrode na ušnu resicu drugog uha (32).

Elektrode se postavljaju na kožu prethodno očišćenu abrazivnom pastom (Nuprep). Pričvršćivanje elektroda na čistu kožu obavlja se punjenjem diska elektrode provodnom pastom (Ten 20 conduction) (33).



*Slika 9. Prikaz lokacije elektroda prilikom snimanja vidnih evociranih potencijala. Slika s ekrana aparat za elektrodijagnostiku Tomey EP1000.*

#### **1.4.3.7. Stimulacija uzorka**

Svi standardni uzorci stimulusa su visokokontrastni, crno-bijele šahovnice. Podražaji se mogu generirati na ekranu s udaljenosti od očiju između 50 i 150 cm. Promjene podražaja, bez

obzira na promjenu uzorka, moraju se postići bez promjene prosječne svjetline stimulusa. Bilo kakve promjene osvjetljenosti mogu izazvati VEP-ove povezane s artefaktom svjetline. Postoje jednostavni načini na koje korisnici mogu promatrati je li prisutan artefakt osvjetljenja; na primjer, između zaslona i oka može se staviti prozirni papir ili okrenuti monitor prema zidu i promatrati je li u raspršenom ili reflektiranom svjetlu vidljivo treperenje.

#### A. Podražaji zamjenom uzoraka

Kod obrasca preokreta uzorka dolazi do nagle zamjene crnih i bijelih polja na šahovskoj ploči bez ukupne promjene svjetline zaslona. Da bi se zadovoljio ovaj zahtjev, na zaslonu mora biti jednak broj svijetlih i tamnih polja. Standardne VEP-ove s promjenom uzorka treba dobiti zamjenom polja od  $2,0 \pm 0,2$  reverzala po sekundi (rps) što odgovara  $1,0 \pm 0,1$  Hz, budući da puni ciklus uključuje dva obrata. Stopa storniranja mora se bilježiti u rps, a ne u Hz. Za određeni standardni VEP test s promjenom uzorka, korisnici bi trebali odrediti širinu uzorka, stopu zamjene polja (u reverzijama po sekundi), broj prosječnih reverzala, srednju svjetlinu, Michelsonov kontrast i veličinu polja.

#### B. Flash podražaj

Standardni VEP bljeskalice je izazvan kratkom bljeskalicom ( $\leq 5$  ms) koja naglašava vizualno polje od najmanje  $20^\circ$ , prikazano u slabo osvjetljenoj prostoriji. Za VEP-ove, standardna bljeskalica može biti prikazana na treperavom zaslonu, ručnim stroboskopskim svjetlom ili postavljanjem integrirane posude. Frekvencija bljeskalice treba biti 1 u sekundi (1,0 Hz, raspon 0,9 do 1,1 Hz) (24-30).

### **1.4.3.8. Klinički protokol**

Podražaji za VEP bi se trebali primijeniti kada su zjenice nepromijenjene midrijaticima ili miotičkim lijekovima. Zjenice ne moraju biti prošireni za flash stimulans VEP bljeskalicu. Ekstremne veličine zjenica (mioza ili midrijaza) i svaka anizokorija bi trebale biti zabilježene prije provođenja testova. Za stimulaciju uzorka treba zabilježiti oštrinu vida te se pacijentu mora prilagoditi udaljenost za gledanje stimulusa. Kada su standardne elektrode i dodatni elektrodni kanali pričvršćeni, pacijent treba gledati središte polja uzorka s kalibrirane udaljenosti gledanja.

Monokularna stimulacija je standardna. To možda nije praktično u dojenčadi ili drugim posebnim populacijama; u takvim slučajevima binokularna stimulacija može se koristiti za procjenu funkcije vizualnog puta iz oba oka. Kada se stimulira bljeskalicom uz monokularnu stimulaciju, treba paziti da svjetlo ne ulazi u nestimulirano oko. Obično je to potrebno da se preko nestimuliranog oka postavi neprozirna naljepnica. Potrebno je paziti da pacijent bude u udobnom, dobro stabiliziranom položaju kako bi se smanjili mišićni i drugi artefakti (24).

#### **1.4.3.9. Standardni VEP valni oblici ISCEV-a**

VEP valni oblici ovise o dobi. Opis standardnih odgovora odražava tipične valne oblike odraslih osoba u dobi od 18 do 60 godina. Vrijeme od stimulusa do maksimalnog pozitivnog ili negativnog otklona ili izleta VEP-a naziva se vrijeme vršnog napona. Povijesno gledano, termin latencija korišten je u studijama VEP-a kako bi se naznačilo vrijeme od početka stimulacije do najveće amplitude pozitivnog ili negativnog otklona. Međutim, u većini drugih fizioloških snimaka, uključujući elektoretinografiju, vrijeme od stimulacije do vrha otklona naziva se implicitno vrijeme, s latencijom koja je definirana kao vrijeme od početka stimulacije do početka odgovora. Kako bi se izbjegla konfuzija, s latentnim razdobljem prije početka valnog oblika, ISCEV VEP standard koristi termin 'vrijeme vrhunca' kao sinonim za 'implicitno vrijeme' ili 'vrijeme do vrha', jer je značenje odmah očito (24).

##### **1.4.3.9.1. VEP sa zamjenom uzoraka**

Tipični valni oblik VEP-a zamijenjenog obrasca sastoji se od N80, P100 i N135 vrhova. Ovi vrhovi su označeni kao negativni i pozitivni, nakon čega slijedi tipično srednje vrijeme vrhunca. Standardna mjera VEP amplitude je visina P100 od prethodnog vrha N80. P100 je obično istaknuti vrh koji pokazuje relativno malu varijaciju između pacijenata, minimalnu međuokularnu razliku i minimalnu varijaciju s ponovljenim mjerenjima tijekom vremena. Na vrijeme vrha P100 utječu ne-patofiziološki parametri kao što su veličina uzorka, kontrast uzorka, srednja svjetlina, filtriranje signala, dob bolesnika, refraktivna pogreška, loša fiksacija i ekstremno velike ili male veličine zjenica (24).



#### **1.4.3.9.2. Flash VEP-ovi**

Flash VEP-ovi su varijabilniji od VEP-a sa zamjenom uzoraka VEP-ova u tipičnim subjektima, ali su obično slični između očiju pojedinog ispitanika. Oni su korisni u pacijenata koji ne mogu ili ne žele surađivati pri snimanju VEP-a sa zamjenom uzoraka te kada optički čimbenici, kao što su zamućenja medija, sprječavaju valjanu uporabu stimulusa uzorka. Flash VEP-ovi mogu pružiti korisne kliničke informacije koje nadopunjuju one dostupne iz VEP-a sa zamjenom uzoraka (24).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj istraživanja je bio u pacijenata s akutnom i ponovljenom epizodom optičkog neuritisa:

1. Ispitati i usporediti vidnu oštrinu pri prvoj ataci optičkog neuritisa zdravog i pogođenog oka;
2. Ispitati i usporediti vrijednosti amplituda i latencija P100 vala kod prve atake optičkog neuritisa zdravog i pogođenog oka;
3. Ispitati i usporediti vidnu oštrinu kod ponovljene atake optičkog neuritisa zdravog i pogođenog oka;
4. Ispitati i usporediti vrijednosti amplituda i latencija P100 vala kod ponovljene atake optičkog neuritisa zdravog i pogođenog oka;

### **3. ISPITANICI I METODE**

### **3.1. Ispitanici**

U istraživanju je sudjelovalo 18 ispitanika u dobi od 14 do 36 godina u kojih je dijagnosticiran ON u razdoblju od 1. siječnja 2009. do 31. prosinca 2015. godine. U svih ispitanika urađen je kompletan neurološki pregled. Uz kompletan oftalmološki pregled, urađeno im je testiranje vidnim evociranim potencijalima. Testiranje vidnim evociranim potencijalima uradilo se za vrijeme prve atake optičkog neuritisa i kod ponovljene atake.

