

WILSON HASTALIĞINDA MULTİMODAL UYARILMIŞ POTANSİYELLER VE MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEME

F. Gökçay*, N. Çelebisoy**, A. Gökçay***, H. Karasoy**, Ö. Akyürekli****, A. Ülkü****

Bu çalışmada Wilson hastalığı tanısı almış 7 olguda multimodal uyarılmış potansiyel ve manyetik rezonans görüntüleme sonuçları değerlendirilmiştir. Olguların tümünde görsel ve somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller normal iken 5 olguda beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyellerde bozukluk saptanmıştır. Biri nörolojik olarak asemptomatik olan bu 5 olgunun manyetik rezonans görüntülemelerinde bazal ganglionlar yanı sıra talamus, kaudal midbrain ve ponda yaygın sinyal değişiklikleri saptanmıştır. Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller klinikle korelasyon göstermediği halde manyetik rezonans görüntüleme sonuçları ile korelasyon içinde bulunmuştur.

Anabtar Sözcükler: Wilson hastalığı, Multimodal uyarılmış potansiyeller, Manyetik rezonans görüntüleme

Multimodal evoked potentials and magnetic resonance imaging in wilson's disease

This study is about 7 patients with Wilson's disease, who were studied with multimodal evoked potentials and magnetic resonance imaging. Visual and somatosensory evoked potentials were normal in all patients, whereas brain stem auditory evoked potential abnormalities were detected in 5 of them. Magnetic resonance imaging studies of these 5 patients revealed widespread signal changes not only in basal ganglia but in thalamus, caudal midbrain and pons, though one of them was neurologically asymptomatic. Brain stem auditory evoked potentials were found to be correlated with magnetic resonance imaging results, however such a correlation was not present with the clinical status.

Key Words: Wilson's disease, multimodal evoked potentials, magnetic resonance imaging

Wilson hastalığı (WH), bakır taşıyan protein seruloplazminin yokluğuna bağlı olarak bakırın karaciğer, böbrek, kornea ve beyinde birikmesi ile karakterli ender görülen otozomal resesif geçişli herediter bir hastalıktır. Çocukluk, adolesan veya erken erişkinlik dönemlerinde ortaya çıkan bu tablo tedavi edilmezse hızlı fatal bir gidiş gösterir (7). Başlangıçta (1912 Wilson, 1924 Greenfield) nörolojik tablonun sadece bazal ganglion patolojisinden kaynaklandığını düşünülürken, daha sonraları beynin daha yaygın olarak etkilendiği nöropatolojik çalışmalar ve görüntüleme yöntemleri ile gösterilmiştir (3). Son yıllarda multimodal uyarılmış potansiyel (MMEP) çalışmaları da WH' da daha yaygın tutuluşların olduğunu ortaya koymuştur

(1-3,6). Çalışmamızda Wilson hastalığı tanısı alan 7 olgunun MMEP ve MRG sonuçları değerlendirilmiştir.

Materyal ve metod:

Çalışmaya 5'i erkek, 2'si kadın 7 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 18.1 (8-50) idi. WH tanısı tüm olgularda serumda düşük seruloplazmin (saptanan değerler: 2-20 mg/dl; normal değerler 20-45 mg/dl), artmış idrar bakır atılımı (200- 450 mikrogram/24 saat, normal değerler 40-80 mikrogram/24 saat) sonuçları ile kondu. Bir olguda (RT) ayrıca karaciğerde artmış bakır değeri saptandı. Hastaların tümüne ayrıntılı nörolojik bakı yapılarak, nörolojik bulgular şiddetine göre herbir modalite için (0-3) arasında skorlandı. MRG ve MMEP tetkikleri yapıldı. MMEP'ler aynı gün içinde kayıtlandı. Kayıtlamalar Nihon Kohden Neuro-pack 5200 ile yapıldı.

Görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) için hastalar test araçlarından başka ışık kaynağı olmayan karanlık

*: Uz. Dr.

