

# Rett Sendromunda Elektrofizyolojik Bulgular

Yard. Doç. Ahmet Gökçay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Ünitesi

Doç. Dr. Neşe Çelebisoy

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Uzm. Dr. Figen Gökçay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı

Dr. Özgül Ekmekçi

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Ünitesi

Doç. Dr. Hatice Karasoy

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Ünitesi

Prof. Dr. Ayfer Ülkü

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Ünitesi

İletişim:

Figen Gökçay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Nöroloji Anabilim Dalı,

35100, Bornova, İZMİR

Tel. No: 0232 3880980

Fax No: 0232 3880980



## **Rett Sendromunda Elektrofizyolojik Bulgular**

**ÖZET** Bu çalışmada, Rett sendromu tanılı sekiz hastada fonksiyon bozukluğunun olası düzeyini saptamak için EEG ve multimodal uyarılmış potansiyel çalışmaları yapıldı. Olguların tümünde epileptik deşarjlar varken, dördünde epileptik fokus saptandı. Hiçbir olguda zemin ritmi bozukluğu yoktu. Görsel uyarılmış potansiyel

çalışmasında iki hastada latans gecikmesi; işitsel uyarılmış potansiyellerde sadece bir olguda bilateral I-III ve III-V interpeak latanslarında uzama saptandı. Somatosensoriel uyarılmış potansiyellerde bir olguda N20 latansında gecikme ile birlikte dev SEP elde edildi. Bu hastanın EEG'sinde temporal ve parietal diken, diken ve dalga deşarjları, ayrıca klinik nöbetler gözlemlendi.

Anahtar sözcükler: Rett sendromu, multimodal uyarılmış potansiyeller, EEG

## **Electrophysiological Findings in Rett Syndrome**

**SUMMARY** To define possible levels of functional impairment, electroencephalography and evoked potential studies were performed in eight children with Rett syndrome. EEGs were abnormal in all patients, showing generalized discharges in all and epileptic foci in four of them. Background activity abnormalities were not

present. VEPs showed delayed latency in two cases. BAEPs were abnormal in one case characterised by bilaterally delayed I-III and III-V interpeak latencies. In one patient giant SEPs with delayed N20 components were detected. This patient had clinical seizures and had temporal and parietal spikes and spike and wave discharges on EEG:

Key words: Rett syndrome, multimodal evoked potentials, EEG

## **GİRİŞ**

Rett sendromu (RS), temelde kız çocuklarını etkileyen nörogelişimsel bir bozukluktur. Bu sendrom, demans, edinilmiş el becerilerinin kaybı, otizm, spastisite, nöbetler ve garip stereotipik el hareketleri ile karakterizedir. Hastalığın doğal sürecinde dört dönem bulunduğu ve artan yaşla birlikte fonksiyonel bozukluğun dönemlere özgü profili olduğu ileri sürülmüştür (8). Nörofizyolojik çalışmalar bu hastalığın fizyopatolojisini anlamada kolaylaştırıcı olabilir. Biz RS'lu sekiz olguda fonksiyonel bozukluğun olası düzeyini saptamak için nörofizyolojik çalışmalarımızın sonuçlarını değerlendirdik.

## **GEREÇ ve YÖNTEM**

RS tanılı, 3-13 yaşları arasında sekiz hastada EEG ve multimodal uyarılmış potansiyel çalışmaları yapıldı. Sonuçlar aynı yaş grubunda otuz sağlıklı çocuktan elde edilen sonuçlarla karşılaştırıldı. Araştırmalardan önce çocukların ailelerinden izin alındı. EEG'ler, Medelec DG Examiner cihazı ile Uluslararası 10-20 sistemi kullanılarak çekildi.

Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP), 10 ms süreli, 1.2 joule şiddetinde, 1 Hz frekansta diffuz flaş kullanılarak elde edildi. Kayıtlamalar yüzeyel elektrodlarla her bir göz için ayrı ayrı yapıldı. Referans elektrod Fz'ye, aktif elektrod ise inionun 2 cm üzerinde orta hatta

yerleştirildi. Frekans limitleri 2-100 Hz sınırlarında ayarlandı. Analiz zamanı 500 ms idi. 256 yanıt averajlandı. Büyük pozitif dalga (P3) latansı değerlendirmeye alındı. P3'ün ortalama latansı normal kontrol grubunda  $106.41 \pm 11.53$  ms idi.

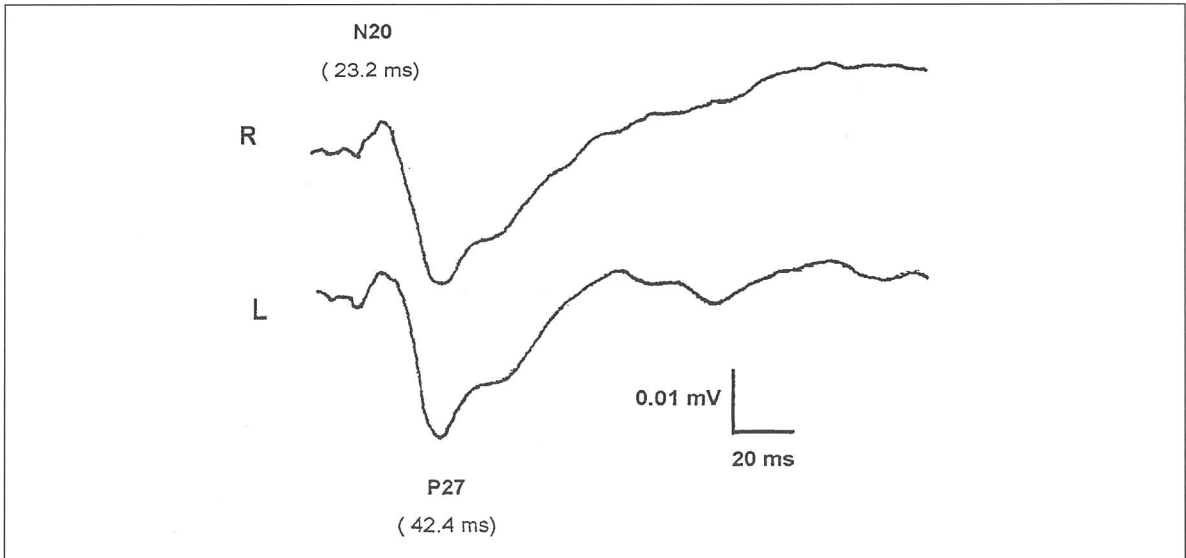
İşitsel uyarılmış potansiyeller (AEP), ipsilateral mastoid-Cz elektrodları kullanılarak kayıtları. 1 ms süreli, 10 Hz frekanslı, 90 dB şiddetinde alternan klik şeklinde işitsel uyarıcı kullanıldı. Tek taraflı işitsel uyarıcı sırasında 40 dB şiddetinde maskeleme kontrilateral kulağa uygulandı. Frekans limitleri 100-3000 Hz arasında ayarlandı. 1024 yanıt averajlandı. Analiz zamanı 10 ms idi. I-III, III-V ve I-V interpike latansları değerlendirildi. Kontrol grubundan elde edilen normal değerler; I:  $1.56 \pm 0.12$  ms, I-III:  $2.13 \pm 0.08$  ms, III-V:  $2.04 \pm 0.07$  ms, I-V:  $3.99 \pm 0.09$  ms şeklindeydi.

