

MULTİPL SKLEROZDA MULTİMODAL UYARILMIŞ CEVAPLAR VE KLINİKLE İLİŞKİLERİ

Dr. Okay VURAL*, Dr. Ufuk UTKU**, Dr. Yaşa GÜRTEKİN***
Dr. Mahmut ÜNSAL****, Dr. Sevinç AKTAN**

ÖZET

Bu çalışmada klinik olarak kesin MS'li 11 ve kesin olmayan MS'li 11 hastada somatosensoryel, vizuel ve odituar beyin sapı uyarılmış cevapları kaydedilmiş ve aynı vakalarda incelemeler 4 ay sonra tekrarlanmıştır. Multimodal evok incelemesinin multipl skleroz tanısında yüksek değeri vardır. Bu yolla 3 ayrı iletim sisteminin incelenmesi santral sinir sisteminde 2 veya daha çok lezyon gösterebilme ihtimalini artırmaktadır. Somatosensoryel cevaplar klinik ile ilişki gösterirken, vizuel ve odituar beyin sapı cevapları daha ziyade hastalığın süresi ile ilişkili bulunmuştur.

SUMMARY

MULTIMODAL EVOKED RESPONSES IN MULTIPLE SCLEROSIS AND THEIR CLINICAL IMPLICATIONS

In this study, somatosensory, visual and brainstem auditory evoked potentials were recorded in 11 patients with clinically definite and 11 patients with clinically indefinite multiple sclerosis and repeated 4 months later. Multimodal evoked potential testing was found to have a high sensitivity in confirming a diagnosis of MS. Investigating 3 separate conduction systems in this way increases the opportunity to demonstrate lesions at two or more necessarily separate sites in the central nervous system. Somatosensory evoked potentials seems to be related to the clinical findings, whereas visual and brainstem auditory responses abnormalities seems to be related to the duration of the disease.

GİRİŞ

Multipl skleroz santral sinir sisteminin demyelinizan bir hastalığı olup tanının kesinleştirilmesinde esas kriter santral sinir sisteminde iki veya daha çok birbirinden ayrı lezyonun yanı multipl skleroz (MS) plaqının gösterilmesidir (1, 2, 3). Hastaların bir kısmında nörolojik muayene ile birbirinden ayrı lezyonları göstermek mümkün olmaktadır. Bu gibi vakalarda tanının bir

* G.A.T.A. ve As. Tıp Fak. Nöroloji A.B.D., Doç. Dr.

** S.S.K. Ankara Hastanesi, Nöroloji Kl., Uzman Dr.

*** G.A.T.A. ve As. Tıp Fak. Nöroloji A.B.D., Yrd. Doç. Dr.

**** S.S.K. Ankara Hastanesi, Nöroloji Kl., Asistan Dr.

laboratuvar yöntemi ile desteklenmesinin önemi açıktır. Bir kısım hastalarda ise semptomlar MS'i düşündürmekte ancak nörolojik muayenede birbirinden ayrı ve en az iki lezyona ait bulgu tesbit edilememektedir. MS tanısı şüpheli olarak kalmakta ve dolayısıyle tanı için bir laboratuvar yöntemine başvurmak gerekmektedir. Multipl sklerozda klinik bir defisite sebep olmayan yani klinik sessiz plaklar olabilmektedir (4, 5, 6, 7, 8). MS tanısı şüpheli olan vakalarında sessiz plakların gösterilebilmesi için bazı laboratuvar yöntemlerinin uygulanmasına ihtiyaç vardır (9). Multipl sklerozda santral duyu yolları (somatosensoryel, vizuel, odituar) etkilenebilmekte ve bunun neticesinde iletim yavaşlaması veya bloğu olabilmektedir. Bu yolları tutan ancak kliniğe yansımamış plaklar olabilir (8). Santral duyu yollarının incelemesine imkan veren laboratuvar yöntemi ise uyarılmış cevap inceleme-sidir. Bu metodla klinik olarak MS vakalarında tanıya objektif destek sağlanmakta, kesin olmayan vakalarda ise kliniğe yansımamış plakların mevcudiyetini göstermek mümkün olmakta ve tanı kesinleştirilebilmektedir (5, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 16). Uyarılmış cevapların aralıklı olarak tekrarlanması ile klinik seyir izlenebilmekte, tanı kesinleştirilebilmektedir (18, 19).

Bu çalışmanın amacı MS'lı hastalarda multimodal uyarılmış cevapları (somatosensoryel, vizuel, odituar) inceleyerek, bunların tek başlarına ve birlikte uygulandıklarında ne oranda patoloji gösterdiklerini araştırmak ve tekrarlanan incelemelerde değişiklik gösterip, göstermediklerini ve klinik ile ilişkilerini ortaya koymaktır.

MATERİYAL VE METOD

Çalışma SSK Ankara hastanesi nöroloji kliniğine başvuran MS öntanılı 22 hasta üzerinde yapılmıştır. Hastaların 17'si erkek 5'i kadın olup, yaşları 20–45 arasındadır. Yaş ortalaması 32.8'dir. Bütün hastaların nörolojik muayeneleri, rutin kan idrar tetkikleri, gerekli olanlarda ileri tetkikler yapılmıştır. Hastalar, McAlpine kriterlerine göre grupperlendirilmiştir. Buna göre 11 vaka kesin, 11 vakada kesin olmayan MS olarak değerlendirilmiştir. Kontrol grubu olarak, nörolojik muayenesi normal olan, işitme ve görme yakınıması olmayan, yaşıları 22–40 (ort. 31) arasında 12 erkek 10'u kadın 22 kişi alınmıştır. Hem hasta, hem de kontrol grubunda median ve posterior tibial sinir uyarıları ile somatosensoryel uyarılmış kortikal cevaplar (SEPm ve SEPp) odituar uyarılmış beyin sapı cevapları (BAEP) ve vizuel uyarılmış cevaplar (VEP) elde edilmiş, hastalarda incelemeler 4 ay sonra tekrarlanmıştır. Bütün incelemeler sessiz bir odada yapılmış ve işlem hakkında kişilere önceden bilgi verilerek, incelemeye alınanların hiçbirine pre-

medikasyon uygulanmamıştır. Uyarılmış cevapların elde edilmesinde Medelec MS 92A ve S1 5 cihazı kullanılmıştır.

Somatosensoryal uyarılmış cevaplar elde edilirken vakalar sırt üstü yatırılarak median sinir bilek kıvrımının hemen yukarıından, posterior tibial sinir ise iç malleolun hemen arkasından yüzeyel elektrod ile uyarılmıştır. Uyarı için katod proksimalde, bipolar Medelec 53051 yüzeyel elektrodu kullanılmıştır. Dik açılı ve 0.2 msn süreli elektrik stimulusları, bir saniyelik aralarla verilerek, stimulusun şiddeti, distal kastan minimal cevap çıkan akım şiddetinin biraz üstünde tutulmuştur. Kayıt için, ince cilt altı igne elektrod kullanılmıştır. Aktif elektrod, median sinir stimule edildiğinde, saçlı deride verteksin 7 cm lateral ve 2 cm arkasındaki kontrlateral el alanına, posterior tibial sinir stimule edildiğinde ise, orta hatta verteksin 2 cm arkasına konmuştur. Referans elektodu, her iki durumda da, orta hatta, saçlı deride frontal bölgeye yerleştirilmiştir. Amplifikastör frekans limitleri 2–200 Hz arasındadır. Analiz süresi median sinirler uyarılırken 100 msn, posterior tibial sinirler uyarılırken 200 msn olarak alınmıştır. Elde edilen dalgaların tekrarlanabilir, yani zaman yönünden bağımlı olduklarını göstermek için işlemler en az iki defa tekrarlanmıştır. Vakaların çoğunda 128 ve 256, bir kısmında ise 512 sinyalin ortalaması alınmıştır. Dalgalar çıkış polarite ve latanslarına göre adlandırılarak median uyarım ile elde edilen kortikal cevaplarda N₂₀, posterior tibial uyarım ile elde edilenlerde ise P₃₀ dalgasının latansı değerlendirmeye alınmıştır.