** : Doç. Dr.

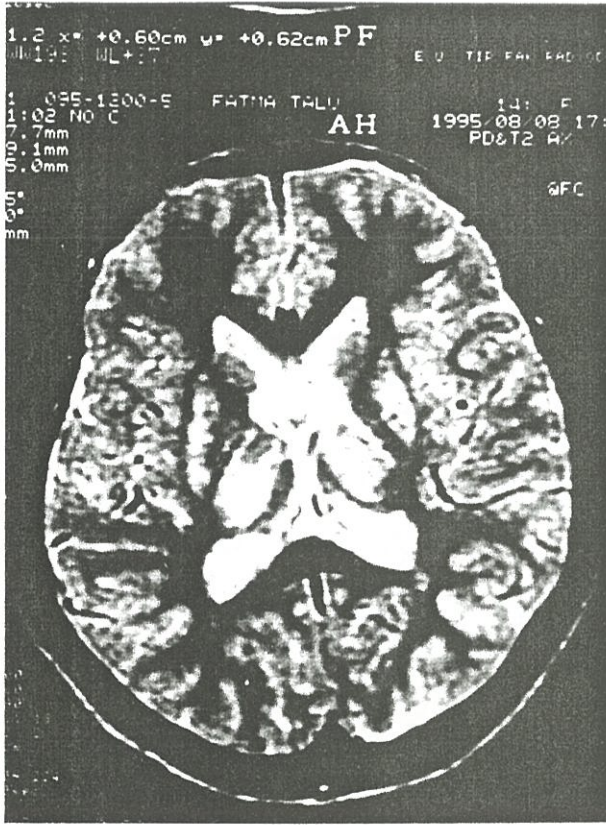
***: Yard. Doç. Dr.

****: Prof. Dr.

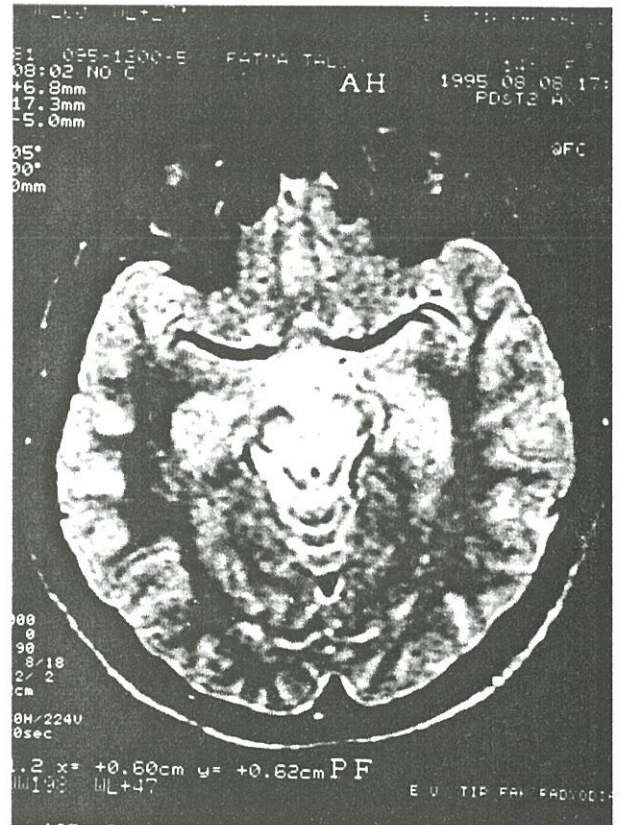
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Bornova, İzmir.