Vidni evocirani potencijali (VEP) na monokularnu stimulaciju uzoraka zabilježeni su u skladu s Međunarodnim društvom za kliničku elektrofiziologiju vida (smjernice ISCEV-a).

Snimanje prijelaznih uzoraka VEP-a učinjeno je na Tomey EP-1000 uređaju (TOMEY GmbH Am Weichselgarten Erlangen, Njemačka). VEP-ovi su izazvani primjenom podražaja uzoraka kvadratića veličine 1° provjera i stopom prezentacije od 2 izmjene/s. Također su se koristili standardni uvjeti snimanja, kako preporučuje ISCEV.

VEP je detektiran stavljanjem srebrnih kožnih elektroda na kortikalnu projekciju vidne sfere. Postavljanje elektrode bilo je u skladu s međunarodnim sustavom 10-20, s aktivnom elektrodom postavljenom u Oz položaju i zajedničkom referentnom elektrodom na Fz položaju. Uzemljenje se postiglo postavljanjem elektrode na usnu resicu. Elektrode su stavljene na kožu prethodno očišćenu abrazivnom pastom (Nuprep). Učvršćenje elektroda na čistu kožu učinjeno je punjenjem elektrodnog diska s vodljivom pastom (Ten 20 conduction).

Broj prosječnih prolaza po prosjeku iznosio je 64 i izvršena su najmanje dvije serije. Vrijednosti latencije i amplitude P100 vala uzeti su za analizu. Uspješno su snimljeni VEP odgovori na svih 18 ispitanika (36 očiju).

### **3.2. Mjesto istraživanja**

Istraživanje je provedeno na Klinici za očne bolesti u ambulanti za elektrofiziologiju oka Kliničkog bolničkog centra Split.

### **3.3. Organizacija istraživanja**

Provedeno je retrospektivno istraživanje. Istraživanje je po ustroju kvalitativno, dok je prema intervenciji i obradi podataka opisnog tipa.

### **3.4. Opis istraživanja**

Izvori podataka su pisani protokol Klinike za očne bolesti, Klinike za neurologiju i Klinike za pedijatriju KBC-a Split i pismohrana povijesti bolesti. Pacijenti koji zadovoljavaju kriterije i čiji podaci postoje u pisanom protokolu, ali ne i u arhivi, isključeni su tijekom istraživanja. Pacijentima su analizirani sljedeći parametri: dob, spol, vidna oštrina, testiranje vidnim evociranim potencijalima prateći vrijednosti parametara amplituda i latencija P100 vala, pri prvom i drugom napadu optičkog neuritisa.

### **3.5. Metode prikupljanja podataka**

Svi podaci su statistički obrađeni te su prikazani pomoću tablica. U analizi su korištene metode opisne i inferencijalne statistike. Za opis kategorijskih podataka korišteni su apsolutni brojevi i postoci. Za opis numeričkih korišteni su medijan i interkvartilni raspon za podatke koji odstupaju od normale. Za podatke koji slijede normalnu razdiobu koristili smo prosjek  $\pm$  SD (95%CI). Za usporedbu podataka koristili smo T- test za nezavisne uzorke, T- test za zavisne uzorke, Mann-Whitneyev U test i Wilcoxonov test. Rezultate smo interpretirali na razini značajnosti  $p < 0,05$ . Statistička analiza podataka provedena je uz pomoć statističkog paketa MedCalc-a za računalno sučelje Windows 10 (MedCalc software, Mariakerk, Belgija; verzija 11.5.1.0).

#### **4. REZULTATI**

Analizirali smo podatke na uzorku od 18 ispitanika u dobi od 14 do 36 godina u kojih je dijagnosticiran ON u razdoblju od 2009. do 2015. godine na ambulanti za elektrofiziologiju oka Kliničkog bolničkog centra Split.

U tablici 1. prikazani su demografski podatci ispitanika s optičkim neuritisom

**Tablica 1.** Prikaz demografskih podataka ispitanika s optičkim neuritisom

Spol; n	Muškarci	5
	Žene	13
Dob 1. atake (godine)	Medijan (Q1-Q3; min-max)	30 (22-34; 14-36)
Dob 2. atake (godine)	Medijan (Q1-Q3; min-max)	32,5 (23-36; 16-39)
Dobna razlika ispitanika između prve i druge atake (godine)	Medijan (Q1-Q3; min-max)	2 (1,7-2; 1-3)

U šest ispitanika bilo je zahvaćeno desno oko, dok je u dvanaest ispitanika bilo zahvaćeno lijevo oko. U našem istraživanju pri ponovljenoj ataci, ON je zahvatio isto oko koje je bilo zahvaćeno pri prvoj ataci. Proučavali smo tri parametra: vidnu oštrinu, amplitudu i latenciju P100 vala. Unutar našeg uzorka utvrdili smo da je u svih očiju ispitanika zahvaćenih optičkim neuritisom došlo do pogoršanja sva tri parametra.

### Vidna oštrina

U tablici 2. prikazali smo vidnu oštrinu nezahvaćenog i zahvaćenog oka i usporedili ih za svaku ataku posebno.



**Tablica 2.** Prikaz medijana (Q1-Q3; min-maks) vidne oštine nezahvaćenog i zahvaćenog oka pri svakoj ataci posebno

	Nezahvaćeno oko	Zahvaćeno oko	p*
1. ataka	1	0,4 (0,4-0,5; 0,3-0,5)	<0,001
2. ataka	1	0,1 (0,1-0,2; 0,1-0,3)	<0,001

\*Mann-Whitney U test

Vidna oština nezahvaćenih očiju kod 1. atake i 2. atake značajno je veća u odnosu na zahvaćene oči ( $P < 0,001$ ; Tablica 2).

