

MULTİPL SKLEROZ HASTALARINDA MEDIAN SİNİR UYARILMASI İLE ELDE EDİLEN SEREBRAL POTANSİYELLER*

Dr. Gülten TUNALI **

Dr. Sema YILMAZ ***

Key Words: Multiple Sclerosis, Somatosensory evoked potentials, median nerve.
Anahtar Sözcükler: Multipl Skleroz, somatosensöriyel uyarılmış potansiyeller, median sinir.

Yakın tarihlere kadar multipl skleroz tanısı çok sayıda lezyonun varlığını gösteren muayene bulguları ile hastalığın relaps ve remissiyonlarla giden klinik seyrine dayanarak konuluyordu. Son on yıl içerisinde klinik uygulamada kullanılan elektrofizyolojik yöntemlerle hastalığın daha erken devrede ve daha kesin olarak teşhis edilmesi mümkün olmuştur. Görsel (visual), beyinsapı işitsel (Brainstem auditory) ile spinal ve serebral somatosensöriyel uyarılmış (somatosensory evoked) potansiyellerin kaydedilmesi ile klinik olarak sessiz seyreden lezyonları saptamak mümkündür. Böylece klinik bulguların yeterli olmadığı durumlarda bu elektrofizyolojik testler tanıya katkıda bulunmaktadır.

Multipl sklerozun (MS) karakteristik patolojik bulgusu olan demyelinize plakların duyu ile ilgili anatomik yolları tutması sıklıkla görülür. Bu nedenle MS hastalarının önemli bir yüzdesinde SEP (somatosensory evoked potentials) kayıtlarında anormal bulgulara rastlanır¹⁻⁸. Anormal bulgu saptama oranları olası (possible), muhtemel (probable) ve kesin (definite) gruplarında giderek artmaktadır^{4,7,8}. Klinik kriterlere göre olası veya muhtemel MS tanısı alan bir hasta SEP kayıtlarında anormal bulgu veya bulguların saptanması ile kesin MS grubuna geçebilmektedir⁴.

* Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı çalışmalarından.

** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Doçenti

*** Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı araştırma görevlisi.

Biz bu çalışmamızda klinik kriterlere göre kesin ve muhtemel MS tanısı almış hastalarımızda kortikal somatosensöriyel uyarılmış potansiyelleri kaydederek, bu elektrofizyolojik yöntemin MS tanısındaki önemini araştırmayı amaçladık.

Materyal ve Metod

Çalışmamızın kontrol grubu, çeşitli yakınmalarla nöroloji polikliniğine başvuran, muayene ve tetkik bulguları normal olan 25 kişiden oluşmuştur. Kontrol grubunu oluşturan 25 kişiden 16 tanesi kadın 9 tanesi erkek olup yaş ortalaması 38.9 dur.

Hasta grubunu ise klinik kriterlere göre muhtemel ve kesin MS tanısı almış 36 hasta oluşmuştur. Hastalarımızdan 12 tanesi kadın, 24 tanesi erkektir. Yaş ortalamaları 34.5 olup kontrol grubunun yaş ortalaması ile kıyaslandığında aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmamıştır. Bu hastaların hepsi kliniğimize yatırılarak gerekli tetkikler yapılmış ve MS' u taklit edebilecek hastalıklar ekarte edilmiştir. Schumacher ve Rose^{9,10} klasifikasyonuna göre hastalarımızdan 26 tanesi kesin, 10 tanesi muhtemel gruba girmektedir. Hasta grubunda çalışma kortizon tedavisinden önce yapılmıştır.