Tablo-1: Olguların MRG ve MMEP sonuçları

Hasta	Yaş	Hastalık süresi	MRG	MMEP
MA	10	2 ay	Normal	Normal
MA*	8	6 ay	Bilateral putamen patolojisi	Normal
MK	12	2 yıl	Bilateral putamen ve beyin sapı pat.	AEP bzk.
RT	13	6 yıl	Bilateral putamen ve beyin sapı pat.	AEP bzk.
FT	14	1 yıl	Bilateral putamen ve beyin sapı pat.	AEP bzk.
KG	50	10 yıl	Bilateral putamen ve beyin sapı pat.	AEP bzk.
SE	20	2 yıl	Bilateral putamen ve beyin sapı pat.	AEP bzk.



Resim-1: T2 ağırlıklı kesitte bilateral putaminal hiperintens lezyonlar



Resim-2: T2 ağırlıklı kesitte mezensefalonda bilateral hiperintens lezyonlar

bir odada ekrandan 1 m uzaklıkta olacak şekilde oturtuldu. Dama tahtası biçiminde, kare büyüklükleri 37' olan, 1 Hz frekanslı patern reversal uyaran kullanıldı. Frekans limitleri 2-100 Hz, analiz süresi 500 ms olarak ayarlandı. 256 stimulus averajlandı. Kayıtlama her bir gözden tek tek, yüzeysel elektrodlar ile, aktif elektrod inionun 2 cm üzerine, referans elektrod Fz' ye yerleştirilerek yapıldı. P100 latansı değerlendirilmeye alındı.

Beyin sapı işitsel uyarılmış potansiyeller (AEP) için monoaural, 90dB şiddetinde, 10 Hz frekanslı klik uyaran kullanırken, diğer kulak gürültü ile maskelen-

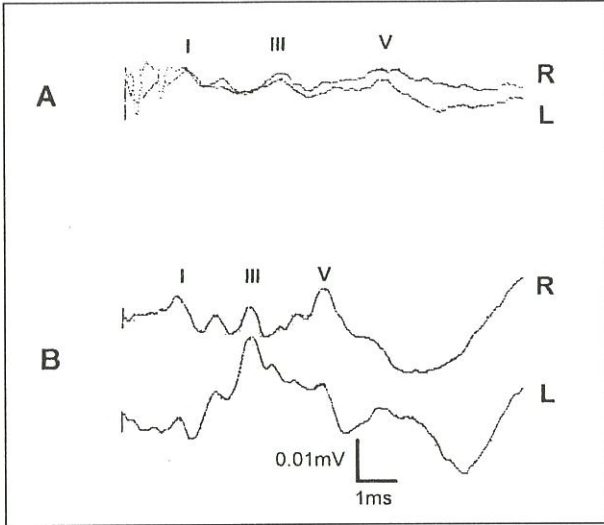
di. Frekans limitleri 100-3000 Hz, analiz süresi 10 ms olarak ayarlandı. 1024 averajlama yapıldı. Kayıtlamalar yüzeysel elektrod ile; aktif elektrod stimulus ile aynı taraftaki mastoid, referans elektrod Cz'ye konularak yapıldı. Elde edilen ilk beş potansiyelin pik ve inter-pik latansları değerlendirildi.

Somatosensoryel uyarılmış potansiyeller (SEP) için hasta yatar pozisyonda iken median sinir bilek düzeyinden bipolar yüzeysel elektrod ile, motor yanıt uyartacak en düşük akım şiddeti ve Hz frekanslı stimuluslar kullanılarak uyartıldı. Frekans limitleri 2-1000 Hz, analiz süresi 200ms olarak ayarlandı. 256

Tablo-2: Normal kontrollerden elde edilen ve değerlendirmeye alınan multimodal uyarılmış potansiyel latansları (Mean + SEM)

Latans (ms)	VEP		AEP		SEP	
	P100	I	I-III	III-V	N9	N20
	98.7±0.75	1.56±0.02	2.13±0.02	1.86±0.03	9.1±0.12	19.4±0.19
	SD: 3.93	SD: 0.12	SD: 0.10	SD: 0.09	SD: 0.20	SD: 0.86

Şekil-1



averajlama ile referans elektrodu Fz, aktif elektrod C3 ve C4'ün 2 cm gerisine (C3' ve C4') yerleştirilerek kortikal kayıtlamalar yapıldı. Ayrıca referans elektrod yine Fz, aktif elektrod Erb noktasına konularak, frekans limitleri 50-3000 Hz, analiz süresi 50 ms tutularak, 100 averajlama ile Erb potansiyeli kayıtlandı.

