

Relapsing-Remitting Multipl Sklerozu Olan Hastalarda Beyinsapı İşitsel Uyarılmış Potansiyellerinin Tanı Değeri

Yrd. Doç. Dr. Nilda Turgut*, Uz. Dr. Semra Şengün Karaçayır*, Uz. Dr. Kemal Balcı*, Doç. Dr. Yahya Çelik*, Yrd. Doç. Dr. Talip Asil*

*Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Edirne

Yazışma Adresi: Yrd. Doç. Dr. Nilda Turgut, Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 22030, Edirne

e-mail: nildaturgut@hotmail.com

Tel: (+90)284 235 76 41

Faks: (+90)284 235 76 52

ÖZET

Amaç: Multipl skleroz (MS) merkezî sinir sistemi ak maddesinin enflamatuar demiyelinizan hastalığıdır. Uyarılmış potansiyeller subklinik demiyelinizasyon bölgelerini ortaya koymada ve çok odaklı seyri göstermede oldukça duyarlı incelemelerdir. Çalışmamızda relapsing-remitting MS'li (RRMS) olan olgularda beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri (BLUP) değerlendirilmiş, MS'i olan hastalardaki tanı değeri araştırılmıştır.

Yöntem: Çalışmaya, RRMS'si olan 22 hasta (yaş ortalaması: 33.7±8.8) ve 23 kontrol olgusu dâhil edildi (yaş ortalaması: 34.6±8.1). Hasta grubunda nörolojik muayene, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve uyarılmış potansiyel (UP) analizleri yapıldı. Kontrol grubunda ise nörolojik muayene ve UP analizi yapıldı.

Bulgular: Altı hastada klinik olarak (%27), 11 hastada MRG ile (%50), 12 hastada BLUP incelemesi ile (%54) beyinsapı tutulumu tesbit edildi. BLUP incelemesinde elde edilen değerler gruplar arasında karşılaştırıldığında, hasta grubunda 5. dalga latansının, 1-5 ve 3-5 interpeak latanslarının kontrol grubuna kıyasla uzamış olduğu saptandı (p<0.05). Klinik olarak beyinsapı tutulumu tesbit edilmeyen 16 hastanın 9'unda (%56), MRG ile beyinsapı tutulumu tesbit edilmeyen 11 hastanın 4'ünde (%36) BLUP incelemesi ile beyinsapı tutulumu tesbit edildi. Ayrıca hem klinik olarak hem de MRG ile beyinsapı tutulumu tesbit edilmeyen 4 hastada BLUP incelemesi ile beyinsapı tutulumu saptandı.

Tartışma ve Sonuç: RRMS'si olan hastalarda BLUP incelemesi, subklinik beyinsapı tutulumunu ve çok odaklı seyri göstermesi bakımından bilgi vericidir.

Anahtar Kelimeler: multipl skleroz, beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri, beyinsapı tutulumu

ABSTRACT

Objective: Multiple sclerosis (MS) is an inflammatory and demyelinating disease of the white matter of central nervous system. Evoked potentials (EP) can be used to show the demyelinated areas and to show multicenter involvement. In this study, brainstem auditory evoked potentials (BAEP) were evaluated in patients with relapsing-remitting MS (RRMS), and the diagnostic value of BAEP was evaluated.

Method: Twenty-two patients with RRMS (mean ages 33.7±8.8), and 23 control subjects (mean age 34.6±8.1) were included. Neurological examination, cranial magnetic resonance imaging (MRI), and EP were evaluated for patients. Neurological examination and EP were evaluated for control subjects.

Findings: Brainstem involvement was demonstrated in six patients with clinical examination (%27), in 11 patients with MRI (50%), in 12 patients with BAEP (54%). In BAEP, latency of fifth wave, 1-5 and 3-5 interpeak latency were found significantly longer in patients than control subjects (p<0.05). 9 of 16 patients (56%) who had no brainstem involvement with neurological examination, and 4 of 11 patients (36%) who had no brainstem involvement with MRI, had brainstem involvement with BAEP. In 4 patients who had no brainstem involvement with MRI and clinical examination, brainstem involvement was demonstrated with BAEP.

Discussion and Conclusion: BAEP may diagnostic have value in patients with RRMS to show sub-clinical brainstem involvement.