Çalışmamızda DISA marka 1500 digital averajcı EMG cihazı kullanılmıştır. Median sinir her iki taraf elde ayrı ayrı el bileğine konan yüzeysel stimülasyon elektrodu ile uyarılmıştır. Kayıtlar uyarının karşı tarafında hissiyet ile ilgili korteksin el sahasına uyan bölgesinde saçlı deriye yerleştirilen iğne elektrodlerden yapılmıştır. Aktif elektrod verteksin 7 cm lateraline, 2 cm posterioruna, inaktif elektrod ise uluslararası 10-20 sistemine göre F_z noktasına yerleştirilmiştir. Stimülasyonun şiddeti, tenar kaslarda kasılmaya neden olacak şekilde artırıldı. Uygulanan stimülasyonun frekansı 1 cys/sec ve süresi 0.2 milisaniye idi. Kayıt elektrodundan alınan potansiyeller "Sensory amplifier" a verilmiştir. Uyarım normal kişilerde 256 defa, hastalarda 512 defa tekrarlanmıştır. Elde edilen potansiyellerin "Averajcı" kullanılarak elektronik ortalaması alınmıştır. Herbir hastada hem sağ ve hem de sol taraf median sinir uyarılması ile elde edilen serebral potansiyel kaydı iki kez yapılmıştır. Serebral potansiyel cevabı alınamayan hastalarda 1024 cevap averajlanmıştır.

SEP kayıtlarında elde edilen dalgalardan ilk 4 tanesi (N₁, P₁, N₂ ve P₂) değerlendirilmiştir.

Kontrol grubunda SEP: Sağ ve sol median sinir stimülasyonu ile elde edilen dalgaların tepe latanslarının ortalaması, standart deviasyonları ve $X+2.5$ SD değerleri tablo 1 de gösterilmiştir. Kontrol grubunda sağ ve sol median sinir uyarılması ile elde edilen dalgaların tepe latansları arasındaki fark istatistiksel olarak araştırılmış ve önemli bulunmamıştır. İstatistiksel analize t testi kullanılmıştır.

Hasta grubunda aşağıdaki kriterleri anormallik kriteri olarak kabul ettik:

- 1) Düz trase: N_1, P_1, N_2 ve P_2 komponentlerinin kaybı.
- 2) Latans uzaması: Her bir hastada N_1, P_1, N_2 ve P_2 dalgalarına ait tepe latansları, kontrol grubunda aynı dalgalara ait tepe latans değerleri ile karşılaştırılmıştır. Karşılaştırma aynı taraflar arasında yapılmıştır. Her bir dalga için kontrol grubundan elde edilen $X+2.5$ SD üzerindeki değerler (Tablo 1) latans uzaması olarak isimlendirilmiştir.
- 3) İki taraf arasında dalga latans farkı: Kontrol grubunda sağ ve sol median sinir uyarılması ile elde edilen dalga latans farklarının ortalamaları (X), standart deviasyonları (SD) ve $X+2.5$ SD değerleri Tablo 2 de gösterilmiştir. MS hastalarında aynı kişide ikitaraf arasındaki dalga latans farkları kontrol grubundan elde edilen ve üst sınır olarak kabul ettiğimiz $X+2.5$ SD değerinin üzerinde olduğunda dalga latans farkı olarak isimlendirilmiştir.
- 4) N_1-N_2 interpeak latans uzaması: Kontrol grubunda N_2 ve N_1 dalgalarının tepe latansları arasındaki farkları her iki tarafta ayrı ayrı hesapladık. t Testi uygulayarak karşılaştırdığımızda aradaki farkın istatistiksel olarak önemli olmadığını saptadık. MS hastalarında N_1-N_2 interpeak latansı kontrol grubundan elde edilen $X+2.5$ SD üzerinde olduğunda (Tablo 3) interpeak latans uzaması olarak isimlendirilmiştir.
- 5) Kontrol ve hasta gruplarında N_1 ve P_1 tepe latansları karşılaştırıldığında hasta grubunda kontrol grubuna kıyasla uzamış olarak bulundu (Tablo 4).

