

НЕНОРМАЛНОСТИ МУЛТИМОДАЛНИХ ЕВОЦИРАНИХ ПОТЕНЦИЈАЛА КОД ВИЛСОНОВЕ БОЛЕСТИ

Тихомир В. ИЛИЋ¹, Марина СВЕТЕЛ², Стеван ПЕТКОВИЋ¹, Владимир С. КОСТИЋ²

¹Клиника за неврологију, Војномедицинска академија, Београд;

²Институт за неврологију, Клинички центар Србије, Београд

КРАТАК САДРЖАЈ

Двадесет испитаника код којих је дијагностикована Вилсонова (*Wilson*) болест (ВБ) подвргнути су испитивању соматосензитивних (ССЕП), визуелних (ВЕП) и когнитивних евоцираних потенцијала (КЕП) ради утврђивања захваћености различитих функционалних система. Ненормалности ВЕП и ССЕП утврђене су засебно у групама од по осам оболелих испитаника (40%), док су изазвани одговори на КЕП изостали или били значајно продужених латенција компоненте *P300* код 10 испитаника (50%). Код само три болесника с изолованим хепатичким обликом болести или невролошким обољењем краћег трајања (15%) забележени су нормални налази евоцираних потенцијала. Резултати нашег истраживања упућују на корист мултимодалних евоцираних потенцијала у евалуацији супклиничких манифестација код болесника са ВБ.

Кључне речи: Вилсонова болест; евоцирани потенцијали; визуелни евоцирани потенцијали; соматосензитивни евоцирани потенцијали; когнитивни евоцирани потенцијали

УВОД

Вилсонова (*Wilson*) болест (ВБ) је аутозомно рецесивно обољење у чијој је основи поремећај билијарне екскреције бакра. Дефицитаран ген који је мапиран на *13q14.3* хромозому кодира катјонску транспортну хепатичку аденозинтрифосфатазу *P* типа [1]. Ово за последицу има акумулацију бакра у јетри, мозгу, бубрезима и роњачи. Невролошке манифестације обољења су врло разноврсне и обухватају, пре свега, екстрапирамидне, потом церебеларне и когнитивне дисфункције [2]. Хистопатолошке и неурорадиолошке студије су показале да су ексцесивни депозити бакра у мозгу најчешће локализовани у базалним ганглијама, таламусу, каудалном делу мезенцефалона и понсу, уз изванредан степен генерализоване атрофије мозга [3, 4]. Поред тога, утврђено је да сложени образац ненормалности код ових болесника подразумева захватање вишеструких неуротрансмитерских система, посебно допаминергичког, серотонинергичког и норадренергичког система [5, 6].

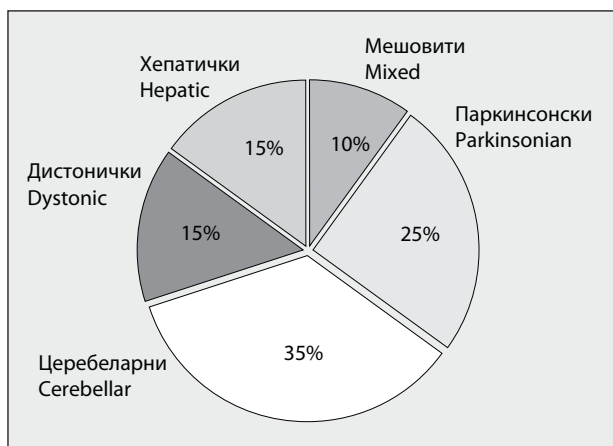
ЦИЉ РАДА

Ова студија је имала циљ да прошири наша сазнања о функционалном захватању различитих структура нервног система код особа оболелих од Вилсонове болести, испитујући интегритет соматосензитивних и визуелних путева, као и структура укључених у когнитивно процесирање применом мултимодалних евоцираних потенцијала (соматосензитивни евоцирани потенцијали – ССЕП; визуелни евоцирани потенцијали – ВЕП; когнитивни евоцирани потенцијали – КЕП).

МЕТОД РАДА

Испитаници

Двадесет испитаника (седам жена) старости од $33,9 \pm 6,4$ године код којих је дијагностикована Вилсонова болест су, уз писани пристанак за учешће у студији, укључени у истраживање после евалуације на Одељењу за неуродегенеративне болести Института за неврологију Клиничког центра Србије у Београду. Дијагноза ВБ је постављена на основу раније утврђених критеријума, који су обухватили: анамнезу, клинички невролошки преглед, концентрације церулоплазмина и бакра у серуму, 24-часовну екскрецију бакра у урину, биопсију јетре и офталмолошки преглед [7]. Општа клиничка обележја испитаника, укључујући податке о примењеној терапији, приказана су у табели 1. Болест је у просеку трајала $5,5 \pm 5,1$ годину. Већина болесника (17 од 20) лечена је пенициламином у просечној дози од $1021,4 \pm 342,3$ mg дневно, док су четири болесника лечена цинком. Невролошки облик болести је дијагностикован код 85% испитаника, док је код три испитаника (15%) забележен искључиво хепатички облик болести (Графикон 1). Невролошки дефицит су процењивала два невролога, а симптоми (церебеларни, екстрапирамидни,



ГРАФИКОН 1. Преглед заступљености различитих клиничких облика Вилсонове болести код испитаника.

