

# Nörodejeneratif Ataksilerde ve Niemann Pick Tip C'de Video-Okülografi Değerlendirmesi

## Video-Oculography Assessment in Neurodegenerative Ataxias and Niemann Pick Type C

Zerrin KARAASLAN<sup>1,2</sup>, Haşmet Ayhan HANAĞASI<sup>1</sup>, İbrahim Hakan GURVİT<sup>1</sup>, Başar BİLGİÇ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Niemann-Pick Tip C'nin (NP-C) erken ve karakteristik bir bulgusu olan vertikal sakkadların yavaşlaması tanıya yardımcı olabilir. Bu çalışmadaki amacımız, videookülografinin (VOG), ataksi sendromlarının, özellikle NP-C'nin ayırıcı tanısındaki rolünü, bu tekniği ataksi hastalarının sakkadik hız ve yumuşak takip kazancının değerlendirilmesinde kullanarak ortaya koymaktır.

**Yöntem:** Elli ataksi hastası ve hasta grubuyla yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 50 sağlıklı kontrol çalışmaya dâhil edildi. Hastalardan ve sağlıklı deneklerden farklı açılar ve yönler için sakkadik göz hareketleri ve yumuşak takip göz hareketleri VOG kullanılarak kaydedildi.

**Bulgular:** Hastaların sakkadik göz hareketleri hızı ve yumuşak takip kazanç değerleri, sağlıklı deneklerle karşılaştırıldığında tüm yönlerde ve tüm açılarda anlamlı derecede düşüktü. Hasta grubunda, 50 vakadan 3'ü, belirgin şekilde bozulmuş vertikal sakkad hızı ile, normale yakın

ila hafif bozulmuş yatay sakkad ve nispeten sağlam yumuşak takip göz hareketleri izlenmesi nedeniyle şüpheli NP-C olarak seçildi; üç olguda da tanı genetik test ile doğrulandı ve bunun üzerine Miglustat tedavisi başlandı.

**Sonuç:** Bulgularımız, dejeneratif ataksi hastalarında serebellar patolojinin hem bozulmuş sakkadik hız hem de yumuşak takip kazancı ile ilişkili olduğunu, NP-C'de, görece korunmuş olan diğer göz hareketlerinin aksine bozulmuş vertikal sakkadların tanısız bir belirteç olduğunu desteklemektedir. Göz hareketlerinin kaydedilmesinin kolay ve objektif bir yöntem olarak ataksi sendromlarının ayırıcı tanısında ve tedavi takibinde yararlı olabileceği sonucuna varılmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Dejeneratif ataksiler, niemann-pick tip c, sakkadik hız, video-okülografi, yumuşak takip

### ABSTRACT

**Introduction:** Deceleration of vertical saccades, an early and characteristic finding of Niemann-Pick Type C (NP-C), may help diagnosis. Our aim in this study was to demonstrate the role of video-oculography (VOG), in the differential diagnosis of ataxia syndromes, particularly of NP-C, using this technique in the evaluation of saccadic velocity and smooth pursuit gain of ataxia patients.

**Methods:** We recruited consecutive 50 ataxia patients and 50 healthy control subjects who were age and sex-matched with the patient group. Saccadic eye movements and smooth pursuit eye movements for different angles and different directions from patients and healthy subjects were recorded by using VOG.

**Results:** Saccadic eye movement velocity and smooth pursuit gain values of the patients were significantly lower in all directions and at all angles as compared to healthy subjects. In the patient group, 3 cases out of 50 were selected as suspected NP-C, based on the dissociation between

their markedly impaired vertical saccadic velocity and near normal to slightly impaired horizontal one and relatively intact smooth pursuit eye movements; the diagnoses in all 3 cases were confirmed with positive genetic testing, and thereupon Miglustat treatment was started.

**Conclusion:** Our findings support that cerebellar pathology in degenerative ataxia patients is associated with both impaired saccadic velocity and smooth pursuit gain, whereas in NP-C, only the impaired vertical saccades as opposed to relatively preserved other eye movements are seemingly a diagnostic marker for the entity. We conclude that recording of eye movements could be useful for differential diagnosis and monitorization of the treatment of ataxia syndromes as an easy and objective method.

**Keywords:** Degenerative ataxias, niemann-pick type c, saccadic velocity, smooth pursuit, video-oculography

**Cite this article as:** Karaaslan Z, Hanağası HA, Gurvit İH, Bilgiç B. Nörodejeneratif Ataksilerde ve Niemann Pick Tip C'de Video-Okülografi Değerlendirmesi. Arch Neuropsychiatry 2024; 61:101–106.

### GİRİŞ

Niemann-Pick Tip C (NP-C), NP-C1 ve NP-C2 proteinlerini kodlayan genlerin mutasyonları sonucu ortaya çıkan otozomal resesif bir lipit depolama bozukluğudur (1). Bu iki protein, sterollerin hücrel taşımacılığında rol oynar ve kolesterolün lizozomlardan çıkması için gereklidir (2). NP-C1 ve NP-C2 genlerinin işlevinin bozulması, geç endozomlarda ve lizozomlarda

esterleştirilmemiş kolesterol ve glikosfingolipitlerin birikmesine neden olur (3). Hastalığın tahmini insidansı 1/104,000 canlı doğum olarak kabul edilse de, son veritabanı analizleri erişkin başlangıçlı formun insidansının 1/19,000 ile 1/36,000 kadar yüksek olabileceğini düşündürmektedir (4,5). NP-C'nin klinik özellikleri heterojen olup, neonatal ölümcül nörovisseral

## Öne Çıkan Noktalar

- Niemann Pick Tip C'de vertikal sakkadlarda bozulma ayırt edici bir özelliktir.
- Videookülografi Niemann Pick Tip C tanısında objektif bilgi verir.
- Videookülografi ataksi ayırıcı tanısında kullanılabilir hızlı bir tekniktir.

belirtilerden hafif nörodegeneratif bir hastalığa kadar uzanabilir. Yetişkin başlangıçlı formlarda, bilişsel bozukluk, ataksi, distoni ve önemli psikiyatrik bulgular gibi ilerleyici nörolojik bozukluklar hastalığın başlıca klinik özellikleridir (6).

