

PARKİNSONLULARDA GÖRSEL UYARILMIŞ KORTİKAL CEVAPLAR ÜZERİNE TEDAVİNİN ETKİSİ*

Dr. Ayşe GÜVENÇ**, Dr. Orhan DEMİR**, Dr. Nurhan İLHAN***

* S.Ü.T.F. Nöroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Parkinsonlularda Görsel Uyarılmış Kortikal Potansiyellerin (Visual Evoked Potentials:VEP) amplitüdünde ve latansında değişiklik olduğu bazı çalışmalarda bildirilmektedir. Özellikle VEP amplitüdünün elektrojenezinde Dopaminin rolüne işaret edilerek Parkinsonlularda görülen VEP amplitüd düşüklüğünün Dopamin yetersizliğinden ileri geldiği söylenmektedir. Bu çalışmada bir grup parkinsonlu hastadan elde edilen VEP değişiklikleri kontrol grubu ile karşılaştırılıp dopaminerjik tedavi öncesi elde edilen VEP latans ve amplitüdülerinin tedavi sonrasında değişip değişmediği araştırılmıştır. Çalışma için 19 Parkinsonlu hastada tedaviye başlamadan önce ve tedavi ile (Dopa veya Dopamin Agonisti) klinik optimal düzelme halindeyken VEP incelemesi yapıldı. Elde edilen tedavi öncesi amplitüdü (L2-L3: 9,4±4,7 mikrovolt) ve latanslar (112,5±10,9ms), tedavi sonrası elde edilen amplitüdü (L2-L3:12,4±7,2 mikrovolt) ve latanslar (113,4±9,4 ms) ile istatistiki olarak karşılaştırıldı. Tedavi öncesi ve sonrası latanslar arasında bir fark görülmezken (p>0,05) tedavi sonrası VEP amplitüdünün tedavi öncesine göre farklı olduğu gözlemlendi (p<0,05) Bu bulguların dopaminin VEP amplitüdünün elektrojenezinde rolü olduğu görüşünü desteklediği kamsına varıldı.

Anahtar Kelimeler:Parkinson hastalığı, Görsel uyarılmış kortikal cevaplar.

SUMMARY

The influence of treatment on the visual evoked cortical responses in patients with parkinson disease.

Several have reported that in patients with Parkinson disease the amplitude and latency of the visual evoked cortical potentials show some difference. By especially emphasising the role of Dopamine on the electrogenesis of VEP amplitude, it has been suggested that the low amplitude level of VEP seen in patients with Parkinson disease arises from the Dopamine deficiency. This study compares the VEP changes obtained from patients with Parkinson, with control group and investigates if there has been any difference in VEP latency and amplitude before and after the dopaminerjik treatment. VEP studies have been carried out on 19 patients with Parkinson optimum healing period. The amplitudes (L2-L3:9,4±4.7 mV) and latecies (112,5±10,9ms) obtained before the treatment have been statistically compared with the amplitudes (L2-L3:12,4±7,2mV) and latencies (113,4±9,4ms) obtained before the treatment. While there has been no changes in latencies obtained before and after the treatment (p>0.05), the VEP amplitude obtained after the treatment has been recorded appreciable different (p>0.05) than the one recorded before the treatment. These findings therefore gave support to the earlier opinions that the Dopamine treatment has influence on the electrogenesis of the VEP amplitude.

Key Words: Parkinson disease, visual evoked potentials, VEP.

GİRİŞ

Parkinson hastalığının esas tablosu motor sis-

teme ilişkindir. Sorumlu patoloji bazal ganglionlarda yerleşmiştir, Oldukça yaygın bir hastalık olduğu

Haberleşme Adresi: Yrd. Doç. Dr. Orhan DEMİR, S.Ü.T.F. Nöroloji Anabilim DALI, KONYA

* 14. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresinde (15-19 Nisan 1996) sunulmuştur.