Vizuel uyarılmış cevaplar araştırılırken kişiler vizuel stimulusun verildiği TV ekranının karşısında ve 90 cm. uzağında rahat bir koltuğa oturtulmuşlardır. Her iki göz ayrı siyah-beyaz karelerden oluşan satranç tahtası görünümünde checkerboard-pattern reversal denen görüntü stimulusu ile uyarılmışlardır. Karelere 1 derecelik açı ile görülmektedir. Uyarı sıklığı sn. de 1 olup, bir göz uyarılırken diğer göz özel bir kapama cihazı ile örtülmüşdür. Kayıt için ince cilt altı igne elektrod kullanılmış ve ektif elektrod inionun 5 cm yukarısına, referans elektrod ise ön frontal orta noktaya (Fz) konmuştur. Frekans limitleri 2–200 Hz arasında tutulmuş olup, analiz süresi 500 msn'dır. çoğunluğunda 512, bir kısmında 1024 sinyalin ortalaması alınmıştır. En belirgin ve sabit P₁₀₀ (büyük P dalgası) değerlendirmede esas alınmıştır.

Odituar uyarılmış cevaplar, vakalar sırt üstü yatırılarak elde edilmiştir. Her iki kulagini eşik seviyesi ayrı ayrı tesbit edildikten sonra, yine ayrı ayrı bu eşliğin 65 db üzerindeki bir şiddette klik uyarın ile uyarılmışlardır. Bir ses stimulatöründen (Medelec ST 5) çıkan klik uyarıları manyetik izolasyonlu kulaklıklar (Audiotmetric earphone) aracılığı ile kulaga verilmiştir. Klik sti-

ulusun polaritesi alternandır. Stimulus sıklığı saniyede 10 olup, frekans limitleri 200–2000 Hz arasında tutulmuştur. Analiz süresi 10 msn'dır. Çoğunlukla 4096, seyrek olarak 8192 sinyalin ortalaması alınmıştır. İşlemler en az iki defa, gerektiğinde daha çok tekrarlanmıştır. Kayıt için ince cilt altı iğne elektrod kullanılmış, aktif elektrod vertekse, referans elektrod ise stimule edilen kulak tarafındaki mastoid bölgeye yerleştirilmiştir. Elde edilen dalgalar, I, II, III, IV, V olarak adlandırılmış ve sabit dalgalar olan I, III ve V'inci dalgalar değerlendirilmede esas alınmıştır.

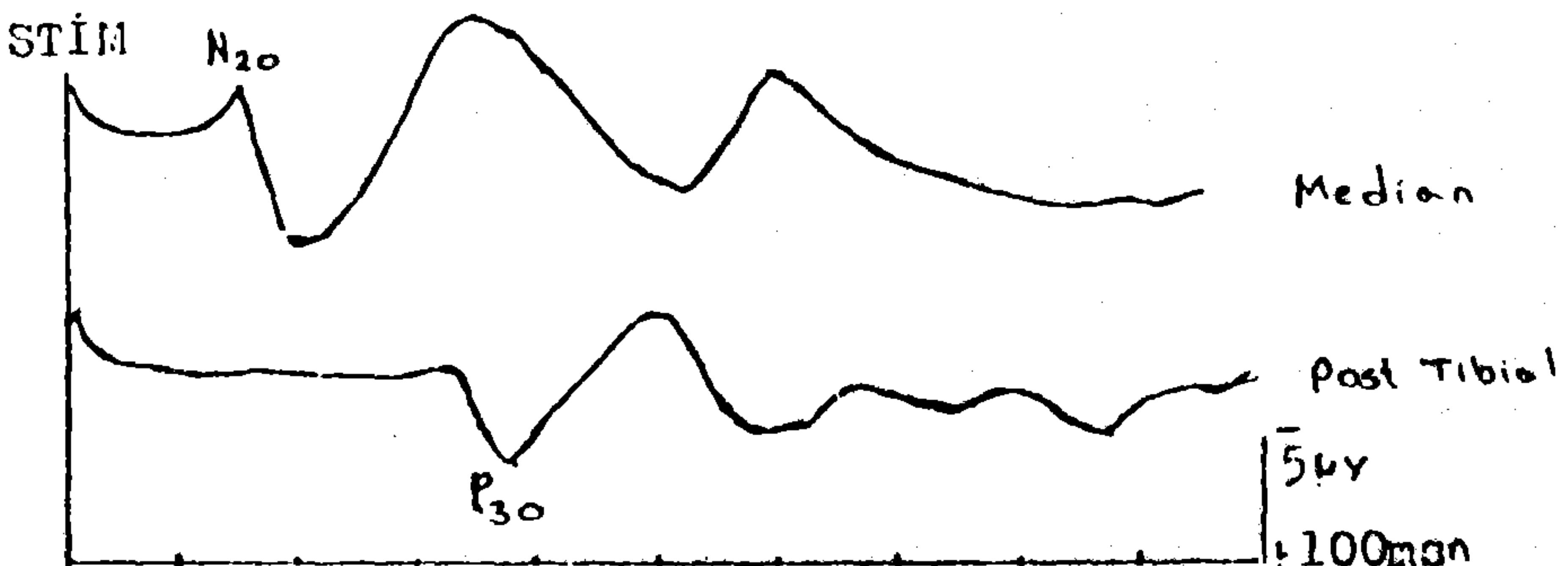
Uyarılmış cevaplar elde edilirken Medelece 54058 toprak elektrodu kullanılmış ve bu elektrod somatosensoryel cevaplar elde edilirken uyarıcı elektrodon hemen proksimaline, vizuel ve odituar cevap incelemesinde ise el bileğine yerleştirilmiştir.

Kontrol grubundan elde edilen dalgaların latans ortalamaları ve standart sapmaları (SD) ayrı ayrı hesaplanmıştır. Latans için ortalama 2.5 SD normalin üst sınırı kabul edilmiştir. Odituar beyin sapi cevaplarında I / V dalga amplitüd oranının 1'den küçük olması V'inci dalganın amplitüd düşüklüğü olarak kabul edilmiştir.

BULGULAR

A- Kontrol Grubundaki Bulgular (Normal Değerler)

Kontrol grubunda bulunan 22 kişide sağ, sol median ve posterior tibial sinirler ayrı ayrı uyarılarak somatosensoryel cevaplar elde edildi. Böylece median uyarımında 44 ve posterior tibial uyarımında da 44 somatosensoryel kortikal cevap elde edilmiştir. Elde edilen cevaplarda, dalga konfigurasyonu göz önüne alınmış ve en stabil dalganın tepe latansı ölçülerek değerlendirilmiştir. Median uyarım ile elde edilen somatosensoryel cevaplarda bu dalga her incelemeye stabil olan N_{20} defleksiyonudur (Şekil 1).



Şekil 1. Median ve post tibial uyarımıyla elde edilen normal somatosensoryel kortikal uyarılmış cevaplar.

