

Juvenil Miyoklonik Epilepsi Hastalarında Duysal Uyandırılmış Potansiyeller

Somatosensory Evoked Potentials In Patients With Juvenile Myoclonic Epilepsy



Dr. Zeynep Aydın Özemir

Zeynep AYDIN ÖZEMİR,¹ Zeliha MATUR,² Betül BAYKAN,¹ Ali Emre ÖGE¹

¹İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, İstanbul

²İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

Özet

Juvenil miyoklonik epilepsi (JME) hastalarında literatürde az sayıda bildirilmiş olan duysal (somatosensoryel) uyandırılmış potansiyel (SEP) çalışmalarında bazı JME hastalarında primer somatosensoryel kortekste hipereksitabiliteye işaret eden bulgular saptanmıştır ve bu bulguların elde edilmesinin altında yatan süreçler henüz aydınlatılmamıştır. Juvenil miyoklonik epilepsi hastalarının tümünde değil de bazılarında kortikal SEP yanıtlarının yüksek saptanması ve hatta bunların içlerinden bazılarında da "dev SEP" olarak tanımlanan çok yüksek amplitüdümlü yanıtların bulunması, SEP bulgularının JME olguları içerisinde bir klinik ve olası genetik heterojeniteye işaret ettiği izlenimi oluşturmaktadır. Bu yazıda, JME hastalarında şimdiye kadar yapılmış SEP çalışmalarının bulguları değerlendirildi ve JME etiopatogenezi ve klinik tablo açısından olası önemi tartışıldı.

Anahtar sözcükler: Dev SEP; duysal uyandırılmış potansiyeller; juvenil miyoklonik epilepsi.

Summary

While a small number of studies dealing with somatosensory evoked potential (SEP) have demonstrated hyperexcitability in the primary somatosensory cortex of juvenile myoclonic epilepsy (JME) patients, the underlying mechanisms have yet to be illuminated. Determination of higher cortical SEP responses in some JME patients and recordings of very high amplitude responses, called "giant SEP," in a specific subgroup may indicate a clinical and possibly genetic heterogeneity within JME patients. In the present review, the findings of previous studies concerned with SEP in JME patients are summarized, and their importance regarding JME etiopathogenesis and related clinical findings is discussed.

Keywords: Giant SEP; somatosensory evoked potentials; juvenile myoclonic epilepsy.

Giriş

Juvenil miyoklonik epilepsi (JME) hastalarında duysal ya da sık kullanılan adıyla somatosensoryel uyandırılmış potansiyellere (SEP) ilişkin bildirilmiş çalışmalar literatürde halen çok sınırlı sayıdadır ve bulunan özelliklerin etiopatogenezi aydınlatılmamıştır.^[1-5] Farklı hipotez, yöntem ve olgu grupları olan bu çalışmalarda saptanan ortak bulgulardan en çarpıcı olanları; bazı JME'li hastaların SEP incelemelerinde elde edilen kortikal yanıt amplitüdülerinde anlamlı yükseklik ve bazı hastalarda da "dev SEP"^[6] olarak adlandırılan çok yüksek amplitüdümlü yanıtların olmasıdır.^[1] Öte yandan

dev SEP tanımı için halen geçerli ve genel kabul görmüş ölçütler mevcut değildir. Somatosensoryel uyandırılmış potansiyel bilindiği gibi periferik duysal sinir liflerinden somatosensoryel kortekse kadar duyu yollarının fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan non-invaziv, ucuz ve ağrısız bir yöntemdir. Uyandırılmış potansiyeller, duysal stimülasyona karşı sinir sisteminde oluşan elektriksel cevaplardır. Bu cevaplar, ortalaması alınmış traselerde latans ve amplitüdülerine göre değerlendirilen bir dizi defleksiyondan oluşmaktadır.^[7-9]

Bu yazıda literatürde mevcut olan JME'de SEP çalışmalarının

Geliş (Submitted): 06.11.2015

Kabul (Accepted): 08.02.2016

İletişim (Correspondence): Dr. Zeynep AYDIN ÖZEMİR

e-posta (e-mail): drzeynepaydin@yahoo.com



da elde edilen bulgular gözden geçirildi, JME hastaları için önemi değerlendirildi.

