

Multimodal Evoked Potansiyellerin Subklinik Hepatik Ensefalopati Tanısındaki Yeri

Dr. T. BUDAK, Dr. G. NURLU, Dr. H. ŞİMŞEK, Dr. B. ELİBOL, Dr. H. TELATAR

Özet: İnsanlarda subklinik Hepatik Ensefalopati (SHE) tanısında evoked potansiyellerinin kullanılabilirliği ileri sürülmektedir. Multi-modal evoked potansiyelleri (MMEP); vizual evoked potansiyeli, beyinsapı audotori evoked potansiyeli, somatosensori evoked potansiyelinden oluşur ve kortikal ve subkortikal nöronlardaki nörotransmitter değişikliklerini saptamada yararlı olabileceği sanılmaktadır. SHE tanısında sayı birleştirme testi ve MMEP nin etkinliğini araştırmak amacı ile bu çalışma planlandı. Klinik ensefalopatisi olmayan 10 postnecrotik sirozlu hasta (grup I), son üç hafta içinde portal ensefalopati nedeniyle kliniğe yatan 10 hasta (grup II), ve 25 kontrol çalışmaya alındı.

Grup I ve II arasında yaş ve serum amonyak değeri arasında fark yoktu. Pugh ve sayı birleştirme skorları II grubunda daha yüksek bulundu ($p<0.05$). P-latensin ortalama değerleri kontrol, I. grup, ve II. grubunda sırasıyla 100 ± 4.8 , 105 ± 2.35 , 112 ± 3.13 olarak bulundu. Kontrollerle karşılaştırıldığında her iki grupta da P-100 latensi, temporal dispersiyon zamanı, ve kortikal potansiyel latensi uzun bulundu, ancak hasta grupları arasında fark yoktu. I-III interpeak latensi grup I da ve santral iletim zamanı grup II de belirgin uzama gösterdi ($p<0.05$).

Sonuç olarak anormal MMEP bulguları SHE düşündürmekle birlikte normal MMEP bulguları SHE düşündürmekle birlikte normal MMEP bunun varlığını ekarte ettirmez. Sirozlu hastalarda sayı birleştirme testi SHE tanısında en az pahalı ve en güvenilir testtir.

Summary: EVOKED POTENTIALS IN SUBCLINICAL HEPATIC ENCEPHALOPATHY

It has been suggested that evoked potentials may be of value in assesment of Subclinic Hepatic Encephalopathy (SHE) in humans multi-modal evoked potentials (MMEP) including; visual evoked potentials (VEP), brain stem auditory evoked potentials (BAEP) somatosensory evoked potential (SSEP) are supposed to detect changes of neurotransmitters in cortical and subcoratrical neurons. Accordingly, we decided to investigate the value of the MMEP's for the diagnosis of SHE. Study groups comprised: 10 nonalcoholic cirrhotic patients without clinical encephalopathy (Group I), 10 nonalcoholic cirrhotic patients who had been hospitalized for clinical encephalopathy in last three weeks (Group II), and 25 controls. Each individual was submitted to clinical and biochemical evaluation and a battery of tests: Trailmaking-Test (Reitan A), routine Electroencephalography (EEG), and MMEP's. Results were analysed by Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis one-way analysis tests.

Group I and II were indifferent according to age and serum ammonia level. Group II had higher Pugh classification and trailmaking scores than Group I ($p<0.05$). EEG confirmed encephalopathy at 8 of Group II patients. All of Group patients had normal EEG. Average values of P-100 latency for controls, Group I and Group II were: 100 ± 4.8 , 105 ± 2.35 , 112.4 ± 3.13 , respectively. Though both groups had significant prolongation in P-100 latency, temporal dispersion time, and cortical potential latency comparing with controls, groups were indifferent from each other. I-III interpeak latency showed significant prolongation in Group I, central conduction time prolonged in Group II ($p<0.05$).

We concluded that an abnormal MMEP's recording offers a high likelihood of SHE, however a negative or normal recording does not exclude SHE. In cirrhotic patients trailmaking-test is still the most useful, available and least expensive method to detect SHE.

Anahtar kelimeler: Hepatik ensefalopati, evoked potansiyelleri, siroz.

Key words: Hepatic encephalopathy, evoked potentials, cirrhosis.