Bulgular

Yukardaki tanımlanan kriterleri göre hastalarımızdaki SEP bulgularını değerlendirdiğimizde:

En sık rastlanan anormal bulgu düz trase yani komponentlerin kaybı idi. Bu bulgu 13 hastamızda (%36) iki taraflı, 4 hastamızda ise (%11) tek taraflıydı. Diğer sık rastlanan bir

bulgu latans uzaması olup ilk iki dalgaya ait uzama 2 hastada iki taraflı 1 hastada ise tek taraflıydı.

9 hastamızda (%25) latans farkları istatistiksel olarak önemli bulundu. Bu hastalarımızdan 3 tanesinde tek patolojik bulgu taraflar arası latans farkı iken diğerlerinde başka anormal bulgular da saptanmıştır. En sık rastlanan taraflar arası latans farkı N_1 dalgasına ait olup 9 vakadan 7 tanesinde saptandı. Hastalarımızdan 2 tanesinde N_1-N_2 interpeak latans uzaması saptadık. Bu uzama bir hastada iki taraflı diğerinde ise tek taraflıydı.

Özetliyecek olursak kesin MS tanısı alan 26 hastadan 17 tanesinde (%76), muhtemel MS tanısı almış 10 hastadan 6 tanesinde (%60) somatosensöriyel uyarılmış potansiyel kayıtları anormal olarak bulunmuştur.

Tablo 1: Kontrol grubunda sağ ve sol elde median sinirin uyarılması ile elde edilen SEP kayıtlarında erken dalgalara ait tepe latans değerleri (milisaniye olarak) ortalamaları (X) standart deviasyonları (SD) ve üst sınır olarak kabul ettiğimiz $X+2.5$ SD değerleri gösterilmiştir.

	dalga	X	SD	$X+2.5$ SD
SOL MEDIAN SİNİR	N_1	17.58	1.52	21.38
	P_1	22.38	2.77	29.31
	N_2	29.29	4.90	41.54
	P_2	35.59	3.70	44.84
SAĞ MEDIAN SİNİR	N_1	17.83	1.57	21.75
	P_1	22.50	2.87	29.68
	N_2	28.73	5.00	41.25
	P_2	35.85	3.80	45.35

Tablo 4: Kontrol ve hasta gruplarında sağ ve sol median sinirlerin uyarılması ile elde edilen N_1 ve P_1 tepe latanslarının karşılaştırılması. O.A.F: Ortalamalar arası fark. İstatistiksel analizde t testi kullanılmıştır.

D	KONTROL GRUBU				HASTA GRUBU			O.A.F	
	n	X	SD	n	X	SD	t	p	
SOL MEDİAN SİNİR	N_1	25	17.58	1.52	25	20.49	5.05	2.76	<0.01
	P_1	25	22.38	2.77	24	25.69	5.43	2.67	<0.01
SAĞ MEDİAN SİNİR	N_1	25	17.83	1.57	20	19.66	3.37	2.24	<0.05
	P_1	25	22.50	2.87	20	25.07	4.63	2.17	<0.05

Tartışma

Normal bireylerde median sinirin uyarılması ile karşı taraf serebral hemisferi el alanına uyan yerde latansları ve amplitüdüleri birbirinden farklı olan dalgalar meydana gelir. Bu dalgaları o bölgede saçlı deriye yerleştirilen elektrod- lar vasıtasıyla kaydetmek mümkündür. Bunlara somatosensöriyel uyarılmış potansiyeller denir. Stimulasyondan sonra 100 mili- saniye içersinde 7 tane dalga ortaya çıkar ve bunlar negatif (N) ve pozitif (P) oluşlarına göre N_1, P_1, N_2, P_2, N_3 ve P_3 ola- rak isimlendirilir¹¹.

Erken komponentlerin ölçümü geç olanlara göre daha sağlıklı olarak değerlendirilebilir¹¹.

İnsanda saçlı deriden SEP ilk kez 1947 yılında Dawson¹² ta- rafından kaydedilmiştir.