Somatosensoryel Uyandırılmış Potansiyeller ile İlgili Genel Bilgiler

Karma sinir uyarımıyla yapılan standart SEP incelemesinde kaydedilen potansiyellerden sorumlu olan yapılar, periferik sinir sisteminde kalın miyelinli lifler, merkezi sinir sisteminde (MSS) ise arka kordon-medial lemniskus sistemidir.^[7-9] En çok uygulananlar; median ve ulnar sinirlerin bilekten, tibial sinirin ayak bileği, peroneal sinirin diz düzeyinden uyarılması ile yapılan SEP incelemeleridir. Sinirlerin uyarımında hafif bir parmak hareketi oluşturmaya yetecek kadar uyarın şiddeti yeterli olur. Kayıt elektrodları periferik nöral yapıların (median ve ulnar SEP için Erb noktası, tibial SEP için dizardi), omurganın (median ve ulnar SEP'de servikal, tibial SEP'de lomber düzeyde orta hatta) ve kafatasının üzerine (karşı parietal bölge veya verteks) yerleştirilerek kayıt cihazının farklı kanallarına bağlanır. Referans elektrodları ise kafatası üzerinde ve/veya dışındaki noktalara yapıştırılır.

Somatosensoryel uyandırılmış potansiyel incelemesinde bir anomaliyi en çok gösteren bulgu, lezyon düzeyinden ve bunun rostralinden kaynaklanan potansiyellerin kaybolması veya latanslarının uzamasıdır.^[7-9] Ayrıca sağ ve sol taraf uyarımı ile elde edilen dalgalar arasında anlamlı latans farkı bulunması tek taraflı lezyonlar için değerli bir SEP bulgusudur.^[7-9]

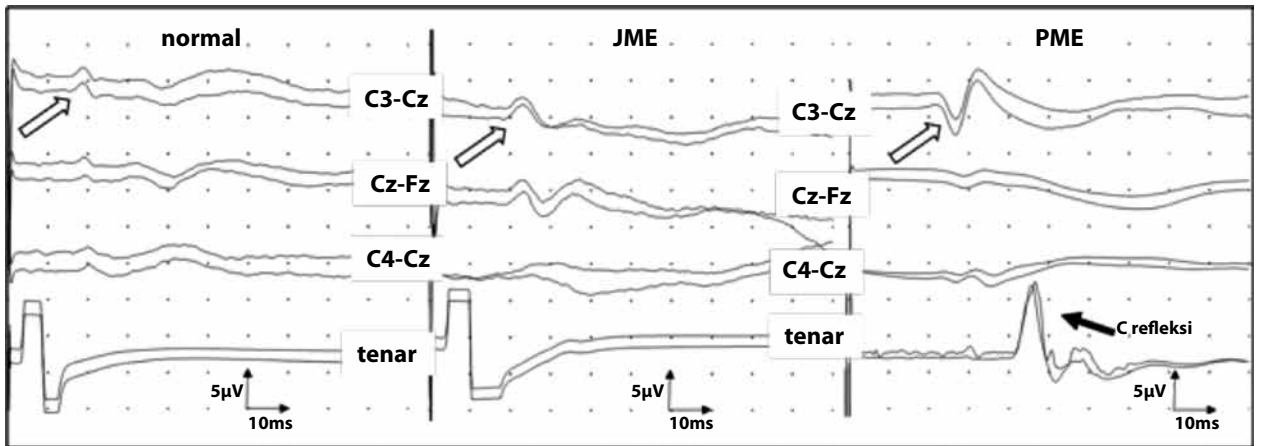
Somatosensoryel uyandırılmış potansiyel dalgalarının latansları vücut boyu, ekstremité sıcaklığı, sinir iletim hızları ve hasta yaşı gibi faktörlerden etkilendiğinden, incelemede anormal sonuçlar elde edildiğine karar vermeden önce bulguların bu faktörlere göre düzeltilmesi gerekir.^[7-9]