söylenbilir(1). Dopamin, olfaktör tüberkülda ve retinanın interpleksiform hücreleri ile amakrin hücrelerinde bulunmuştur. Gawel ve ark. klinik durum ile santral dopamin veya Levodopa seviyesi arasında bir ilişkinin gösterilmesi halinde hastalık hangi evrede olursa olsun elektrofizyolojik çalışmaların dopamin miktarını dolaylı olarak değerlendirmede çok hızlı ve noninvaziv bir yöntem olabileceğini söylemektedirler. Bu yazarlar Görsel Uyarılmış Kortikal Cevapların (Visual Evoked Potentials:VEP) parkinsonlularda terapötik bir gösterge anlamı taşıyabileceğini ileri sürmektedirler(2). Parkinsonlu hastalarda VEP amplitüdünün düştüğü Bodis Wollner ve ark. tarafından ilk kez 1978 yılında gösterilmiştir(3). Daha sonraki yıllarda, Koppersmith ve ark. (1982) VEP amplitüd düşüklüğünü dopamin yetersizliğine yormuşlardır(4). Nitekim Ghilardi ve ark. (1988) MPTP vererek Parkinsoniyen hale getirdikleri maymunlarda düşük amplitüdü VEP kaydetmişler ve L-Dopa tedavisi ile amplitüdün tekrar yükseldiğini göstermişlerdir (5). Öte yandan migrenlilerde özellikle kriz döneminde VEP amplitüdünün yüksek oluşu retina veya oksipital kortekste dopaminergic hipereksitabiliteye yorumlanmıştır(6,7)

Bu çalışmada bir grup Parkinsonlu hastada VEP değişikliklerini ortaya çıkarmak, L-Dopa ve/veya Dopamin Agonisti tedavisi ile VEP amplitüd ve latansında değişikliklerin olup olmadığını, bu değişikliğin klinik düzelmeye paralel gidip gitmediğini araştırmak amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya 10'u kadın, 9'u erkek, yaşları 45-80 yıl arasında değişen (Ort:64,4±9,2) toplam 19 İdiopatik Parkinson Hastalığı tanısı almış vaka alındı. Benzeri yaş dağılımında olan (44-80 yıl, ort:62,0 ±10,5) 6'sı erkek, 12'si kadın toplam 18 sağlıklı kişi ile kontrol grubu oluşturuldu.

Parkinsonlu hastaların 4'ü (3 erkek, 1 kadın) daha önce hiç ilaç kullanmayan, ilk defa tarafımızdan antiparkinsoniyen tedavi düzenlenen hastalardı. Bunlara ve daha önce ilaç tedavisi alan diğer 15 hastaya 5 günlük ilaçsız dönemi takiben VEP incelemesi yapıldı. 14 hastaya L-Dopa+ Dopamin agonisti, 4 hastaya yalnızca Dopamin agonisti, 1

hastaya da Selegilin+E vit. başlandı. Optimal düzelmeyi takiben ikinci VEP tetkiki uygulandı. Hastalara uygulanan her VEP incelemesinden önce Webster skalasına göre klinik bulguları rakamlandırıldı. Webster skalasına göre klinik durumu 1-10 arasında olan hastalar hafif, 11-20 arasında olanlar orta, 21-30 puan arasında olanlar şiddetli olarak değerlendirildi.

VEP incelemesi 19 Parkinsonlu hastada iki kez ve kontrol grubunda bir kez yapıldı. 150 cm pupil-ekran mesafesinde (Pattern Görüş Açısı:1,03 derece) rahat bir koltuğa oturtulan vakanın Oz noktasına yapıştırılan 0,5 cm çaplı gümüş disk elektrodla sağ göz ve sol gözden yüksek kontrastlı değişken damataşı pattern uyarım ile (1 Hz) kayıtlama yapıldı. Referans elektrod Fz'de idi. İkiyüz uyarıma cevabın ortalaması VEP olarak alındı. P100 latans değerleri ve L1-L2 ile L2-L3 amplitüd değerleri ölçüldü.

Parkinsonlu grubun tedavi öncesi latans ve amplitüd değerleri tedavi sonrası değerler ile karşılaştırıldı. Keza tedavi öncesi değerler kontrol grubunun değerleri ile istatistiki analize tabi tutuldu. İstatistiki analizde "Student t testi" ve Lineer Regresyon uygulandı.