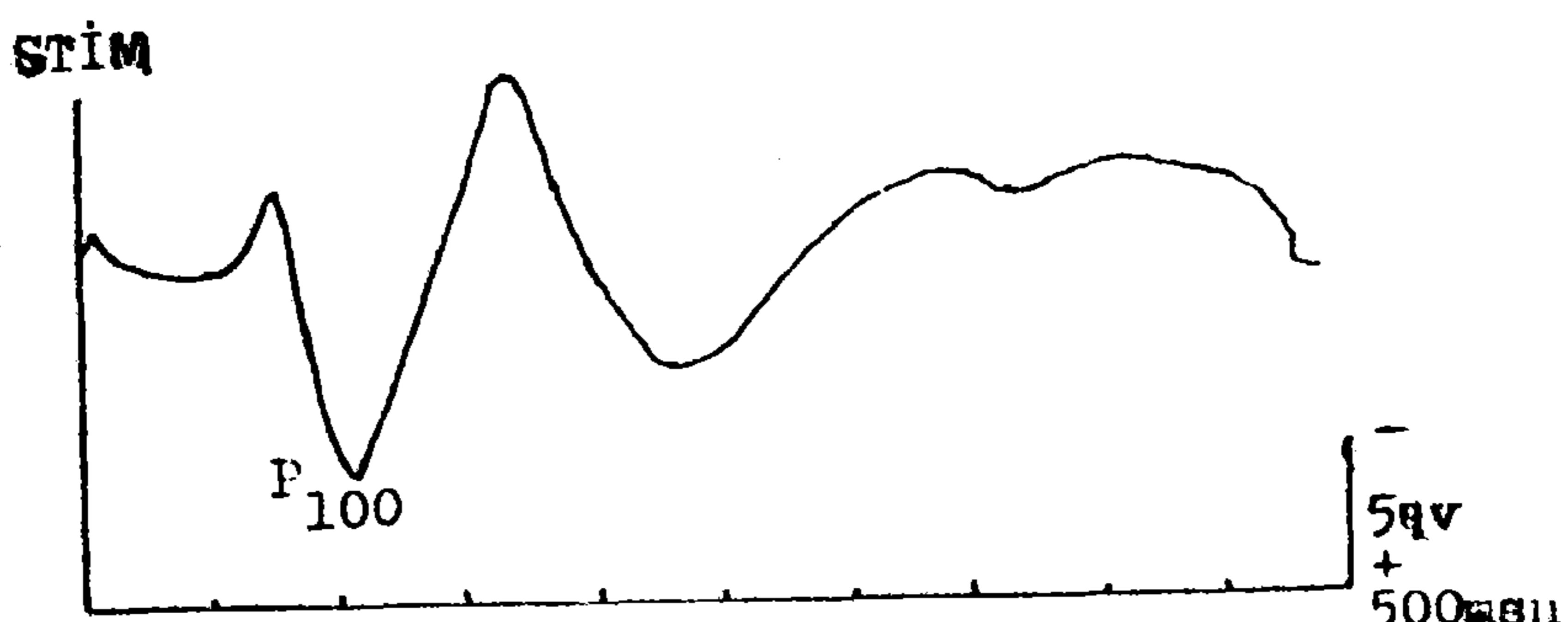
Posterior tibial uyarımı ile elde edilen kortikal uyarılmış cevaplar stabil bir pozitif defleksiyonla (P_{30}) başlamış ve bunu değişkenlik gösteren bir dizi negatif ve pozitif defleksiyon izlemiştir. (Şekil 1). P_{30} dalgasının latansı esas alınmıştır.

22 normal kişiden elde edilen somatosensoryel cevapların değerleri Tablo 1'de görülmektedir.

Tablo 1. Somatosensoryel cevapların normal değerleri

| Stimülasyon Yeri | Test Sayısı | Dalga | Ortalama Latans | SD | Üst Sınır |
|------------------|-------------|-------|-----------------|------|-----------|
| Median | 44 | N20 | 18,68 msn | 0,92 | 21 msn |
| Posterior Tibial | 44 | P30 | 34,30 msn | 2,20 | 40 msn |

Kontrol grubundaki 22 normal kişiden her iki göz ayrı ayrı uyarılarak 44 vizuel uyarılmış cevap elde edilerek major pozitif dalganın ($P100$) latansı değerlendirilmiştir (Şekil 2).



Şekil 2. Normal vizuel uyarılmış cevap

Vizuel uyarılmış cevapların ortalama latansı 101.03 msn (SD 3,4) olup normalin üst sınırı 109.6 msn'dır. Sağ ve sol gözden elde edilen cevaplar arasında ortalama 2 msn fark olup (SD 1.2) normalin üst sınırı 5 msn alınmış ve bunun üzerindeki değerler patolojik olarak kabul edilmiştir (interoküler farklılık).

22 normal kişide iki taraflı olmak üzere 44 odituar uyarılmış beyin sapı cevabı (BAEP) araştırılmıştır. II ve IV'üncü dalgalar her zaman elde edilmediğinden değerlendirilmemiş, koklear sinir, superior olivar kompleks

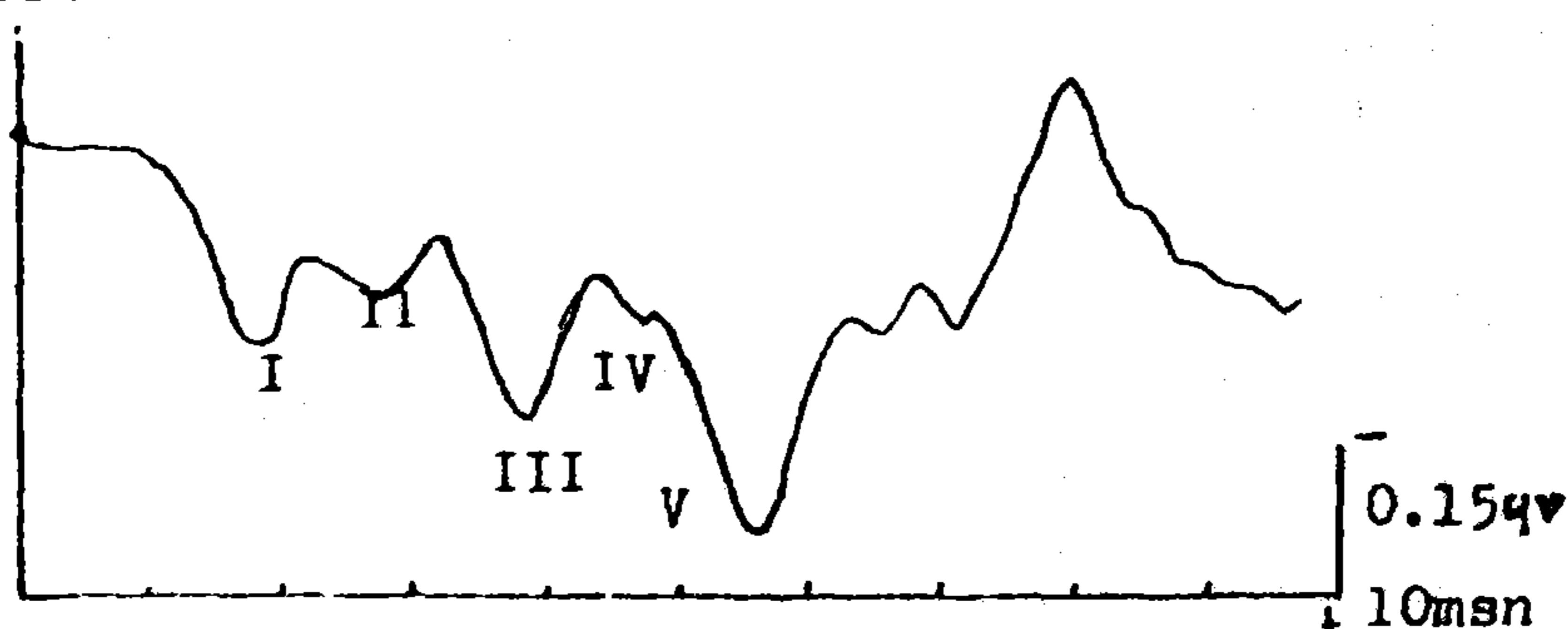
ve inferior kollikulustan çıktıgı kabul edilen I, III ve V'inci dalgaların latansı esas alınmıştır. Bunların ortalama latansları ve standart deviasyonları Tablo 2'de görülmektedir. Şekil 3'te ise normal odituar cevap görülmektedir.

Tablo 2. Odituar uyarılmış cevapların normal değerleri

| Dalga | I | III | V |
|--------------|------|------|------|
| Latans (msn) | 1.36 | 3.52 | 5.39 |
| SD | 0.16 | 0.18 | 0.35 |

I ile III'üncü dalga arasındaki tepe latans farkı 2.16 msn (SD 0.16) olup normalin üst sınırı 2.74 msn, III ve V'inci dalga arasındaki tepe latans farkı 1.87 msn (SD 0.35) olup üst hududu 2.74 msn'dır.