Sakkadlar, her iki gözün patlayıcı hareketleri olarak tanımlanır ve ilgi odağı olan objeyi net görüş için foveaya yerleştirmeyi amaçlar. Santral sinir sisteminde (SSS) sakkadik göz hareketlerinin hız, genlik ve süre gibi belirli özelliklerini kontrol eden birçok bölge vardır (7). Bu karmaşık sinir devresini bozan bir dizi bozukluk, sakkadik göz hareketlerinde etkilenen alan hakkında ipuçları verebilecek şekilde belirli aksaklıklara neden olur (8,9). Vertikal supranükleer sakkad palsisi (VSSP), rostral interstisyel nükleusun patlayıcı nöronlarının seçici olarak etkilendiği durumlarda ortaya çıkan baskın vertikal sakkadik bozukluğu tanımlar (10). Öte yandan, rostral orta beyin ve bağlantılarının işlev bozukluğuna bağlı olarak hem yumuşak takip hem de sakkadların işlev bozukluğuna karşılık gelen vertikal supranükleer bakış palsisi (VSBP), NP-C'nin erken ve belirgin bulgularından biri olarak vurgulanmıştır (11,12). VSBP'nin NP-C hastalarının %46,9 ile %70'inde bulunduğu gösterilmişken, çapraz doğrulamalı bir çalışmada NP-C olgularında VSSP bulunma sıklığı %98,2 olarak bildirilmiştir (13).

Özellikle yoğun bir klinik uygulamada, okülomotor muayene genellikle yavaş bir şekilde hareket eden bir hedefi takip ederken göz hareketlerinin gözlemi ile sınırlıdır, bu da yumuşak takibe karşılık gelmektedir. Sakkadlar hakkında yeterli bilgi edinilememesi, NP-C gibi belirli hastalıkların geç tanı almasına yol açabilir. Teknolojideki gelişmeler, göz hareketlerini kolayca yatak yanı başında invaziv olmayan tekniklerle nicelendirmemize olanak tanırken, sakkadların incelenmesi, SSS'nin dejeneratif bozukluklarını erken aşamada ayırt etmeye yardımcı olabilecek önemli bir tanı aracı olabilir.

Miglustat, ilerleyici nörolojik hasarı yavaşlatan bir hastalığı modifiye edici tedavi olarak onaylandığından, erken teşhis ve tedaviye başlanması hastalığı stabilize etmek için kritik öneme sahiptir (14). NP-C fenotipinin heterojenliğine rağmen, VSBP güvenilir bir bulgu olup hastalığın ilerleyen döneminde klinik olarak belirgin hale gelir. Göz takip sistemleri ile sakkadların incelenmesi, klinik olarak belirgin olmasa bile vertikal sakkadların erken bozulmasını tespit etme avantajı sağlar (15).

Bu çalışmada, etiyojisi bilinmeyen dejeneratif ataksi hastalarının göz hareketlerini video-okülografi (VOG) kullanarak değerlendirmek, NP-C'yi düşündürülen eşlik eden göz hareketi anormalliklerini ortaya çıkarmak ve VOG'un dejeneratif ataksilerin ayırıcı tanısında klinik kullanılabilirliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

## YÖNTEMLER

### Katılımcılar

Bu çalışmaya, İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı'nın hareket bozuklukları polikliniğine başvuran 50

dejeneratif ataksi hastası dâhil edildi. Tüm vakalar spinoserebellar ataksi (SCA) 1, 2, 3, 7, 17 ve Friedreich ataksisi, çölyak hastalığı ve E vitamini eksikliği yönünden tarandı ve sonuçlar negatif bulundu. Rutin biyokimya testlerinde herhangi bir anormallik saptanmadı. Göz hareketlerini etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanma öyküsü olan hastalar dışlandı. Cinsiyet ve yaş açısından eşleştirilmiş 50 sağlıklı kontrol (SK) (27 erkek, 23 kadın) bu çalışmaya dâhil edildi.

Tüm hastaların klinik özelliklerinin değerlendirilmesi için bir nörolog tarafından muayene edildi. Ataksi şiddetini değerlendirmek için 0 ile 100 arasında puanlama yapılan Uluslararası Kooperatif Ataksi Değerlendirme (UKAD) ölçeği kullanıldı. Çalışma protokolü İstanbul Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (2015/1863). Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı.