Median SEP incelemesinde kortikal potansiyeller karşı taraftaki C3'/C4'-Fz bağlantısından kaydedilir (bazı laboratuvarlar referans olarak ortak kulak/mastoid elektrodlarını ya da sefalik olmayan bağlantıları kullanır). SEP kaydında aktif disk elektrodlar, daha çok, 10–20 sistemindeki klasik yerlerine göre 2 cm arkaya yerleştirilir, bu durumda parietal elektrod yerleşimleri C3' ve C4' olarak adlandırılır. Böylece ön parietal bölgeden kayıt yapılmış olur. Elektriksel uyarımla tetiklenen ardarda 100–250 trasenin üst üste ortalamalarının alınmasıyla spontan EEG aktivitesi silinirken, kafatası üzerindeki elektrodla bağlı kanallardan uyarıma zamansal olarak kilitli bir dizi uzak alan potansiyelleri ortaya çıkar çıkar. Bunlardan klinik kullanım açısından en önemli olanlar N20 dalgası (ortalama latansı 20 ms olan negatif dalga) ve onu izleyen P25 dalgasıdır. Bu dalgaları N35, P45 izlemektedir. N20 ve P25 potansiyeli primer somatosensoryel korteksteki nöronlarda afferent talamokortikal yayılım sonucu oluşan postsinaptik potansiyelleri yansıtmaktadır.

Somatosensoryel Uyandırılmış Potansiyellerde Anormalliğe Neden Olan Patolojik Süreçler

Somatosensoryel uyandırılmış potansiyel incelemesinde periferik ve merkez sinir sistemini tutan patolojik süreçlere ilişkin bilgiler elde edilebilir.^[10,11] Periferik sinirlerin proksimal kesimlerini tutan lezyonlarda SEP, elektromiyografi incelemesinin sağladığı bilgilere katkı sağlayabilir. Merkezi sinir sistemi lezyonları içinde en çok SEP anormalliğine neden olan patolojik süreçler omuriliği tutanlardır.^[11]

Miyoklonik epilepsilerde kortikal SEP komponentlerinde normallere göre 10 kat yükseklik izlenebilmektedir, ilk kortikal pik (N20) diğer komponentlerden daha az yükselme gösterir.^[11] Bu 'dev' potansiyeller daha çok progresif miyok-



Şekil 1. Kliniğimizde epilepsi hastaları için hazırlanan somatosensoryel uyandırılmış potansiyel (SEP) protokolü ile yapılmış kayıt örnekleri. Sağ median SEP incelemesi. Kortikal SEP amplitüdüleri juvenil miyoklonik epilepsi hastasında normale göre daha yüksektir, progresif miyoklonik epilepsi hastasında ise 75 µV'u bulan dev yanıtlar mevcuttur.

lonik epilepsiler olmak üzere juvenil miyoklonik epilepsi,^[1-5] postanoksik miyokloni,^[1,2] Alzheimer hastalığı, ileri dönem Creutzfeldt-Jacob hastalığı, metabolik ensefalopatiler, olivo-pontoserebellar atrofi ve Rett sendromunda görülebilmektedir.^[10] Şekil 1’de dev SEP örneği görülmektedir.

Juvenil Miyoklonik Epilepsili Hastalarda SEP Çalışmaları ile Elde Edilen Bulgular

Juvenil miyoklonik epilepsi hastalarında SEP çalışması literatürde halen çok sınırlı sayıdadır^[1-5] ve bulunan özelliklerin etiopatogenezi aydınlatılamamıştır. Farklı hipotez, yöntem ve olgu grupları olan bu çalışmaların ana bulguları tabloda özetlenmiştir (Tablo 1).