BULGULAR

Hastalık süresi ortalaması 5,34±3,2 yıl olan hasta grubunun yaş dağılımı kontrol grubununkiyle uyuy-maktaydı (p>0,5). Kontrol grubunda yaş ve VEP latans değerleri arasında oldukça yüksek korelasyon görülmesine rağmen (r:0,75) Parkinsonlu grupta bu korelasyonun bozulduğu dikkati çekmekteydi (r:0,20). Tedavi sonrasında ise yaş ile VEP latansı arasında bozulan bu korelasyonun kısmen düzeldiği belirlendi (r:0,58). Tedavi öncesi ve sonrası VEP L2-L3 amplitüd değerleri ile yaş arasında bir korelasyondan söz edilemezken L1-L2 amplitüdü ile yaş arasında zayıf bir korelasyon vardı(r:0,37)

Tedavi öncesinde çekilen VEP latans ve amplitüd değerleri, tedavi sonrasındaki ve kontrol grubundan elde edilen VEP değerleri Tablo 1'de gösterilmektedir. Görüldüğü üzere hasta grubunun latans değerleri kontrol grubuna göre uzamış, amplitüd değerleri ise düşmüştür. Ancak, yalnızca L2-L3 amplitüdündeki düşüklük istatistikselsel olarak an-

Tablo 1. Hasta ve Kontrol Grubunun VEP Değerleri

	PARKİNSONLU GRUP		KONTROL GRUBU n=36
	Tedavi Öncesi n=37	Tedavi Sonrası n=37	
L1-L2 Amp.	Ort: 7.9±3.3	Ort: 9.1±4.1	Ort: 8.8±4.4
L2-L3 Amp.	Ort: 9.4±4.7	Ort: 12.2±7.2	Ort: 12±5.1
P100 Latans	Ort: 112.5±11.1	Ort: 113.1±9.4	Ort: 109.9±5.6

lamlıydı ($p<0,02$). Hasta grubundaki bu L2-L3 amplitüd düşüklüğünün tedavi sonrasında normal kontrol grubunun değerlerine eriştiği görüldü ($p<0,03$). Hastaların klinik değerlendirilmesinde kullandığımız Webster skalası puanlamasında hafif derecede hastalığı olan hasta sayısı 1, orta derecede hastalığı olan hasta sayısı 10, şiddetli derecede hastalığı olan hasta sayısı ise 8 idi.

Hastaların tedavi öncesi Webster skalası ortalaması: $19,5\pm4,97$, tedavi sonrası ise $9,5\pm4,70$ olarak belirlendi. Hastaların tedavi öncesi ve sonrası Webster skalası puanları ile tedavi öncesi ve sonrası VEP değerleri arasındaki Lineer Regresyon sonuçları Tablo 2'de gösterilmiştir. Şekil-1'de bir normal ve bir parkinsonlu hastaya ait trase örnekleri verilmiştir.

TARTIŞMA:

Parkinson hastalığının Dopamin yetmezliğinden ileri geldiği yaklaşık 40 yıldır bilinmektedir(8). Bazı yazarlar bu yetmezliğin nigrostriatal sistemin dışında da söz konusu olabileceğine işaret etmektedirler. Hatta "jeneralize Dopamin yetmezliği" olarak değerlendirmektedirler(9). VEP elektrojenezinde Dopaminin rolüne ilişkin görüşler sadece Parkinsonlu hastalarda yapılan çalışmalara değil, aynı zamanda