Somatosensoriel uyarılmış potansiyeller (SEP), median sinirin el bileği düzeyinde uyarılması ile kayıtları. 0.2 ms süreli, 2 Hz frekanslı elektriksel uyarıcılar kullanıldı. Kayıtlamalar, referans elektrod Fz üzerinde, aktif elektrodlar C3 ve C4'ün 2 cm arkasına yerleştirilen yüzeyel elektrodlarla yapıldı. Analiz zamanı 200 ms olup, 256 yanıt averajlandı. P27-N20 ve N35-N20 latansları değerlendirildi. Normal değerler; N20:  $18 \pm 0.84$  ms, P27-N20:  $8.07 \pm 2.7$  ms, N35-N20:  $18.05 \pm 5.2$

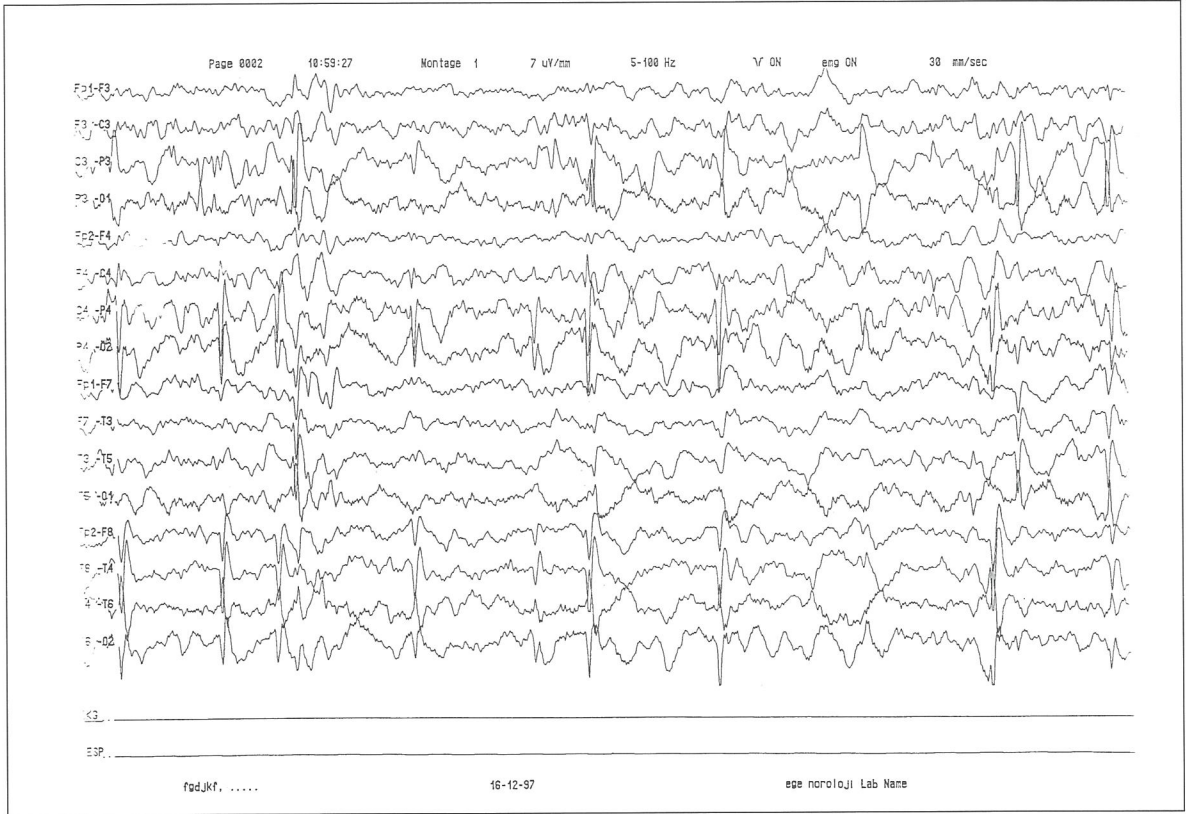
ms, N20-P27 amplitüdü:  $8.07 \pm 2.7 \mu V$  idi. Tüm uyarılmış potansiyel kayıtlamaları için Nihon Kohden Neuropack 5200 kullanıldı. Hastalar 100 mg/kg kloral hidrat verilerek uyutuldu. Tüm sonuçlar değerlendirildiğinde ortalamanın 2.5 SD üzerindeki değerler patolojik olarak kabul edildi.