Portal-sistemik ensefalopati geniş klinik spektrumu olan kompleks bir sendromdur. Mental durum değişikliklerinden nöromusküler belirtilere kadar uzanan değişken bir klinik tablo gösterir. Bu değişiklikler tanınıp tedavi edildiklerinde geri dönüşümlüdürler. Son zamanlarda hepatik ensefalopatinin klinik evrelendirilmesine ilaveten, subklinik (latent) formunda bulunduğu kabul edilmektedir.

Subklinik hepatik ensefalopati (SHE); sirozlu hastalarda mental ve nörolojik muayene normalken saptanabilen nörofizyolojik bozukluklar olarak tanımlanmaktadır. Çeşitli çalışmalarda SHE insidansı %10 ile %70 arasında değişmektedir (1-5). Bu geniş varyasyon SHE'yi tanımlamakta kullanılan yöntem ve standartların değişkenliğinden kaynaklanmaktadır. SHE için en yaygın olarak kullanılan yöntemler; psikometrik testler ve evoked potansiyellerdir. EEG'nin nörofizyolojik değişimleri gecikerek izlediği ve klinik ensefalopati olmayan hastalarda spesifik bulunmadığı gösterildi (6). Psikometrik testlerden en yaygın kullanılanlardan biri sayı birleştirme testidir. Conn tarafından bu testin kan amonyak düzeyleri ile pozitif bir korelasyonu olduğu gösterildi (7). Bu testlerin kolay uygulanabilirliği ve hastanın öğrenim düzeyine bağlı olmaması gibi avantajları vardır. Sorun, tekrarlar nedeniyle hastanın testi öğrenmesi ve bu nedenle testin iki haftadan daha kısa bir sürede tekrarlanamamasıdır.

Son yıllarda evoked potansiyellerinin SHE tanısındaki yeri araştırılmaktadır (8-16). Pattern-Shift vizuel, beyinsapı auditori, somatosensori evoked potansiyeller üç farklı duyu sistemi ile ilgili olarak güvenilir, objektif ve tekrarlanabilir ölçümler sağlamaktadır (17).

Bu çalışma, kliniğimize başvuran sirozlu hastalarda multi-modal evoked potansiyellerinin (MMEP) sublinik hepatik ensefalopati tanısındaki yerini ve önemini saptamak amacıyla planlandı.

MATERYAL ve METHOD

Hastalar yaşları 17 ile 63 arasında değişen nonalkolik sirozlu yirmi hasta çalışma grubuna alındı. Bilinen işitme, görme, duyu kaybı olan, geçirilmiş serebrovasküler olayı olan, diabetes mellitusu saptanan hastalar çalışma grubuna alınmadı. Hastalar kliniğe yatış nedenlerine göre ikiye ayrıldı. I. grubu kliniğe hepatik ensefalopati dışı nedenlerle başvuran on hasta oluştu. İkinci gruba ise son üç hafta içinde hepa-

tik ensefalopati nedeniyle kliniğe yatırılan on hasta alındı.

Hastalar PUGH sınıflamasına göre değerlendirildiğinde; 3'ü A grubunda, diğer 17'si ise C grubundaydı. Parsons-Smith ensefalopati sınıflamasına göre mental durum, serum bilirubin ve albumin düzeyi, asit miktarı, protrombin zamanı ayrı ayrı değerlendirilerek, bu sınıflama için puanlandı.

Psikometrik testin ve MMEP'in uygulandığı gün kan amonyak, serum elektrolit, glukoz ve transaminaz değerleri çalışıldı. Saptanan hiperglisemisi, hipoglisemisi veya elektrolit bozukluğu olan hastalar çalışma grubu dışında tutuldu.

Kontroller yaşları 20 ile 64 arasında değişen, alkol kullanımı, karaciğer hastalığı öyküsü olmayan sağlıklı yirmibeş kişi kontrol grubuna alındı.

Sayı birleştirme testi-nörolojik muayene ve MMEP çalışmaları ile aynı zamanlı olarak hastalara reitan'ın A grubu sayı birleştirme testi verilerek 1'den 25'e kadar sıralanması istendi ve süre tutuldu. Hastalar gösterilerek, düzeltme için ek süre verildi.