Keywords: multiple sclerosis, brainstem auditory evoked potentials, brainstem involvement

GİRİŞ

Multipl skleroz (MS) genç erişkinlerde görülen, merkezî sinir sistemi ak maddesinin yineleyici veya ilerleyici enflamatuvar, demiyelinizan hastalığıdır. Sıklıkla klinik kuşkuyu doğrulamak ve diğer olasılıkları dışlamak için yardımcı araştırma yöntemlerinden faydalanmak gerekir (Karaali ve ark. 2003, Eraksoy ve Akman Demir 2004). Yardımcı araştırma yöntemleri arasında yer alan uyarılmış potansiyeller, patolojinin yerini belirlemede yararlı incelemeler olup, bunlar arasında yer alan görsel ve duysal uyarılmış potansiyeller subklinik demiyelinizasyon bölgelerini ortaya koymada ve çok odaklı seyri göstermede oldukça duyarlı incelemelerdir (İrkeç ve ark. 2001, Karaali ve ark. 2003, Acar ve ark. 2004, İduman F 2004). Beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri ise bâzen bilgi verici olup, patolojik bulgular hastaların yaklaşık yarısında saptanabilmektedir (Eraksoy ve Akman Demir 2004).

Multipl sklerozun seyri relapsing-remitting, progresif-relapsing, primer progresif, sekonder progresif olmak üzere 4 grupta incelenmekte, bunlar arasında relapsing-remitting forma %85 gibi oldukça yüksek oranlarda rastlanmaktadır (Tunalı 2004).

Çalışmamızda relapsing-remitting multipl sklerozu (RRMS) olan olgularda beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri değerlendirilmiş, bu hasta grubundaki tanı değeri tetkik edilmiştir.

YÖNTEM

Çalışmaya, yaşları 21–51 arasında değişen (12 kadın, 10 erkek, yaş ortalaması: 33.7 ± 8.8) 22 RRMS hastası alındı. Poser kriterlerine göre MS tanısı konuldu. Çalışmaya ayrıca yaşları 23–53 arasında değişen (11 kadın, 12 erkek, yaş ortalaması: 34.6 ± 8.1) 23 kontrol olgusu dâhil edildi. Hasta grubunda nörolojik muayene, kraniyal magnetik rezonans görüntüleme (MRG), beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi ve uyarılmış potansiyel (UP) analizleri yapıldı. Kontrol grubunda

ise nörolojik muayene ve uyarılmış potansiyel analizleri yapıldı. Diplopisi, nistagmusu, kraniyal sinir tutulumu olan hastalar beyinsapı tutulumu olan olgular olarak değerlendirildi (Capra ve ark. 1989).

BİUP incelemesi Medelec Synergy EMG cihazı ile yapıldı. Elektrod yerleştirilecek bölgeler cilt temizleyicileri ile temizlendikten sonra gümüş disk elektrodlar Cz'ye referans, mastoid çıkıntı üzerine aktif elektrodlar yerleştirilerek, toprak elektrod el bileğine takıldı. İşitme eşliğinin 60 dB üstünde, 10 Hz frekansında tek kulaktan klik uyarı verildi ve 1500 stimulus BİUP kaydı elde edildi. Kulaklara uygulanan stimulus sâdece ipsilateral kulağı değil, aynı zamanda kemik ve hava yoluyla diğer kulağı da uyardığı için, diğer kulak stimulus şiddetinin 30 dB altında hışırtı sesi ile maske edildi. Aynı işlem karşı kulak için de uygulandı. 1., 2., 3., 4., 5. dalgaların tepe noktası latans değerleri hesaplandı. 1–3, 1–5, 3–5 dalgaları arası interpik interval latans ölçümleri yapıldı. İstatistiksel analizde 1., 3., 5. dalgaların tepe nokta latans değerleri ve 1-3, 1-5, 3-5 arası interpik interval ölçümleri değerlendirmeye alındı. (Aminoff 1992).

Veriler bilgisayara girildikten sonra istatistiksel analizi MINITAB Ver 13,1 ile yapıldı. Gruplar arası karşılaştırmalarda ki-kare ve Mann Whitney-U testi kullanıldı. $p \leq 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tesbit edilmedi ($p > 0.05$). Hasta grubunda EDSS ortalaması 1.50 ± 1.14 , ortalama hastalık süresi ise 2.13 ± 1.13 yıl olarak tesbit edildi. Altı hastada klinik olarak (%27), 11 hastada MRG ile (%50), 12 hastada BİUP incelemesi ile (%54) beyinsapı tutulumu tesbit edildi (Tablo 1).

BİUP incelemesinde elde edilen değerler gruplar arasında karşılaştırıldığında, hasta grubunda 5. dalga

Tablo 1: Hasta ve kontrol grubuna âit demografik ve klinik veriler.