### Video-okülografi

Göz hareketleri, iki entegre kızılötesi ışık yayan diyetli bir kamera, bir atalet ölçüm birimi ve bir kalibrasyon lazeri, bu kameranın takılabileceği bir gözlük çerçevesi içeren video tabanlı bir göz izleme sistemi (EyeSeeCam®, Münih, Almanya) ile kaydedilmiştir. Bir ekran, test edilen kişinin 40 cm uzağında konumlandırılır ve kişinin fikse olabileceği veya takip edebileceği görsel uyaranlar sağlar. 3D göz hareketlerini ölçmek için limbus işaretleyici olarak kullanılmış ve kayıtlar sadece sol gözden alınmıştır. Göz hareketlerini ölçmek için EyeSeeCam yazılımına sahip bir dizüstü bilgisayar kullanılmıştır. Prosedür loş bir odada uygulanmış ve başı desteklemek ve stabilize etmek için bir çenelik kullanılmıştır. Cihaz her katılımcı için kalibre edilmiştir. Kalibrasyon aşamasından sonra, hasta ve kontrol deneklerine refleksif sakkadların incelenmesi için ekranda 60 Hz'de beş kez (yukarı, aşağı, sağ ve sol yönlerde) görüntülenen görsel bir hedefe 10° ve 20° genlikle bakmaları söylenmiştir. Yumuşak takip ayrıca merkezi konumdan  $\pm 10^\circ$  genlikle yatay ve dikey olarak hareket eden devamlı bir uyaran ile değerlendirilmiştir. Ham verileri analiz etmek için MATLAB (Matlab 7.10, The MathWorks, Natick, MA) kullanılmıştır ve aşağıdaki sakkadik parametreler analiz edilmiştir: 1) Tepe hızı: sakkad sırasında maksimum hız olarak tanımlanmıştır. 2) Latans: hedef sunumu ile göz hızının  $5^\circ/s'$ 'ye ulaştığı zaman arasındaki aralık olarak tanımlanmıştır. 3) Genlik: Sakkadın başlangıcında gözün konumu ve son bakış kaymasının konumu. Yumuşak takip kazancı ise göz hızının hedef hıza oranından hesaplanmıştır. Sağlıklı kontrollerin ortalama  $- 2,5$  SD değerinden düşük olan değerler hastalar için patolojik olarak kabul edilmiştir.

### İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 26 yazılımı (IBM Inc, Chicago, IL, ABD) kullanılarak %95 güven aralığında gerçekleştirilmiş ve anlamlılık düzeyi  $p < 0,05$  olarak belirlenmiştir. Değişkenlerin normal dağılıp dağılmadığı görsel (histogramlar) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Simironov/Shapiro-Wilk's testi) kullanılarak incelenmiştir. Parametrik olmayan değişkenlerin analizi için Mann-Whitney U testi, parametrik olanlar için ise student t-testi kullanılmıştır. Korelasyon katsayıları ve anlamlılıkları Pearson korelasyon katsayısı kullanılarak hesaplanmıştır.

## BULGULAR

### Katılımcıların Özellikleri

Yirmi üç kadın ve 27 erkek hasta ile yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 50 sağlıklı kontrol (ortalama yaş  $38,2 \pm 10,9$ ,  $p = 0,975$ ) bu çalışmaya katılmıştır. Hastaların klinik özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur.

### Videookülografi Muayene Sonuçları

Sakkadik göz hareketi hızı ve yumuşak takip kazancı değerleri hastalarda sağlıklı kontrollere kıyasla tüm yönler için anlamlı derecede düşük saptanmıştır (Tablo 2 ve 3).

**Tablo 1.** Hastaların klinik özellikleri

	Hastalar n=50 (%)
Yaş	38,3±11,51
Cinsiyet	
Kadın	23(46)
Erkek	27(54)
Ataksi süresi (yıl)	9,36±5,73
Başlangıç semptomu	
Dengesizlik	40(80)
Dizartri	2(4)
Tremor	4(8)
Miyoklonus	2(4)
Baş dönmesi/ sersemlik hissi	1(2)
Psikoz	1(2)
Eşlik eden semptomlar	
Disfaji	2 (4)
Distoni	1(2)
Piramidal bulgular	12(24)
Hepato/splenomegali	4(8)
Polinöropati	9(18)
Nöbet	3(6)
UKAD skoru (total)	32,18±15,20
Dürüş ve yürüyüş bozuklukları	12,02±8,22
Kinetik fonksiyon	16,10±6,95
Konuşma bozukluğu	2,13±0,87
Okülomotor bozukluklar	1,93±1,26
Ebeveynlerde akraba evliliği	28(56)
Aile öyküsü	29(58)

UKAD: Uluslararası Kooperatif Ataksi Derecelendirme.

Sekiz hastanın ortalama vertikal sakkadik hız oranları kontrollere kıyasla anlamlı derecede düşüktü (ortalamanın - 2,5 SD altında). Bu 8 hastadan 3'ü NP-C şüphe endeksinde göre yüksek NP-C şüphesine sahipti (toplam risk tahmin skoru >70)(16). NP-C1 ve NP-C2 genlerinin birincil ekzon ve bağlantı dizilimi bu üç hastada NP-C1 mutasyonunu ortaya çıkardı.

**Hasta 1:** On dokuz yaşında, beş yıldır ataksisi olan ve son bir yıldır yutma güçlüğü şikâyeti olan kadın hasta. Sistemik muayenesinde splenomegali ve dizartri, nörolojik değerlendirilmesinde appendiküler ve trunkal ataksi ve ellerde koreiform hareketler saptandı. Abdominal ultrasonografide (USG) dalak boyutunda artış saptandı. Niemann-Pick Tip C şüphe endeksi skoru 80 idi. Genetik sekanslamada NP-C1 geninde heterozigot S945L mutasyonu saptandı. Hastanın serumunda kolestan-3β,5α,6β-triol (C-triol) ve 7-ketokolesterol (7-KC) düzeyleri yüksek bulundu (sırasıyla 39,16 ng/mL ve 102,09 ng/mL). Hastaya NP-C tanısı ile miglustat tedavisi başlandı.

**Hasta 2:** On dört yıldır ilerleyici ataksisi olan 26 yaşında kadın hasta. Nörolojik muayenesinde dizartri, appendiküler ve trunkal ataksi ve abdominal USG'sinde splenomegali saptandı. NP-C şüphe endeksi skoru 80 idi. NP-C1 ve NP-C sekanslama çalışmasında NP-C1 geninde homozigot p. P1007A (c. 3019C >G) mutasyonu saptandı. Hastaya NP-C tanısından sonra miglustat tedavisi başlandı.