Multi-Modal evoked potansiyeller (MMEP)- üç evoked potansiyel de aynı günde uygulandı. Kayıtlar MS92B-EMG cihazı ve ST-5 stimulatörü ile yapıldı.

Vizuel evoked potansiyel (VEP) -pattern-shift vizuel uyararı verilerek, vizuel evoked yanıt olan P100 dalgasının latansı ve süresi ve temporal yayılım zamanı kaydedildi.

Beyinsapı auditori evoked potansiyeli (BAEP)- hastalara tek kulağa uyarıcı klik olarak verilirken diğer kulak gürültü (white noise) ile baskılandı. I-III ve III-V interpeak latansı kaydedildi.

Somatosensori evoked potansiyel (SSEP)- Bipolar yüzey elektrodu ile posterior tibial sinire saniyede 3 kez 200MS süre ile stimülasyon verildi. Spinal potansiyel latansı, kortikal potansiyel başlangıç latansı ve santral iletim zamanı kaydedildi.

İstatistik değerlendirme kontroller ve hastalar arasındaki karşılaştırma t testi ile, hasta grupları arasındaki karşılaştırma ise kruskal-wallis tek yönlü varyans analizi ile yapıldı.

SONUÇLAR

Kontrollerle hastaların yaş dağılımları arasında

Tablo I: Sayı birleştirme testi sonuçları.

	Sayı birleştirme testi ortalama süresi	Standart Hata	P Değeri
I. Grup	64.800	11.595	<0.05
II. Grup	149.000	24.420	<0.05
Kontroller	34.889	3.917	

fark yoktu. Hastaların sayı birleştirme testi süreleri kontrollere göre anlamlı ölçüde uzamıştı, II. grubun değerleri I. gruba göre de anlamlı oranda uzundu (Tablo 1).

Hasta gruplarının karşılaştırılmasında; yaş, hastalık süresi ve amonyak düzeyleri arasında fark olmadığı ama PUGH sınıflamasına göre II. grubun I. gruba göre daha ileri evrede hastalar içerdiği görüldü (Tablo 2). EEG değişiklikleri II. grupta 10 hastadan 8'inde, I. grupta ise ikisinde pozitif bulundu ve gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0.05$).

Tüm hastalar birlikte değerlendirildiğinde; VEP'te p100 latansı ve temporal yayılım zamanında, BAEP'te I-III interpeak latansında, SSEP'de spinal potansiyel latansında, kortikal potansiyel başlangıç latansında ve santral iletim zamanında kontrollere göre anlamlı uzama saptandı.

Gruplar teker teker ele alındığında ise; VEP'te p100 latansındaki uzama her iki grupta da kontrollere göre istatistiki olarak anlamlı farklılık ($p<0.05$) göstermekteydi (Tablo 3), BAEP'te sadece I. grupta I-III interpeak latansındaki uzama kontrollere göre anlamlı olup hasta grupları arasında önemli bir farklılık saptanmadı (Tablo 4). SSEP'de kortikal potansiyel başlangıç latansı her iki hasta grubunda da anlamlı olarak uzun bulunmakla birlikte ($p<0.05$) Hasta grupları arasındaki farklılık önemli değildi (Tablo 5).

TARTIŞMA

Sirozlu hastalarda subklinik ensefalopati oranının yüksek olması, bu gruba erken tanı konularak tedavi edilebilirliğinin önemini gündeme getirmektedir. Schomerus ve arkadaşlarınca yapılan araştırmada; sirozlu hastaların %60'ının

Tablo II: Grupların klinik verilerinin karşılaştırılması.

	Yaş	Pugh Sınıflaması	Hastalık Süresi (Yıl)
I. Grup	44.90± 4.64	10.0 ± 0.94	2.69±0.79
II. Grup	46.20± 4.29	13.2 ± 0.39	5.59±3.05
p Değeri	>0.05	<0.05	>0.05

Tablo III: Vizual evoked potansiyel (VEP) sonuçları.