	Hasta Grubu N=22	Kontrol Grubu N=23	P
Yaş (yıl)	33.7 ± 8.8	34.6 ± 8.1	>0.05
Cinsiyet, Kadın, N (%)	12	11	>0.05
Klinik beyinsapı tutulumu, N (%)	6 (%27)	-	
MRG ile beyinsapı tutulumu, N (%)	11 (%50)		
BİUP ile beyinsapı tutulumu, N (%)	12 (%54)	-	

BİUP: Beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme.

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubuna âit BİUP verileri

	Hasta Grubu N=22	Kontrol Grubu N=23	P
1.dalga latansı (msn)	1.6±0.2	1.6±0.1	>0.05
3.dalga latansı (msn)	3.8±0.2	3.7±0.1	>0.05
5.dalga latansı (msn)	5.9±0.5	5.5±0.1	<0.05
1-3 intermik latans (msn)	2.1±0.3	2.1±0.1	>0.05
1-5 intermik latans (msn)	4.2±0.6	3.8±0.2	<0.05
3-5 intermik latans (msn)	2±0.3	1.7±0.1	<0.05

BİUP: Beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme.

Tablo 3: Hastalara âit klinik, radyolojik ve elektrofizyolojik veriler

Sıra no	Klinik beyinsapı tutulumu	MRG ile beyinsapı tutulumu	BİUP ile beyinsapı tutulumu
1	+	+	-
2	-	-	-
3	-	+	+
4	-	-	+
5	-	+	+
6	+	+	-
7	-	+	-
8	-	+	-
9	-	-	+
10	-	+	+
11	-	+	+
12	-	-	-
13	+	+	+
14	-	-	+
15	-	-	-
16	+	+	+
17	-	+	+
18	-	-	-
19	+	-	+
20	-	-	+
21	+	-	-
22	-	-	-

BİUP: Beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri, MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme.

latansının, 1-5 ve 3-5 intermik latanslarının kontrol grubuna kıyasla uzamış olduğu saptandı (p<0.05) (Tablo 2).

Klinik olarak beyinsapı tutulumu tespit edilmeyen 16 hastanın 9'unda (%56), MRG ile beyinsapı tutulumu tespit edilmeyen 11 hastanın 4'ünde (%36) BİUP incelemesi ile beyinsapı tutulumu tesbit edildi. Ayrıca hem klinik olarak hem de MRG ile beyinsapı tutulumu tesbit edilmeyen 4 hastada BİUP incelemesi ile beyinsapı tutulumu saptandı. Yine 1 hastada klinik ola-

rak beyinsapı tutulumu olup, MRG'de beyinsapı tutulumu saptanmazken, BİUP incelemesinde beyinsapı tutulumu tesbit edildi (Tablo 3).

TARTIŞMA

Çalışmamızda RRMS'si olan hastalarda BİUP analizi yapıldı. Hastaların %27'sinde klinik olarak, %50'sinde MRG ile %54'ünde BİUP incelemesi ile beyinsapı tutulumu tesbit edildi. BİUP incelemesinde elde edilen latans değerleri hasta grubunda uzamış olarak saptandı. Klinik olarak beyinsapı tutulumu tesbit edilmeyen hastaların %56'sında, MRG ile beyinsapı tutulumu tespit edilmeyen hastaların %36'sında BİUP incelemesi ile beyinsapı tutulumu tesbit edildi. Hem klinik olarak hem de MRG ile beyinsapı tutulumu tespit edilmeyen 4 hastada BİUP incelemesi ile beyinsapı tutulumu mevcuttu.

MS genç erişkinlerde görülen, merkezî sinir sistemi beyaz cevherini multipl lokalizasyonda etkileyen, otoimmün, demiyelinizasyon yanında akson kaybı ile seyreden, kronik bir hastalıktır (İdman E 2004). Multipl sklerozun seyri değişken olup, relapsing-remitting, progresif-relapsing, primer progresif, sekonder progresif olmak üzere 4 grupta incelenmektedir (Tunalı 2004). MS hastalarında belirti ve bulgular ile hastalık seyri hastaların çoğunda farklıdır. Bu nedenle MS tanısı her zaman çok kolay konulamaz ve MRG, UP analizi, BOS'un immünolojik değerlendirmesi gibi yardımcı tanı yöntemlerine başvurulur (Celebisoy ve ark. 1996, Anlar ve ark. 2003, İdman F 2004).

