

PARKINSON HASTALIĞINDA VİZÜEL UYARILMA POTANSİYELLERİ

Visual Evoked Potentials in Parkinson's Disease

Yahya Karaman¹, Meral Mirza², Abdullah Talaslıoğlu¹

Özet: Bu çalışmanın amacı ; Parkinson hastalığında vizüel uyarılma potansiyelleri (VUP)'nde anormallik olup olmadığını araştırmak, VUP'lerdeki patolojik değişiklikler ile hastalığın süresi ve antiparkinson tedavisi arasındaki ilişkiyi incelemektir. Parkinsonlu 31 hastanın VUP latansları 20 kişilik kontrolle karşılaştırıldığında önemli ölçüde geciktiği görüldü ($p<0.01$). Parkinsonlu hastaların VUP'leri amplitütlerinin kontrol grubundakilere göre önemli ölçüde azaldığı bulundu ($p<0.01$). VUP özelliklerinde hastalığın süresi önemli bir rol oynamadı. Latans ve amplitüt değerleri L-Dopa ile tedavi edilen hastalar ve tedavi edilmeyen Parkinsonlu hastalar arasında farklılık göstermesine rağmen istatistiksel olarak önemli fark bulunmadı ($p>0.05$). VUP anormallikleri görme sisteminin nörolojik ve oftalmolojik muayenesi normal olan Parkinsonlularda dejeneratif lezyonun erken belirtisi olabilir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, vizüel uyarılma potansiyelleri

Summary: The aim of this study is to investigate whether visual evoked potential (VEP's) abnormalities in Parkinson's disease and to study a relation between the pathologic changes in the VEP's, the duration of the disease and antiparkinson therapy. Latencies of the VEP's in 31 patients with Parkinson's disease were significantly delayed compared with the finding in 20 normal subjects ($p<0.01$). The amplitudes of the VEP's were significantly reduced in Parkinson's disease patients compared with the control subjects ($p<0.01$). The duration of disease did not play a role in their VEP's characteristics. The latency and amplitude were different in patients who have been treated with L-Dopa from in patients who have never been previously employed any antiparkinsonian drug. Statistical analysis didn't show any significant difference ($p>0.05$). Abnormalities in VEP's may be an early indicator of degenerative lesions in Parkinson's disease that normal neurological and ophthalmological findings of the visual system.

Key Words: Parkinson's disease, visual evoked potential

Parkinson hastalığının klasik klinik görünümü tremor, rijidite, akinezi, yürüme ve postür anomalileri gibi motor sistem tutulumları şeklindedir. Parkinsonda vizüel sistem de tutulmakta, görme sisteminin gros nörooftalmolojik muayeneleri normal olduğu halde vizüel fonksiyonların uyarılma potansiyelleriyle incelenmesinde kayda değer değ-

şikliklerin görüldüğü belirtilmektedir (2,5,14,20). Parkinson hastalığında santral sinir sisteminde yaygın nörotransmitter yetmezlikleri olur. Dopamin yetmezliği multisinaptik vizüel sistemi de etkilemekte görme yollarında hasara neden olmaktadır (3,7).

Parkinson hastalığında VUP değişikliklerini araştırmak, levodopa başta olmak üzere antiparkinson ilaç kullanan ve kullanmayan hastalarda VUP'lerin özelliklerini incelemek amacıyla bu çalışmayı planladık.

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ

Nöroloji.Y.Doç.Dr.¹, Doç.Dr.²

METODLAR

Çalışma Erciyes Üniversitesi Gevher Nesibe Hastanesi nöroloji kliniğine 1991-1993 yılları arasında müracaat eden 31 parkinsonlu hastada yapılmıştır. İdiopatik Parkinson hastalığı tanı kriterlerine göre (20) değerlendirilen hastaların 13 (% 41.9)'ü daha önce antiparkinson tedavi görmeyen, 18 (% 58.1)'i levodopa ve çeşitli antiparkinson ilaç kullanan hastalardan oluşmaktadır.