	P-100 Latansı	Temporal yayılım zamanı
I. Grup	105.00 ±2.35	63.00±2.80
p Değeri *	<0.05	<0.05
II. Grup	112.40±3.13	73.30±6.16
p Değeri	<0.05	<0.05
Kontrol	100.00± 4.80	58.00 ± 6.13

*P değeri hasta grupları ile kontrollerin karşılaştırılması sonucunda elde edildi.

araba sürececek performansta olmadığı gösterildi (2). İlaveten kısa süreli protein kısıtlaması ve laktuloz tedavisi ile bu hastalarda mental durumda düzelme saptandığı rapor edildi (17,18). EEG ve kan amonyak düzeyleri bu hasta grubunda da tanı koymada yeterince duyarlı değildir (6,18). Bu nedenle yapılan çalışmalar psikometrik testler ve evoked potansiyellerinin subklinik hepatik ensefalopati tanısında önemli ve güvenilir testler olduğunu göstermektedir (1-5,7-17).

Dışarıdan verilen bir uyarana santral sinir sisteminin verdiği yanıtın elektriksel gösterimi evoked potansiyel olarak adlandırılır. Evoked potansiyellerin kayıt edilmesi ile klinikte duyu sisteminin bozuklukları objektif olarak saptanabilmektedir (19). Önceleri deneysel hayvan modellerinde ve daha sonrada klinik ensefalopati hastalarda evoked potansiyellerinde bozukluk olduğu gösterildi (8-11).

Nonalkolik sirozlu 22 hastada yapılan bir MMEP çalışmasında, SHE tanısında en duyarlı yöntemin BAEP olduğu, daha önce bahsedilen üç testin birlikte kullanılmasının tanıya önemli ölçüde katkıda bulunmadığı gösterildi (13). On hasta üzerinde yapılan bir diğer çalışmada ise VEP'in önemli ve tedavi altındaki düzelmeyi en iyi gösteren parametre olduğu gösterildi (14). Klinik hepatik ensefalopati hasta gruplarında, komanın ağırlığının kortikal orijinli latansların uzama oranları ile korele olduğu bilinmektedir (11). SSEP bozukluğu olan SHE'li hasta grubunda altı aylık izlemde klinik hepatik ensefalopati görülme insidansının %93 iken, sadece sayı birleştirme testinde bozukluğu olan hastalarda aynı oranının %70 olduğu saptandı ve bu verilerle SSEP'in SHE için daha az duyarlı ama daha özgül bir test olduğu ileri sürüldü (12). Evoked potansiyelleri tek tek değerlendirildi. Diğer çalışmalarda ise EEG'ye üstünlükleri vurgulandı (10,15,16).

Bu çalışmada, psikometrik testler ve MMEP'ler

Tablo IV: Beyin sapı auditori evoked potansiyeli (BAEP) sonuçları

	I-III Interpeak Latansı	I-V Interpeak Latansı
I. Grup	2.27 ± 0.06	2.03±0.06
p Değeri*	<0.05	>0.05
II. Grup	2.22±0.06	2.05±0.10
p Değeri*	>0.05	>0.05
Kontrol	2.10±0.10	2.00±0.18

*P Değeri hasta grupları ile kontrollerin karşılaştırılması sonucunda elde edildi.

EEG'ye göre daha erken dönemde tanı koydurucu oldu. SSEP ve VEP, BAEP'e göre daha duyarlı idi. Evrelendirme için ise daha geniş hasta grubu ile daha sağlıklı karşılaştırma yapılabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda klinik ensefalopati bulguları olmayan kronik karaciğer hastalarında araştırıldığında psikometrik testler ve MMEP ile subklinik hepatik ensefalopati oranının yüksek olduğu görülmektedir. Subklinik hepatik ensefalopatisi var olan hastalara profilaktik tedavi verilmesinin portal sistemik ensefalopati gelişmesini ön-

Tablo V: Somatosensory evoked potansiyel (SSEP) sonuçları.

	Spinal iletim zamanı	Kortikal potansiyel başlangıç latansı	Santral iletim zamanı
I. Grup	24.56±0.7	36.38±1.9	12.08±1.8
p Değeri*	<0.05	<0.05	>0.05
II. Grup	23.91±0.8	37.70±1.5	13.33±1.4
p Değeri*	>0.05	<0.05	<0.05
Kontrol	22.90±2.0	32.70±1.9	9.88±1.09

*P Değeri hasta grupları ile kontrollerin karşılaştırılması sonucunda elde edildi.

lemede etkili olabileceği sanılmakla birlikte en önemli konunun kolay ve güvenilir tanı metodunun saptanması olduğu kanısındayız. Bu çalışma sayı birleştirme testinin bu amaçla kullanılabileceğini desteklemektedir.