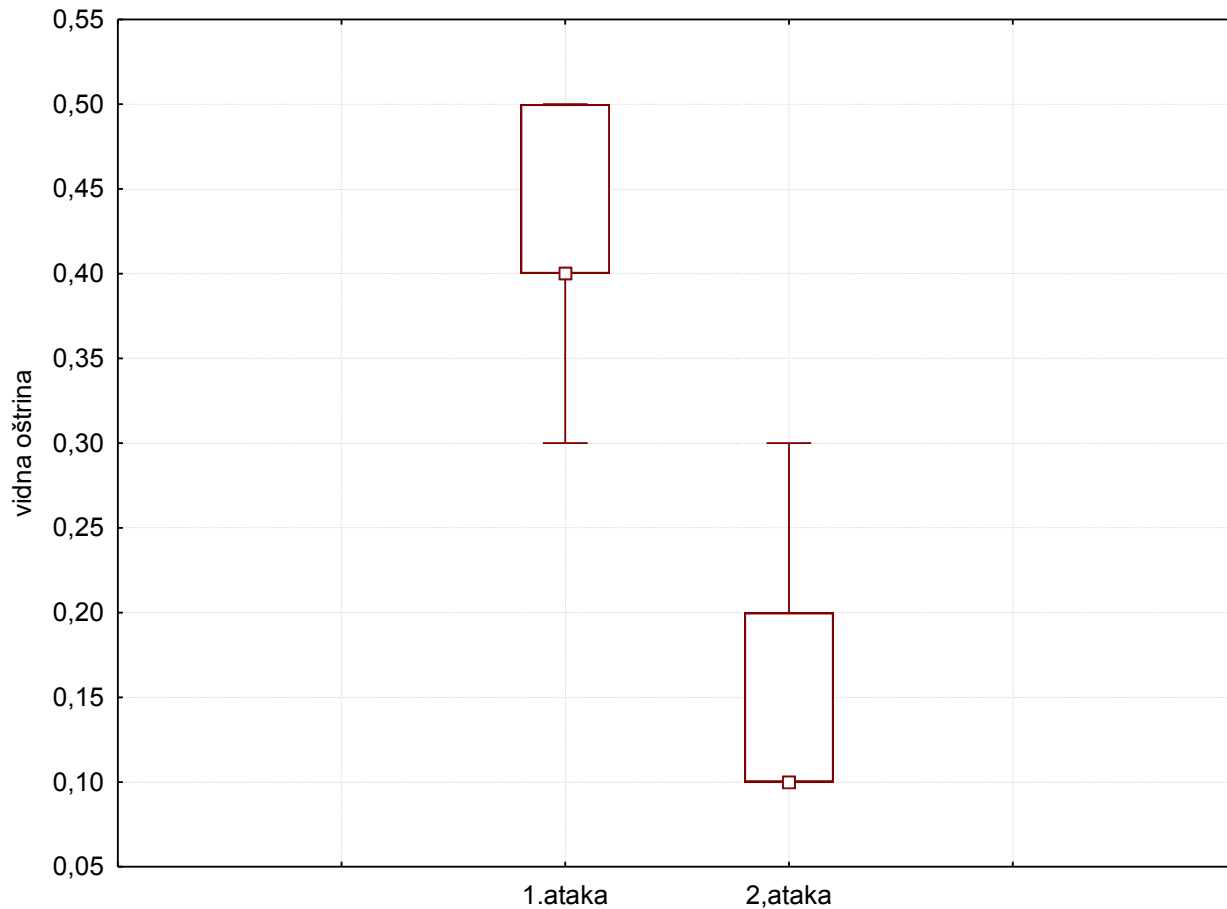
U tablici 3. usporedili smo vidnu oštrinu zahvaćenog oka između 1. i 2. atake

**Tablica 3.** Usporedba vidne oštine zahvaćenog oka između 1. i 2. atake

	Ataka		p*
Vidna oština	1.	2.	
Medijan (Q1-Q3; min-maks)			
Zahvaćeno oko	0,4 (0,4-0,5; 0,3-0,5)	0,1 (0,1-0,2; 0,1-0,3)	<0,001

\*Wilcoxon test

Medijan vidne oštine zahvaćenog oka je kod 2. atake za 0,3 manji nego kod 1. atake ( $z=3,86$ ;  $p < 0,001$ ). U svih 18 ispitanika došlo je do pogoršanja vida na zahvaćenog oku. Medijan razlike je 0,3 (Q1-Q3: 0,27-0,3; min-maks: 0,2-0,4).



*Slika 10. Grafički prikaz medijana (Q1-Q3; min-maks) vidne oštrine zahvaćenog oka optičkim neuritisom za vrijeme 1. i 2. atake*

Prilikom ispitivanja vidne oštrine utvrdili smo da je kod nezahvaćenih očiju vidna oštrina ostala ista, dok je kod očiju zahvaćenih atakom optičkog neuritisa došlo do smanjenja vidne oštrine (Tablica 2.). Prilikom 1. atake vidna oštrina nezahvaćenog oka ostaje očuvana, dok je kod zahvaćenog oka došlo do smanjenja vidne oštrine. Također smo primijetili da prilikom 2. atake optičkog neuritisa nezahvaćeno oko ostaje uredne vidne oštrine, dok je kod zahvaćenog oka došlo do većeg smanjenja vidne oštrine nego pri 1. ataci (Tablica 2.). Usporedbom vidnih oštrina zahvaćenih očiju između 1. i 2. atake zaključujemo da je došlo do statistički značajnog smanjenja te da je vidna oštrina pri 2. ataci za 0,3 lošija nego pri 1. ataci (Tablica 3.).

## Amplituda

U tablici 4. prikazali smo amplitudu nezahvaćenog i zahvaćenog oka i usporedili ih za svaku ataku posebno.

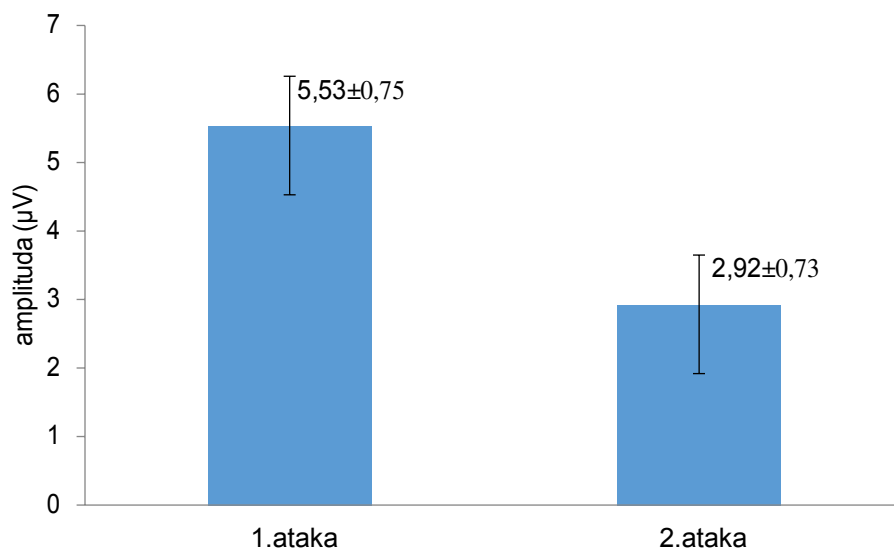
**Tablica 4.** Prikaz aritmetičke sredine  $\pm$  SD amplitude nezahvaćenog, zahvaćenog oka i njihove razlike za svaku ataku posebno

	Nezahvaćeno oko	Zahvaćeno oko	Razlika nezahvaćenog i zahvaćenog oka	p*
1. ataka	15,0 $\pm$ 1,87	5,53 $\pm$ 0,75	9,0 (95%CI: 7,6-10,4)	<0,001
2. ataka	14,8 $\pm$ 2,04	2,92 $\pm$ 0,73	11,2 (95%CI: 9,5-13)	<0,001

\*T test za nezavisne uzorke

Vrijednost amplitude nezahvaćenog oka značajno je veća u odnosu na zahvaćeno oko u bolesnika kod 1. atake ( $t= 12,7$ ;  $p<0,001$ ). Razlika prosječnih vrijednosti amplitude nezahvaćenog i zahvaćenog oka iznosi 9,0 (95CI: 7,6-10,4).