## BULGULAR

Sekiz hastanın ikisinde saptanan VEP patolojileri bilateral P3 latanslarında uzama şeklindeydi. AEP çalışmasında sadece bir hastada bozukluk saptandı. Bu hastada I-III ve III-V interpike latanslarında bilateral gecikme vardı. SEP, sekiz hastanın yedisinde yapıldı. Sadece bir hastada N20, P27 ve N35 latanslarındaki gecikmeye ek olarak dev SEP elde edildi (Şekil 1). Bu hastanın EEG'sindeki parieto-temporal bölgede diken, diken ve dalga deşarjlarına klinik nöbetler de eşlik ediyordu. Şekil 2'de bu hastaya ait T4 ve P3 elektrod pozisyonlarında odakları olan EEG gösterilmiştir. Sekiz hastanın dördünde EEG'de epileptik fokus saptandı. Olguların hiçbirisinde zemin ritmi bozukluğu yoktu. Jeneralize deşarjlar olguların hepsinde gözlemlendi. Hastaların demografik bilgileri, klinik dönemleri ve multimodal uyarılmış potansiyel sonuçları ve EEG'leri Tablo 1'de gösterildi.



Şekil 1: Her iki median sinir uyarımı ile hastadan (MG) elde edilen N20, P27 ve N35 latanslarındaki gecikmeye ek olarak dev SEP.



Şekil 2: Dev SEP'li hastanın EEG'si

## TARTIŞMA

Rett Sendrom'lu olgularda hastalığın çok erken dönemleri dışında EEG bozukluğunun olduğunu bildiren çalışmalar vardır.<sup>10,12,15</sup> Bir çalışmada Glaze, hastalarının tümünde EEG patolojisinin olduğunu bildirmiştir. Bu patolojiler, III. klinik dönemde %97, IV. klinik dönemde %60 oranında epileptiform deşarjlardı (7). Nöbetler genellikle başlangıç yaşı 1-5 yaş arasında olmak üzere RS'li hastaların yaklaşık %70-80'inde oluşur. Pek çok hastada değişik nöbet tipleri vardır. Olgularımızın tümünde değişik tipte nöbetler ve EEG bozuklukları görüldü. EEG bozuklukları epileptik deşarjlar şeklindeydi. Dört olguda ayrıca epileptik fokus vardı. Zemin ritmi bozukluğu yoktu. Olgularımızın yaş ortalaması 6.6 yıldır (3-13 yaş). Sadece bir hasta yaşamının ikinci dekatındaydı. Kalmanchev'in bildirisinde, hastalarının yaşları 18 ay- 4.5 yaş arasında olup, hepsinde EEG bozukluğu normal zemin ritmi aktivitesi ile birlikte paroksizmal epileptiform deşarjlar

şeklindeydi (9). Bizim çalışmamızın sonuçları, bu çalışmaya benzerdi. Oysa Bader ve arkadaşları, tümü ikinci dekatta olan olgularında EEG'de zemin ritmi bozukluğu ile birlikte epileptik deşarjlar olduğunu bildirmiştir (2,3,4). EEG'deki özellikler yaşla ilişkili değişiklikler olarak tanımlandı. Başlangıçta normal olan EEG, 3-5 yaş arasında epileptiform bozukluk gösterirken, daha sonra zemin ritmi yavaşlaması gösterdi. On yıl sonra zemin ritmi aktivitesinin yavaşlaması ile epileptiform deşarjlarda genel bir azalma vardı. Zemin ritmi aktivitesindeki ilerleyici yavaşlama nörolojik gerileme ile ilişkiliydi (15,16).