STIM

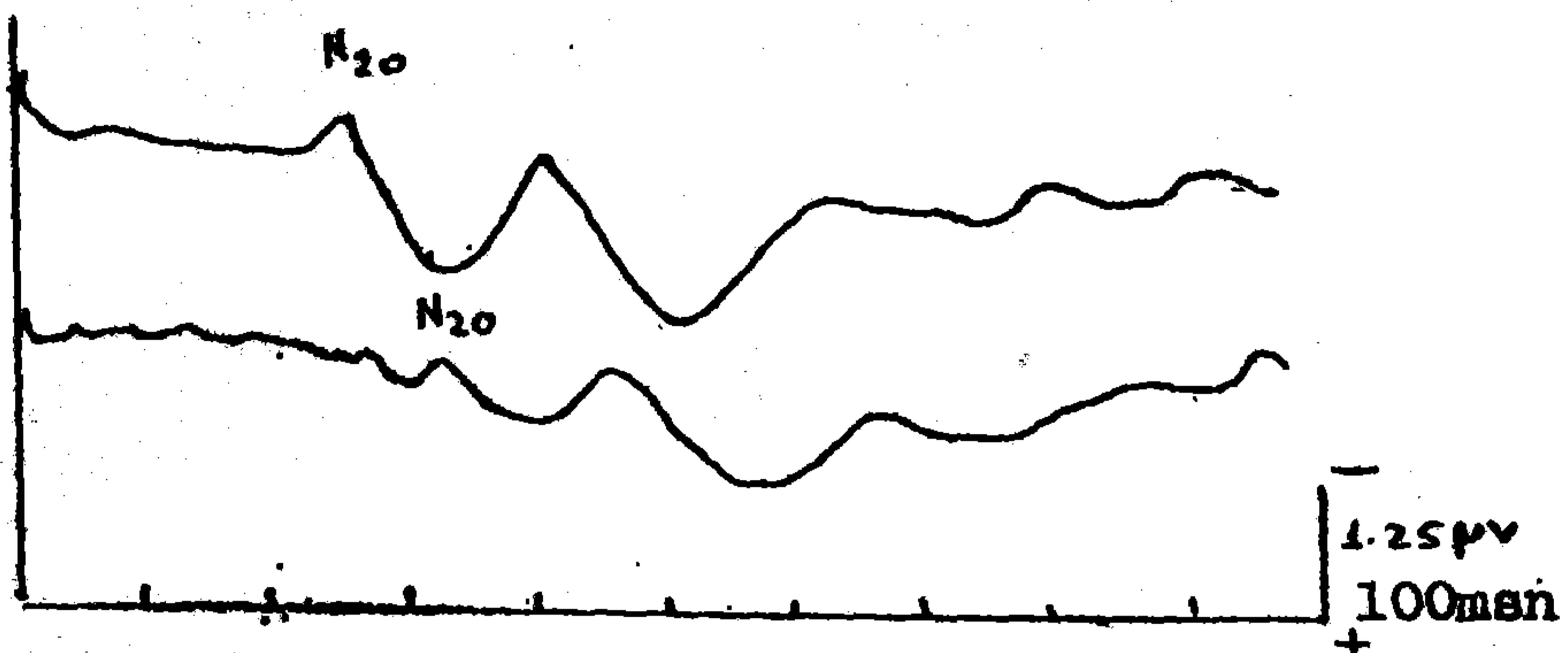


Şekil 3. Normal odituar beyin sapi cevabı

B- Hastalardan Elde Edilen Bulgular

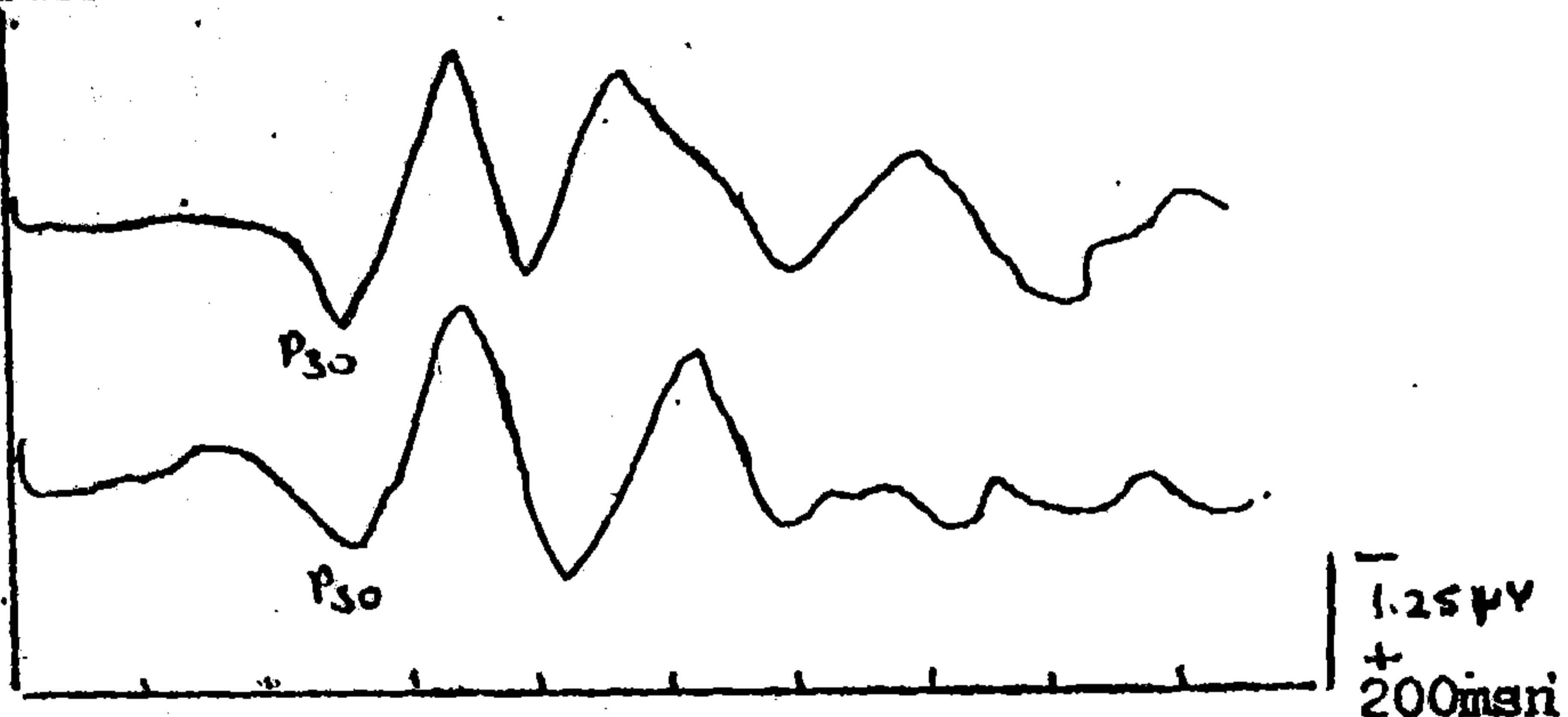
Somatosensoryel cevap incelemesinde 11 klinik kesin MS vakasının 10'unda cevaplardan en az biri (median ve posterior tibial uyarı) patolojik bulunmuştur. Patoloji oranı % 90.9'dur. Posterior tibial uyarı sırasında elde edilen somatosensoryel cevaplardaki patoloji oranı % 82, median uyarıma göre % 62 yüksektir. En çok rastlanan patoloji latans uzaması olmuştur (Şekil 4 ve Şekil 5). Bunu cevapların elde edilmemesi ve konfigurasyon bozukluğu izlemiştir. İki hastadan tek taraflı olarak median uyarı ile uyarılmış cevap (SEPm) elde edilmez iken, bir hastada bilateral ve iki hasta da tek taraflı olarak posterior tibial uyarı ile uyarılmış cevaplar (SEPP) alınamamıştır. Kesin MS grubunda median uyarıla elde edilen somatosensoryel cevapların latansı 27.8 msn, posterior tibial uyarıla ise 54.7 msn'dir.

STİM



Şekil 4. Bir hastadan median sinir uyarımı ile elde edilen sağda daha belirgin, bilateral gecikmiş cevap. Üst trase sol alt trase sağдан kaydedilmiştir.