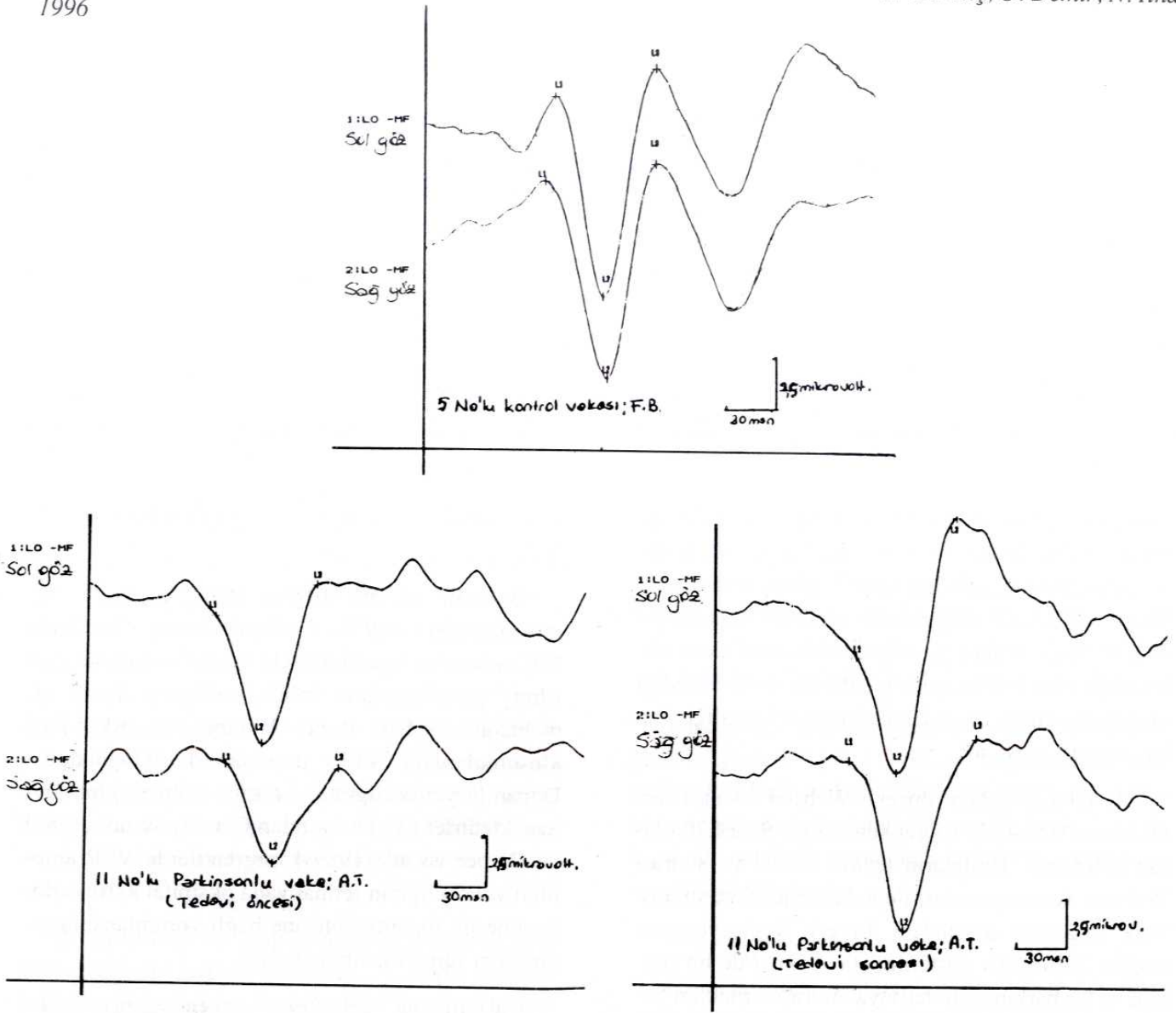
migrenlilerde yapılan çalışmalara da dayanmaktadır (6,7).

Barbeau ve ark.(1975), Demetrescu ve Demetrescu'nun (1962) çalışmalarında kedilerde N.Caudatus'un uyarılmasıyla vizüel kortekste uyarılmış potansiyellerin inhibe olduğuna işaret etmektedirler(9,10). Bodis Wollner ve ark., Parkinsonlulardaki VEP amplitüd düşüklüğünden Dopamin yetmezliğinin sorumlu olabileceğini söylemektedirler (3). Öte yandan Conolly ve ark.(1982) ve Diener ve ark.(1989) migrenlilerde VEP amplitüd yüksekliğinin retinal yada oksipital korteks dopaminerjik hiperaktivitesine bağlı yorumlanabileceğini ileri sürmektedirler (6,7).

Calzetti ve ark.(1990) erken dönem parkinsonlularda yaptıkları pattern elektroretinogram (PERG) la kombine VEP çalışmasında VEP elektrojenezinde retinal komponentin rolünün ön planda olamayacağını gösteren bulgular elde etmişlerdir. Bu yazarlar multisinaptik görme yollarındaki Dopamin yetmezliğinin anormal VEP cevabına yol açabileceğini, VEP değişikliklerinin tamamen retinal dopamin aktivitesine bağlı olmadığını ileri sürmüşlerdir(11). Diğer yandan Onofrj ve ark.(1986) vizüel yollardaki dopaminerjik aktivitenin etkilerini ortaya koyamamışlardır(12).

Tablo 2. Webster Skalası ile VEP latans ve amplitüd değerleri arasında Lineer regresyon sonuçları.