Rett Sendromun'da uyarılmış potansiyellerle ilgili birkaç çalışma vardır. Bazı yazarlar normal sonuçlar bildirmişler ve olguların pek çoğunda çarpıcı EEG bozukluklarının görülmesini RS'de ön planda gri madde patolojisinin olmasına bağlamıştır (9,16). Zogbhi ve ark. RS'lu beş hastalarının VEP ve AEP çalışmalarında sadece bir olguda

**Tablo 1:** Hastaların demografik bilgileri, klinik dönemleri, EEG ve Multimodal uyarılmış potansiyel sonuçları .

Hasta	Yaş	Başl. Yaşı	Klinik dönem	EEG	VEP	AEP			SEP			
					P3*	I*	I-III*	III-V*	N20*	P27*	N35*	N20-P27**
1 (RD)	5 y	12ay	II	T4, P3 fokus	184	1.48	2.08	1.64	16.8	23.1	35.2	10.2
2 (RÖ)	8 y	36 ay	II	Jen. deşarj.	144	1.52	2.40	2.28	17.6	24.1	32.7	4.7
3 (ÖÜ)	6 y	12 ay	III	C3, C4 fokus	186	1.52	2.20	2.00	15.2	23.2	31.2	8.12
4 (BY)	13 y	6 ay	II	Jen. deşarj.	90	1.48	2.16	1.76	20	24.2	35.1	7.16
5 (GSK)	8 y	12 ay	II	T3, T4 fokus	108	1.80	1.92	1.80	Kayıtlanmadı			
6 (MG)	6 y	12 ay	II	P3, T4 fokus	114	1.56	2.16	2.04	23.2	42.4	55.2	18
7 (BE)	4 y	9 ay	II	Jen. deşarj.	114	1.84	2.16	1.92	16.8	21.2	35.5	4.8
8 (İB)	3 y	1.5 y	II	F4, C3 fokus	116	1.84	2.16	1.96	17.2	23.5	34.8	3.6
* latans (ms)												
** amplitüd ( mV)												

VEP patolojisi bulmuşlardır (18). Diğer taraftan patolojik sonuçlar bildiren çalışmalar da vardır. Pelson ve Budden RS'li onbir hastada AEP sonuçlarını bildirmiştir. Normal kontrollerle karşılaştırıldığında, V. dalga ve III-V intermik latanslarında belirgin farklılıklar saptanmıştır. Bu sonuçları, hastalık patolojisine işitsel beyin sapı yollarının katılımı şeklinde yorumlamışlardır (11). Bir başka çalışmada ileri düzeyde motor geriliği olan altı kız çocuğunda SEP ve AEP'ler kayıtlanmış ve bir normal AEP dışında bütün sonuçların patolojik olduğu bildirilmiştir. Özellikle üst spinal korddan kayıtlanan potansiyellerdeki gecikme, beyin sapı ve servikal spinal kord gibi subkortikal yapıların tutulumunu göstermekteydi (2). Aynı çalışmacılar, dokuz RS'li hastada VEP, AEP, orta ve geç latanslı işitsel yanıtlarda değişik derecelerde patolojiler olduğunu, SEP bulgularının spinal kord ve spino-talamik sistem tutulumunu gösterdiğini belirtmiştir (3,4). Yoshikawa RS'li on hastanın SEP bulgularını bildirmiştir. Bu olgularının beşinde dev SEP elde edilmişti. Bu hastalar göreceli daha küçük kızlardı ve EEG'de parieto-santral dikenlerle birlikte epilepsileri de vardı (17).

Stach ve ark. otuz altı hastada işitsel uyarılmış potansiyelleri kayıtlamıştır. Hastaların tümünde AEP'ler normal iken, orta ve geç verteks yanıtları, sırasıyla artan bir oranda bozukluk gösterdi. Bu da santral işitsel patolojinin varlığını göstermektedir (14).