GRAPH 1. Summary of clinical types in the Wilson's disease group.

ТАБЕЛА 1. Преглед клиничких, неурофизиолошких и неурорадиолошких података код испитаника са Вилсоновом болешћу.
TABLE 1. Clinical, neurophysiological and neuroradiological data of patients with Wilson's disease.

Испитаник Patient	Старост (године) Age (years)	Почетак болести (године) Onset (years)	Трајање болести (године) Duration of disease (years)	Облик болести* Type of disease*	Трајање лечења (године) Duration of treatment (years)	Пенициламин Penicillamine	Доза (mg/дан) Dose (mg/day)	Максимална доза (mg/дан) Maximum dose (mg/day)	Цинк Zinc	MP MRI	ВЕР VEP	ССЕП SSEP	КЕРП ERP
1.	34	29	5	3	5	+	1000	1200	+	A	N	N	A
2.	35	34	1	5	∅	∅	∅	∅	∅	N	N	N	N
3.	42	37	5	3	4	+	1250	1500		A	N	N	A
4.	25	24	1	2	1	∅	∅	∅	+	A	N	N	N
5.	46	42	4	2	3	+	500	∅	∅	A	A	N	N
6.	35	21	14	2	14	+	1500	1500	∅	A	A	A	A
7.	33	31	2	2	1	+	900	1500	+	A	A	N	N
8.	35	34	1	5	1	+	1500	1500	∅	A	N	N	A
9.	38	26	12	2	8	+	1000	1200	∅	A	A	A	A
10.	25	24	1	3	1	+	1500	1500	∅	A	N	N	A
11.	31	18	13	1	11	+	900	1800	∅	A	A	A	N
12.	36	17	19	3	11	+	900	1800	∅	A	A	N	N
13.	25	19	6	5	6	+	900	1200	∅	A	N	N	N
14.	36	30	6	4	4	+	750	750	∅	A	N	A	N
15.	30	25	5	1	4	+	1250	2100	∅	A	N	A	N
16.	36	32	4	3	3	+	450	2100	∅	A	A	A	N
17.	39	38	1	3	2	+	900	900	+	A	A	N	A
18.	45	40	5	4	1	+	750	1000	∅	A	N	A	A
19.	26	23	3	4	2	+	1000	1000	∅	A	N	N	A
20.	26	23	3	3	1	+	1000	1000	∅	A	N	A	A

A – ненормалан налаз; N – нормалан налаз; ∅ – није примењивана терапија; MP – магнетна резонанција;

* 1 – мешовити; 2 – паркинсонски; 3 – церебеларни; 4 – дистонички; 5 – хепатички

A – abnormal findings; N – normal findings; ∅ – without treatment; MRI – magnetic resonance imaging;

* 1 – mixed; 2 – parkinsonian; 3 – cerebellar; 4 – dystonic; 5 – hepatic

поремећаји говора и хода) су оцењивани полуквантитативно (0 – изостанак симптома; 1 – благи симптоми; 2 – умерени симптоми; 3 – тешки симптоми). Код свих болесника урађен је и преглед мозга нуклеарном магнетном резонанцијом, од чега је део налаза раније објављен [8]. Како би се упоредили налази, испитано је четрнаест добровољаца без знања неуролошких, односно психијатријских обољења приближно исте старости (осам мушкараца и шест жена, старости од $38,4 \pm 8,29$ година).

Неурофизиолошка испитивања

Неурофизиолошка испитивања спроведена су применом стандардне електродијагностичке опреме (Premiere, Medelec, UK) на Одељењу за клиничку неурофизиологију Клинике за неурологију Војномедицинске академије у Београду.

Соматосензитивни евоцирани потенцијали

Соматосензитивни евоцирани потенцијали (ССЕП) су испитивани помоћу стандардизованих метода, стимулацијом десног *n. medianus* у пределу ручног зглоба, уз примену цефаличке референтне

електроде на позицији Fz. Фреквенција стимулације периферног нерва била је 3 Hz, уз трајање појединачног стимулуса правоугаоног облика од 0,2 ms. Интензитет стимулације је прилагођаван вредности непосредно изнад прага моторног одговора, што је код испитаника изазивало слаб трзај мишића у пределу тенара. Површинске електроде Ag-AgCl диска пречника од 0,7 cm постављене су у пределу ипсилатералне наткључне јаме (Ербова тачка), на постериорној страни врата, у пројекцијама трнастих наставака другог и седмог вратног пршљена, као и контралатерално над скалпом, у позицији паријеталне тачке C3', која представља пројекцију примарног соматосензитивног кортекса леве хемисфере великог мозга.