Hastalar uygulanacak tetikler anlatılarak gürlü ve ışıktan izole odada rahat bir koltuğa oturtuldu. Saçlı deri temizlendikten sonra Uluslararası 10-20 Elektroensefalografi Elektrot Bağlama Sistemine göre O1, Oz ve O2' ye aktif, Fz' ye referans, A1'e topraklama için gümüş disk elektrotlar yerleştirildi (6). Elektrod empedansları en fazla 5 kiloohm olacak şekilde empedansmetreyle kontrol edilerek elektrotların Nihon Kohden Neuropack Model MEB-530 4K/G) EMG cihazı preamplifikatörü ile bağlantıları yapıldı. Hastanın 1.5 metre karşısına saniyede bir frekanslı siyah beyaz kare görüntü veren, ekranı 37x45 cm'lik İLKEM VD-401 A Video monitor yerleştirildi. Ekranın luminansı sabit olup kareler arası kontrast % 80 ve hastanın kareyi görüş açısı 1 dak. ekranı görüş açısı 60 dak (10 derece) açı olacak şekilde stimülüs verilerek, kayıtlama süresince ekranın ortasındaki küçük beyaz kareye bakması sağlandı. 300 milisaniyelik analiz zamanıyla herbir göze ayrı ayrı 20 ms stimulus verildi. Averajlama sistemiyle en az 200 stimülüsla uyarılar verilip O1 Oz, O2'den elde edilen kayıtların cevapları bilgisayar monitorunda gözlenerek ortalamalar VUP olarak değerlendirildi. Latans ölçümleri milisaniye olarak başlangıçtaki majör pozitif pik P1, negatif pik N1 olarak alındı. Daha sonraki pozitif pik P2, negatif pik N2 olarak değerlendirildi. Amplitüt ölçümlerinde tepe noktasının izoelektrik hattın yüksekliği mikrovolt olarak kaydedildi. N1 P2 amplitütü ile P2 N2 amplitütü ortalaması P2 amplitütü olarak alındı (15).

Hastalarla aynı yaşlara tekabül eden görme problemi ve anormal nörolojik bulgusu olmayan 20 istekli sağlam kontrol grubu seçildi. Hafif görme kusuru olan hasta ve kontrollerin kayıtları gözlükleriyle yapıldı. Tolere edilemeyen görme kusuru olan hastalar araştırmaya alınmadı. Ayrıca oftalmolojik

patolojisi olan (optik nöropati, optik nevrit), VUP'lerinde değişiklik yapabilecek metabolik, endokrin, iskemik, dejeneratif, demiyelinize bozukluk görülen (multipl skleroz ve diğer retinopati ve nöropatiler), ön kamera ve korneada lezyon düşünülen (glokom, katarakt, lokal göz hastalıkları) hastalar araştırmaya alınmadı. Optik sistemi etkileyebilecek serebral lezyon düşünülen veya daha önce böyle bir hastalık geçirenler araştırma dışı tutuldu.

Hasta ve kontrol grubunda latans ve amplitüt değerleri ortalamaları sağ ve sol göz için ayrı ayrı değerlendirildi. Grupların VUP değerleri karşılaştırılarak t testi ile bulgular arasındaki farkın önemliliği istatistikî olarak değerlendirildi (27).

BULGULAR

Araştırma, yaşları 32-79 (ortalama±SX:49.7±4.9) arasında değişen 23 (% 74.1) erkek, 8 (% 25.9) kadın hastada yapıldı. Hastaların 13 (% 41.9)'ü daha önce antiparkinson tedavi görmeyen, 18 (%58.1)'i L-Dopa dahil olmak üzere düzenli ilaç kullananlardan oluştu. Hastalık süresi 1-19 yıllar arasında ortalama 4 yıl olarak bulundu. Tedavi gören hastalarda ortalama süre 5 yıl, tedavi görmeyenlerde ise 2.5 yıldır.

Parkinsonlu hastalarda P2 ve N2 latansları ortalaması ile kontrol grubun P2 ve N2 latansları ortalaması arasındaki farklılıklar istatistikî olarak önemli bulundu ($p<0.01$). N1 latans ortalamaları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında Parkinsonlu hastalarda gecikmiş olmasına rağmen (sağ: 74.7±6.1, sol: 73.0±5.8) önemli bir farklılık bulunmadı. Hasta ve kontrol grupları arasında P2 amplitüt ortalamaları arasındaki fark istatistikî olarak önemli ($p<0.001$) bulundu (Tablo 1). Hastaların VUP değerleri sağ ve sol gözde farklılık göstermedi.