STİM



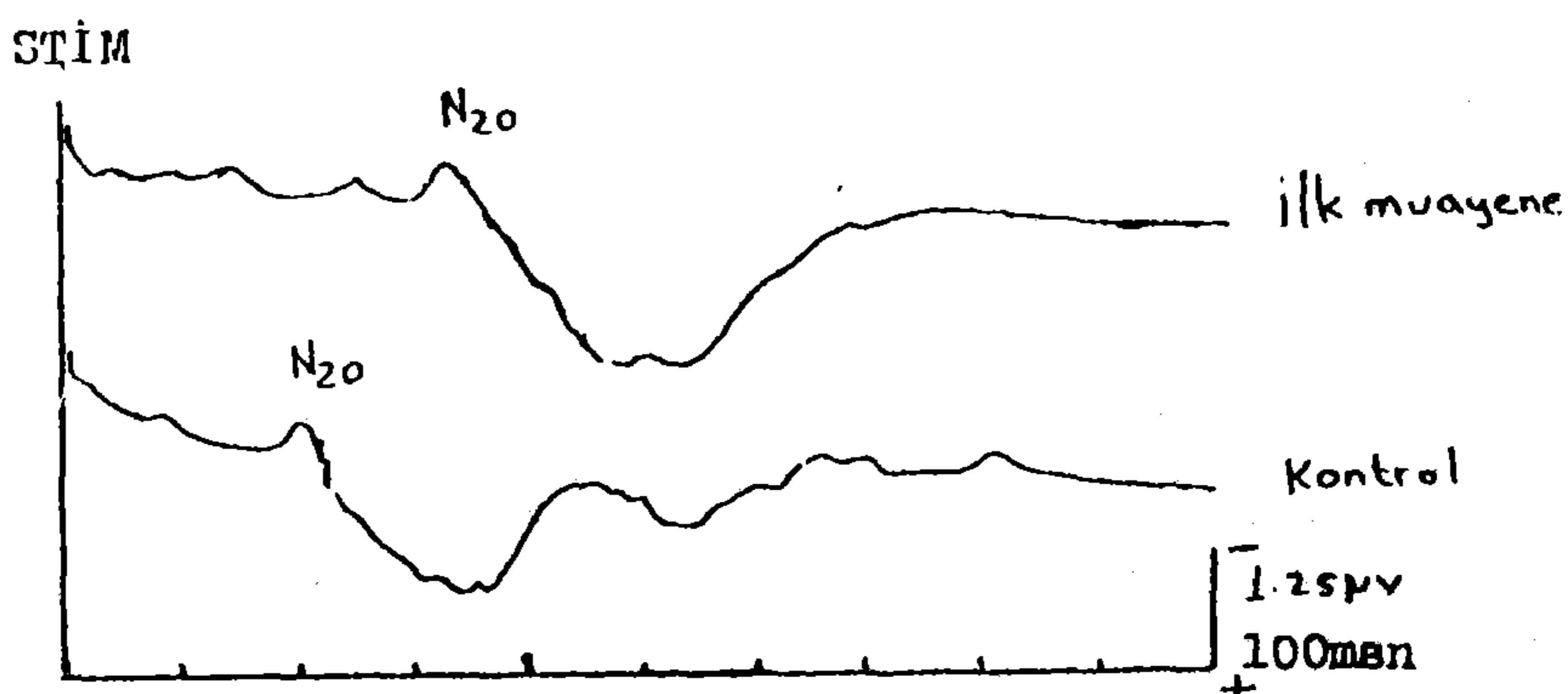
Şekil 5. Bir hastadan posterior tibial sinir uyarımı ile elde edilen, iki taraflı uzamış somatosensoryel cevap, üst trase soldan alt trase sağdan elde edilmiştir.

11 kesin olmayan MS vakasının 8’inde somatosensoryel uyarılmış cevaplardan en az biri patolojik bulunmuştur (% 27.7). Bu grupta SEPp deki patoloji oranı SEPm’e göre yüksektir (% 72 ve % 44.5). En sık rastlanan patoloji latans uzaması olmuş, iki hastada tek taraflı olarak SEPm uzun latanslı bir pozitivite ile başlamış N₂₀ elde edilmemiştir. Her iki MS grubu beraber değerlendirildiğinde SEP patoloji oranı % 81.8 dir. Ekstremitelerdeki duyu bozukluğu varlığı ile anormal cevabin ilişkisi araştırıldığında, duyu bozukluğu olanlarda % 82.1, olmayanlarda % 62.5 oranında patoloji tesbit edilmiştir (Tablo 3).

Tablo 3. Hastalardan elde edilen somatosensoryel cevapların duyu kursuru ile ilişkisi

| | Duyu Bozukluğu Var | Duyu Bozukluğu Yok |
|------------------------------------|--------------------|--------------------|
| Ekstremite sayısı Anormal Cevap | 28 23 | 16 10 |

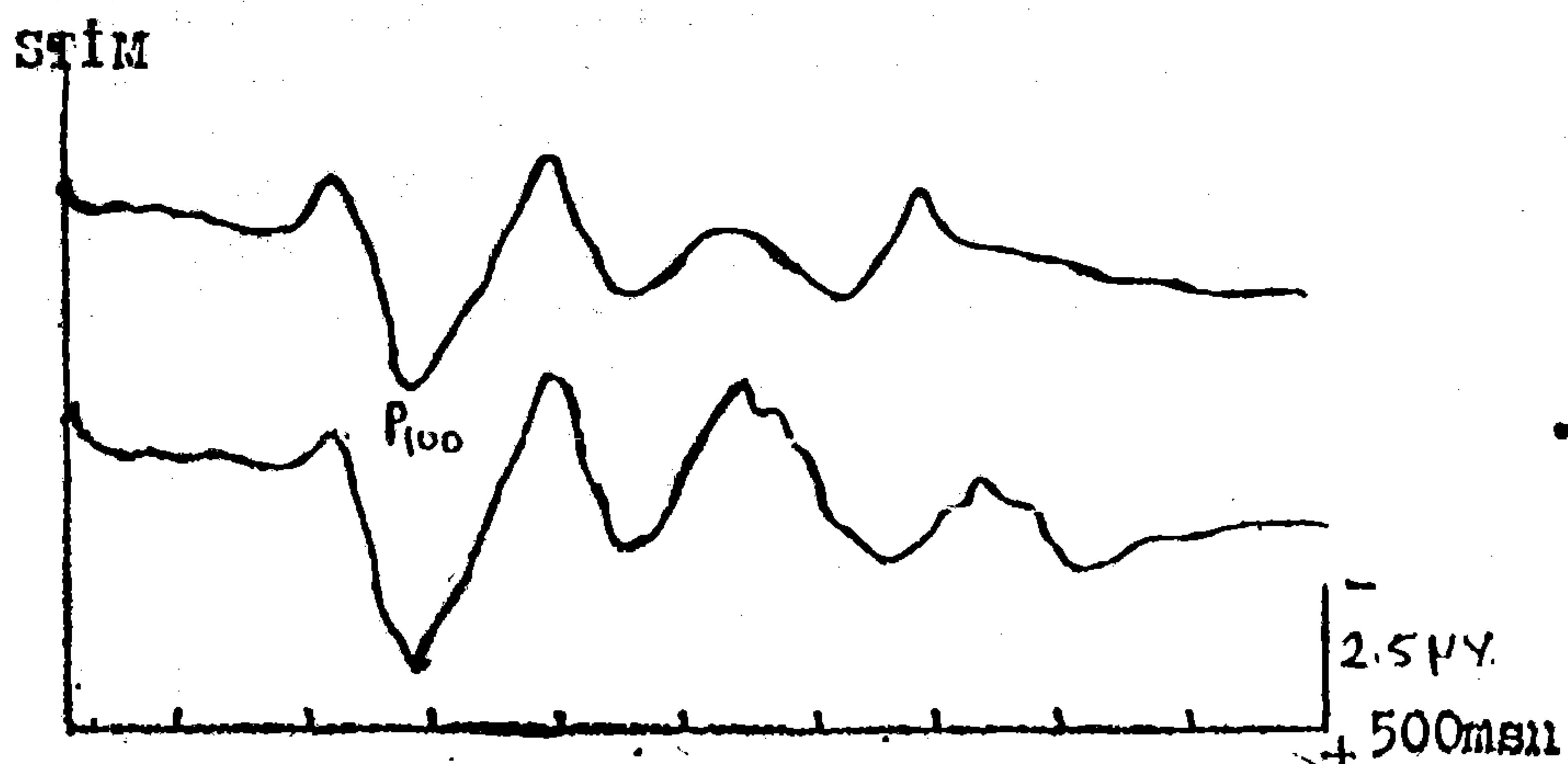
11 kesin MS vakasının 4 ay sonra yapılan kontrol çalışmasında 9 vakada % 81.8 kesin olmayan MS grubunda ise 8 vakada % 72.7 SEP anormalliği tespit edilmiştir. Kontrole gelen vakaların klinik tabloları değerlendirildiğinde 9 vakanın remisyona girdiği, bunların arka kordon ve piramidal bulgularında, değişik derecelerde düzelmeler olduğu gözlenmiştir. Bu 9 vakanın 3'ünde, ilk çalışmada anormal olan SEP değerlerinden en az biri normal sınırlar içine dönmüştür (Şekil 6). Diğer 6 vakada ise cevaplarda anlamlı bir değişiklik görülmemiştir. Sonuçta remisyona giren vakaların hiçbirinde cevapların latansında uzama olmamıştır. Kontrolde vakalardan 5'inin, mevcut piramidal ve arka kordon lezyonunun, daha kötüleştiği görülmüş, bu vakalardan 4'ünde başlangıçta patolojik olan cevapların latansında uzama görülmüştür. Kliniği kötüleşme gösteren 1 vakanın cevaplarında farklılık olmamıştır. Kontrol çalışmasında, klinik tabloda farklılık göstermeyen 8 vakanın, somatosensoryel cevaplarında da değişiklik olmamıştır.