Електродна импеданција одржавана је константно на вредностима мањим од 3 kΩ. Низ од 512 понављаних одговора је усредњаван и бележен на рачунару ради касније евалуације (off-line) латенције и амплитуде појединачних компоненти одговора. Временска база је трајала 100 ms. Распон филтера подешен је на вредности између 32 Hz (-3 dB) и 1600 Hz (-6 dB). Забележена су најмање два понављана записа ради потврде репродукцибилности, односно олакшањем препознавања појединих компоненти одговора, пре свега, код патолошки измењених облика таласа. Амплитуде N9 и спиналних компоненти N13 мерене су између иницијалне позитивности и накнадне не-

гативности. Амплитуде кључних кортекских компоненти мерене су између врха иницијалне кортексне негативности ($N19$) и следеће позитивности ($P25$) у контралатералној паријеталној деривацији.

Поред описане стандардизоване технике ССЕП, вршено је и бележење кортекских фронталних ($F3$ и $F4$) и паријеталних компоненти ($C3'$ и $C4'$), уз засебне стимулације обе стране, и везане ушке ($A1+A2$) као референце. Прецентрални и постцентрални кортексни одговори стављани су у однос амплитуда као $C3'/F3$ и $C4'/F4$.

Визуелни евоцирани појенцијали

Визуелни евоцирани потенцијали (ВЕП) су бележени применом како бинокуларних, тако и монокуларних стимулуса пуним пољем обрасца шаховске плоче са величином појединачног квадрата од 12 mm, видним углом од 41 угаоне минуте и фреквенцијом промена од 2 Hz. Контраст и луминанса обрасца су одржавани константним све време стимулације. Две серије од 256 понављања су усредњаване приликом сваког бележења. Одговори су бележени у четири деривације (тзв. *Queen Square* систем локализације електрода): средишња окципитална позиција – 5 cm изнад инициона (I одвод), лева и десна окципитална позиција – по 5 cm латерално у односу на средишњу линију у истој висини (II и III одвод), насупротив средишњој фронталној референци (локализованој 12 cm изнад назнона), и средишња фронтална насупротив везаним ушкама (IV одвод). Вршне латенције $N70$, $P100$ и $N140$ компоненти, те њихове амплитуде мерене између позитивног и негативног максимума одговора (*peak-to-peak* амплитуде) забележене су код сваког појединачног испитаника. За анализу су узимане у обзир искључиво латенције и амплитуде компоненте $P100$.

Когнитивни евоцирани појенцијали

Когнитивни евоцирани потенцијали (КЕП) су применом звучне парадигме наизменичних стимулуса различите фреквенције и интензитета тона забележени са три стандардне скалп позиције (Fz , Cz и Pz Међународног 10-20 система), које су биле једнополарно референтне насупротив везаним мастоидима. Пре ове врсте бележења искључене су аудитивне аферентне ненормалности. Временска основа је била 1 секунда, а распон филтера између 0,1-100 Hz. Испитаницима су представљене серије учесталих (~80%) аудитивних стимулуса од 1 kHz, између којих су на сумично распоређени ретки стимулуси (~20%) од 2 kHz у интервалима између појединачних понављања од 2000 ms. Интензитет стимулације звуком био је 75 dB, а трајање тона 50 ms (време уздизања и опадања било је 10 ms). Испитаници су упућени на пажљиво препознавање ретких стимулуса, а пажња је проверавана упутством да током снимања у себи саберу број циљних стимулуса који су им у појединачној серији представљени (укупно 12). По завршетку појединачне серије од испитаника се захтевало да искажу број циљних (ретких) стимулуса. У случају грешке бележење је понављано. При сваком испитива-

њу понављане су две серије. Амплитуде и латенције $P300$ и $N2$ компоненте за циљне стимулусе анализирани су за све три позиције електроде (Fz , Cz и Pz).

Сва неурофизиолошка испитивања су обавила два испитивача која нису била упозната с клиничким подацима.

Статистичке анализе

За статистичке анализе забележених електрофизиолошких параметара између група примењиван је непараметријски U -тест (*Whitney–Mann–Wilcoxon*). Уколико се процењивала ненормалност појединачног налаза, примењивани су рестриктивни критеријуми, с тим да је патолошки налаз одговарао девијацији вредности која превазилази средњу вредност увећану за три стандардне девијације у нормативној групи. У представљању пропорција ненормалних налаза изостанак поједине компоненте изазваног одговора придруживан је налазима продужених латенција или значајно смањене амплитуде (у зависности од модалитета).