Vrijednost amplitude nezahvaćenog oka značajno je veća u odnosu na zahvaćeno oko u bolesnika kod 2. atake ( $t= 13,2$ ,  $p<0,001$ ). Razlika prosječnih vrijednosti amplitude nezahvaćenog i zahvaćenog oka iznosi 11,2 (95CI:9,5-13).



**Slika 11.** Grafički prikaz aritmetičke sredine  $\pm$  SD amplitude zahvaćenog oka za vrijeme 1. i 2. atake

U tablici 5. smo usporedili amplitudu između 1. i 2. atake optičkog neuritisa

**Tablica 5.** Prikaz usporedbe amplitude između 1. i 2. atake optičkog neuritisa

		1. ataka	2. ataka	Razlika 1. i 2. atake	p*
Amplituda	Nezahvaćeno oko	15,0 $\pm$ 1,87	14,8 $\pm$ 2,04	0,206 $\pm$ 0,36 (95%CI: 0,03-0,4)	0,026
	Zahvaćeno oko	5,53 $\pm$ 0,75	2,92 $\pm$ 0,73	2,6 $\pm$ 0,4 (95%CI: 2,4-2,8)	<0,001

\*T test za zavisne uzorke

Premda smo dokazali statističku značajnu razliku amplitude nezahvaćenog oka između 1. i 2. atake ona nema klinički značaj ( $t=2,44$ ;  $p=0,026$ ).

Prosječna vrijednost amplitude zahvaćenog oka pri 2. ataci je za 2,9 manja nego kod 1. atake ( $t=27,4$ ;  $p<0,001$ ).

Ispitivanjem amplitude P100 vala utvrdili smo da kod očiju nezahvaćenih optičkim neuritisom nema značajnog pada amplitude, dok je kod zahvaćenih očiju došlo do pada amplitude koji je i statistički i klinički značajan. Prilikom 1. atake amplituda zahvaćenog oka je smanjena u odnosu na amplitudu nezahvaćenog oka. Prilikom 2. atake optičkog neuritisa na nezahvaćenim očima došlo je do malog smanjenja amplitude, dok je pad amplitude zahvaćenih očiju značajan (Tablica 4.). Usporedbom smanjenja amplitude između 1. i 2. atake optičkog neuritisa primjećujemo da ima statistički značajne razlike i kod nezahvaćenih i kod zahvaćenih očiju. Klinički značajne razlike nema kod nezahvaćenih očiju, dok je kod zahvaćenih očiju ima i ona iznosi 2,6  $\mu$ V (Tablica 5.).

## Latencija

U tablici 6. prikazali smo latenciju nezahvaćenog i zahvaćenog oka i usporedili ih za svaku ataku posebno

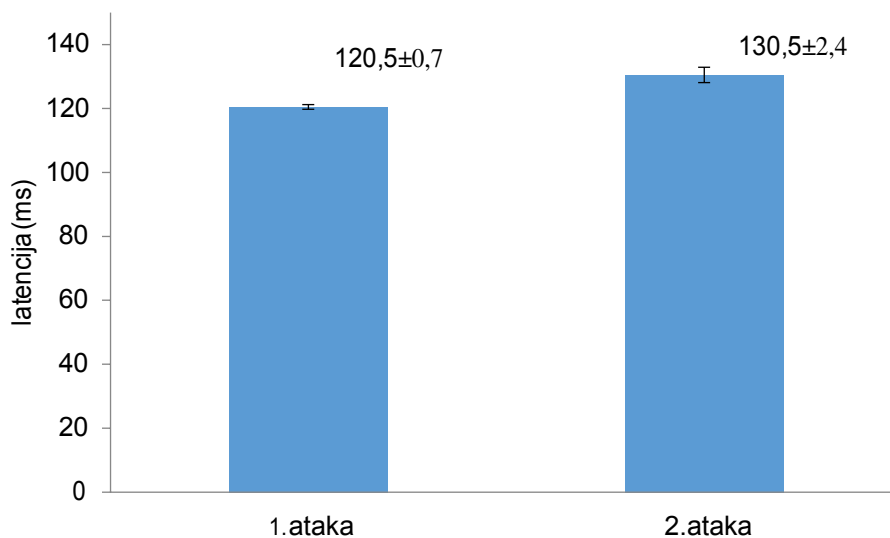
**Tablica 6.** Prikaz aritmetičke sredine  $\pm$  SD latencije nezahvaćenog i zahvaćenog oka i njihove razlike za svaku ataku posebno

	Nezahvaćeno oko	Zahvaćenog oko	Razlika zahvaćenog i nezahvaćenog oka	p*
1. ataka	101,2 $\pm$ 2,16	120,5 $\pm$ 0,73	18,4 (95CI: 15,9-20,8)	<0,001
2. ataka	101,5 $\pm$ 1,96	130,5 $\pm$ 2,4	27,7 (95CI 24,3-30,0)	<0,001

\*T test za nezavisne uzorke

Latencija je znatno dulja u zahvaćenom oku u usporedbi s nezahvaćenim okom bolesnika kod 1. atake ( $t= 15,3,1$ ;  $p<0,001$ ). Razlika prosječnih vrijednosti latencije nezahvaćenog i zahvaćenog oka iznosi 18,4 (95CI: 15,9-20,8).

Postoji statistički značajna razlika vrijednosti latencije između nezahvaćenog i zahvaćenog oka u bolesnika kod 2. atake ( $t= 16,4$ ;  $p<0,001$ ). Razlika prosječnih vrijednosti latencije nezahvaćenog i zahvaćenog oka iznosi 27,7 (95CI: 24,3-31,0).



**Slika 12.** Grafički prikaz aritmetičke sredine  $\pm$  SD latencije zahvaćenog oka za vrijeme 1. i 2. atake optičkog neuritisa

U tablici 7. smo prikazali usporedbu latencije između 1. i 2. atake optičkog neuritisa

**Tablica 7.** Prikaz usporedbe latencije između 1. i 2. atake optičkog neuritisa

		1. ataka	2. ataka	Razlika 2. i 1. atake	p*
Latencija	Nezahvaćeno oko	101,2±2,16	101,5±1,96	0,27±0,6 (95%CI: -0,05 do 0,58)	0,091
	Zahvaćeno oko	120,5±0,73	130,5±2,4	9,9±2,3 (95%CI: -11 do -9)	<0,001

\*T test za zavisne uzorke

Analizom latencije P100 vala primijetili smo da je kod nezahvaćenih očiju latencija ostala ista, dok je kod očiju zahvaćenih atakom optičkog neuritisa došlo do produljenja latencije. Prilikom 1. atake latencija zahvaćenog oka je produljena u odnosu na latenciju nezahvaćenog oka. Prilikom 2. atake latencija nezahvaćenih očiju ostaje ista kao i pri 1. ataci, dok latencija zahvaćenih očiju biva još više produljena (tablica 6.). Usporedbom latencije između 1. i 2. atake optičkog neuritisa zamjećujemo da nema statistički značajne razlike između latencija nezahvaćenih očiju, dok se vrijeme latencije zahvaćenih očiju povećava za 9.9 ms (Tablica 7.).