Çeşitli çalışmalar mikst periferik sinirlerin elektrik stimülasyonlarıyla elde edilen SEP lerin arka kordon ve lem- niskus medialis aracılığı ile taşınan impulsların primer somestetik kortekse ulaşması sonucu meydana geldiğini gös- termiştir^{13,14}.

MS tanısı klinikte santral sinir sisteminde birbirinden ayrı ve çok sayıda beyaz cevher lezyonunun varlığını düşündüren semptom ve muayene bulguların dayanılarak yapılır. Nörolojik muayene bulguları tanıya varmada yeterli olmadığı takdirde elektrofizyolojik testlerden yararlanılır. Bu testlerle klinik olarak sessiz seyreden lezyonları göstererek MS tanısını güçlendirmek mümkündür. Böylece klinik olarak muhtemel veya olası MS tanısı almış bir hastada uyarılmış potansiyel kayıtlarında anormal bulguların saptanması ile kesin MS tanısına varılabilir³.

Araştırmamızda klinik kriterlere göre kesin MS tanısı alan hastalarımızda %76'sında, muhtemel MS tanısı alan hastalarımızdan %60'ında patolojik bulgular saptadık. Tüm MS hastalarımızda bu oran %64 idi. Diğer araştırmalarda bu oran %50 ile 65 arasında değişmektedir^{4,7,8}. Bartel ve arkadaşları⁹ kesin MS vakalarının %88'inde, muhtemel MS vakalarını ise %67'sinde SEP anormalliği saptamışlardır. Khoshbin ve arkadaşları⁷ bu oranı kesin grupta %86, kesin olmayan grupta %59 olarak bulmuşlardır. Kesin MS vakalarında SEP anormalliği insidansını daha yüksek olarak (%70-90) bulan araştırmacılar da vardır^{1,15}.

MS hastalarında en sıklıkla rastladığımız anormal bulgu komponentlerin kaybı olup 13 vakamızda (%36) bu anormalliği saptadık. Anziska ve arkadaşları¹ 26 MS hastasından 17 tanesinde (%65) komponent kaybı saptadılar ve bunun en sık rastlanan anormal bulgu olduğunu bildirdiler.

Tepe latanslarındaki uzamayı 3 vakamızda (%8) saptadık. İlk iki dalgaya ait latans uzaması 2 hastada iki taraflı, 1 hastada ise tek taraflıydı. Araştırmacılar en çarpıcı latans uzamasının N_1 ve P_1 dalgalarına ait olduğunu vurgulamaktadırlar^{1,4,6}. Bizim çalışmamızda da en belirgin latans uzaması bu dalgalara aitti.

Vakalarımızda iki taraf arasında dalga latans farklarını araştırdık. Kontrol grubunda elde ettiğimiz sağ-sol latans farkı, N_1 dalgası için 1.52 msn, P_1 dalgası için 2.65 msn, N_2 dalgası için 4.35 msn ve P_2 dalgası için 4.73 msn dir (Tablo 3)

Bu değerleri Eisen ve arkadaşları⁷ N_1 dalgası için 1.5 msn, P_1 dalgası için 2 msn, N_2 ve P_2 dalgaları için 5 ve 6 msn olarak bulmuşlardır. Başka araştırmalarda ise yalnız N_1 dalgasına ait sağ-sol farkı anormallik kriteri olarak değerlendirilmiştir. Khoshbin ve arkadaşları⁷ N_1 dalgasına ait taraflar arası latans farkını 1.2 msn Nuver ve arkadaşları ise¹⁶ 1.3 msn olarak bulmuşlardır.