Antiparkinson tedavi gören ve görmeyen hastaların VUP değerlerini karşılaştırdığımızda en fazla görülen VUP anormalliğinin P2 latansında gecikme ve P2 amplitütünde azalma olduğu görüldü. VUP anormalliklerinin görülme sıklığı ile latanslarda gecikme ve amplitüt azalmaları antiparkinson tedavi alan ve almayan hastalar arasında önemli farklılık göstermedi (Tablo 2). P1 latanslarını Parkinsonlu

Tablo 1. Parkinsonlu hastaların ve kontrol grubunun VUP latans ve amplitüd değerlerinin karşılaştırılması

VUP Değerleri	Hasta X±SX		Kontrol X±SX		p
	Sağ	Sol	Sağ	Sol	
Latans(msn)					
N1(N 70)	74.7±6.1	73.0±5.8	68.9±4.3	70.2±4.8	>0.05
P2(P100)	107.4±13.2	108.1±16.2	99.6±7.4	101.4±13.2	<0.01
N2(N140)	154.3±19.2	158.6±20.4	142.7±11.9	143.8±10.1	<0.01
Amplitüd(Mikrovolt)					
P2	5.1±1.4	5.3±1.8	6.4±2.7	6.3±2.0	<0.001

Tablo 2. Antiparkinson tedavi gören ve görmeyen Parkinsonlu hastalarda VUP değerlerinin incelenmesi

VUP Değerleri	Hasta Grubu				p
	Tedavi Alan		Tedavi Almayan		
	n	%	n	%	
N1 Latansında gecikme	8	44.4	6	46.1	>0.05
N2 Latansında gecikme	11	61.1	8	61.5	>0.05
P2 Latansında gecikme	13	72.2	9	69.2	>0.05
P2 amplitütünde azalma	12	66.6	9	69.2	>0.05

hastalarda ve kontrol grubunda tam olarak elde edemediğimiz için değerlendirmeye almadık.

TARTIŞMA

Parkinson hastalığında sorumlu patolojik değişikliklerin bazal ganglionlarla ilgili olduğu, beyinde yaygın dopamin yetmezliği bulunduğu klinik, patolojik ve elektrofizyolojik olarak gösterilmiştir (3, 6,12,20). Normalde retinanın interplexiform tabakası dopamin ihtiva etmektedir. Dopamin vizüel sistemde de etkili olan önemli bir transmitter olarak bilinir. Parkinson patogenezinin sorumlu nörotransmitter değişikliklerinden dopamin yetmezliğinin görme fonksiyonları üzerine etkileri vardır (3,4,19). Nörooftalmolojik muayeneler çoğu kez normaldir, gros muayenelerle görme fonksiyonları hakkında önemli patolojik bulgular elde edilemez. Optik sinir stimülasyonu VUP'lerinde latanslarda gecikme ve amplitüde düşme en önemli değişikliklerdir. Bodis-Wollner (6)Gawel (8) Kupersmith (19) Tar-

taglione (28); parkinsonda VUP'nin % 50'sinde ve daha fazla oranlarda latansların uzadığını bildirmişlerdir. Regan (26) latansların % 20 oranında gecikme gösterdiğini Ehle (14), Year (30) Parkinsonlu hastalarda VUP'lerde normal veya önemli olmayan değişiklikler bulmuşlardır. Bütün araştırmalarda ortak düşünce Parkinsonlu hastalardaki latans gecikmelerine neden olan faktör optik yollarda iletimi yavaşlatan dopamin yetmezliği olduğudur (9,16). VUP amplitütlerinde azalma ve amplitüt asimetrisi de sık tesbit edilen VUP bulgularıdır (14,21,22). Bizim araştırmamızda Parkinsonlu hastalar ile kontrol grubu arasında P2 ve N2 latansları ile P2 amplitüd değerleri arasında önemli ölçüde farklılıklar görülürken, N1 latans değerleri arasında fark bulunmadı (Tablo 1). Hastalarımızın % 34'ünde, kontrol grubunun % 38'inde P1 latansları elde edilebildi. Bu yüzden P1 latans değerlerini incelemedik.

Tartaglione (28) ve Wollner (29) VUP'lerin sadece retinal fonksiyonları değil aynı zamanda maküler fonksiyonları da etkileyebileceğini, retinal fonksiyonun ölçümü için elektoretinografi yapmak gerektiğini belirtmektedir. Economou (13) ise elektrookulogram ve retina pigment epitelyum fonksiyonlarının incelenmesinin daha doğru olacağını belirtmiştir. Retinal ganglion hücrelerini de içine alan proksimal retina tabakalarında fotoreseptör fonksiyon anomalileri VUP ve ERG bulgularını etkiler (11,18). Calzetti (11) VUP'lerin sadece retinal seviyedeki değişikliklere bağlı bulgular göstermediğini, VUP ile birlikte PERG çalışmalarının retinal ve maküler patolojileri ayırmak için daha iyi bir indikatör teşkil ettiğini belirtmiştir.