Hasta grubundan elde edilen değerler, 20 sağlıklı gönüllüden elde edilen değerler ile karşılaştırıldı. Kontrol grubu değerleri Tablo-2'de verilmiştir. Kontrol grubu ortalaması + 3 standart deviasyonu (SD) aşan değerler patolojik olarak kabul edildi.

Sonuçlar:

Olgularda hastalık süresi ortalaması 37.1 ay (2 ay-10yıl) idi. Olguların 6'sında nörolojik tutuluş varken, tek bir olgu (SE) nörolojik olarak asemptomatikti. 2 olgu (MA ve MA*) kardeş olgulardı. Nörolojik tutuluş olan olgular bradikinezi, tremor, distoni, konuşma bozukluğu, yürüme bozukluğu, serebellar bulgular, okulomotor anormallik, sensoriyel bulgular, spastisite ve psikolojik tablo yönüyle değerlendirildiler. Hiçbir hastada okulomotor veya sensoriel bulgu mevcut değilken en sık rastlanan bulgular bradikinezi, distoni, konuşma ve yürüme bozukluğu idi. Olguların hiçbirisinde klinik duysal bir patoloji saptanmadı. Tüm olgularda Kayser-Fleischer halkası (+). 1 olgu (MA) dışında hastaların tümünde MRG patolojisi saptandı. 1 olguda (MA*) MRG de sadece bilateral putaminal

hiperintens lezyonlar varken, diğerlerinde (MK, RT, FT, KG, SE) yaygın bilateral bazal ganglion, talamus, beyaz cevher, mezensefalon, ponsta patolojik sinyal değişiklikleri saptandı. Bu olgulardan birine (FT) ait MRG'ler resim-1 ve resim-2 de verilmiştir.

Olguların uyarılmış potansiyelleri gözden geçirildiğinde P100 latanslarının tüm hastalarda normal sınırlarda olduğu görüldü. Median sinir uyarımı ile kayıtlanan Erb ve kortikal potansiyellerin latansları da normal sınırlardaydı. Buna karşılık AEP te 7 olgunun sadece 2 sinde normal pik ve intermik latanslı potansiyeller elde edildi (MA ve MA*). Bu olguların 1'inde (MA) MRG tümüyle normal iken diğerinde (MA*) beyin sapında patolojik sinyal değişikliği olmaksızın bilateral putaminal tutulum saptandı. Diğer olguların 2' sinde I. komponent pik latansı normal sınırlarda iken I-III ve III-V intermik latanslarının uzamış olduğu ve V. komponentin çok düşük amplitüdü olarak elde edildiği görüldü. Bu olguların MRG'lerinde de bazal ganglion ve beyin sapında yaygın hiperintens lezyonlar mevcuttu. Tüm olguların dökümü Tablo-1 de, olgulardan birine ait AEP kayıtlaması (KG), bir normal kontrol olgusununki ile birlikte şekil-1 de verilmiştir.