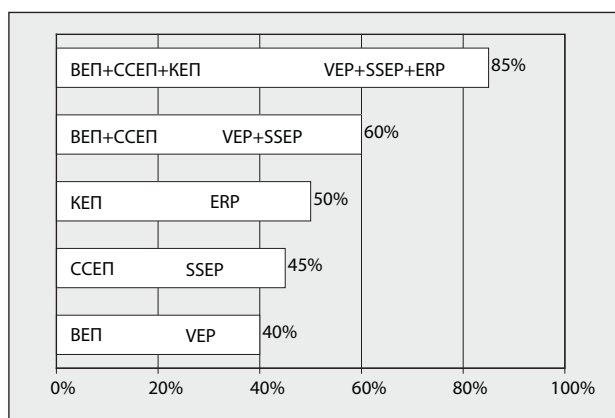
РЕЗУЛТАТИ

При бележењу ССЕП после стимулације *n. medialis* ненормалности латенција $N9$ компоненте, у погледу продужења на више од 11 ms, утврђене су код шест испитаника (29%). Исто тако, латенције цервикских спинограма компоненти $N13a$ и $N13b$ (за више од 15 ms) биле су продужене код пет болесника, од којих код два није забележено продужење латенције компоненте $N9$. У погледу кортекских ненормалности откривено је продужење апсолутне латенције одговора $N19$ (за више од 22 ms) код седам испитаника, од којих код два ненормалности нису утврђене на претходним нивоима бележења. Међутим, упркос апсолутним вредностима латенција, посебна пажња приликом интерпретације ових налаза посвећује се вредностима тзв. релативних или интерталасних латенција $N13-N9$ и $N19-N13$, за које су, на основу нормативних података, дефинисане горње границе нормалних вредности провођења, а то су 4,6 ms, односно 6,8 ms. Ако се ненормалности дефинишу на овај начин, можемо рећи да је код шест испитаника (48%) уочено успорење проводљивости у сегменту између Ербове тачке и задњих рогова цервиксне медуле ($N13-N9$), док је код других шест испитаника успорење проводљивости уочено у сегменту изнад цервикомедуларног прелаза и таламокортекских структура ($N19-N13$) (Табела 2). Ненормалности ових двају параметара који се односе на проводљивост соматосензитивних аферентних пројекција у систему влакана са великим пречником, изражене кумулативно, забележене су код осам испитаника (40%) (Графикон 2). Обрасци ненормалности који су забележени током овог истраживања односе се на тзв. демиелинизациони тип, који је изражен продужењем апсолутних, односно интерталасних латенција (Слика 1a), и аксонални тип, који је представљен слабом и нарушеном синхронизацијом облика таласа, без продужења ла-

ТАБЕЛА 2. Средње вредности и стандардне девијације латенција (*ms*) и амплитуда (μV) мултимодалних евоцираних потенцијала (ССЕП, ВЕП, КЕП) код 20 испитаника са Вилсоновом болешћу и 14 здравих испитаника контролне групе.

TABLE 2. Mean values and standard deviations of latencies (*ms*) and amplitudes (μV) of multimodal evoked potentials (SSEP, VEP, ERP) in 20 patients with Wilson's disease and 14 healthy control subjects.

		Болесници Patients	Здрави испитаници Healthy control subjects	Статистичка значајност Statistical significance	
ССЕП SSEP	Латенције (<i>ms</i>) Latencies (<i>ms</i>)	<i>N</i> 9	10.41±0.72	9.11±0.43	
		<i>N</i> 13	14.92±1.20	13.27±0.69	
		<i>N</i> 19	21.37±1.53	19.87±0.86	
		<i>N</i> 13- <i>N</i> 9	4.44±0.62	4.28±0.53	
	Амплитуда (μV) Amplitudes (μV)	<i>N</i> 9	4.06±2.98	3.78±1.41	
		<i>N</i> 13	1.84±0.53	1.65±1.12	
ВЕП VEP	Латенције (<i>ms</i>) Latencies (<i>ms</i>)	<i>N</i> 75	77.12±7.04	78.42±9.28	
		<i>P</i>100	109.86±7.03	102.02±4.56	
		<i>N</i> 135	145.78±11.04	142.06±14.25	
	Амплитуда (μV) Amplitude (μV)	<i>P</i> 100	6.47±3.18	5.81±2.76	
	КЕП ERP	Латенције (<i>ms</i>) Latencies (<i>ms</i>)	<i>N</i> 1	108.17±21.14	112.61±19.87
<i>P</i> 2			189.21±12.11	186.18±18.94	
<i>N</i> 2			247.50±18.07	222.15±27.15	
<i>P</i> 300			375.71±48.36	321.63±61.16	
Амплитуде (μV) Amplitudes (μV)		<i>N</i> 1	9.03±1.84	8.44±2.49	
		<i>P</i> 2	6.55±4.14	5.41±2.17	
		<i>N</i>2-<i>P</i>300	16.25±6.66	19.72±6.35	<i>p</i><0.05



ГРАФИКОН 2. Проценти ненормалности мултимодалних евоцираних потенцијала код испитаника, приказани у виду хистограма према појединачним модалитетима (ВЕП, ССЕП и КЕП) или као кумулативни збир (ВЕП+ССЕП или ВЕП+ССЕП+КЕП).

GRAPH 2. Percentage of abnormal multimodal EPs of the WD group, presented as histogram of separate modalities (VEP, SSEP and ERP) or as a cumulative sum (VEP+SSEP or VEP+SSEP+ERP).

тенција (Слика 1b). Насупрот наведеним дисфункцијама, однос амплитуда изазваних одговора у тзв. прероландичким и построландичким деривацијама (*F*3-*A*1/*A*2 у односу на *C*3'-*A*1/*A*2 и *F*4-*A*1/*A*2 у односу на *C*4'-*A*1/*A*2) није био измењен у поређењу са контролном групом (Слика 1c).