Beyinsapı işitsel uyarılmış potansiyelleri multipl sklerozun değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Chiappa 1980). BİUP analizinde elde edilen dalgaların lezyon seviyesini göstermede önemi bulunmakta, 3. dalgadaki değişikliklerin alt beyinsapı- pontomedüller bölge fonksiyonları, 5. dalgadaki değişikliklerin üst beyinsapı-mezensefalon hakkında bilgi verdiği bilinmektedir. Görsel ve duyuşal uyarıl-

miş potansiyeller ve MRG ile kıyaslandığında BİUP'ın taniya olan katkılarının ihmâl edilebilir düzeyde olduğu bildirilmişse de bunun aksini bildiren çalışmalar da mevcuttur (Drislane 1994, Farlow ve ark. 1986, Paludetti ve ark. 1985, Soustiel ve ark. 1996).

Japaridze ve arkadaşları (2002) MS'i olan 40 hastayı içeren çalışmalarında BİUP anormalliğini %65 olguda tesbit etmişler, BİUP orta-latanslı yanıtlar ve yavaş kortikal potansiyellerle kombine edildiğinde sensitiviteyi %87.5 olarak saptamışlar, BİUP analizinin diğer testlerle kombine kullanımının MS lokusunu tespit etmedeki önemine değinmişlerdir. Biz de çalışmamızda BİUP anormalliğini, Japaridze ve arkadaşlarınıninkine benzer oranda olgularımızın %54'ünde tesbit ettik.

BİUP incelemesinin subklinik lezyonları tesbit etmedeki etkinliği araştırılmış, beyinsapı semptomları olmayan hastalarda BİUP anormalliği %16.9 oranında tesbit edilmiş, blink refleksi ile kombine edildiğinde subklinik lezyonu göstermedeki etkinliği yüksek oranlarda saptanmıştır (Alonso ve ark. 1992). İdman ve arkadaşları (2004) yaptıkları çalışmada, kesin MS'i olan hastalarda %37.5 oranında klinik beyinsapı tutuluşu olmaksızın BİUP anormalliği göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda RRMS'si olan hastalarda BİUP incelemesi yaptık ve klinik olarak beyinsapı tutulumu olmayan hastaların %56'sında BİUP anormalliği saptadık.

BİUP'ların hastalık izleminde kullanılabileceği bildirilmiş, BİUP ile serebellar ve beyinsapı skalaları ve özürülülük skalaları arasında yakın ilişki bulunmuş ve uyarılmış potansiyellerin hastalık statusunu belirlemede değerli olduğunu ifade edilmiştir (Bednarik ve ark.1992) (Iriarte ve ark. 1993). La Mantia ve arkadaşları (1994), yaptıkları çalışmada uyarılmış potansiyellerin tedavi etkinliğini değerlendirmedeki önemine değinmişleridir.

MS'in seyri ile BİUP'lar arasındaki ilişki araştırılmış, primer progresif seyirli MS hastalarında BİUP anormalliği, relapsing remitting seyirli MS hastalarına kıyasla daha yüksek oranda bulunmuştur (Kira ve ark. 1993). Filippi ve arkadaşları (1995) multimodal uyarılmış potansiyeller ile ilgili anormallikleri sekonder progresif seyirli MS hastalarında yüksek oranda bulmuşlardır. Ancak başka bir çalışmada, progresif seyirli MS hastalarında yapılan seri incelemelerde, BİUP latanslarında belirgin bir değişme saptanmamıştır (Sarter ve ark. 1999).

SONUÇ

Multipl sklerozu olan hastalarda beyinsapı sıklıkla etkilenmekte ve RRMS'si olan hastalarda yardımcı

araştırma yöntemleri arasında yer alan BİUP incelemesi subklinik beyinsapı tutulumunu ve çok odaklı seyri göstermesi bakımından bilgi verici olmaktadır.