Tartışma:

WH'da AEP'ler Fujita ve ark. (4) tarafından çalışılmış, nörolojik bulgusu olan 3 hastalarında patolojik sonuçlar elde edilirken nörolojik bulgusu olmayan 3 hastada normal yanıtlar elde edilmiştir. Roach ve ark.(8) 10 WH da MMEP'leri çalışmış, 1 olguda tümünü bozuk bulmuşlardır. Bu olgulardan 5 inde nörolojik bulgular şüpheli iken, 4 olguda mevcut ancak ılımlı, MMEP'lerin bozuk olduğu olguda ise ılımlı bir tremoru izleyerek hızlı progresif bir tablo tanımlanmaktadır. Yazarlar 4 olgularında açık klinik bulgulara rağmen, MMEP'leri normal bulmaları dolayısı ile MMEP'lerin nörolojik tutulumu ortaya koymada duyarlı bir yöntem olmadığına karar vermişlerdir (8). Chu (3) 16WH ve 16 aile bireyinde MMEP'leri çalışmış, nörolojik bulgusu olan 13 hastanın 9'unda SEP patolojisi bulunmuştur. AEP ise nörolojik bulgusu olan 13 olgunun 12'sinde patolojik bulunmuştur. II. komponent sonrasındaki pik ve intermik latanslarda saptanan uzamanın pons ve üzerindeki lezyonlarla uyumlu olduğu vurgulanmıştır. Yine nörolojik bulgu-

lu 8 hastadan 3'ünde VEP'te P100 latansında gecikme ortaya konmuştur. Nörolojik bulgusu olmayan 3 hasta ve aile bireylerinde MMEP'ler normal bulunmuştur. WH'da nörolojik bulgulu olgularda saptanan MMEP bozukluklarının serebral hemisferik yaygın disfonksiyonu gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. AEP bozukluklarının sıklığı dikkat çekici olup, serebral hemisferler yanında beyin sapı tutulmasını da göstermektedir. Huntington hastalığı, Parkinson hastalığı ve Progresif supranükleer palsy gibi diğer basıl ganglion hastalıklarında MMEP'lerin genel olarak normal oluşu nedeni ile WH'nın tümü ile farklı olduğu ileri sürülmüştür (3). Satishchandre ve Swamy (9) 15 WH'nı incelemişler, VEP'lerin çalışıldığı 13 hastanın 7 sinde P100 latansının uzadığını, AEP'lerin çalışıldığı 12 hastanın 8 inde ise III-V intermik latansının uzadığını ortaya koymuşlardır. Grimm ve ark.(6) 9 WH'nın izleminde MMEP'leri kullanmış ve oral penicillamin ile AEP ve SEP'te iletimlerde düzelme saptamışlardır ve SEP'in MRG'de ortaya konamayan reversibl tutulumları ortaya koyabileceğini ve tedaviyi izlemede yardımcı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Butinar ve ark. (2) 12 WH'da AEP'leri çalışmış, nörolojik bulgusu olan 9 olguda II-V intermik latansını uzamış bulmuşlar ve bu uzamanın nörolojik skor ile korelasyon gösterdiğini vurgulamışlardır. Grimm ve ark. (5) 52 olguda yaptıkları MMEP çalışmasında 28 nörolojik tutulumu olan olguda VEP, SEP ve AEP patolojileri saptamışlardır. Tutulumun simetrik oluşu yanında, VEP'ten çok AEP ve SEP bozuklukları saptandığına dikkat çekmişlerdir. Hastalık şiddeti arttıkça MMEP patolojisi sıklığı artmaktadır. Selwa ve ark. (10) 20 hastada AEP ve SEP'leri MRG ile korele etmişler, SEP'in olguların %65'inde, AEP'in ise %40'ında bozuk olduğunu, SEP'te N13-N20 intermik latansı, AEP'te ise III-V intermik latansı uzamasının en sık rastlanan patolojiler olduğunu ve bunun da MRG daki pons ve kaudal midbrain lezyonları ile korele olduğunu söylemişlerdir. Arendt ve ark.(1) ise 19 hastanın %58'inde SEP, %53'de VEP ve AEP bozuklukları saptamışlardır. Ancak klinik skor ile VEP, SEP, AEP bozuklukları arasında belirgin bir korelasyon saptamamışlardır. MMEP lerin tutulan yapıları saptamakta değerli olduğunu fakat tedavinin monitörlenmesinde uygun bir yöntem olamayacağını ileri sürmüşlerdir.