Ненормалне латенције *P*100 компоненти у ВЕП дуже од 115 *ms* утврђене су код осам испитаника са ВБ (40%). Уколико се упореде оболели испитаници са здравим испитаницима, латенција код свих испитаника била је благо продужена при бинокуларној стимулацији за средишњу окципиталну позицију регистрационе електроде (109,86±7,03 *ms* код болесника насупрот 102,02±4,56 *ms* код здравих испитаника; *p*<0,05) (Табела 2). При том су код два болесника латенције биле изразито продужене за више од 140 *ms* (Слика 2). Просечне вредности амплитуда *P*100 компоненте у средњој окципиталној позицији при бино-

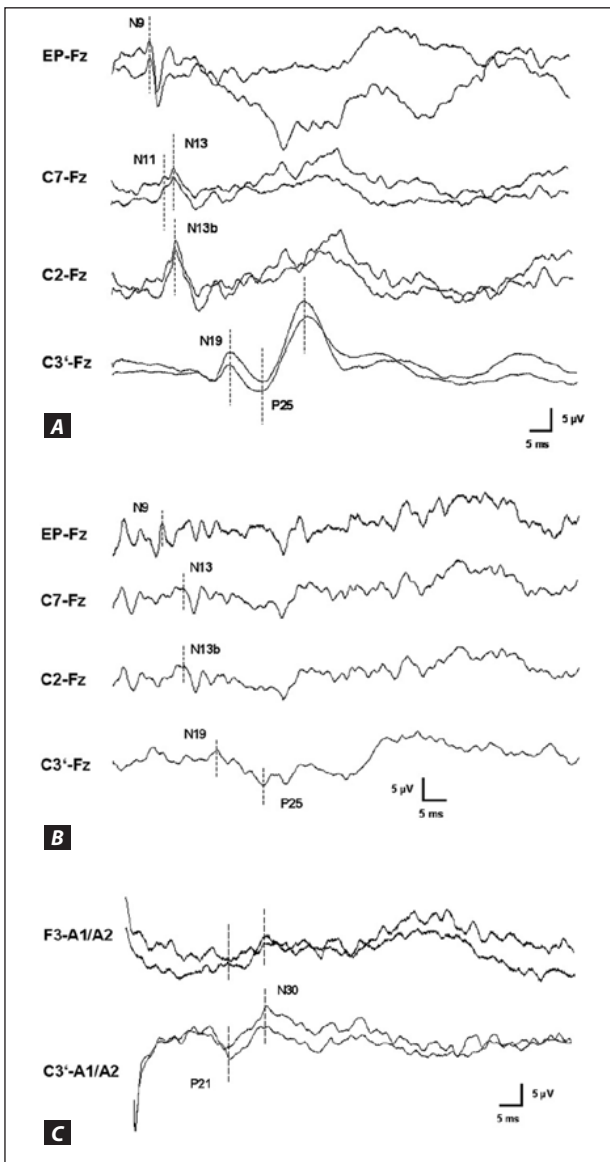
куларној стимулацији пуним пољем (6,47±3,18 μV) нису се статистички разликовале од референтних вредности код здравих испитаника (5,81±2,76 μV).

Когнитивни евоцирани потенцијали показали су значајне ненормалности код десет испитаника са ВБ (50%) у поређењу са здравим испитаницима. Потпуни изостанак изазваних одговора забележен је код четири испитаника (20%). Средња вредност латенције за *P*300 компоненту код испитаника оболелих од ВБ била је 375,71±48,36 *ms*, док је код здравих испитаника та вредност била 321,63±11,16 *ms* (*p*>0,05). Вредност компоненте *N*2 је код испитаника са ВБ била 247,50±18,07 *ms*, а код здравих испитаника 222,15±7,15 (*p*<0,05) (Табела 2). Пример значајног продужења латенције код болеснице оболеле од ВБ приказан је на слици 3.

ДИСКУСИЈА

Кључни налази овог истраживања упућују на учестале ненормалности ВЕП, ССЕП и КЕП код болесника са ВБ, које су, збирно гледано, утврђене код 85% болесника. Додатном анализом је од три испитаника код којих су забележени нормални налази на свим модалитетима евоцираних потенцијала код два утврђен хепатички облик болести без клиничких неуролошких манифестација, а код једног болесника паркинсонски облик болести релативно кратког трајања (од свега једне године).