## **5. RASPRAVA**



U ovom istraživanju analizirali smo podatke ispitanika u kojih je dijagnosticiran ON. Naši rezultati pokazuju da je prilikom prve i druge atake ON došlo je do značajnog smanjenja vidne oštine, smanjenja amplitude i produljenja latencije P100 vala na zahvaćenom oku u odnosu na zdravo oko. Također, pogoršanje svih parametra je bilo veće prilikom druge atake nego kod prve.

Testiranje vidnim evociranim potencijalima pokazalo se metodom izbora kod optičkog neuritisa. To nalaže studija Nebbiosoma i suradnika koja ga uspoređuje s s mfVEP-om i FDT perimetrijom. Ispitivanje se provelo na 24 bolesnika s optičkim neuritisom. Smanjena vidna osjetljivost je dokazana u 12 očiju pomoću FDT perimetrije, 17 očiju s mfVEP-om te 20 očiju s tradicionalnim VEP-om. Stoga se testiranje VEP-om se pokazao najosjetljivijom i najpraktičnijom dijagnostičkom metodom u bolesnika s optičkim neuritisom. mfVEP i FDT perimetrija se mogu koristiti za vrednovanje i praćenje oštećenja vida u bolesnika s ON. Također, mfVEP se može koristiti u slučajevima s dvojbom ili negativnim nalazima tradicionalnog VEP-a (34).

Suppiej sa suradnicima je proučio ulogu vidnih evociranih potencijala u diferencijalnoj dijagnozi funkcionalnog gubitka vida i optičkog neuritisa. VEP-ovi su se pokazali korisnima pri diferencijalnoj dijagnozi funkcionalnog gubitka vida od optičkog neuritisa. Rezultati istraživanja su pokazali da čak od 61 djeteta, 49 ima funkcionalni gubitak vida, dok ostalih 12 ima ON. Vidni evocirani potencijali su bili normalni u svih bolesnika s funkcionalnim gubitkom vida, dok su svi bili nenormalni u skupini s optičkim neuritisom (35).

Naše rezultate potvrđuje studija Chatzirallia i sur. koja se bavila mjerenjem debljine sloja retinalnih vlakana i vidnih evociranih potencijala kod optičkog neuritisa povezanog s MS-om. Analizirane su 46 očiju u 23 bolesnika koji imaju MS i dijagnosticiran unilateralni ili bilateralni ON. Ispitana je vidna oština, napravljen je OCT i VEP mjerenja tijekom epizode ON te nakon jednog, tri i šest mjeseci od napada. Rezultati te studije utvrdili su da osim što postoji progresivno smanjenje sloja retinalnih vlakana, postoji i značajno smanjenje amplitude i latencije P100 vala ( $p < 0.0001$ ). Amplituda i latencija P100 vala su se vratile u normalne raspone tijekom vremena (36).

Studija koju je proveo Jones S.J. je istražila povezanost parametara vidnih evociranih potencijala s akutnim ON i ON u sklopu demijelinizirajućih bolesti. Rezultati studije upućuju da

je pogoršanje parametara VEP-a veće kod ON u sklopu demijelinizirajućih bolesti nego kod akutnog ON što se podudara s našim rezultatima. Pogoršanje parametara VEP-a pokazalo se reverzibilno s vremenom. Istraživanje je pratilo učinak vremenskog intervala, dobi i proširenosti bolesti. Vidni evocirani potencijali uspoređeni su kod šest skupina bolesnika u različitim vremenskim razmacima nakon epizode akutnog ON. Incidencija abnormalnosti parametara VEP-ova bila je iznad 90% u bolesnika testiranih tijekom prvih 6 mjeseci, dok je pala na 70% nakon što su prošle dvije godine. Produljenje latencije je bilo gotovo 50% manje u bolesnika testiranih nakon 2-19 godina u usporedbi s vrijednostima za vrijeme akutne faze (1-8 tj.), Rezultati potvrđuju dokaze da skraćenje latencije traje do dvije godine, ali može potrajati i duže u mlađih bolesnika. Također je dokazano da elektrofiziološki deficit u početku može biti teži u bolesnika s MS-om, ali oporavak se može dogoditi brže (37).

Na svojstvo oporavka vidnih evociranih potencijala upućuje i istraživanje koje je uspoređivalo međusobnu povezanost optičke koherentne tomografije (OCT) i multifokalnih vidnih evociranih potencijala (mfVEP). Studju su proveli Klistorner i suradnici na 25 ispitanika s akutnim unilateralnim ON. Ispitanici su analizirani u razdoblju između 6 i 12 mjeseci nakon atake jer se edem optičkog diska kroz to vrijeme trebao povući. OCT-om je dokazan progresivni gubitak aksona, dok je mfVEP-om dokazano smanjenje amplitude. U usporedbi s rezultatima mjerenim unutar 6 mjeseci, amplituda mfVEP-a u oku zahvaćenom ON-om poboljšana je za 17,8%, dok je debljina RNFL-a smanjena za 20,8%. Oba parametra su se poboljšala nakon određenog vremena. Rezultat je ostao nepromijenjen bez obzira na stupanj remijelinacije optičkog živca. Time je potvrđeno da neuronska plastičnost doprinosi funkcionalnom oporavku nakon akutnog ON (38).

Mogućnosti korištenja VEP-ova kao biomarkera kod MS-a i pratećeg optičkog neuritisa je proučio Leocani sa suradnicima. VEP-ovi imaju ulogu u procjeni opsega demijelinizacije optičkog živca. Osim toga, testiranje VEP-ova može koristiti za predviđanje opsega oporavka nakon ON i hvatanje učinaka kliničkih i subkliničkih demijelinitacijskih događaja u aferentnom vidnom putu (39).

Vidni evocirani potencijali pokazali su se osjetljivijim od optičke koherentne tomografije (OCT-a). Naismith i suradnici su to dokazali istraživanjem na 65 ispitanika s najmanje jednom kliničkom epizodom optičkog neuritisa unutar 6 mjeseci od atake. Mjere su uključivale kliničke

karakteristike, vidne oštine, kontrastnu osjetljivost, OCT i VEP-ove. Obradeno je 96 klinički zahvaćenih optičkih živaca. Osjetljivost OCT-a nakon ON-a je bila 60%, dok je osjetljivost VEP-a bila 81%. Subklinički ON nepromijenjenog oka je bio prisutan u 32% slučajeva. VEP je utvrdio 75% svih subklinički zahvaćenih očiju, a OCT je identificirano <20%. Dakle, vidni evocirani potencijali (VEP) se i dalje preferiraju kao testovi za otkrivanje kliničkog i subkliničkog optičkog neuritisa. Mjere OCT-a nisu bile povezane s invalidnošću i demografskim značajkama koje predviđaju lošiju prognozu MS-a. OCT može pružiti komplementarne informacije VEP-u u odabranim slučajevima i ostaje vrijedan istraživački alat za proučavanje bolesti optičkog živca u populacijama (40).