Hastalarımızın 9 tanesinde (%25) sağ ve sol tarftan elde edilen dalgaların tepe latansları arasında normal sınır üzerinde fark saptadık. Bunlardan 3 tanesinde tek anormal bulgu latanslar arasındaki fark olup bu hastaların hepsi klinik olarak kesin MS grubuna aitti. Hastalarımızdan 6 tanesinde ise taraflar arası latans farkına ek olarak başka anormal bulgular da vardı. Anziska ve arkadaşları¹ vakalarının %49 unda bir tarafta diğer tarafa kıyasla dalga latans uzaması saptadıklarını bildirmişlerdir.

Dalgalar arası latansın (interpeak latans) tepe latanslarına kıyasla daha sağlıklı bilgiler vereceğini belirten araştırmacılar vardır¹⁷. Biz de MS grubunda N_1-N_2 interpeak değerlerini ölçerek kontrol grubuyla karşılaştırdık. 2 hastamızda interpeak latans uzaması saptadık. Bu bulgumuzu diğer araştırmacıların bulgularıyla karşılaştıramadık. Çünkü onlar referans elektrodu olarak nonsefalik elektrod kullanmışlardır.

SEP anormalliği ile duyu bozukluğu arasındaki korrelasyon çeşitli araştırmalara konu olmuştur. Dorfman ve arkadaşları³ vibrasyon ve pozisyon kaybı ile SEP anormalliğinin arasında bir korrelasyon olduğunu ve SEP anormalliğinin derin duyu bozukluğu olanlarda daha sık olarak ortaya çıktığını gösterdiler. Bu korrelasyon diğer araştırmacılar tarafından da ortaya konmuştur⁷. Bizim vakalarımızdan yalnızca bir tanesinde duyu bozukluğu yoktu, diğerlerinde ise değişik derecelerde duyu bozukluğu saptandı.

Bir araştırmada peroneal ve median sinir uyarılması ile SEP kayıkları yapılmış olup yalnızca median sinir uyarılması ile yapılan kayıtlarda vakaların %60.3'ünde anormallik saptanırken median ve peroneal sinirlerin uyarılması ile elde edilen değerler dikkate alındığında bu oran %88.2'ye çıkmaktadır. Ohalde median ve peroneal sinir birlikte uyarılırsa tanı yönünden daha değerli sonuçlar vermektedir⁶. Alt etstremite periferik sinir stimülasyonu ile saçlı deriden kayıt yapıldığında üst ekstremitte periferik stimülasyonuna göre daha fazla oranda anormallik saptanması, demyelinizan plakların rostral torasik ve servikal kordda daha sık olarak yerleşmesi ile açıklanmaktadır. Biz bu çalışmada yalnızca median sinir uyarılması ile elde edilen SEP kayıtlarını yaptık. Peroneal sinir uyarılması ile SEP kayıtları da yapsaydık gerek kesin ve gerekse muhtemel MS gruplarında SEP anormalliği saptama oranlarımız daha fazla olabilirdi.

Sonuç olarak klinik kriterlere göre kesin ve muhtemel MS tanısı koyduğumuz hastaların önemli bir yüzdesinde SEP kayıtlarında anormal bulgular saptadık. Kesin MS hastalarında anormal bulgu oranımız muhtemel MS vakalarından daha yüksekti. Buna dayanarak MS tanısını destekleme SEP çalışmasının önemli bir yeri olduğu sonucuna vardık. Saptadığımız belli başlı anormal bulgular: 1) Dalgaların kaybolması 2) N_1 ve P_1 dalgalarına ait tepe latanslarında uzama 3) Taraflar arasında tepe latens farkı 4) N_1-N_2 interpeak latans uzaması.

Özet

Bu çalışmamızda klinik kriterlere göre kesin ve muhtemel multipl skleroz tanısı koyduğumuz 36 hasta ile 25 normal kişide median sinir stimülasyonu ile somatosensöriyel uyarılmış potansiyel kayıtları yaptık. Kesin MS vakalarının %76'sında, muhtemel MS vakalarının ise %60'ında anormal bulgulara rastladık. En sık rastlanan anormal bulgu komponentlerin kaybı idi. N_1 ve P_1 komponentlerine ait latans gecikmesi ve taraflar arasındaki latans farkları diğer önemli fakat daha az rastlanan bulgulardır.