Неурорадиолошке студије локализују екстензивне промене код ових болесника у пределу базалних ганглија, при чему се лентикларна једра супкортекса описују као кључно исходиште атрофичких промена, па чак и цистичних или кавумских дегенерација [9]. Даље описиване промене односе се на проширење коморског система и генерализовану мождану атрофију. Оштећења у белој можданој маси се у патохистолошким студијама описују много ређе,

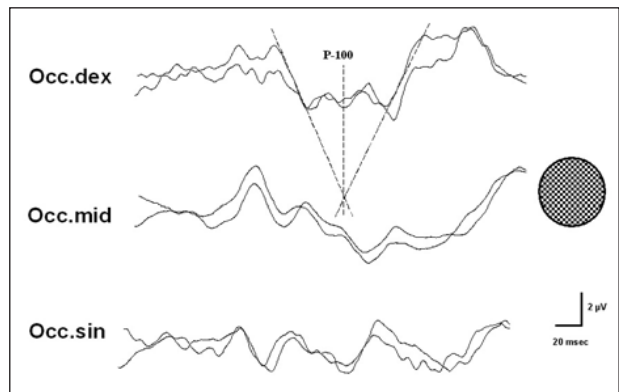


СЛИКА 1. Примери ненормалности ССЕР код болесника са Вилсоновом болешћу.

A) Ненормалности спровођења, манифестоване продужењем апсолутне латенције компоненте *N19* (22,2 ms) и интерталасне латенције *N19-N13* (7,5 ms), ССЕР добијених при стимулацији десног *n. medianus* уз истовремено бележење у четири деривације (тзв. демиелинизациони тип ненормалности; болесник стар 31 годину, трајање болести 13 година); обратите пажњу на релативно очуване облике изазваних одговора у свим нивоима. B) Десинхронизација изазваних одговора у свим нивоима, уз благо продужене апсолутне и интерталасне латенције (изузев кортексне *P25* компоненте; апсолутна латенција 31,6 ms) и изостанак тзв. касних кортексних компоненти (тзв. аксонални тип ненормалности). C) Однос прецентралних (фронталних) и постцентралних (паријеталних) деривација са проминентним кортексним потенцијалима *P21* и *N30* (*F3-A1/A2* и *C3-A1/A2*).

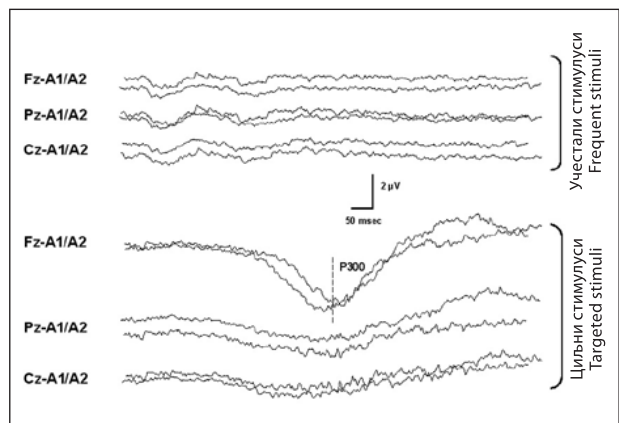
FIGURE 1. Examples of abnormal SSEP findings in patients with Wilson's disease.

A) Conductive abnormality, represented as prolongation of absolute latency of *N19* component (22.2 ms), as well as relative latency *N19-N13* (7.5 ms), SSEP after right median nerve stimulation at wrist, with simultaneous recording from 4 channels (so called demyelinating type of abnormality; 31-year-old patient, duration of disease 13 years); note well formed EPs at all concomitantly recorded traces. B) EPs desynchronization at all recording levels, with only slightly prolonged absolute and relative latencies (excepted cortical *P25* component latency 31.6 ms) and absence of late cortical responses (so called axonal type of abnormality). C) Recordings from pre-central (frontal) and post-central (parietal derivations), with prominent cortical potentials *P21* and *N30* (*F3-A1/A2* and *C3-A1/A2*).



СЛИКА 2. Пример ненормалних ВЕР забележених у три окципиталне деривације (*occ. dex*, *occ. sin* и *occ. mid*) при стимулацији пуним пољем код болеснице с узнапредовалим обликом Вилсонове болести и бројним неуролошким манифестацијама. Апсолутна латенција *P100* компоненте била је 148 ms (горња траса). Обратите пажњу на десинхронизовани облик изазваног одговора, без јасног врха, већ у облику слова *W*. Из ове ненормалности произлази и непрецизност при одређивању тзв. вршне латенције, те се примењује апроксимативни метод (укрштање испрекиданих линија на горњој траси).

FIGURE 2. Example of abnormal VEP recorded in three occipital derivations (*occ. dex*, *occ. sin* i *occ. mid*) after full field stimulation, in patient with long duration of Wilson's disease followed by numerous neurological abnormalities. The absolute latency of *P100* component was 148 ms (upper trace). Note abnormal EP form with absence of clear peak, but *W*-shaped form. This type of abnormality leads to equivocal determination of peak latency, so an approximate method should be used (crossed dotted lines on the upper trace).



СЛИКА 3. Пример ненормалности КЕР код болеснице са Вилсоновом болешћу. Обратите пажњу на горњи део записа где су приказани недиференцирани одговори на учестале стимулусе, док се на доњем делу снимка види позитивна дефлекција у свим деривацијама (*Fz*, *Cz* и *Pz*) која одговара таласу *P300*, али с јасно продуженом апсолутном латенцијом (497 ms).