Saptanan ortak bulgulardan birincisi bazı JME’li hastaların

SEP incelemelerinde P25 ve N33 amplitüdlerinde anlamlı yükseklik ve %14–21,6 hastada “dev SEP” bulgusu olmasıdır. Dev SEP tanımı için halen geçerli ve genel kabul görmüş ölçütler mevcut değildir. Literatürde N20-P25 veya N25-P35 dalgasının amplitüdünün ortalama iki standart sapma veya üç standart sapma üzeri ‘Dev SEP’ olarak kabul edilmektedir.^[1,5,6,13] Ancak yaptığımız bir çalışma sırasında ortalama değeri yüksek olmayan gruplarda iki standart seviyenin üzeri ‘dev SEP’ dalgası olarak kabul edildiğinde literatürde bildirilen amplitüd değerlerinin altında kalılabildiğini deneyimledik, bu nedenle üç standart sapma üzerinin ‘dev SEP’ olarak kabul edilmesinin daha güvenilir olduğu kanaatindeyiz.^[14]

Dev SEP’lerin muhtemel patogenezi olarak inhibitör kortikal internöronlarda veya subkortikal yapıların inhibitör mekanizmalarında bir bozukluk olabileceği düşünülmüştür.^[11]

Tablo 1. JME hastalarında SEP çalışmaları

Çalışmanın yazarları ve dergi adı, yılı	Olgu sayısı ve grupları	Bulgular
Salas-Puig ve ark. <i>Epilepsia</i> , 1992 ^[1]	35 JME, 26 İJE, 24 SK	N19-P25 intervali İJE grubunda anlamlı uzun. P25 ve N33 amplitüdüleri JME grubunda anlamlı yüksek N19 amplitüdünde fark yok. JME grubunda 5 hastada ‘dev SEP’ (%14).
Kanazawa , Nagafuji H. <i>Psychiatry Clin Neurosci</i> . 1997 ^[2]	2 JME	VPA tedavisi ile N20-P25 amplitüdünde düşme.
Erdem ve ark. <i>Ups J Med Sci</i> . 2001 ^[3]	VPA alan 23 JME’li, VPA almayan 8 JME’li hasta, 20 SK.	VPA alan JME’lilerde N20, P24, and N34 latansları kontrol grubuna göre iki taraflı anlamlı uzun. Tedavisiz hastalarda P24 ve N34 latansları iki taraflı, N20-P24 interpike latansı sağda kontrollere göre uzun. Tedavisiz JME’lilerde iki yanlı N20-P24 amplitüdüleri, P24-N34 amplitüdü sağ tarafta kontrol grubuna göre yüksek. SEP latansları tedavi ile değişmezken, sağ N20-P24 amplitüdü anlamlı olmayarak VPA tedavisi ile düşmüştü.
Sendrowski K ve ark. <i>Adv Med Sci</i> . ^[4]	20 idyopatik/kriptojenik epilepsili çocuk, 9’u CBZ, 11’i VPA tedavisi altında, ilaç plasma düzeyleri tedavi aralığında. Kontrol grubu; 24 gerilim tipi başağrısı olan çocuk.	N9, N13, N20, P25 latansları ve periferik ve santral ileti zamanları arasında epileptik ve epileptik olmayan çocuklar arasında fark yok.
Ataklı D ve ark. <i>Epileptic Disord</i> . 1999 ^[5]	37 JME hastası 27 hastanın 48 asemptomatik akrabaları, 14 SK	N20 latansları arasında fark yok. N20/P25 amplitüdüleri JME ve asemptomatik yakınlarında yüksek. Dev SEP 37 JME hastasının 8’inde (%21,6), 48 JME akrabasının 10’unda (%20,8) izlenmiş.

İJE: İdyopatik jeneralize epilepsi; JME: Juvenil miyoklonik epilepsi; KBZ: KARBAMAZEPİN; SEP: Duysal uyandırılmış potansiyeller; SK: Sağlıklı kontrol; VPA: Valproik asit.

Ayrıca bazı SEP çalışmalarıyla JME'li hastalarda tedavi öncesinde hafif derecede artmış kortikal eksitabilitenin sodyum valproat tedavisi ile düzelebileceği kanaatine varılmıştır.^[3,4] Bununla birlikte, ortalama sekiz ay karbamazepin (CBZ) veya valproat (VPA) monoterapisi alan çocuklarda SEP ile incelenebilen somatosensoryal yollardaki iletimin periferik ve santral kısmında bozukluk olmadığı bildirilmiştir.^[4] Bu çalışma bir süre kullanılan antiepileptik tedavinin SEP dalgalarını etkilemediğini düşündürmektedir.