**Hasta 3:** Yirmi beş yaşında erkek hasta beş yıldır ilerleyici ataksi şikâyetiyle başvurdu. Nörolojik muayenesinde dizartri, canlı derin tendon refleksleri, appendiküler ve trunkal ataksi saptandı. Abdominal USG'de splenomegali gözlemlendi. NP-C şüphe endeksi skoru 80 idi. Ekzon dizileme çalışmasında

**Tablo 2.** Sağlıklı kontrollere kıyasla hastalarda ortalama sakkadik hızı

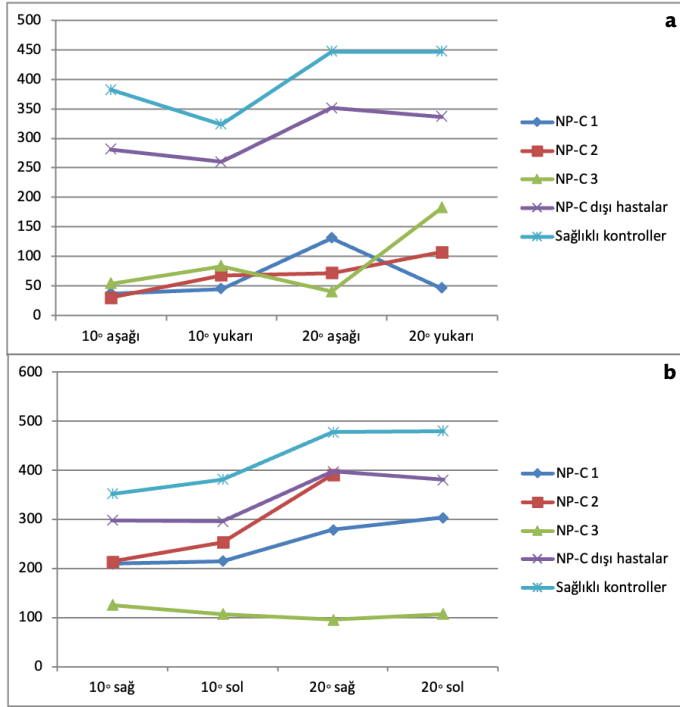
		N	Ortalama hız (°/sn)	Standart deviasyon	P
10° sağ	Hasta	50	291,24	80,79	<0,001
	SK	50	352,12	72,13	
10° sol	Hasta	48	289,02	101,07	<0,001
	SK	50	381,56	87,99	
10° yukarı	Hasta	50	251,46	123,91	0,001
	SK	50	323,16	73,93	
10° aşağı	Hasta	50	266,76	105,76	<0,001
	SK	50	382,04	83,76	
20° sağ	Hasta	50	388,66	123,82	<0,001
	SK	50	477,36	93,71	
20° sol	Hasta	49	373,51	130,49	<0,001
	SK	50	479,62	96,96	
20° yukarı	Hasta	50	322,72	126,33	<0,001
	SK	50	446,76	104,13	
20° aşağı	Hasta	50	334,70	122,49	<0,001
	SK	50	447,02	94,71	

SK: Sağlıklı kontrol.

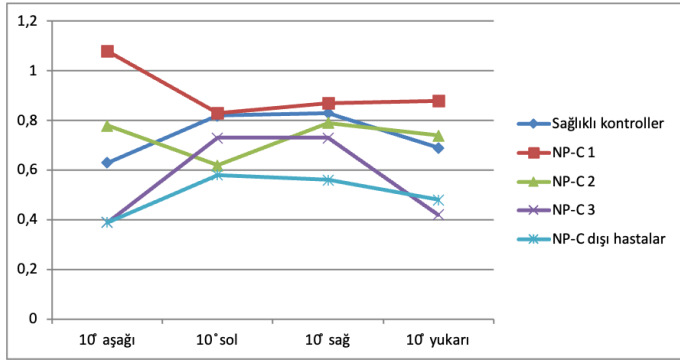
**Tablo 3.** Hastalarda ve sağlıklı kontrollerde yumuşak takip kazancı değerleri

		N	Ortalama yumuşak takip kazanç değeri	Standart deviasyon	P
10° sağ	Hastalar	50	0,58	0,29	<0,001
	SK	50	0,83	0,18	
10° sol	Hastalar	50	0,59	0,28	<0,001
	SK	50	0,82	0,19	
10° yukarı	Hastalar	50	0,50	0,30	0,001
	SK	50	0,69	0,20	
10° aşağı	Hastalar	50	0,42	0,26	<0,001
	SK	50	0,63	0,23	

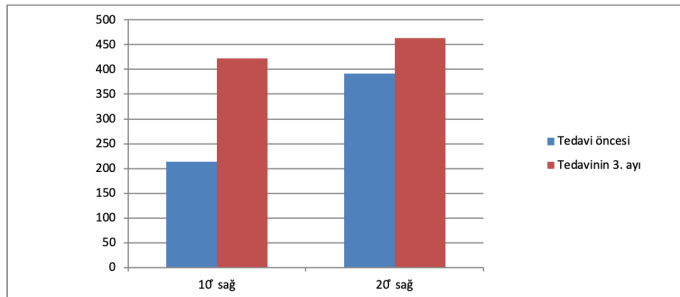
SK: Sağlıklı kontrol.



Şekil 1. a, b. Sağlıklı kontroller, NP-C dışı ataksi ve NP-C olgularının vertikal sakkadik hızları (%/sn) (a). Sağlıklı kontroller, NP-C dışı ataksi ve NP-C olgularının yatay sakkadik hızları (%/sn) (b).



Şekil 2. Sağlıklı kontrollerin, NP-C dışı ataksi ve NP-C olgularının yumuşak takip kazançları.