Summary

Cerebral potentials to the stimulation of the median nerve in multiple sclerosis

Somatosensory evoked cerebral potentials to the stimulation of the median nerve at the wrist level were recorded in 25 normal subjects and 36 patients, classified as definite and probable multiple sclerosis according to the clinical criteria. Abnormal findings were encountered in 76 percent of the cases classified as definite and 60 percent of those classified as probable. The absence of components was the most common abnormality. Interside differences and prolongation of the N_1 and P_1 peak latencies were the other but less frequent findings.

Kaynaklar

- 1- Anziska, B. Cracco, Rg, Cook., A.W et al. Somatosensory far field potentials studies in normal subjects and patients with multiple sclerosis, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 45, 602-610, 1978.
- 2- Namerow, N.S. Somatosensory evoked responses in multiple sclerosis patients with varying sensory loss, *Neurol*, 18, 1197-1204, 1968.
- 3- Dorfman, L.J. Bosley, T.M, Cummins, K.L Electropysiological localization of central somatosensory lesions in patients with multiple sclerosis, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.*, 44, 742-753, 1978.
- 4- Eisen, A., Stewart, J., Nudleman, K. et al. Short latency somatosensory responses in multiple sclerosis *Neurol.*, 29(6), 827-834, 1979.
- 5- Green, J.B, Price, R., Woodbory, S.G., Short latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis, *Arch. Neurol.* 37, 630-633, 1980.
- 6- Rossini, P.M, Basciani, M., Stefano, E.D., et al. Short latency scalp somatosensory evoked potentials and central spine to scalp propagation characteristics during peroneal and median nerve stimulation in multiple sclerosis, *Electroenceph Clin. Neurophysiol*, 60, 197-206, 1985.
- 7- Khoshbin, S and Hallet, M. Multimodality evoked potentials and blink reflex in multiple sclerosis, *Neurol*, 31(2), 138-144, 1981.
- 8- Bartel, D.B., Maikand, O.N., Kolar, D.J. The diagnosis and classification of multiple sclerosis: Evoked responses and spinal fluid electrophoresis, *Neurol*, 33(5), 611-617, 1983.
- 9- Schumacher, G.A., Beebe, G.W., Sibling, R.F. et al. Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis, *Ann. NY, Acad. Sci.*, 122, 552-568, 1965.
- 10- Rose, A.S., Ellison, G.W., Myers, L.W. et al. Criteria for the clinical diagnosis of multiple sclerosis, *Neurol*, 26(Suppl.), 20-22, 1976.
- 11- Shibasaki, H., Yamashita, Y. and Tsuji, S. Somatosensory evoked potentials, *J. Neurosurg. Sci.* 34, 427-439, 1977.
- 12- Dawson, G.D., Cerebral responses to Electrical stimulation of peripheral nerve in man, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 10, 134-140, 1947.
- 13- Williamson, P.D., Goof, W.R. Allison, T. Somatosensory evoked responses in patients with unilateral cerebral lesions, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 28, 566-579, 1970.
- 14- Haliday, A.M., Changes in the form of cerebral evoked responses in man associated with various lesions of nervous system, *Electroenceph. Clin. Neurophysiol*, 25, 178-192, 1967.
- 15- Davis, S.L., Aminoff, M.S. and Panitch, H.S. Clinical correlation of serial somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis, *Neurol*, 35(3), 359-365, 1985.
- 16- Nuver, M.R., Visscher, B.R., Packwood, J.W et al. Evoked potential testing in relatives of multiple sclerosis patients, *Ann. Neurol.*, 18, 30-34, 1985.
- 17- Ertekin, C. Klinikte duysal uyartılmış potansiyeller, *Toplum ve Hekim*, Haziran, 6-16, 1985.