Bulens (10), Nightingale (23) ve Onofrij (24) VUP amplitüt ve latans değişikliklerinde stimulus özelliklerinin de önemli olduğunu belirtmektedir. Parkinsonda VUP etkileyen en önemli faktörün hastalık süresiyle ilgili olduğu, klinik bulguların ağırlığıyla VUP değişiklikleri arasında bir ilişki olmadığı belirtilmektedir (4,6,16). Parkinsonda VUP değişikliklerinin yaş ve cinsle bir ilgisi bulunamamış ancak Dinner (12) ve Nightingale (23) erkeklerde kadınlardan daha düşük amplitütlü dalgalar elde edildiğini göstermişlerdir. Bizim hastalarımızda hastalık süresi ortalama 4 yıldır. Bu tedavi edilen hastalarda 5 yıl, tedavi edilmeyenlerde veya düzensiz ilaç alan hastalarda 2.5 yıldır. Antiparkinson tedavide biz mümkün olduğu kadar LDopa tedavisini düzenli alan hastaları araştırmaya dahil ettik. Bu grup hastalar ile tedavi almayanlar arasında az bir süre farkı olmasına rağmen VUP değerleri arasında önemli farklılıklar bulunmadı. Hastalık süresiyle VUP latans ve amplitüt değerleri arasında bir ilişki tesbit edilmedi. Kronik Parkinsonlular ile hastalığı yeni teşhis edilen ve tedaviye başlayan hastalar arasında N1, P2 ve N2 latansları ile P2 amplitütleri ortalaması istatistikî olarak önemli farklılıklar göstermedi (Tablo 2).

Gawel (15) Parkinsonda VUP 'leriyle birlikte İştisel beyin sapı uyarılma potansiyellerinde de değişiklikler izlendiğini, en önemli bulguların I. ve V. dalgalarda gecikmeler olduğunu belirtmiştir. Onofrij (25) Parkinson hastalığında dopamin prekürsörleriyle VUP'lerinde latans gecikmesinin önemli ölçüde

barizleştiğini, dopaminerjik tedavi ile latans ve amplitütlerin normale döndüğünü göstermiştir. Dopamin blokerleri ile striatal postsinaptik dopamin reseptörlerinde blokaj ve nigrostriatal dopamin reseptörlerinde dopamin oluşumu önlenerek dopaminde azalmaya bağlı VUP'lerin latanslarında gecikme olmaktadır, L-Dopa tedavisiyle klinik durumuna paralel olarak VUP'lerinde düzeltilmelerin olması vizüel sistemin dopaminle yakın ilişkisinden dolayı meydana gelen değişikliklerin belirtisidir (8, 24). Bizim hastalarımızın % 41.9'u daha önce hiçbir antiparkinson ilaç kullanmayanlardan oluşmaktaydı. Parkinson tedavisi gören hastalarla görmeyenler arasında VUP'lerinde latans gecikmesi ve amplitüt düşüklüğü yönünden önemli değişiklik görülmedi. İlaç almayan Parkinsonlulara latanslarda özellikle de P2 latansında gecikme daha fazla hastada görüldü ve P2 latans ortalamaları daha gecikmiş olarak bulundu, ancak istatistikî olarak önemli bulunmadı.

Bu bulgular santral sinir sisteminde, dopaminerjik yetmezlik ile retina proksimal kısımlarındaki dopamin yetmezliğinin paralellik gösterdiğini ve retinada bilinen tek nörotransmitterin dopamin olduğunu düşündürmektedir. VUP değişiklikleri Parkinsonda erken bulguların bir göstergesi de olabilir. Ayrıca uyarılma potansiyelleri hastanın L-Dopa tedavisiyle yakından ilişkili olabilir, ilaç almayan Parkinsonlulara VUP 'de özellikle latans gecikmesi daha fazla görülmektedir. Bulguların daha açıklık kazanması için araştırmanın daha çok sayıda hasta popülasyonunda yapılması ve uzun süreli çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