Şekil 3. Hasta 2'nin tedavi öncesi ve sonrası yatay sakkadik hızı.

NP-C1 geninde homozigot N169I mutasyonu saptandı. NP-C tanısından sonra miglustat tedavisi başlandı.

NP-C hastalarının sakkadik hızları tüm yönler için sağlıklı kontrollerin %95 güven aralığı değerlerinin alt sınırının altında olmasına rağmen, vertikal sakkadlardaki bozulma yatay sakkadlara göre daha belirgindi (Şekil 1a ve 1b). Yumuşak takip kazanç değerleri iki vaka için %95 güven aralığı

sınırları içindeydi, sadece hasta 3'ün yumuşak takip kazanç değeri biraz daha düşüktü (Şekil 2).

Üç aylık miglustat tedavisinden sonra iki numaralı hasta yeniden muayene edildi ve göz hareket kayıtları tekrarlandı. Uluslararası kooperatif ataksi değerlendirme skorunun altı puan azaldığı, yatay sakkad hızlarının arttığı ve kontrollere göre %95 güven aralığı sınırları içinde olduğu görüldü (Şekil 3).

## TARTIŞMA

Dejeneratif ataksiler, SSS'nin ilerleyici seyreden nadir kronik hastalıklarıdır. Tüm ataksiler birlikte değerlendirildiğinde prevalans 15-20:100.000 olarak bildirilmiştir. Bu grupta ataksinin 50 ile 100 arasında farklı genetik ve moleküler nedeni olduğu tahmin edilmektedir (17). Bu nedenle dejeneratif ataksi hastalarında serebellar bulgulara eşlik eden başka klinik ve laboratuvar bulguları olmadığı sürece klinik ayırıcı tanı birçok hastalığı içerecektir. Dejeneratif ataksilerin ayırıcı tanısı için taranacak moleküler hedeflerin ek tanısal testler yardımıyla daraltılması hem maliyet etkin olacak hem de tanı süresini kısaltacaktır.

Göz hareketlerinin incelenmesi, hareket bozukluğu olan hastaların değerlendirilmesinde önemli bir adımdır. Oküler motor sistemin fonksiyonel anatomisinin daha iyi anlaşılması, hareket bozukluklarının ayırıcı tanısında, özellikle de nadir hastalıkların tanısında ipuçları sağlar (18). Göz hareketi anormallikleri, prognostik değerlerinin yanı sıra belirli hastalıklarda etkilenen sinir ağını ortaya çıkarabilir. Yumuşak takip baskın olarak refleksif bir hareket iken, sakkadlar davranışsal işlevlerin bir bileşeni olabilir (19). Supranükleer bakış parezisi hastalık için oldukça spesifik olduğundan ve erken tanı ve tedaviye başlama imkânı sağladığından, göz hareketleri NP-C hastalarının tanı ve takibinde özel bir role sahiptir (4,20). Bununla birlikte, yoğun klinik ortamlarda, sakkadların değerlendirilmesi atlanabilir veya geniş kapsamlı olarak değerlendirilmeyebilir.

Göz hareketlerinin değerlendirilmesine yönelik teknolojideki gelişmeler, gözlemin ötesine geçmemizi sağlamış ve artık göz hareketleriyle ilgili bazı parametrelerin hassas yöntemlerle ölçülmesine ve kaydedilmesine olanak tanımıştır. Göz izleme sistemleri ile yapılan son çalışmalar, bu tekniklerin ataksi sendromlarının ayırıcı tanısında kolay uygulanabilir ve güvenilir yöntemler olduğunu göstermiştir (21-24).

NP-C hastalarında, vertikal sakkadlardaki bozulma, yatay sakkadlar ve yumuşak takip ile karşılaştırıldığında daha belirgindir ve bu anormallikler, erken evrelerde Cajal'ın interstisyel çekirdeği korunurken, nöronal kaybın esas olarak riMLF'de görülmesi nedeniyle hastalığın nöropatolojik bulguları ile de ilişkilidir (12). Hastalığın ileri evrelerinde göz hareketleri ile ilişkili frontal bölgeler de etkilenmektedir (25,26). Abel ve ark., dokuz NP-C vakası ve 10 sağlıklı kontrol ile yaptıkları bir çalışmada, hastaların manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulgularının göz hareketi anormallikleri ile korelasyonunu araştırmışlar ve sakkadik kazanç değerinin hastalık şiddeti ve anatomik bulgular ile iyi korele olduğunu bulmuşlardır (27). Ayrıca, serebellar beyaz ve gri madde hacimlerindeki azalmanın NP-C hastalarında sakkadik kazanç ve motor bozukluk ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir (28). İki nörolojik tutulumlu, üç nörolojik tutulum öncesi NP-C vakası ve 77 sağlıklı kontrolün karşılaştırdığı bir başka çalışmada, nörolojik vakalarda daha belirgin olmakla birlikte, tüm vakalarda vertikal sakkad pik hızında bir azalma gösterilmiştir ve bu nedenle, vertikal sakkad hızlarının izlenmesi, henüz klinik olarak belirgin olmadıkları aşamada bile nörolojik bulguları tespit etmek için önemli bir araç olarak önerilmiştir (29). Benzer şekilde, heterozigot NP-C vakalarında VOG çalışmalarında tipik okülomotor bulgular gösterilmiştir (30).