Şekil 6. Bir hastada ilk muayenede uzun olan SEPM 4 ay sonraki kontrolde normale dönmüştür. İlk muayenede o ekstremitede derin duyu bozukluğu varken kontrolde kaybolmuştur.

22 hastadan 44 vizuel uyarılmış cevap (VEP) elde edilerek değerlendirilmiştir. İlk incelemede 11 kesin MS vakasının 8'inde % 72.7 vizuel evok cevaplar patolojik bulunmuştur. Patoloji bunların 1'inde unilateral, diğerlerinde bilateraldır. Tesbit edilen patoloji latans uzaması şeklinde olup ortalama latans 130.1 msn (Şekil 7) 11 kesin olmayan MS vakasının 5'inde anormal

cevap almamıştır % 45.4 Bu vakaların 1'inde unilateral, diğerlerinde bilateral anormalite tesbit edilmiştir. Anormallik latans uzaması şeklinde olup ortalama latans 128.3 msn dir.



Şekil 7. MS'li bir hastada uzun latanslı VEP alt trasede sol göz uyarımı ile elde edilen cevap latansının sağa göre daha uzun olduğu görülmüryor.

Hastaların klinik tabloları değerlendirildiğinde, ilk muayenede, 4 vakada bilateral temporal solukluk, 1 vakada optik atrofi tesbit edilmiştir. Bu vakaların hepsinde VEP latansı uzundur. Bu hastaların hepsi kesin MS grubundadır. VEP anormalliği olan diğer 3 vakada görme keskinliği ve fundoskopik muayene normal bulunmuştur. Kesin olmayan MS grubunda VEP i patolojik olan 5 vakada herhangi bir göz patolojisi yoktur. Sonuç olarak 22 hastada VEP anormalligi % 59'dur. Optik nörit bulgusu olanlarda patoloji oranı % 100, görme patolojisi ve göz dibi bulgusu olmayanlarda % 47'dir (Tablo 4).

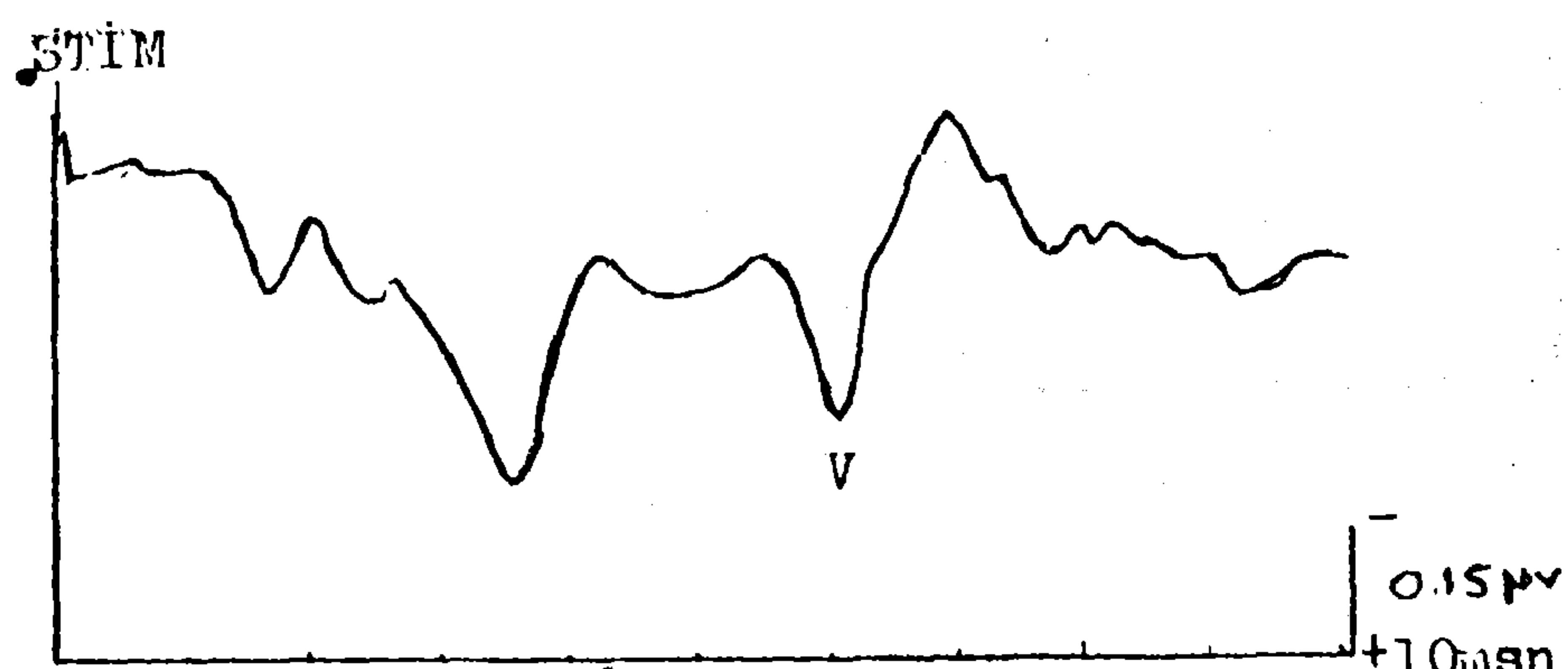
Tablo 4. Hastalardan elde edilen anormal VEP'lerin optik tutuluşa göre dağılımı.

| | Optik Tutuluş Var | Optik Tutuluş Yok |
|---------------|-------------------|-------------------|
| Hasta Sayısı | 5 | 17 |
| Anormal Cevap | 5 (% 100) | 8 (% 47) |

4 ay sonra tekrarlanan çalışmada ise VEP anormalitesi kesin MS grubunda % 81.8 (9 vaka), kesin olmayan grupta ise % 54.5 (6 vaka) olarak bulunmuştur. 2 vakada görme keskinliği değişmeden latanslarda bilateral uzama ortaya çıkmıştır. Bu vakaların 1'i kesin MS grubunda 1'i ise başlan-

giçta kesin olmayan MS grubunda yer alan progressif spastik paraparezili bir hastadır. Vakaların hiç birinde uyarılmış cevapların latansında kısalma görülmemiştir.

Hastalardan, her iki kulağın ayrı ayrı uyarılması ile 44 odituar beyin sapı uyarılmış cevabı (BAEP) elde edilmiştir. İlk çalışmada 11 kesin vakanın 5'inde % 45.4 ve 11 kesin olmayan vakanın ise 3'ünde % 27.2 patoloji bulunmuştur. Patoloji gösteren toplam 8 vakanın 5'inde V'inci dalga latansı uzundur (Şekil 8) 1 vakada I-III arası latans uzundur. 1 vakada unilateral hiç cevap alınmazken, 1 vakada 1inci dalgadan sonraki dalgalar çıkmamıştır.



Şekil 8. Bir MS'li hastada odituar beyin sapı uyarılmış cevabı, V'inci dalga latansı uzunudur.

Odituar uyarılmış beyin sapı cevabı (BAEP) anormal bulunan 8 vakanın 6'sında klinik olarak beyin sapı bulguları görülürken, 2 vakada ise beyin sapı bulgusu görülmemiştir. 4 ay sonra yapılan kontrol çalışmasında 11 kesin vakanın 6'sında % 54.5, 11 kesin olmayan vakanın 5'inde % 45.4 patoloji tespit edilmiştir. İkinci çalışmada BAEP patolojisi ortaya çıkan 3 vakanın 1'i kesin MS grubundadır. Bu hastalarda ilk muayene sırasında ve kontrol muayenesinde beyin sapı tutuluş bulgusu yoktur.