Ülkemizde yapılmış diğer bir çalışmada JME'li hasta grubu ile bu grubun içerisindeki bazı hastaların semptomsuz yakınları ve kontrol grupları arasında N20 latansında belirgin bir farklılık bulunmazken JME grubu ile semptomsuz yakınlarında kontrol grubuna göre N20-P25 amplitüplerinde yükseklik saptanmıştır. Juvenil miyoklonik epilepsi grubu hastaların %21.6'sında, semptomsuz akraba grubunun %20.8'inde dev SEP belirlenmiştir.^[5] Bu çalışma alta yatan genetik bir özelliğe dikkat çekmesi açısından önemlidir.

Uzun yıllardır araştırılmasına rağmen JME genetiği aydınlatılabildiği değildir. Bunun altında yatan ana faktör heterojen klinik sendromun altında yatan farklı genotiplerin varlığı olabilir. Bu nedenle SEP bulguları gibi endofenotipik işaretleyicilerin dikkatle incelenmesi ve ileriki çalışmalarda ele alınması önem taşımaktadır.

Progresif miyoklonik epilepsilerde daha belirgin derecede yüksek bulunan kortikal SEP yanıtı amplitüplerinin JME'de de yüksek olması her ikisinde ortak olabilecek bir etiyopatogenezi düşündürmektedir.^[15,16] Aslında JME'de miyokloniden sorumlu mekanizma da henüz tam olarak aydınlatılamamıştır, bu mekanizmanın progresif miyoklonik epilepsiler gibi ağır patolojik durumlardakine benzer şekilde primer olarak neokortikal jeneratöre bağlı olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte transkranyal manyetik stimülasyon (TMS) ile kortikal uyarım çalışmaları iki durum arasında farklılıklar göstermiştir. Juvenil miyoklonik epilepside erken kortikal inhibisyon yani GABA-A aracılı inhibisyon bozuk olarak saptanırken progresif miyoklonik epilepsilerde GABA-B aracılı inhibisyon bozuk bulunmuştur.^[17,18]

Buna ilaveten JME olgularını da içeren idiyopatik jeneralize epilepsi gruplarında kortikal uyarılabilirliğe yönelik TMS çalışmaları ile düşük motor eşik ve kortikal inhibisyonun azaldığı gösterilmiştir.^[19] Juvenil miyoklonik epilepsi ve progresif miyoklonik epilepsi (PME) sendromlarının her ikisinde de inhibisyon bozukluğu sonucu yükselmiş SEP amplitüpleri saptanması bu bulguların altında yatan etiyopatogenezin kortikal hipereksitabilite olduğu izlenimini vermektedir. Bu sonuca yol açan mekanizmalar ve olası genetik belirleyicilerin araştırılması gerekmektedir.

Sonuç

Görüldüğü gibi JME olgularında farklı çalışmalarda SEP amplitüplerinde yükseklik ve bazı olgularda dev SEP bulgusu tutarlı şekilde saptanmaktadır. Ancak bu bulgunun klinik karşılıklarına ilişkin yeterince tutarlı veri yoktur. Ayrıca bu bulguların altında yatan patofizyolojik mekanizma da henüz bilinmemektedir. Bu objektif bulgunun endofenotipik bir işaretleyici olarak kullanıldığı ileri çalışmalara gerek vardır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemiştir.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Z.A.Ö., B.B.; Tasarım - Z.A.Ö., Z.M., B.B.; Kaynaklar - Z.A.Ö., B.B.; Malzemeler - Z.A.Ö., Z.M., B.B.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - Z.A.Ö., Z.M., B.B., A.E.Ö.; Literatür taraması - Z.A.Ö., B.B., A.E.Ö.; Yazıyı yazan - Z.A.Ö., Z.M.; Eleştirel inceleme - Z.A.Ö., Z.M., B.B., A.E.Ö.