Bremova ve ark., prospektif çok merkezli kesitsel bir çalışmada 72 NP-C hastasını VOG ile değerlendirmiştir. Hastaların %98,2'sinin vertikal sakkad tepe hızlarının kontrollerin tepe hızının %95 güven aralığının altında olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte, hastaların yalnızca %46,9'unun

yumuşak takip kazancı kontrollerin %95 güven aralığından daha düşüktür. Bu çalışmada, NP-C hastalarında hem sağa hem de sola sakkadlar için SK'ye kıyasla ortalama tepe hızının azaldığını göstermişlerdir (NP-C'ye karşı SK, sağ için 244,6°/s'ye karşı 449,8°/s, sol için 240°/s'ye karşı 429,8°/s,  $p<0,001$ ). Öte yandan, vertikal hızda yumuşak takip kazancının NP-C ve SK arasında farklılık göstermediğini (sırasıyla 0,544'e karşı 572,  $p=0,435$ ), ancak yatay yumuşak takip kazancının NP-C hastalarında SK'ye kıyasla daha düşük olduğunu (0,619'a karşı 0,812,  $p<0,001$ ) bildirmişlerdir. Ayrıca, yatay sakkadik tepe hızı ve latansının, vertikal sakkadik süre ve amplitüdün hastalık şiddeti ile korele olduğunu ve klinik çalışmalar için bir biyobelirteç olarak kullanılabilirliğini belirtmişlerdir. Sonuç olarak, VSBP'nin değil vertikal supranükleer sakkad perezisinin (VSSP) NP-C'nin kardinal semptomu olduğunu öne sürmüşlerdir (31).

NP-C'de hastalığın progresyonu büyük ölçüde nörolojik semptomlarla ilişkilidir (1). NP-C'deki temel sorunun lizozomlarda lipid birikimi olduğu düşünüldüğünde, tedavi çalışmaları hücrel kolesterolü azaltmaya odaklanmış, ancak bu tedavi seçeneklerinin nörolojik semptomlar üzerinde bir etkisi olmamıştır (32).

Bu geniş prospektif çalışmaya benzer şekilde, biz de 3 NP-C hastasının ortalama tepe hızında sağlık kontrollerimize kıyasla düşüş bulduk (NP-C'ye karşı SK, sağ için 255°/s'ye karşı 477,4°/s, sol için 205°/s'ye karşı 479,6°/s). Sağlıklı kontrol kohortumuzda, vertikal yumuşak takip kazancı değeri 0,660 iken yatay yumuşak takip kazancı 0,825 olarak hesaplanmıştır. NP-C olgularında ise bu değerler sırasıyla 0,715 ve 0,765 olarak kaydedilmiştir. Literatür ve bizim sonuçlarımız arasındaki bu farklılıklar muhtemelen daha düşük örneklem büyüklüğümüzden kaynaklanmaktadır.

Miglustatin nörolojik semptomların ilerlemesini yavaşlattığı gösterilmiştir ve 2009 yılında FDA tarafından NP-C için hastalık modifiye edici bir tedavi olarak onaylanan tek tedavidir (33). Glukozilseramid sentaz enzimi aracılığıyla glikolipit sentezini geri dönüşümlü olarak inhibe eder (34). Gözlemsel prospektif kohort çalışmaları, miglustat tedavisi altındaki hastaların nörolojik bulgularının stabil kaldığını veya iyileşme gösterdiğini kanıtlamıştır (35-37). Miglustatin klinik uygulamada kullanılmaya başlanmasıyla birlikte tedavi sonuçlarının izlenmesi ihtiyacı ortaya çıkmıştır. Patterson ve arkadaşları 29 NP-C olgusunda miglustatin etkinliğini araştırmak için birincil sonlanım noktası olarak yatay sakkadik göz hareketi (HSGH) hızını kullanmış ve HSGH hızında iyileşmenin yanı sıra yutma kapasitesinde iyileşme ve bazı olgularda ambulatuvar endekste daha yavaş bir bozulma tespit etmişlerdir (14). Abel ve arkadaşları miglustat tedavisi altında kazançta ve kendi ritminde sakkadlar arasındaki aralıkta iyileşme bildirmişlerdir (38). Çalışmamızda üç NP-C olgumuz arasında sadece bir hastanın tedavi öncesi ve sonrası göz hareketi kayıtlarını değerlendirebildik ve üç ay içinde UKAD skorunda ve yatay sakkadik hızlarında iyileşme gözlemleyebildik.

Bu sonuçlar miglustatin SSS'de birden fazla bölgede olumlu etkiye sahip olduğunu göstermektedir. Bu bilgiler ışığında, nörolojik tutulumun erken tanınması ve erken tedaviye başlanması hastalığın ilerlemesinde önemli bir avantaj sağlayacağı öngörülebilir.

Göz hareketlerinin incelenmesi nöroloji pratiğinde büyük önem taşımakta ve ilişkili olduğu anatomik alanlarla ilgili değerli ipuçları sağlamaktadır. Ancak özellikle ülkemizde sıklıkla olduğu gibi hasta yükünün fazla olduğu bölgelerde rutin pratikte her zaman detaylı bir göz muayenesi yapma imkânı bulunamayabilir. Bu durum, NP-C gibi erken tanı ve tedavi potansiyeli olan hastalıkların gözden kaçmasına neden olabilir. Bu çalışma, VOG ile göz hareketlerinin hızlı ve objektif bir şekilde değerlendirilmesinin, ülkemiz koşulları da göz önünde bulundurularak, tanıya yardımcı olabileceğini göstermekte ve günlük pratikte kullanılabilirliğini vurgulamaktadır.

Sonuç olarak, bu çalışma dejeneratif ataksi hastalarında NP-C şüphesi durumunda VOG'un bir tarama yöntemi olarak kullanılabilirliğini göstermektedir. Bu yöntem, özellikle yetişkin başlangıçlı vakalarda zor olabilecek erken evre NP-C'nin objektif bulgularını sağlayan geçerli, non-invaziv ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir. Bu nedenle, hastalık modifiye edici bir tedaviye başlama şansı olan bu grupta erken tanı ve erken tedavi açısından klinik uygulamada çok yararlı bir yöntem olabilir. Ayrıca tedavi takibinde objektif bir parametre olarak kullanılması da bu yöntemi daha değerli kılmaktadır.