Hastalarda uyarılmış cevapların tümü (somatosensoryel + vizuel + odituar) birlikte değerlendirildiğinde anormalite oranında kesin MS grubunda % 100'e kesin olmayan MS'te ise % 81.7'ye ulaşmıştır (Tablo 5).

Tablo 5. Hastalarda uyarılmış cevaplar, ayrı ayrı ve birlikte değerlendirildiklerinde patoloji saptama oranları

| | Somatosensoryel | Vizuel | Odituar | Multimodal |
|------------------|-----------------|--------|---------|------------|
| Kesin MS | % 90.9 | % 72.7 | % 45.4 | % 100 |
| Kesin Olmayan MS | % 72.7 | % 45.4 | % 27.2 | % 81.7 |

Kesin MS'li hastaların % 54.5'inde multimodal (somatosensoryel + vizuel + odituar) cevaplardan ikisi, % 36.3'ünde her üç modalite anormal bulunmuştur. Kesin olmayan MS'li hastalarda ise iki modalitede anormalite % 36.6, her üç modalitede anormalite % 36.6, her üç modalitede anormalite % 18.1 oranında bulunmuştur.

TARTIŞMA

Çalışmamızda somatosensoryel uyarılmış cevaplarda, kesin MS grubunda % 90.90, kesin olmayan grupta ise % 72.7 oranında patoloji bulunmaktadır. Bu oran araştırcıların çalışmalarında (6,13, 14, 16, 17) kesin MS grubunda % 69.-90, kesin olmayan MS grubunda ise % 47-66 arasında bulunmaktadır. Somatosensoryel uyarılmış cevapların üst ve alt ekstremitelerin stimulasyonu ile araştırılması patoloji bulma oranını artırmaktadır (12).

En sık görülen anormal cevap şekli latans uzunluğu olmuştur. Bunu cevapların elde edilememesi (cevapsızlık) izlemektedir. Bunlar demyelinizasyonun sonucu olup, bunun derecesine göre iletim yavaşlaması (latans uzunluğu) veya iletim durması (cevapsızlık) oluştumaktadır. Kesin olmayan MS grubunda iki hastada median uyarımı ile elde edilen uyarılmış cevaplarda olması gereken ilk negatif defleksiyon (N20) çıkmamış, dalga uzun latanslı bir pozitif defleksiyon ile başlamıştır. Bu homojen olmayan tutuluşa bağlı bir konfigurasyon bozukluğudur. Namerow (15), Baker (10) ve arkadaşları çalışmalarında bu örnek dalga elde edildiğini bildirmiştirlerdir.

Çalışmamızda, alt ekstremité sinirlerinin uyarılması ile elde edilen uyarılmış cevap patolojisi, üst ekstremité sinirlerinin uyarılması ile elde edilene göre daha yüksek oranda bulunmuştur. Chiappa (8), Khosbin (13) ve Haller, Yardım ve arkadaşları da alt ekstremité uyarımı ile daha yüksek oranda uyarılmış cevap patolojisi bulunduğu araştırmalarında belirtmişlerdir. Bunu nedeni posterior tibial uyarılmış cevapların santral sinir sistemi içinde, median cevaplara göre daha uzun bir yol izlemeleridir.

Somatosensoryel uyarılmış cevaplar için başlıca yol arka kordondur. Bu yolla taşınan vibrasyon ve pozisyon duyusunun bozulduğu ekstremitelerin uyarımı ile elde edilen uyarılmış cevaplarda patoloji oranı çok yüksek olmaktadır (5, 10, 11). Çalışmamızda duyu bozukluğu olan ekstremitelerde bulduğumuz anormal cevap oranı (% 82) araştırcıların bulgularına uymaktadır (5, 6, 10, 21). Duyu bozukluğu olmayan ekstremitelerde ise % 62.5 oranında patolojik cevap alınmıştır (Tablo 3). Chiappa (21) bu oranı % 51 olarak bulmuştur (14). 1981'de 9 MS'li hastada yaptığımız çalışmada bu oranı % 40 olarak saptamıştık. MS'li hastalarda herhangi bir örnek duyu kusuru olmasa bile oldukça yüksek oranda patolojik uyarılmış cevap elde edil-

4 ay sonra yapılan kontrol çalışmasında ilk incelemede anormal olan vizuel uyarılmış cevapların hiçbirinde düzelmeye olmaması, aksine yeni bir göz bulgusu olmaksızın anormal cevap oranında artış olması, bu cevapların hastalığın süresi ile ilişkili olduğunu telkin etmektedir. Walsh'de (18) izledikleri vakalarda vizuel uyarılmış cevap patolojisinin arttığını yazmışlardır.

Çalışmamızda ortaya çıkan önemli bir sonuçta, kesin olmayan MS grubuna giren progresif paraparezili vakalarda göz bulgusu olmaksızın vizuel uyarılmış cevaplarda patoloji çıkmasıdır. Progressif spastik paraparezili iki vakadan birinde ilk, diğerinde ise kontrol muayenesinde cevaplar patolojik bulunmuştur. Bu, hem tanının kesinleştirilmesi, hemde hastalığın yaygınlığı hakkında bilgi vermesi açısından önemlidir. Halliday (23) spastik paraprezili hastanın 5'inde vizuel uyarılmış cevapları patolojik bulmuştur. Mathews'ta (19) bu örnek hastalarda vizuel cevapların patolojik çıkabileceğini araştırmasında belirtmiştir.

Odituar uyarılmış beyin sapı cevapları, odituar yolun retrokoklear bölümünün beyin sapındaki çeşitli seviyelerini inceleme olanağı sağlar ve dolayısıyla beyin sapındaki lezyonlar (demyelinizasyon plagi) hakkında bilgi verebilirler. Çalışmamızda kesin MS grubunda % 45.4, kesin olmayan MS grubunda % 27.2 oranında uyarılmış cevap patolojisi tesbit edilmiştir. Bu bulgular literatür ile uyumludur. Genellikle bildirilen anormallikler kesin MS'te % 47 47-71, kesin olmayan MS'te ise % 21-40'tır (13, 14, 15). Çalışmamızda en fazla bulunan patolojileri şöyle sıralayabiliriz: 1- V'inci dalganın latansının uzaması ve bazlarında aynı zamanda amplitüden küçülmesi, 2- Dalgaların bir kısmının veya tamamının kaybolması, 3- Dalgalar arası (Interpeak) latans uzamasıdır. Odituar uyarılmış cevabı patolojik olan hastalarımızın hiçbirinde işitme yakınması yoktur. MS'te işitme kaybı nadirdir (26). Serimizde bulunan kesin MS'li bir hastada, tek taraflı olarak hiçbir dalgı elde edilmemiştir. İşitme yakınması olmayan bu hastada, klik stimulus eşiği de normaldir. Odituar beyin sapı cevaplarının ilk komponenti olan I'inci dalganın kaynaklandığı yer VIII'inci kranial sinirdir. İşitme kaybı olmamasına rağmen beyin sapı cevabının alınmadığı vakalar bildirilmiştir (27). Beyin sapı uyarılmış cevapları, beyin sapındaki liflerin senkronizasyonuna bağlıdır. Demyelinizasyona bağlı olarak senkronizasyonun bozulması, zaten küçük olan dalgaların verteksten kaydedilmeyecek kadar küçülmesine yol açmaktadır ve işitme kaybı olmaksızın cevabın kaybolması ile sonuçlanmaktadır (27). I'inci dalganın da elde edilememesi VIII'inci kranial sinirin ekstra aksial bölümüne yerleşmiş demitelinizasyon plagi'na bağlı olabilir. MS'te çok nadir olsa da periferik sinirlerin etkilendiğine dair yayınlar vardır (28).

Çalışmamızda odituar beyin sapi cevapları patolojik bulunan 8 hastanın 6'sında klinik olarak da beyin sapi tutuluş bulgusu vardır. 2 vakada ise herhangi bir bulgu yoktur. Robinson (3) internukleer oftalmopjeji gibi, beyin sapi tutuluş bulgusu gösterenlerde % 82, göstermeyenlerde % 51 oranında patolojik cevap bulmuşlardır.