KAYNAKLAR

- Acar G, Ozakbas S, Cakmakci H, Idiman F, Idiman E (2004) Visual evoked potential is superior to triple dose magnetic resonance imaging in the diagnosis of optic nerve involvement. *Int J Neurosci*; 114: 1025-1033.
- Alonso F, Traba A, Roldan R, Esteban A (1992) Brainstem lesion in multiple sclerosis, blink reflex, and brainstem auditory evoked potentials. *Arch Neurobiol (Madr)*; 55: 89-98.
- Aminoff MJ (1992) *Electrodiagnosis in Clinical Neurology* 3rd Edition. New York: Churchill Livingstone Inc, 41-91.
- Anlar O, Kisli M, Tombul T, Ozbek H (2003) Visual evoked potentials in multiple sclerosis before and after two years of interferon therapy. *Int J Neurosci*; 113: 483-489.
- Bednarik J, Kadanka Z (1992) Multimodal sensory and motor evoked potentials in a two-year follow-up study of MS patients with relapsing course. *Acta Neurol Scand*; 86: 15-18.
- Capra R, Mattioli F, Vignolo LA, Antonelli AR, Bonfioli F, Cappiello J, Nicolai P, Peretti G, Orlandini A (1989) Lesion detection in MS patients with and without clinical brainstem disorders: magnetic resonance imaging and brainstem auditory evoked potentials compared. *Eur Neurol*; 29: 317-322.
- Celebisoy N, Aydogdu I, Ekmekci O, Akyurekli O (1996) Middle latency auditory evoked potentials (MLAEPs) in MS. *Acta Neurol Scand*; 93: 318-321.
- Chiappa KH (1980) Pattern shift visual, brainstem auditory, and short-latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis. *Neurology*; 30: 110-123.
- Comi G, Filippi M, Martinelli V, Scotti G, Locatelli T, Medaglini S, Triulzi F, Rovaris M, Canal N (1993) Brainstem magnetic resonance imaging and evoked potential studies of symptomatic multiple sclerosis patients. *Eur Neurol*; 33: 232-237.
- Drislane FW (1994) Use of evoked potentials in the diagnosis and follow-up of multiple sclerosis. *Clin Neurosci*; 2: 196-201.
- Eraksoy M, Akman Demir G (2004) Merkezi Sinir Sisteminin Myelin Hastalıkları. Öge AE, editör. *Nöroloji*. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri, 505-534.
- Farlow MR, Markand ON, Edwards MK, Stevens JC, Kolar OJ (1986) Multiple sclerosis: magnetic resonance imaging, evoked responses, and spinal fluid electrophoresis. *Neurology*; 36: 828-831.
- Filippi M, Campi A, Mammi S, Martinelli V, Locatelli T, Scotti G, Amadio S, Canal N, Comi G (1995) Brain magnetic resonance imaging and multimodal evoked potentials in benign and secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*; 58: 31-37.
- İdman E (2004) Multipl sklerozun immunopatogenezi. *Türkiye Klinikleri Nöroloji*; 2: 171-176.
- İdman F (2004) Multipl sklerozda uyarılmış potansiyeller. *Türkiye Klinikleri Nöroloji*; 2: 197-202.
- Iriarte J, de Castro P, Artieda J, Zubietta JL, Martinez-Lage JM (1993) Paraclinical tests in multiple sclerosis: clinical correlation and predictive value. *Neurologia*; 8: 53-58.

-
- Irkeç C, Nazlıel B, Kocer B (2001) The correlation between cerebrospinal fluid findings and evoked potentials during an acute MS attack. *Electromyogr Clin Neurophysiol*; 41: 117-122.
- Japaridze G, Shakarishvili R, Kevanishvili Z (2002) Auditory brainstem, middle latency, and slow cortical responses in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*; 106: 47-53.
- Karaali-Savrun F, Uzun N, Kızıltan M ve Siva A (2003) Uyandırılmış potansiyel amplitüdleri multipl sklerozdaki aksonal hasarı gösterir mi? *Yeni Sempozyum*; 41: 3-6.
- Kira J, Tobimatsu S, Goto I, Hasuo K (1993) Primary progressive versus relapsing remitting multiple sclerosis in Japanese patients. A combined clinical, magnetic resonance imaging and multimodality evoked potential study. *J Neurol Sci*; 117: 179-185.
- La Mantia L, Riti F, Milanese C, Salmaggi A, Eoli M, Ciano C, Avanzini G (1994) Serial evoked potentials in multiple sclerosis bouts: relation to steroid treatment. *Ital J Neurol Sci*; 15: 333-340.
- Paludetti G, Ottaviani F, Gallai V, Tassoni A, Maurizi M (1985) Auditory brainstem responses (ABR) in multiple sclerosis. *Scand Audiol*; 14: 27-34.
- Sater RA, Rostami AM, Galetta S, Farber RE, Bird SJ (1999) Serial evoked potential studies and MRI imaging in chronic progressive multiple sclerosis. *J Neurol Sci*; 171: 79-83.
- Soustiel JF, Hafner H, Chistyakov AV, Yarnitzky D, Sharf B, Guilburd JN, Feinsod M (1996) Brainstem trigeminal and auditory evoked potentials in multiple sclerosis: physiologic insights. *Electroenceph Clin Neurophysiol*; 100: 152-157.
- Tunalı G (2004) Multipl sklerozda tanı kriterleri. *Türkiye Klinikleri Nöroloji*; 2: 205-209.