FIGURE 3. Example of abnormal ERP in patient with Wilson's disease. Note upper traces with poorly differentiated responses following frequent stimuli, contrary to positive deflection in lower traces corresponding *P300* response in all derivation (*Fz*, *Cz* and *Pz*), with clearly prolonged absolute latency (497 ms).

иако понекад јачина оштећења може подсећати на демиелинизујућа обољења [10]. Ипак, микроскопско-патолошка испитивања откривају промене које су шире распрострањене, посебно у дубоком слојевима церебралног кортекса и суседних региона беле масе, с едемом капиларног ендотела и пролиферацијом глије [11]. Не постоје детаљне неуропатолошке студије соматосензитивног и визуелног система код болесника са ВБ.

ВЕР ненормалности су откривене код 40% испитаника, а односе се преодоминантно на продужење

латенције *P100* компоненте изазваног одговора, али и слабију синхронизацију одговора, уз појаву тзв. расцепљеног одговора у облику слова *W* (*split-up W-shape response*), што се може уочити у десној окципиталној деривацији на слици 2. Таква ненормалност изазваног одговора се код здравих људи јавља толико ретко, да кад се појави, упућује на ненормалност ВЕП [12]. Клиничке офталмолошке манифестације код болесника са ВБ односе се, пре свега, на Кајзер-Флајшеров (*Kayser-Fleischer*) прстен и катаракту услед депоновања ексцесивних количина бакра, али без функционалних последица. Међутим, супклиничке ненормалности видних путева код ВБ су релативно честе, на шта упућују ненормалности ВЕП [13]. Додатни докази афекције видних путева код болесника са ВБ потичу од електроретинографских испитивања која указују на фоторецепторску дисфункцију, која се доводи у везу са допаминским рецепторима у ретини [14].

Налази соматосензитивних евоцираних потенцијала досад су описивани у неколико наврата, али у релативно неконзистентне резултате, укључујући како преодоминантно нормалне [15, 16], тако и ненормалне налазе [17], што је вероватно последица разлика у избору испитаника, односно степену афекције централног нервног система код различитих група испитаника. Испитивањем 12 болесника без неуролошких манифестација болести Ајело (*Aiello*) и сарадници [16] су утврдили супклиничке лезије ССЕП само код једног испитаника. Такође, у студији Ђагедду (*Giagheddu*) и сарадника [15] ненормалности су забележене код само четири испитаника са ВБ од 22, од којих су у време испитивања код осам јасно испољене неуролошке манифестације. Нажалост, овој последњој студији недостаје прецизнија неурофизиолошка елаборација, укључујући изостанак критеријума ненормалности за поједине испитиване модалитете евоцираних потенцијала, као и детаљан опис утврђених дисфункција. Насупрот наведеном, у испитивању у које је било укључено 19 испитаника, где је код већине болест трајала дуже од десет година, ненормалности ССЕП су забележене код чак 53% болесника [17], што је нешто више од резултата до којих смо дошли у нашој студији. Стога, може се рећи да су, на основу клиничких испољавања болести, резултати наше студије у складу са налазима горенаведених студија. Поред конвенционалног метода бележења ССЕП, испитан је и однос амплитуда кортекских компоненти у фронталним и паријеталним деривацијама са цефаличким референцама, што је раније описивано код других облика неуродегенеративних болести [18], а приписивало се поремећајима суплементарне моторне ареје, као последици функционалне деактивације сложених пројекција пореклом из базалних ганглија усмерених ка фронталном кортексу.

Када је у реч о налазима КЕП, јасно се уочавају ненормалности когнитивног процеса код болесника од ВБ, који су већ описивани како код ових болесника [17], тако и код особа оболелих од других неуродегенеративних ентитета – Хантингтонове (*Huntington*) болести [19] или Алцхајмерове (*Alzheimer*) деменције [20]. Међутим, упркос потреби да се дефинишу лако приступачни тестови за праћење ефеката лечења,

висока варијабилност код здравих особа чини КЕП вероватно неподесним за ову намену. Такође, код неких неуролошки здравих испитаника уочавају се релативно слабо дефинисани облици изазваних одговора, те се такав налаз не може сматрати поузданим показатељем ненормалности когнитивног процеса. Другим речима, сензитивност ове технике долази у питање, пре свега, у области суптилних супклиничких когнитивних дисфункција. Упркос примени веома рестриктивног критеријума ненормалности ($>3SD$) код испитаника са превалентно неуролошким презентацијама обољења, мултимодални евоцирани потенцијали показали су висок степен сензитивности у дефинисању обрасца функционалних ненормалности. Серијска праћења ових електрофизиолошких показатеља би у будућности требало да пружи одговоре на питање о могућностима ове технике у процени ефеката лечења особа оболелих од ВБ.