Çalışmamızın başlıca kısıtlılıkları olgu sayısının az olması nedeniyle sonuçlarımızın diğer dejeneratif ataksi olguları ile istatistiksel olarak karşılaştırılmasının mümkün olmamasıdır. Ayrıca, olguların etkilenen bölgeleri ile anatomik korelasyon sağlanamamıştır. Bununla birlikte, göz hareketi anormallikleri ile başlayan algoritmik yaklaşım erken bir aşamada tespit edilmiştir ve NSI ile tanı şüphesi bizi genetik tanının doğrulanmasına götürebilir. Etiyolojik arka planı net olmayan dejeneratif ataksi hastalarının VOG kullanılarak taranmasının NP-C tanısı için uygun maliyetli bir yöntem olabileceği öne sürülebilir.

**Teşekkür:** Bu çalışmaya değerli katkılarından dolayı Dr. Tatiana Bremova-Ertl ve Prof. Dr. Michael Strupp'a teşekkür ederiz.

**Etik Komite Onayı:** Çalışma protokolü İstanbul Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (2015/1863).

**Hasta Onamı:** Tüm katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir- ZK, HAH, İHG, BB; Tasarım- ZK, HAH, İHG, BB; Denetleme- ZK, BB; Kaynaklar- HAH, İHG, BB; Malzemeler- HAH, İHG, BB; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- ZK, BB; Analiz ve/veya Yorum- ZK, BB, HAH, İHG; Literatür Taraması- ZK, BB; Yazıyı Yazan- ZK, BB; Eleştirel İnceleme- HAH, İHG, BB.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu araştırma kamu, ticari veya kâr amacı gütmeyen sektörlerdeki fon kuruluşlarından herhangi bir özel hibe almamıştır.

**Veri Kullanılabilirlik Beyanı:** Bu retrospektif çalışmanın ham verileri etik kısıtlamalar nedeniyle kamuya açık değildir.

## KAYNAKLAR

- Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. Orphanet J Rare Dis. 2010;5:16. 10.1186/1750-1172-5-16
- Kwon HJ, Abi-Mosleh L, Wang ML, Deisenhofer J, Goldstein JL, Brown MS, et al. Structure of N-terminal domain of NPC1 reveals distinct subdomains for binding and transfer of cholesterol. Cell. 2009;137(7):1213-1224. [Crossref]
- Vanier MT. Complex lipid trafficking in Niemann-Pick disease type C. J Inherit Metab Dis. 2015;38(1):187-199. [Crossref]
- Patterson MC, Clayton P, Gissen P, Anheim M, Bauer P, Bonnot O, et al. Recommendations for the detection and diagnosis of Niemann-Pick disease type C: An update. Neurol Clin Pract. 2017;7(6):499-511. [Crossref]
- Wassif CA, Cross JL, Iben J, Sanchez-Pulido L, Cougnoux A, Platt FM, et al. High incidence of unrecognized visceral/neurological late-onset Niemann-Pick disease, type C1, predicted by analysis of massively parallel sequencing data sets. Genet Med. 2016;18(1):41-48. [Crossref]
- Piroth T, Boelmans K, Amtage F, Rijntjes M, Wierciochin A, Musacchio T, et al. Adult-Onset Niemann-Pick Disease Type C: Rapid Treatment Initiation Advised but Early Diagnosis Remains Difficult. Front Neurol. 2017;8:108. [Crossref]
- Coubard OA. Saccade and vergence eye movements: a review of motor and premotor commands. Eur J Neurosci. 2013;38(10):3384-3397. [Crossref]
- Jensen K, Beylergil SB, Shaikh AG. Slow saccades in cerebellar disease. Cerebellum Ataxias. 2019;6:1. [Crossref]
- Termsarasab P, Thammongkolchai T, Rucker JC, Frucht SJ. The diagnostic value of saccades in movement disorder patients: a practical guide and review. J Clin Mov Disord. 2015;2:14. [Crossref]
- Horn AK, Buttner-Ennever JA. Premotor neurons for vertical eye movements in the rostral mesencephalon of monkey and human: histologic identification by parvalbumin immunostaining. J Comp Neurol. 1998;392(4):413-427.