Sonuç olarak anormal MMEP bulguları subklinik hepatik ensefalopatiji düşündürmekle beraber normal MMEP bunun varlığını ekarte ettirmez. Sirozlu hastalarda sayı birleştirme testi subklinik hepatik ensefalopati tanısında en az pahalı ve en güvenilir testtir.

KAYNAKLAR

- Gitlin N. Subclinical portal-systemic encephalopathy. *Am J Gastroenterology*. 83;8-11, 1988.
- Schomerus H, Hamster W, Blunck H, et al. Latent portasystemic encephalopathy. 1. Nature of cerebral functional defects and their effect on fitness to drive. *Dig Dis Sci*. 26; 22-30, 1981.
- Tarter RE, Hegedus AM, Van Thiel DH, et al. Nonalcoholic cirrhosis associated with neuropsychological dysfunction in the absence of overt evidence of hepatic encephalopathy. *Gastroenterology* 86;1421-1427: 1984.
- Gazzard BG, Price H, Dawson AM. Detection of hepatic encephalopathy. *Postgra Med J*. 62; 163-166, 1986.
- Gilberstadt S, Gilberstadt H, Zieve L, et al. Psychomotor performance defects in cirrhotic patients without overt encephalopathy. *Arch Intern Med*. 140; 519-521, 1980.
- Cohn R, Castell DO. The effect of acute hyperammonemia on the electroencephalogram. *J Lab Clin Med*. 68; 197-205, 1966.
- Conn HO. Trailmaking and number-connection tests in the assessment of mental state in the portal systemic encephalopathy. *Dig Dis Sci*. 22; 541-550, 1977.
- Schafer DF, Pappas SC, Brody LE, et al. Visual evoked potentials in a rabbit model of hepatic encephalopathy. 1. Sequential changes and comparisons with drug-induced comas. *Gastroenterology*. 86;540-545, 1984.
- Pappas SC, Ferenci P, Schafer DF, Jones EA. Visual evoked potentials in a rabbit model of hepatic encephalopathy. 2. Comparison of hyperammonemic encephalopathy, postictal coma and coma induced synergistic neurotoxins. *Gastroenterology*. 86; 546-551, 1984.
- Zeneroli ML, Pinelli G, Gollini G, et al. Visual evoked potential: A diagnostic tool for the assessment of hepatic encephalopathy. *Gut*. 25; 291-299, 1984.

- Yang SS, Chu NS, Liaw YF. Somatosensory evoked potentials in the hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 89; 625-630, 1985.
- Yen CL, Liaw YF. Somatosensory evoked potentials and number-connection test in the detection of subclinical hepatic encephalopathy. *Hepato-gastroenterol*. 37; 332-334, 1990.
- Mehndiratta MM, Sood GK, Sarin SK, Gupta M. Comparative evaluation of visual, somatosensory and auditory evoked potentials in the detection of subclinical hepatic encephalopathy in patients with nonalcoholic cirrhosis. *Am J Gastroenterology*. 85; 799-803, 1990.
- Pappas SC, Upton A. Multiple modality potentials (MMEPs) and hepatic encephalopathy (HE)- serial studies and evidence for multiple abnormalities preceeding overt HE. *Hepatology*. 5;997 (abst), 1985.
- Huerta E, Uribe M, Garcia-Compean D, et al. Visual evoked responses versus standard methods to detect latent systemic encephalopathy. *Hepatology*. 7;1063 (abst), 1987.
- Matos I, Paiva T, Cravo, et al. Evoked potentials in the subclinical hepatic encephalopathy. *Hepatology*. 7; 1064 (abst), 1987.
- McClain CJ, Potter TJ, Kromhout JP, et al. The effect of lactulose on the psychomotor performance tests in alcoholic cirrhotics without overt hepatic encephalopathy. *J Clin Gastroenterology*. 6; 325-329, 1984.
- Rikkens L, Jenko P, Rudman D, Freides D. Subclinical hepatic encephalopathy: Detection, prevalence and relationship to nitrogen metabolism. *Gastroenterology*. 75; 462-469, 1978.
- Chiappa KH, Ropper AH. Evoked potentials in clinical medicine. *N eng J Med*. 306; 1140-1150, 1982.