Olgularımızda VEP ve SEP ler normal saptanırken AEP ler 7 olgunun 5 'inde patolojik bulunmuştur. I-III ve III-V intermik latanslarında uzama yanında V. komponent amplitüdünün düşüklüğü dikkat çekicidir. VEP ve SEP'e patoloji saptanmazken AEP'te yüksek oranda patoloji saptanması Chu (3) ve Grimm'in (6) sonuçları ile uyumludur. Her iki çalışmacı da AEP'lerin daha yüksek oranda etkilendiğini saptamışlardır. Chu (3), Satishchandre ve Swamy (9), Butinar ve

ark.(2), Selwa ve ark.(10) AEP'te özellikle II. komponent sonrası pik ve intermik latanslarında uzama saptamışlar ve özellikle üst beyin sapı tutulmasının ön planda olduğunu vurgulamışlardır. Olgularımızda da III- V intermik latansında uzama ve 2 olguda V. komponentin çok düşük amplitüdü oluşu üst beyin sapı tutulumu ile uyumludur. Ancak I-III intermik latanslarında uzama da tüm olgularda dikkat çekmiştir. AEP patolojisinin saptandığı 5 olgumuzun 1' inde (SE) nörolojik tutulum saptanmamıştır. Bu durum Arendt ve ark.'nın (1) klinik skor ile MMEP bozuklukları arasında belirgin bir korelasyon saptamamaları sonucuyla uyumludur. MRG de bazal ganglion patolojisi dışında yaygın talamik, kaudal midbrain ve ponsa patolojik sinyal değişiklikleri saptanan 5 olgumuz AEP patolojisi bulunan olgularımızdı. Bu sonuç Selwa ve ark.'nın (10) saptadığı MMEP ile MRG sonuçlarının uyumlu olduğu düşüncesini desteklemektedir. AEP patolojisi saptanmayan 2 olgumuzdan 1'inde (MA) MRG normal bulunurken diğerinde (MA*) sinyal değişikliklerinin bazal ganglionlara sınırlı olduğu görülmüştür.

Kaynaklar:

- 1- Arendt G, Hefter H, Stremmel W, Strohmeyer G. The diagnostic value of multi-modality evoked potentials in Wilson's disease. *Electromyogr. clin. Neurophysiol.*-1994; 34: 137-148.
- 2- Butinar D, Trontelj JV, Khurabiet AJ, et al. Brainstem auditory evoked potentials in Wilson's disease. *J Neurol Sci*-1990; 95 (2): 163-169.
- 3- Chu NS. Sensory evoked potentials in Wilson's disease. *Brain*-1986; 109: 491-507.
- 4- Fujita M, Hosoki M, Miyazaki M. Brainstem auditory evoked responses in spinocerebellar degeneration and Wilson's disease. *Annals of Neurology*-1981; 9: 42-47.
- 5- Grimm G, Madl C, Katzensclager R, et al. Detailed evaluation of evoked potentials in Wilson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*-1992; 82 (2): 119-124.
- 6- Grimm G, Oder W, Prayer L, et al. Evoked potentials in assessment and follow-up of patients with Wilson's disease. *Lancet*-1990; 336: 963-964.
- 7- Oder W, Grimm G, Kollegger H, et al. Neurological and neuropsychiatric spectrum of Wilson's disease: a prospective study of 45 cases. *J Neurol*-1991; 238: 281-287.
- 8- Roach ES, Ford CS, Spudis EV, et al. Wilson's disease: evoked potentials and computed tomography. *J Neurol*- 1985; 232: 20-23.
- 9- Satishchandra P, Swamy HS. Visual and brain stem auditory evoked responses in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand*-1989; 79 (2): 108-113.
- 10- Selwa LM, Vanderzant CW, Brunberg JA, et al. Correlation of evoked potential and MRI findings in Wilson's disease. *Neurology*-1993; 43 (10): 2059-2064.