Kaynaklar

1. Salas-Puig J, Tuñon A, Diaz M, Lahoz CH. Somatosensory evoked potentials in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1992;33(3):527-30. [Crossref](#)
2. Kanazawa O, Nagafuji H. Valproate lowered the amplitude of visual and somatosensory evoked potentials in two cases of untreated juvenile myoclonic epilepsy. *Psychiatry Clin Neurosci* 1997;51(6):425-9. [Crossref](#)
3. Erdem H, Yiğit A, Culcuoğlu A, Mutluer N. Effect of sodium valproate on somatosensory evoked potentials in juvenile myoclonic epilepsy. *Ups J Med Sci* 2001;106(3):197-203. [Crossref](#)
4. Sendrowski K, Sobaniec W, Boćkowski L, Kułak W, Smigielska-Kuzia J. Somatosensory evoked potentials in epileptic children treated with carbamazepine or valproate in monotherapy-a preliminary study. *2010 Adv Med Sci* 2010;55:212-21. [Crossref](#)
5. Ataklı D, Soysal A, Atay T, Altintas H, Arpacı B, Baybas S. Somatosensory evoked potentials and EEG findings in siblings of juvenile myoclonic epilepsy patients. *Epileptic Disord* 1999;1(3):173-7.
6. Ragazzoni A, Ferri R, Di Russo F, Del Gracco S, Barcaro U, Navona C. Giant somatosensory evoked potentials in different clinical conditions: scalp topography and dipole source analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999;49:81-9.
7. Carter JL, Stenens JC. Somatosensory evoked potentials. In: Daube JR, Rubin DI, editors. *Clinical neurophysiology*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2009. p. 257-69.
8. Kimura J. Somatosensory and motor evoked potentials and monitoring procedures. In: Kimura J, editor. *Electrodiagnosis in diseases of nerve and muscle*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2013. p. 477-510. [Crossref](#)
9. Öge AE, Yayla V. Uyandırılmış potansiyeller. İçinde: Öge AE, Baykan B, editörler. *Nöroloji*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp

- Kitapevleri Ltd. Şti; 2011. p. 146–50.
10. Shibasaki H, Hallett M. Electrophysiological studies of myoclonus. *Muscle Nerve* 2005;31(2):157–74. [Crossref](#)
 11. Walsh P, Kane N, Butler S. The clinical role of evoked potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:16–22. [Crossref](#)
 12. Bouwes A, van Poppelen D, Koelman JH, Kuiper MA, Zandstra DF, Weinstein HC, et al. Acute posthypoxic myoclonus after cardiopulmonary resuscitation. *BMC Neurol* 2012;12:63. [Crossref](#)
 13. Ikeda A, Shibasaki H, Nagamine T, Xu X, Terada K, Mima T, et al. Peri-rolandic and fronto-parietal components of scalp-recorded giant SEPs in cortical myoclonus. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;96(4):300–9. [Crossref](#)
 14. Aydın Özemir Z. Juvenil miyoklonik epilepside tremor. Yüksek lisans tezi. İstanbul: Tez no: 391113;2015. p. 9–14.
 15. Canafoglia L, Ciano C, Panzica F, Scaioli V, Zucca C, Agazzi P, et al. Sensorimotor cortex excitability in Unverricht-Lundborg disease and Lafora body disease. *Neurology* 2004;63(12):2309–15.
 16. Visani E, Canafoglia L, Rossi Sebastiano D, Agazzi P, Panzica F, Scaioli V, et al. Giant SEPs and SEP-recovery function in Unverricht-Lundborg disease. *Clin Neurophysiol* 2013;124(5):1013–8.
 17. Valzania F, Strafella AP, Tropeani A, Rubboli G, Nasseti SA, Tasinari CA. Facilitation of rhythmic events in progressive myoclonus epilepsy: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol* 1999;110(1):152–7. [Crossref](#)
 18. Badawy RA, Macdonell RA, Jackson GD, Berkovic SF. Can changes in cortical excitability distinguish progressive from juvenile myoclonic epilepsy? *Epilepsia* 2010;51(10):2084–8. [Crossref](#)
 19. Caramia MD, Gigli G, Iani C, Desiato MT, Diomedes M, Palmieri MG, et al. Distinguishing forms of generalized epilepsy using magnetic brain stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;8:14–9. [Crossref](#)