KAYNAKLAR

1. American Electroencephalographic Society. Guidelines for Clinical Evoked Potential Study. Recommended standards for visual system evoked potential. *J Clin Neurophysiol* 1:15-53,1984.
2. Benton A: Visuo-perceptual, visuospatial and visuoconstructive disorders. In Heilman KM, Valenstein E (eds): *Clinical Neuropsychology*. Oxford University Press, New York 1985, pp 169-178.
3. Bhoskar PA, Vanchilingam S, Amala Bhoskar E et al: Effect of L-dopa on visual evoked potential in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 36: 1119-1121, 1986.
4. Bodis-Wollner I: Pattern evoked potential changes in Parkinson's disease are stimulus dependent. *Neurology* 35:1675-1676, 1985.
5. Bodis-Wollner I, Marcia S, Marx M et al: Visual dysfunction in Parkinson's disease. *Brain* 110:1675-1689, 1987.
6. Bodis-Wollner I, Yahr MD: Measurement of visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Brain* 101:661-671, 1978.
7. Bodis-Wollner I, Yahr MD, Mylin M et al: Dopaminergic deficiency and delayed visual evoked

- potentials in humans. *Ann Neurol* 11:478-483, 1982.
8. Boller F, Passafiume D, Keefe NC et al: Visuospatial impairment in Parkinson's disease: Role of perceptual and motor factors. *Arch Neurol* 41: 485-490, 1984.
9. Braddom RL: Somatosensory, brainstem and visual evoked potentials. In: Johnsson EW (ed). *Practical Electromyography*. Second ed. Williams Wilkins. Baltimore 1988: 369-415.
10. Bulens C, Meerwoltd MD, Vonderwildt GJ: Effect of stimulus orientation on contrast sensitivity in Parkinson's disease. *Neurology* 38:76-81, 1988.
11. Calzetti S, Franchi A, Taratufolo G et al: Simultaneous VEP and PERG investigation in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 53:114-117, 1990.
12. Dinner DS, Luders H, Hanson M et al: Pattern evoked potentials (PEPs) in Parkinson's disease. *Neurology*. 35:610-613, 1985.
13. Economou SG, Stefanis CN: Changes of electrooculogram in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 58:44-52, 1978.
14. Ehle AL, Stewart RM, Lellelid NE et al: Normal checkerboard pattern reversal evoked potentials in parkinsonism. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 54: 336-338, 1982.
15. Gawel MJ, Das P, Vincent S et al: Visual and auditory evoked potential responses in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44:227-232, 1981.
16. Gottlob I, Schneider E, Heider W: Alteration of visual evoked potentials and electroretinograms in Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 66: 349-357, 1987.
17. Inan LE, Aydın N, Çulcuoğlu A ve ark.: Visual evoked potential changes in Parkinson's disease. *Nöroloji* 18:7-12, 1991.
18. Ishia S, Furukawa T, Tsukagoshi H: Visuospatial process of line bisection and the mechanism underlying unilateral spatial neglect. *Brain* 112:1485-1553, 1989.
19. Kupersmith MJ, Shakin E, Siegel IM et al: Visual system abnormalities with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 39:284-286, 1982.
20. Lakke JPM: Assesment and measurement. In: Stern GM (ed). *Parkinson's Disease*. Chapman-Hall. London 1990:467-495.
21. Marcy M, Wollner IB, Bobak P et al: Temporal frequent dependent VEP changes in Parkinson's disease. *Vision Res* 26:185-193, 1986.
22. Mintz M, Tomer R, Radwan H et al: Visual evoked potentials in hemiparkinsonism. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 52:611-616, 1981.
23. Nightingale S, Mitchell KW, Home JW: Visual evoked potentials and pattern. *Electroretinograms in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:1280- 1287, 1986.
24. Onofrj M, Bodis-Wollner I: Dopaminergic deficiency causes delayed visual evoked potentials in rats. *Ann Neurol* 11:484-490, 1982.
25. Onofrj M, Ghilardi MF, Bascihani M et al: Visual evoked potential in parkinsonism and dopamine blockade reveal a stimulus dependent dopamine function in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:1150-1159, 1986.
26. Regan D, Neima D : Visual fatigue and visual evoked potentials in multiple sclerosis, glaucoma, ocular hypertension and Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:673-678, 1984.
27. Sümbüloğlu K, Sümbüloğlu V: Biyoistatistik. Hatipoğlu Yayınları. Ankara 1989, say:114-120, 156-160.
28. Tartaglione ÜA: VEP changes in Parkinson's disease are stimulus dependent. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 47:305-307, 1984.
29. Wollner B, Yahr MD: Measurement of visual evoked potentials in Parkinson's disease. *Brain* 101: 661-671, 1978.
30. Year I : The effect of levodopa treatment on the visual evoked potentials in parkinsonian patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 50:267-274, 1981.