Komparativnu studiju vidnih evociranih potencijala u optičkom neuritisu i optičkom neuritisu kod MS-a proveo je Samsen sa suradnicima. Cilj studije bio usporediti VEP-ove u bolesnika s akutnim optičkim neuritisom, rekurentnim optičkim neuritisom i ON u sklopu MS-a. U studiji su analizirana 22 bolesnika s akutnim optičkim neuritisom, 8 bolesnika s rekurentnim neuritisom i 22 bolesnika s ON u sklopu MS-a. Medijan vrijednosti latencije "flash" VEP-a (fVEP) i VEP-a promjene uzorka (PRVEP) u skupini s akutnom ON bio je kraći nego u skupini s rekurentnim optičkim neuritisom. Srednja vrijednost latencije PRVEP-a u skupini s akutnim ON bila je kraća od skupine s ON-om pridruženim MS. Medijan vrijednosti latencije i fVEP i PRVEP u skupini s rekurentnim ON-om i ON-om pridruženim MS-u je produljena, ali bez statističkog značaja. VEP se može koristiti za dokazivanje demijelinirajućih mehanizma optičkog neuritisa i optičkog neuritisa u sklopu MS-a, ali ne može odrediti osjetljivost bolesnika s akutnim ON da prijeđe u MS. Značajno odgođena latencija VEP-a u ponavljajućim optičkim neuritisom možda je uzrokovana teškom oštećenjem provodljivosti optičkog živca od ponavljajućih napada (41).

Frederiksen i Petrera proveli su serijsko mjerenje VEP-ova u 90 neliječenih pacijenata s akutnim optičkim neuritisom. Pacijenti su bili u dobi od 12 do 57 godina. Mjerenje VEP-ova se radilo na početku ON i nakon 2, 4, 12 i 52 tjedna. ON bio je monosimptomatski u 58 bolesnika i dio klinički definirane multiple skleroze u 32 bolesnika. VEP je bio patološki u očima s akutnim ON u 80 od 90 bolesnika na jednom ili više mjerenja. U očima s akutnim ON-om, normalizacija abnormalnog VEP-a je primijećena tijekom jednogodišnjeg praćenja u 13 od 69 bolesnika. Pomoću parametarske analize varijance, latencija, amplituda i kombinirani VEP

rezultati u očima s akutnim ON su bili značajno povezani s vremenom nakon početka. Na latencije je značajno utjecala prisutnost klinički dokazane MS, dok su amplitude bile pod utjecajem vidne oštine. Srednja latencija VEP-a kod očiju s akutnim monosimptomatskim ON bila je znatno kraća u odnosu na latencije ON koji je bio u sklopu klinički dokazane MS. Studija je pružila dokaz da je abnormalnost VEP-a često prolazna i da se VEP često normalizira nakon praćenja (42).

Fil' Chikova je sa suradnicima napravio istraživanje u kojima je proučio vidne evocirane potencijale s podražajem zamjene uzoraka u djece s optičkim neuritisom. VEP-ovi su ispitivani u 17 djece s optičkim neuritisom tijekom akutne faze i tijekom oporavka od 1-2 mjeseca i 1-3 godine nakon početka bolesti. Grube VEP promjene otkrivene su u bolesnika tijekom akutne faze optičkog neuritisa. Pozitivan vremenski tijek VEP-a praćen je koncem razdoblja nakon akutnog napadaja bolesti. Unatoč normalizaciji vizije oštine, nije nađena potpuna obnova VEP-a u šahovskim uzorcima malih kvadratića. Rezultati dokazuju da studije VEP-a s podražajem zamjene šahovskog uzorka treba provesti kako bi se otkrile subkličička zahvaćenost optičkog živca i pravovremeno dijagnosticiranje optičkog neuritisa u djece (43).

## **6. ZAKLJUČCI**

Rezultati istraživanja pokazali su:

1. Vidna oštrina pogođenog oka značajno je manja u usporedbi sa zdravim okom prilikom prve atake optičkog neuritisa.
2. Vrijednosti amplitude kod prve atake optičkog neuritisa pogođenog oka značajno su manje u usporedbi sa zdravim okom.
3. Vrijednost latencije P100 vala značajno se produljuje u pogođenom oku u odnosu na zdravo oko kod prve atake.
4. Vidna oštrina kod ponovljene atake optičkog neuritisa značajno je smanjena u pogođenom oku u odnosu na zdravo oko. Smanjenje vidne oštrine zahvaćenog oka značajno je veće prilikom druge atake, nego kod prve atake.
5. Vrijednosti amplitude kod ponovljene atake optičkog neuritisa pogođenog oka značajno su manje u usporedbi sa zdravim okom. Smanjenje amplitude zahvaćenog oka značajno je veće prilikom druge atake, nego kod prve.
6. Vrijednost latencije P100 vala značajno se produljuje u pogođenom oku u odnosu na zdravo oko kod ponovljene atake. Produljenje latencije P100 vala zahvaćenog oka značajno je veće prilikom druge atake, nego kod prve.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Ivanišević M, Bojić L, Karaman K, Bućan K, Galetović D, Karlica Utrobičić D i sur. Oftalmologija, udžbenik za studente medicine. Split: Medicinski fakultet; 2015. str. 15-20.
2. Purves D, Augustine GJ, Fitzpatrick D, Hall WC, LaMantia A-S, White LE, i sur. Neuroznanost. Peto izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2016. str. 257-8.
3. Cerovski B. Neurooftalmologija. Fraktura: Zagreb 2007. str. 1-370.
4. Lang GK. Ophthalmology. 3rd ed. Stuttgart: Thieme; 2016. str. 239-41.
5. Čupak K, Gabrić N, Cerovski B i sur. Oftalmologija. Drugo, poboljšano izdanje. Zagreb: Nakladni zavod globus; 2004. str. 56, 285-6.
6. Šikić J, Cerovski B, Ćurković T, Dorn V, Katušić D, Kodrić R i sur. Oftalmologija. Udžbenik za student medicine. Zagreb: Narodne novine; 2003. str. 142-3.
7. Lang GK. Ophthalmology. A Pocket Textbook Atlas. Stuttgart: Thieme; 2007. str. 386-8.
8. Grupa autora. Multipla skleroza. Treće prošireno i dopunjeno izdanje. Sarajevo: Savez udruženja oboljelih od multiple skleroze Bosne i Hercegovine, "Magistrat" Sarajevo; 2010. str. 21-7.
9. Butković Soldo S. Neurorehabilitacija i restauracijska neurologija. Osijek; Medicinski fakultet Osijek; 2013. str. 69-76.
10. Simon RP, Aminoff MJ, Greenberg DA. Clinical neurology. 10th ed. New York: Mc Graw Hill Education; 2017. str. 235-9.
11. M. R. Bennett, P. M. S. Hacker. History of Cognitive Neuroscience. United Kingdom: Wiley-blackwell; 2013.
12. Britannica TEof E. Electroencephalography [Internet]. Encyclopædia Britannica. Encyclopædia Britannica, inc.; 2017 [cited 2019 May 29]. Available from: <https://www.britannica.com/science/electroencephalography#ref3134>
13. Somatosensory evoked potential [Internet]. Wikipedia. Wikimedia Foundation; 2019 [cited 2019 Jun 1]. Available from: [https://en.wikipedia.org/wiki/Somatosensory\\_-evoked\\_potential](https://en.wikipedia.org/wiki/Somatosensory_-evoked_potential)
14. Robson AG, Nilsson J, Li S, Jalali S, Fulton AB, Tormene AP, et al. ISCEV guide to visual electrodiagnostic procedures [Internet]. Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology. Springer Berlin Heidelberg; 2018 [cited 2019 Jun 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5811581/>



15. Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Tormene AP i sur. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Doc Ophthalmol*. 2010;120:111-9.
16. Odom JV, Bach M, Barber C, Brigell M, Holder G, Marmor MF, Tormene AP, Vaegan. Visual evoked potentials standard. *Doc Ophthalmol* 2004;108:115–23.
17. Brown M, Marmor MF, Vaegan, Zrenner E, Brigell M, Bach M. ISCEV standard for clinical electro-oculography (EOG) 2006. *Doc Ophthalmol* 2006;113:205–12.
18. Marmor MF, Fulton AB, Holder GE, Miyake Y, Brigell M, Bach M. Standard for clinical electroretinography (2008 update). *Doc Ophthalmol* 2009;118:69–77.
19. Holder GE, Brigell MG, Hawlina M, Meigen T, Vaegan, Bach M. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography—2007 update. *Doc Ophthalmol* 2007;(114): 111–6.
20. Brigell M, Bach M, Barber C, Moskowitz A, Robson J. Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision. *Doc Ophthalmol* 2003; 107:185–93.
21. Marmor MF, Hood DC, Keating D, Kondo M, Seeliger MW, Miyake Y. Guidelines for basic multifocal electroretinography (mfERG). *Doc Ophthalmol* 2003;106:105–15.
22. Kothari, Ruchi, Bokariya, Pradeep, Singh, Smita, et al. A Comprehensive Review on Methodologies Employed for Visual Evoked Potentials [Internet]. Scientifica. Hindawi; 2016 [cited 2019 Jun 7]. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/scientifica/-2016/9852194/>
23. Evoked Potential [Internet]. Evoked Potential - an overview | ScienceDirect Topics. [cited 2019 Jun 7]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/evoked-potential>
24. Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Mizota A, i sur. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials: (2016 update) [Internet]. SpringerLink. Springer Berlin Heidelberg; 2016 [cited 2019 Jun 17]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10633-016-9553-y>
25. McCulloch DL, Marmor MF, Brigell MG, Hamilton R, Holder GE, Tzekov R, Bach M . ISCEV Standard for full-field clinical electroretinography (2015 update). *Doc Ophthalmol* 2015;130:1–12.

26. Hood DC, Bach M, Brigell M, Keating D, Kondo M, Lyons JS, Marmor MF, McCulloch DL, Palmowski-Wolfe AM. ISCEV standard for clinical multifocal electroretinography (2011 edition). *Doc Ophthalmol* 2012;124:1–13.
27. Bach M, Brigell MG, Hawlina M, Holder GE, Johnson MA, McCulloch DL, Meigen T, Viswanathan S. ISCEV standard for clinical pattern electroretinography (PERG)—2012 update. *Doc Ophthalmol* 2013;126:1–7.
28. Marmor MF, Brigell MG, Westall CA, Bach M. ISCEV standard for clinical electro-oculography (2010 update). *Doc Ophthalmol* 2011;122:1–7.
29. Brigell M, Bach M, Barber C, Moskowitz A, Robson J. Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision. *Doc Ophthalmol* 2003;107:185–93.
30. American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 5: guidelines for standard electrode position nomenclature. *J Clin Neurophysiol* 2006;23:107–10.
31. Brigell M, Chair, Bach M, Barber C, Moskowitz A, Robson J. Guidelines for calibration of stimulus and recording parameters used in clinical electrophysiology of vision. *Documenta Ophthalmologica*. 2003;107:185-93.
32. Fishman GA, Birch DG, Holder GE, Brigell MG. Electrophysiologic testing in disorders of the retina, optic nerve and visual pathway. *Br J Ophthalmol*. 2001;85(8):1013.
33. Tello C, De Moraes CGV, Prata TS, Derr P, Patel J, Siegfried J, i sur. Repeatability of short-duration transient visual evoked potentials in normal subjects [Internet]. *Documenta ophthalmologica. Advances in ophthalmology*. Springer-Verlag; 2010 [cited 2019 Jun 17]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2869044/>
34. Nebbioso M, Pecori-Giraldi J, Steigerwalt R, Vingolo E. Multifocal and pattern-reversal visual evoked potentials vs. automated perimetry frequency-doubling technology matrix in optic neuritis. *Indian J Ophthalmol*. 2013;61(2):59.
35. Suppiej A, Gaspa G, Cappellari A, Toldo I, Battistella PA. The Role of Visual Evoked Potentials in the Differential Diagnosis of Functional Visual Loss and Optic Neuritis in Children. *J Child Neurol*. 2010;26(1):58–64.
36. Chatziralli IP, Moschos MM, Brouzas D, Kopsidas K, Ladas ID. Evaluation of retinal nerve fibre layer thickness and visual evoked potentials in optic neuritis associated with multiple sclerosis. *Clin Exp Optom*. 2012;95(2):223–8.

37. Jones SJ. Visual evoked potentials after optic neuritis. *J Neurol.* 1993;240(8):489–94.
38. Klistorner A, Arvind H, Garrick R, Graham SL, Paine M, Yiannikas C. Interrelationship of Optical Coherence Tomography and Multifocal Visual-Evoked Potentials after Optic Neuritis. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2010;51(5):2770.
39. Leocani L, Guerrieri S, Comi G. Visual Evoked Potentials as a Biomarker in Multiple Sclerosis and Associated Optic Neuritis. *J Neuroophthalmol.* 2018;38(3):350–7.
40. Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, Shepherd JB, Klawiter EC, Song S-K, et al. Optical coherence tomography is less sensitive than visual evoked potentials in optic neuritis. *Neurology.* 2009;73(1):46–52.
41. Samsen P, Chuenkongkaew WL, Masayaanon P, Chirapapaisan N, Ruangvaravate N, Loket S. A comparative study of visual evoked potentials in optic neuritis and optic neuritis with multiple sclerosis. *J Med Assoc Thai.* 2007;90(2):313-8.
42. Frederiksen JL, Petrera J. Serial visual evoked potentials in 90 untreated patients with acute optic neuritis. *Surv Ophthalmol.* 1999;1:54-62.
43. Fil'chikova LI, Novikova LA, Guseva MR, Mosin IM, Kriukovskikh ON. Visual evoked potentials in chessboard pattern reversion in children with optic neuritis. *Vestn Oftalmol.* 1991;107(3):65-8.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Pokazati razliku u vrijednostima parametara vidnih evociranih potencijala kod ponovljenog optičkog neuritisa u demijelinizirajućim bolestima, u mlađoj populaciji.