ЗАКЉУЧАК

Наше истраживање показује да се применом евоцираних потенцијала могу открити и функционални поремећаји који се не уочавају стандардним прегледом и неуровизуелизационим методима, те су стога важни за сагледавање укупне патолошке слике Вилсонове болести.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tanzi RE, Petrukhin K, Chernov I, et al. The Wilson disease gene is a copper transporting ATPase with homology to the Menkes disease gene. *Nat Genet* 1993; 5(4):344-50.
2. Stremmel W, Meyerrose KW, Niederau C, Hefter H, Kreuzpaintner G, Strohmeyer G. Wilson disease: clinical presentation, treatment, and survival. *Ann Intern Med* 1991; 115(9):720-6.
3. Aisen AM, Martel W, Gabrielsen TO, et al. Wilson disease of the brain: MR imaging. *Radiology* 1985; 157(1):137-41.
4. Thumason KA, Aquilonius SM, Bergstrom K, Westermarck K. Magnetic resonance imaging of the brain in Wilson's disease. *Neuroradiology* 1993; 35(2):134-41.
5. Horoupian DS, Sternlieb I, Scheinberg IH. Neuropathological findings in penicillamine-treated patients with Wilson's disease. *Clin Neuropathol* 1988; 7(2):62-7.
6. Barthel H, Sorger D, Kuhn HJ, Wagner A, Kluge R, Hermann W. Differential alteration of the nigrostriatal dopaminergic system in Wilson's disease investigated with (123I)ss-CIT and high-resolution SPET. *Eur J Nucl Med* 2001; 28(11):1656-63.
7. Brewer G, Yuzbasiyan-Gurkan V. Wilson's disease. *Medicine* 1992; 71:139-64.
8. Svetel M, Kozic D, Stefanova E, Semnic R, Dragasevic N, Kostic VS. Dystonia in Wilson's disease. *Mov Disord* 2001; 16(4):719-23.
9. Le Witt P, Pfeiffer M. Neurologic aspects of Wilson's disease: clinical manifestations and treatment considerations. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and movement disorders*. Williams & Wilkins; 1998. p.377-98.
10. Miyakawa T, Murayama E. An autopsy case of the "demyelinating type" of Wilson's disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 1976; 35(3):235-41.
11. Schulman S. Wilson's disease. In: Minkler J, editor. *Pathology of the nervous system (Vol. 1)*. New York: McGraw-Hill; 1968. p.1139-51.
12. Allison T, Matsumiya Y, Goff G, Goff W. The scalp topography of human visual evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1978; 42:185-97.
13. Grimm G, Madl C, Katzenschlager R, Oder W, Ferenci P, Gangl A. Detailed evaluation of evoked potentials in Wilson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 82(2):119-24.

14. Bodis-Wollner I, Tzelepi A. The push-pull action of dopamine on spatial tuning of the monkey retina: the effects of dopaminergic deficiency and selective D1 and D2 receptor ligands on the pattern electroretinogram. *Vision Res* 1998; 38(10):1479-87.
15. Giagheddu M, Tamburini G, Piga M, et al. Comparison of MRI, EEG, EPs and ECD-SPECT in Wilson's disease. *Acta Neurol Scand* 2001; 103(2):71-81.
16. Aiello I, Sau GF, Cacciotto R, et al. Evoked potentials in patients with non-neurological Wilson's disease. *J Neurol* 1992; 239(2):65-8.
17. 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(3):137-48.
18. Cheron G, Piette T, Thiriaux A, Jacquy J, Godaux E. Somatosensory evoked potentials at rest and during movement in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 92: 491-501.
19. Homberg V, Hefter H, Granseyer G, Strauss W, Lange H, Hennerici M. Event-related potentials in patients with Huntington's disease and relatives at risk in relation to detailed psychometry. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986; 63(6):552-69.
20. Noth J, Engel L, Friedemann HH, Lange HW. Evoked potentials in patients with Huntington's disease and their offspring. I. Somatosensory evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984; 59(2):134-41.

MULTIMODAL EVOKED POTENTIAL ABNORMALITIES IN PATIENTS WITH WILSON'S DISEASE

Tihomir V. ILIĆ¹, Marina SVETEL², Stevan PETKOVIĆ¹, Vladimir S. KOSTIĆ²

¹Clinic of Neurology, Military Medical Academy, Belgrade; ²Institute of Neurology, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

ABSTRACT

The aim of this study was to investigate the involvement of the following functional systems: somatosensory evoked potentials (SSEP), visual evoked potentials (VEP), and event related potentials (ERP), in twenty patients with Wilson's disease (WD). VEP and SSEP abnormalities were discovered in 8 patients respectively (40%), whereas ERP were either absent or, in the case of 10 patients (50%), had significantly prolonged P-300 latencies. Taken together, at least one evoked potential abnormality was discovered in 17 patients (85%). Only in 3 patients (15%), involving either the isolated hepatic type of disease or short illness duration of the neurological type, were normal evoked potential findings observed. Our findings suggest the usefulness of multimodal evoked potential abnormal-

ities in the evaluation of subclinical manifestations in patients with WD.

Key words: Wilson's disease; evoked potentials; visual evoked potentials; somatosensory evoked potentials; event related potentials

Tihomir V. ILIĆ
Klinika za neurologiju
Vojnomedicinska akademija
Crnotravska 17, 11000 Beograd
Tel: 011 266 1122 / lokal 26350
E-mail: tiholic@eunet.yu