4 ay sonra yapılan kontrol çalışmasında kesin ve kesin olmayan MS gruplarında patolojinin artması, 3 vakada beyin sapına ait klinik bulgu olmaksızın cevapların anormalleşmesi, cevaplardaki patolojinin hastalığın süresi ile ilişkili olduğunu düşündürmüştür. Beyin sapi uyarılmış cevaplarının klinik olarak sessiz plakların gösterilmesinde katkısı vardır. Green ve ark.(16) odituar uyarılmış cevaplardaki patolojinin hastalığın şiddeti ile ilişkili olduğunu yazmışlardır.

Somatosensoryal, vizuel ve odituar uyarılmış cevaplar (multimodal) bir arada değerlendirildiğinde anormalite oranı kesin MS'te % 100'e ksein olmayan MS'te ise % 81.7'ye çıkmaktadır (Tablo 5). Khosbin ve Hallet'de (13) kercin MS'te % 100, kesin olmayan MS'te % 82 oranında patoloji bulmuşlardır. Green ve ark. (15) yaptıkları multimodal çalışmada, bu oranı kesin MS'te % 94, kesin olmayan MS'te % 67 olarak bildirmektedirler. Kesin MS grubundaki 11 hastanın 6'sında (% 54.5) üç modaliteden ikisi, 4'ünde ise (% 36.3) her üç modalite patolojik bulunmuştur. Bu şekilde hastalarda % 90 oranında en az iki değişik yerde lezyon (demyelinizasyon plağı) gösterebilme imkanı doğmuştur. Kesin olmayan MS vakalarının 4'ünde (% 36.6) iki modalitede, 2'sinde (% 18.1) üç modalitede patoloji saptanmıştır. Hastalarda en az iki değişik yerde lezyon gösterebilme oranı % 54.7'dir. MS tanısında santral sinir sisteminde, birbirinden ayrı en az 2 demyelinizasyon bölgesinin varlığının gösterilmesinin en önemli kriter olduğu gözönüne alınırsa, MS'te multimodal uyarılmış cevap incelemesinin değeri, tanıya katkısı açıkça ortaya çıkar. Nitekim MS'li hastalarda multimodal uyarılmış cevaplar ile, nukleik magnetic resonans ile elde edilen bulgular karşılaştırıldığında, multimodal incelemenin MS tanısı için daha hassas olduğu bildirilmiştir (12).

Sonuç olarak MS'li hastalarda somatosensoryel, vizuel ve odituar uyarılmış cevaplar tek başlarına uygulandıklarında da hastalık tanısına önemli katkıda bulunmaktadırlar. Patoloji oranı en fazla somatosensoryel uyarılmış cevaplarda olup, bunu vizuel ve odituar beyin sapi cevapları izlemektedir. Klinik olarak sessiz plakları göstermede somatosensoryel ve vizuel uyarılmış cevaplar daha yüksek oranda katkı sağlamakla beraber, odituar uyarılmış cevaplarla da sessiz plak varlığı gösterilebilmektedir. Multimodal inceleme ile 3 ayrı sistemin aynı kişide araştırılması santral sinir sisteminin

iki veya daha fazla yerinde lezyon gösterme ihtimalini arttırır. Böylece klinik olarak kesin MS olmayan vakalar kesin MS tanısı alabilir. Hastalığın seyri sırasında somatosensoryel cevaplar daha ziyade klinik gidiş ile ilgi göstermekte, vizuel ve odituar cevaplar ise daha çok hastalığın süresi ile ilişkili göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Adams R., Victor M.: *Principles of Neurology*, McGraw Hill New York 1986; s. 699.
2. Mathews W.B., Acheson E.D., Bachelor J.R., Weller R.: *McAlpine's Multiple Sclerosis*, Part 2, Clinical Aspects, Churchill Livingstone Edinburgh 1985; 157-210.
3. Robinson K., Rudge P.: *Abnormalities of the auditory evoked potentials in patients with multiple sclerosis*, Brain, 100: 19-40, 1977.
4. Galvin R.J., Heron J.R., Regan D.: *Subclinical optic neuropathy in multiple sclerosis*, 1977; 34: 66-670. Neurology.
5. Namerow N.S.: *Somatosensory evoked responses in multiple sclerosis patients with varying sensory loss*, Neurology, 18: 1197-1024, 1968.
6. Trojaborg W., Petersen E.: *Visual and somatosensory evoked cortical potentials in multiple sclerosis* J. Neurol, Neurosurg, Psychiatry 42: 223-330, 1979.
7. Zeesse J.A.: *Pattern visual evoked responses in multiple sclerosis*. Arch of Neurology 34; 314-316, 1977.
8. Chiappa I.H.: *Evoked potentials in clinical medicine*, Chapter 6 and 7: Methodology and Interpretation, Raven Press New York, 1983, p 203-212.
9. Poser C.M., Pahty D.W., Scheinberg L.C. et al: *New diagnostic criteria for multiple sclerosis: Guidelines and Research Protocols*, Ann Neurol 13: 227, 1983.
10. Baker J.B., Larson S.J., Sanches A., White P.T.: *Evoked potentials as aid to the diagnosis of multiple sclerosis*, Neurology 18:266, 1968.
11. Halliday A.M., Wakefield G.S.: *Cerebral evoked potentials in patients with dissociated sensory loss*, J. Neurol, Neurosurg and Psychiatry 26: 211-219, 1963.
12. Glessner B.S., Kurtzberg D., Vauhan H.G., Arezzo J.C. et al.: *Trinodal evoked potentials compared with magnetic resonance imaging in the diagnosis of M.S.* Arch Neurology 44: 281-284, 1987.
13. Khosbin S., Hallet M.: *Multimodality evoked potentials and Blink reflex in multiple sclerosis*, Neurology 31: 138-144, 1981.
14. Chiappa K.H.: *Pattern shift visual, brainstem auditory and shortlatency somatosensory evoked potentials in MS*. Neurology 30 (2): 110-123, 1980.
15. Green J.D., Walcoff M.R.: *Evoked potentials in multiple sclerosis*. Arch Neurol. 39: 696-697, 1982.
16. Green J.B., Price R., Woodbury S.G.: *Short-latency somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis, comparison with auditory and visual evoked potentials*. Arch Neurology, 37: 630-633, 1980.

17. Bartel D.R., Markand O.N., Kolar O.J.: *The Diagnosis and classification of multiple sclerosis, evoked responses and spinal fluid electrophoresis*, Neurology 33: 611-617, 1983.
18. Walsh J.C., Garrich R., Cameron J.M., McLead J.G.: *Evoked potential changes in clinically definite multiple sclerosis: A two year follow up study*. J. Neurol, Neurosurg, Psychiatry 45: 494-500, 1982.
19. Mathews W.B., Small D.G., Small M., Pountney E.: *Patten reversal evoked visual potential in the diagnosis of multiple sclerosis*, J. Neurol, Neurosurg, Psychiatry. 40: 1009-1014, 1977.
20. McAlpine D., Lumsden C.E., Acheson E.D.: *Multiple sclerosis, A reappraisal*. Churchill Livingstone, Edinburgh and London 1972.
21. Yardum M., Vural O., Akyatan N.: *Multipl sklerozda somatosensoryel uyarılmış cevaplar*, GATA Bülteni 23: 349-367, 1981.
22. Davis S., Aminoff M.J., Paritch H.S.: *Clinical correlations of serial somatosensory evoked potentials in multiple sclerosis*, Neurology 35: 359-365, 1985.
23. Halliday A.M., McDonald W.I., Mushin J.: *Visual evoked response in diagnosis of multiple sclerosis*. Brit Med. J. 4: 661-664, 1973.
24. Asselman P., Chadwick D.W., Marsden C.D.: *Visual evoked responses in the diagnosis and management of patients suspected of multiple sclerosis*, Br J 98: 283-296, 1975.
25. Mathews W.B., Small M.: *Prolonged follow up of abnormal visual evoked potentials in multiple sclerosis*, J. Neurol, Neurosurg, Psychiatry 46: 639-642, 1983.
26. Daugherty W.I., Lederman R.J., Nodar R.H., Conomy J.P.: *Hearing loss in multiple sclerosis*, Arch Neurol. 40: 33-35, 1983.
27. Satya-murti S., Wolpan J.R., Cacace A.T., Schaffer C.A.: *Late auditory evoked potentials can occur without brain stem potentials*, Electrenceph Clin. Neurophysiol 56: 304-308, 1983.
28. Eisen A.: *Neurophysiology in multiple sclerosis*, Neurology Clinics 1: 615-629, 1983.