**Ispitanici i metode:** 18 ispitanika u dobi od 14 do 36 godina u kojih je dijagnosticiran optički neuritis. Svi ispitanici su podvrgnuti oftalmološkom pregledu, urađeno im je testiranje vidnih evociranih potencijala, neurološki pregled te je provedena adekvatna kortikosteroidna terapija, kod akutnog i ponovljenog optičkog neuritisa.

**Rezultati:** U svih ispitanika je uočena statistički značajna razlika u vrijednostima amplitude, latencije i vidne oštine u akutnom i ponovljenom optičkom neuritisu ( $p < 0,001$ ). Također smo uočili statistički značajnu razliku između pogođenog i nepogođenog oka u ponovljenom optičkom neuritisu ( $p < 0,001$ ). Medijan vidne oštine nezahvaćenih očiju kod prve i druge atake iznosi 1, dok kod zahvaćenog oka pri prvoj ataci iznosi 0,4, dok pri drugoj ataci iznosi 0,1. Vrijednost amplitude nezahvaćenog oka iznosila je  $15 \mu\text{V}$  pri prvoj ataci i  $14,8 \mu\text{V}$  pri drugoj ataci. Kod zahvaćenog oka iznosila je  $5,53 \mu\text{V}$  pri prvoj ataci te  $2,92 \mu\text{V}$  u drugoj ataci. Aritmetička sredina latencije nezahvaćenog oka pri prvoj ataci je iznosila 101,2 ms, dok je pri drugoj ataci iznosila 101,5 ms. Vrijednost latencije zahvaćenog oka iznosila je 120,5 ms pri prvoj ataci te 130,5 ms pri drugoj ataci. Pad vidne oštine, smanjenje amplitude te produljenje latencije P100 vala su statistički značajno veći kod ponovljenog optičkog neuritisa ( $p < 0,001$ ). Medijan vidne oštine zahvaćenog oka je kod druge atake za 0,3 manji nego kod prve atake ( $z=3,86$ ;  $p < 0,001$ ). Prosječna vrijednost amplitude zahvaćenog oka pri drugoj ataci je za 2,9 manja nego kod prve atake ( $t=27,4$ ;  $p < 0,001$ ). Prosječna vrijednost latencije zahvaćenog oka povećava se kod druge atake u odnosu na prvu ataku za 9,9 ( $t=18,7$ ;  $p < 0,01$ ).

**Zaključak:** Pad vidne oštine, smanjenje amplitude i produljenje latencije P 100 vala u ponovljenom optičkom neuritisu, u pacijenata s demijelinizirajućim bolestima, značajno su veći u usporedbi s vrijednostima parametara akutnog optičkog neuritisa.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Parametar values of visual evoked potentials in repeated optic neuritis

**Aim:** To show difference in parameter values of visual evoked potentials in repeated optic neuritis in demyelinating diseases in younger population.

**Patients and methods:** 18 patients aged 14-36 years with diagnosed optic neuritis. Each patient underwent ophtalmologic examination, visual evoked potentials testing, neurologic examination and adequate corticosteroid therapy, in acute and repeated optic neuritis.

**Results:** In all subjects a statistically significant difference was observed in values of visual acuity, amplitude and latency of P100 wave in acute and repeated ophthalmic neuritis ( $p < 0.001$ ). We also found statistically significant difference between the eyes in repeated optic neuritis ( $p = 0,01$ ). The median of visual acuity of unaffected eyes at the first and second attacks is 1, while the median of visual acuity of affected eye at first attack is 0.4, and at the second is 0.1. The amplitude value of the unaffected eye was 15  $\mu\text{V}$  at the first attack and 14.8  $\mu\text{V}$  at the second attack. The affected eye was 5.53  $\mu\text{V}$  at the first attack and 2.92  $\mu\text{V}$  in the second attack. The arithmetic mean latency of the unaffected eye at the first attack was 101.2 ms, while in the second attack was 101.5 ms. The latency value of the affected eye was 120.5 ms at the first attack and 130.5 ms at the second attack. The decrease in visual acuity, amplitude reduction, and latency prolongation of P100 was statistically significantly higher in repeated optic neuritis ( $p < 0.001$ ). The median of visual acuity of the affected eye was lower by 0.3 in the second stroke than in the first stroke ( $z = 3.86$ ,  $p < 0.001$ ). The average amplitude of the affected eye at second attack was 2.9 less than in the first attack ( $t = 27.4$ ;  $p < 0.001$ ). The average latency value of the affected eye increases in the second attack compared to the first attack for 9.9 ( $t = 18.7$ ,  $p < 0.01$ ).

**Conclusion:** Decrease of visual acuity, amplitude reduction and latency prolongation of P100 wave in repeated optic neuritis in patient with demyelinating disease are significant comparing to parameter values in acute optic neuritis.

## **10. ŽIVOTOPIS**



## **OSOBNI PODACI:**

**Ime i prezime:** Šime Kabić

**Datum rođenja:** 14.11.1994.

**Mjesto rođenja:** Split

**Državljanstvo:** Hrvatsko

**Adresa stanovanja:** cesta dr. Franje Tuđmana 868 Kaštel Stari

**E-mail adresa:** kabicsime@gmail.com

## **OBRAZOVANJE:**

2001.-2009. Osnovna škola Prof. Filipa Lukasa u Kaštel Starom

2002.-2004. Glazbena škola Josipa Hatzea, dislocirani odjel Trogir

2004.-2008. Glazbena škola Josipa Hatzea, dislocirani odjel Kaštela

2009.-2013. Srednja škola Ivana Lucića, Opća gimnazija, Trogir

2013.-2019. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, studijski program medicina

## **ZNANJA I VJEŠTINE:**

-aktivno služenje engleskim jezikom i poznavanje njemačkog jezika

-posjedovanje organizacijskih, administrativnih i socijalnih vještina

-dobro služenje računalom i Microsoft Office programom

-sviranje klavira

-vozačka dozvola B kategorije

## OSTALE AKTIVNOSTI

2016.-2017. član Akademskog pjevačkog zbora "Silvije Bombardelli"

2015.-2018. demonstrator na Katedri za medicinsku kemiju i biokemiju

2016.-2018. demonstrator na Katedri za medicinsku mikrobiologiju i parazitologiju

2016.-2018. član mješovitog pjevačkog zbora "Schola cantorum Split"

2017.-2019. član pjevačkog zbora "Gospel Zbor Mihovil"

2017.-2019. član muškog odbojkaškog tima MEFST-a

2017.-2019. demonstrator na Katedri za kliničke vještine

2017.- danas član Rekreativne odbojke Split (ROS)