	TEDAVİ ÖNCESİ			TEDAVİ SONRASI		
	Latans	L1-L2 amp.	L2-L3 amp	Latans	L1-L2 amp.	L2-L3 amp.
r	0.30	0.21	0.16	0.38	0.25	0.19



Şekil 1. Normal ve Parkinsonlu hastaya ait trase örnekleri.

Sunulan bu çalışmada VEP latansı normal kontrol grubuna göre, istatistiki önemde olmasa da uzamış bulundu. Bu durum, tedavi ile normal kontrol grubu değerlerine döndü. Bu bulgular Barbeau ve ark.'nın(1975) latansla ilgili bulgularına uymaktadır (9).

İstatistiki anlamda önemli olan bulgu L2-L3 amplitüd değerlerinin normal kontrol grubuna göre düşük oluşudur($p < 0,02$). Bu düşüklük ilk bakışta literatürle de uyumlu olarak algılanıp bu hastalardaki dopamin yetmezliğine yorumlanabilir. Ancak literatürde L1-L2 amplitüdünün alındığı görülmektedir. Sunduğumuz bu çalışmada L1-L2 amplitüdünde normal kontrol grubuna göre istatistik

anlamda olmayan bir düşüklük görülmektedir. L2-L3 komponentinin elektrojenezi üzerine yorum yapabilmek için yeterli literatür bilgisine sahip değiliz,

Tedavi ile gerek L-Dopa gerekse L-Dopa olmaksızın Dopamin agonisti verilen Parkinsonlu vakaların hem L1-L2 , hem de L2-L3 amplitüd değerlerinde yükselme görülmüştür. Burada L2-L3 amplitüdü istatistik önemde yükselmiştir. Bu bulgu literatür bilgisine uygun olarak dopamin aktivitesinin rolüne işaret etmektedir. Özellikle L2-L3 amplitüdünün ölçülmesinin Parkinsonlu hastalarda tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde ve klinik tablonun izlenmesinde yardımcı bir yöntem olabileceği kanısına varılmıştır(13).

KAYNAKLAR

1. Nightingale S , Mitchell KW, Howe JW. Visual evoked cortical potentials and pattern electroretinograms in Parkinson's disease and control subject; J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1986, 49; 1280-1287
2. Gawell MJ, Das P, Vincent S, Rose F C. Visual and auditory evoked responses in patients with Parkinson's Disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1981, 44; 227-232
3. Bodis Wollner I, Yahr MD. Measurements of visual evoked potentials in Parkinson's disease. Brain 1978, 101; 661-671
4. Koppersmith M, Shakin E, Siegel I, Lieberman A, Visual system abnormalities in patients with Parkinson's disease. Arch Neurol 1982, 39; 284-286
5. Ghilardi F, Bodis Wollner I, Onofrj M, Marx M, Glower A. Spatial frequency-dependent abnormalities of the pattern electroretinogram and visual evoked potentials in a Parkinsonian monkey models. Brain 1988, 111; 131-149
6. Diener HC et all. Central effects of drugs used in migraine prophylaxis evaluated by visual evoked potentials. Ann Neurol 1989, 25; 125-130
7. Conolly JF, Gawell MJ, Rose FC. Migraine patients exhibit abnormalities in the visual evoked potentials. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1982, 45; 464-467
8. Barbeau A. Preliminary observations on abnormal catecholamine metabolism in Basal Ganglia disease. Neurology 1960, 10; 446-451
9. Barbeau A, Campanella G, Butterworth RF, Yamada K. Uptake and efflux of C14 Dopamine in platelets; evidence for a generalized defect in Parkinson's disease. Neurology 1975, 25; 1-9
10. Demetrescu M. The inhibitory action of the caudate nucleus in cortical primary receiving areas in the cat. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1962, 14; 37-52
11. Calzetti S, Franchi A, Taratufolo G, Groppi E. Simultaneous VEP, PERG investigations in early Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1990, 53; 114-117
12. Onofrj M, Ghilardi MF, Basciani M, Gambi D. Visual Evoked potentials in Parkinsonism and Dopamine blokade reveal a stimulus-dependent Dopamine function in humans J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986, 49; 1150-1159
13. Gelmi C, Sandrini G, Martignoni E et all. Electroretinograms and visual evoked cortical potentials in Parkinsonian patients with or without L-Dopa treatment. Neuro Ophthalmology 1992, 12; 125-33