Hasta grubumuzda iki hastada (RD, ÖÜ) P3 latanslarında uzama şeklinde VEP patolojisi saptadık. VEP'ler retina ve korteks arasında ortaya çıkan elektriksel aktivite hakkında bilgi verir. Flaş uyarının sadece sınırlı olgularda klinik kullanımı vardır. Bu sınırlı durumlar; 1) Retinadan görsel kortekse kadar görsel yolların sağlam olup olmadığı sorulduğunda ve 2) Hasta, pattern ışığa yeterince uyum sağlayamadığı zamandır. Bizim çalışmamızda grubumuzda flaş uyarın uyum sorunu nedeniyle seçildi. Diffuz flaşlara normal VEP yanıtları genellikle yedi pik şeklinde elde edilir. Pek çok kez flaştan 50-100 ms sonra herhangi bir zamanda oluşan büyük pozitif dalga P3 klinik testte kullanılır. İki hastamızda P3 latansları 134 ms'nin üzerinde (ort + 2.5 SD) saptandı. Bu sonuçlar gecikmiş VEP olarak değerlendirildi. Gerek prekiasmal, gerekse retrokiasmal lezyonlar bu tür sonuçlar verebilir. Bu olgularda lezyonun

yerini saptamak güçtür.

AEP patolojileri sadece bir hastada (RÖ) gösterildi. Bir kulağa verilen kısa işitsel uyaran periferik işitsel aparatı (VIII. sinir) ardısıra aktivasyon oluşturur. Bunu ilişkili beyin sapı yapılarının aktivitesi izler. AEP yanıtının I. dalgası, VIII. sinirin distal bölümünden kaynaklanır. V. dalganın ise inferior kollikulus civarından kaynaklandığı düşünülür. Diğer dalgalarda jeneratörü daha az bellidir. II. dalganın koklear nukleus ve proksimal akustik sinirden, III. dalganın superior oliver kompleksten, IV. dalganın işitsel radyasyondan kaynaklandığı kabul edilir (5,6,13). Bizim hastalarımızın birinde I. dalga absolu latansı normal iken, bilateral I-III ve III-V interpike latanslarında gecikme saptandı. Bu sonuç, beyin sapında hem üst hem alt düzeylerdeki lezyonları göstermektedir.

SEP çalışmaları sekiz hastanın yedisinde yapıldı. Sadece bir hastada (MG), patolojik yanıtlar kaydedildi. SEP, beyin sapı, talamus ve kortekse ulaşmak için talamo-kortikal radyasyonu geçen lemniskal sistem tarafından iletilir. Bu düzeylerin herhangi birindeki patoloji impulsların geçişini geciktirebilir. Bizim hastamızda N20, P27 ve N35 latansları bilateral uzamıştı ve ayrıca amplitüdüleri çok yüksekti. Bazı otörler, N20 dalgasının subkortikal yapılardan kaynaklandığını düşünürken (5), diğer bir düşünce, bu potansiyellerin kortikal kaynaklı olduğudur (1). Bizim olgumuzda bulunan N20, P27 ve N35 latans uzanması kortikal zararlanmayı gösteriyordu. Chiappa, anormal yüksek amplitüdün normal üst sınırların iki katından daha fazla olarak tanımlanması gerektiğini belirtmiştir (6). Biz N20- P27 amplitüdü 16 mikrovolttan daha fazla olduğu zaman SEP'i dev SEP olarak düşündük. Çünkü N20-P27 amplitüdü kontrol grubumuzda 8 mikrovolt olarak saptanmıştı. Yoshikawa ve ark. dev SEP'i olan beş olgu bildirmiş ve bu olguların tümünün göreceli daha küçük çocuklar olduğunu söylemiştir (17). Bizim dev SEP'li olgumuz altı yaşındaydı ve EEG'sinde