11. Buttner-Ennever JA. Mapping the oculomotor system. *Prog Brain Res.* 2008;171:3-11. [\[Crossref\]](#)
12. Salsano E, Umeh C, Rufa A, Pareyson D, Zee DS. Vertical supranuclear gaze palsy in Niemann-Pick type C disease. *Neurol Sci.* 2012;33(6):1225-1232. [\[Crossref\]](#)
13. Patterson MC, Mengel E, Wijburg FA, Muller A, Schwierin B, Drevon H, et al. Disease and patient characteristics in NP-C patients: findings from an international disease registry. *Orphanet J Rare Dis.* 2013;8:12. [\[Crossref\]](#)
14. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *Lancet Neurol.* 2007;6(9):765-772. [\[Crossref\]](#)
15. Strupp M, Kremmyda O, Adamczyk C, Bottcher N, Muth C, Yip CW, et al. Central ocular motor disorders, including gaze palsy and nystagmus. *J Neurol.* 2014;261 Suppl 2(Suppl 2):S542-558. [\[Crossref\]](#)
16. Wijburg FA, Sedel F, Pineda M, Hendriks CJ, Fahey M, Walterfang M, et al. Development of a suspicion index to aid diagnosis of Niemann-Pick disease type C. *Neurology.* 2012;78(20):1560-1567. [\[Crossref\]](#)
17. Klockgether T. Update on degenerative ataxias. *Curr Opin Neurol.* 2011;24(4):339-345. [\[Crossref\]](#)
18. Kraus L, Kremmyda O, Bremova-Ertl T, Barceló S, Feil K, Strupp M. An algorithm as a diagnostic tool for central ocular motor disorders, also to diagnose rare disorders. *Orphanet journal of rare diseases.* 2019;14(1):1-7.
19. Kassavetis P, Kaski D, Anderson T, Hallett M. Eye Movement Disorders in Movement Disorders. *Mov Disord Clin Pract.* 2022;9(3):284-295. [\[Crossref\]](#)
20. Alobaidy H. Recent advances in the diagnosis and treatment of niemann-pick disease type C in children: a guide to early diagnosis for the general pediatrician. *Int J Pediatr.* 2015;2015:816593. [\[Crossref\]](#)
21. Summa S, Schirinzi T, Favetta M, Romano A, Minosse S, Diodato D, et al. A wearable video-oculography based evaluation of saccades and respective clinical correlates in patients with early onset ataxia. *J Neurosci Methods.* 2020;338:108697. [\[Crossref\]](#)
22. Szpisjak L, Szaraz G, Salamon A, Nemeth VL, Szeplafusi N, Veres G, et al. Eye-tracking-aided characterization of saccades and antisaccades in SYNE1 ataxia patients: a pilot study. *BMC Neurosci.* 2021;22(1):7. [\[Crossref\]](#)
23. Chang Z, Chen Z, Stephen CD, Schmahmann JD, Wu HT, Sapiro G, et al. Accurate detection of cerebellar smooth pursuit eye movement abnormalities via mobile phone video and machine learning. *Sci Rep.* 2020;10(1):18641. [\[Crossref\]](#)
24. Bremova-Ertl T, Schiffmann R, Patterson MC, Belmatoug N, Billette de Villemeur T, Bardins S, et al. Oculomotor and Vestibular Findings in Gaucher Disease Type 3 and Their Correlation with Neurological Findings. *Front Neurol.* 2017;8:711. [\[Crossref\]](#)
25. Solomon D, Winkelman AC, Zee DS, Gray L, Buttner-Ennever J. Niemann-Pick type C disease in two affected sisters: ocular motor recordings and brain-stem neuropathology. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1039:436-445. [\[Crossref\]](#)
26. Lengyel D, Weissert M, Schmid L, Gottlob I. Eye movement abnormalities as a sign for the diagnosis in Niemann-Pick disease type C. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde.* 1999;214(1):50-52.
27. Abel LA, Bowman EA, Velakoulis D, Fahey MC, Desmond P, Macfarlane MD, et al. Saccadic eye movement characteristics in adult Niemann-Pick Type C disease: relationships with disease severity and brain structural measures. *PLoS One.* 2012;7(11):e50947. [\[Crossref\]](#)
28. Walterfang M, Abel LA, Desmond P, Fahey MC, Bowman EA, Velakoulis D. Cerebellar volume correlates with saccadic gain and ataxia in adult Niemann-Pick type C. *Mol Genet Metab.* 2013;108(1):85-89. [\[Crossref\]](#)
29. Blundell J, Frisson S, Chakrapani A, Gissen P, Hendriks C, Vijay S, et al. Oculomotor abnormalities in children with Niemann-Pick type C. *Mol Genet Metab.* 2018;123(2):159-168. [\[Crossref\]](#)
30. Bremova-Ertl T, Sztatecsny C, Brendel M, Moser M, Moller B, Clevert DA, et al. Clinical, ocular motor, and imaging profile of Niemann-Pick type C heterozygosity. *Neurology.* 2020;94(16):e1702-e1715. [\[Crossref\]](#)
31. Bremova-Ertl T, Abel L, Walterfang M, Salsano E, Ardisson A, Malinova V, et al. A cross-sectional, prospective ocular motor study in 72 patients with Niemann-Pick disease type C. *Eur J Neurol.* 2021;28(9):3040-3050. [\[Crossref\]](#)
32. Patterson MC, Di Bisceglie AM, Higgins JJ, Abel RB, Schiffmann R, Parker CC, et al. The effect of cholesterol-lowering agents on hepatic and plasma cholesterol in Niemann-Pick disease type C. *Neurology.* 1993;43(1):61-64. [\[Crossref\]](#)
33. Geberhiwot T, Moro A, Dardis A, Ramaswami U, Sirrs S, Marfa MP, et al. Consensus clinical management guidelines for Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):50. [\[Crossref\]](#)
34. Platt FM, Neises GR, Dwek RA, Butters TD. N-butyldeoxynojirimycin is a novel inhibitor of glycolipid biosynthesis. *Journal of Biological Chemistry.* 1994;269(11):8362-8365.
35. Pineda M, Walterfang M, Patterson MC. Miglustat in Niemann-Pick disease type C patients: a review. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13(1):140. [\[Crossref\]](#)
36. Heron B, Valayannopoulos V, Baruteau J, Chabrol B, Ogier H, Latour P, et al. Miglustat therapy in the French cohort of paediatric patients with Niemann-Pick disease type C. *Orphanet J Rare Dis.* 2012;7:36. [\[Crossref\]](#)
37. Patterson MC, Mengel E, Vanier MT, Schwierin B, Muller A, Cornelisse P, et al. Stable or improved neurological manifestations during miglustat therapy in patients from the international disease registry for Niemann-Pick disease type C: an observational cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:65. [\[Crossref\]](#)
38. Abel LA, Walterfang M, Stainer MJ, Bowman EA, Velakoulis D. Longitudinal assessment of reflexive and volitional saccades in Niemann-Pick Type C disease during treatment with miglustat. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10:160. [\[Crossref\]](#)