temporal ve parietal bölgedeki diken, diken ve dalga deşarjlarına klinik nöbetler eşlik ediyordu. Fakat epileptik nöbetleri olan diğer hastalarımızda normal SEP elde edildi. Dev SEP'ler hastalığın erken dönemlerinde görülebilir ve sonra ilerlemiş dönemlerde hastalığın aktivitesi kesildiği zaman ortadan kalkabilir. Hastalığın dönemlerine bağlı farklı olarak EEG patolojileri de SEP patolojilerinde olduğu gibi söz konusu olabilir. Dev SEP'ler kortikal yapıların hipereksitabilitesi sonucudur. Bu da nöbetlere eğilim oluşturabilir. Dev SEP'i olan çocuklarda genel toplumdaki daha fazla sıklıkla nöbet oluşması ile ilgili kanıtlar vardır.

## KAYNAKLAR

1. Allison T, Mc Carthy G, Wood CC, Jones SJ. Potentials evoked in human and monkey cerebral cortex by stimulation of the median nerve. *Brain* 1991; 114: 2465- 2503.
2. Bader GG, Witt-Engerström I, Hagberg B. Brain Stem and Spinal Cord Impairment in Rett Syndrome: Somatosensory and Auditory Evoked Responses Investigations. *Brain Dev* 1987; 9: 517-22.
3. Bader GG, Witt-Engerström I, Hagberg B. Neurophysiological Findings in the Rett Syndrome. I: EMG, Conduction Velocity, EEG and Somatosensory-Evoked Potential Studies. *Brain Dev* 1989; 11:102-109.
4. Bader GG, Witt-Engerström I, Hagberg B. Neurophysiological Findings in the Rett Syndrome, II: Visual and Auditory Brainstem, Middle and Late Evoked Responses. *Brain Dev* 1989; 11:110-114.
5. Chiappa KH. Evoked Potentials in Clinical Medicine. New York: Raven Press 1997.
6. Chiappa KH, Ropper AH. Evoked Potentials in Clinical medicine. *N Engl J Med* 1982; 306: 1140- 1150.
7. Glaze DG, Schultz RJ, Frost JD. Rett syndrome: characterization of seizures versus non-seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 106:1:79-83.
8. Hagberg B, Witt-Engerström I. A suggested staging system for describing the impairment profile with increasing age towards adolescence. *Am J Med Genet* 1986;24(suppl 1):47-59.
9. Kalmachey R. Evoked Potential in the Rett Syndrome. *Brain Dev.* 1990; 12: 73-76.
10. Niedermeyer E, Rett H, Renner H, Murphy M, Naudi S. Rett syndrome and the electroencephalogram. *Am J Med Genet* 1986; 24(suppl 1): 195-199.
11. Pelson RO, Budden SS. Auditory Brainstem Response Findings in Rett Syndrome. *Brain Dev* 1987; 9: 514-516.

12. Robertson R, Langill L, Wong PKH. Rett syndrome: EEG presentation in 6 cases. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol* 1986; 64: 79.
13. Sphelmann R. *Evoked Potential Primer*. Toronto: Butterworth Publishers 1985.
14. Stach BA, Stoner WR, Smith SL, Jerger JF. Auditory evoked potentials in Rett syndrome. *Journal of American Academy of Audiology* 1994; 3:226- 230.
15. Verma NP, Chheda R, Nigro MA, Hart ZH. Electroencephalographic findings in Rett syndrome. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1986; 64: 394-401.
16. Verma NP, Nigro MA, Hart ZH. Rett syndrome- a gray matter disease? Electrophysiological evidence. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1987; 67: 327-329.
17. Yoshikawa H, Kaga M, Suzuki H, Sakuragawa N, Arima M. Giant Somatosensory Evoked Potentials in the Rett Syndrome. *Brain Dev* 1991; 13: 36-39.
18. Zoghbi HY, Percy AK, Glaze DG et al. Reduction of biogenic amine levels in the Rett syndrome. *N Engl J Med* 1985; 313: 921-924.