

BETA INTERFERON 1-A SAĞALTIMI ALAN MULTIPL SKLEROZLU HASTALARDA SERİ P300 VE "CONTINGENT NEGATIVE VARIATION" ÇALIŞMASI*

Egemen İDİMAN, Gülden AKDAL, Fethi İDIMAN, Raif ÇAKMUR,
Görsev Gülmen YENER, Serkan ÖZAKBAŞ

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

ÖZET

Kognitif fonksiyon bozuklukları multipl sklerozlu hastalarda sık görülen bir bulgudur. Bu çalışmada, beta interferon 1-a'nın kognitif fonksiyonlar üzerine etkisi olup olmadığını araştırmak üzere beta interferon 1-a sağaltımı alan 10 MS'li hastanın sağaltım öncesi ve sağaltım sırasında olaya bağlı endojen potansiyellerden P300 ve "contingent negative variation (CNV)" nin kaydedilen değerleri incelendi. İstatistiksel olarak sağaltım öncesi ve sırasında kayıtlanan P300 latansı ve amplitüdü, CNV amplitüdü arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bu çalışma sonuçlarına göre beta interferon 1-a'nın kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz bir etkisi olmadığı gibi ılımlı pozitif etkisi olabileceği düşünüldü.

Anahtar sözcükler: Multipl skleroz, bilişsel fonksiyonlar, olaya bağlı endojen potansiyeller, beta interferon

SUMMARY

Cognitive impairment is a common finding in patients with multiple sclerosis (MS). Endogenous evoked potentials are rarely investigated in evaluation of cognition in patients with MS. In this study, the effect of beta interferon 1-a therapy on cognitive functions was investigated using event-related potentials P300 and contingent negative variation (CNV) in 10 MS patients in one year period. There were not any significant differences between P300 latencies, amplitudes and CNV amplitudes before and during the treatment. As a result of this study, no adverse effect on cognition due to beta interferon therapy was found. In addition to this, beta interferon 1-a may have a mild positive effect on the course of cognitive functions in MS.

Key words: Multiple sclerosis, cognitive functions, beta interferon, P 300, contingent negative variation

Multipl sklerozlu hastalarda bilişsel işlevlerde bozulma, özellikle hastalık süresi uzun olgularda sık görülür (1). Multipl sklerozlu olgulardaki bilişsel işlev değişikliklerini inceleyen araştırmalar son 30 yılda oldukça artmıştır (2). Bu çalışmaların sonuçlarına göre demansiyel tablo multipl sklerozlu hastaların %5 'inden azını etkilemesine karşın, nöropsikolojik testlerle bilişsel işlev kayıpları %34-65 oranında saptanmıştır (2). Bu

testlere göre verbal ve nonverbal bellek, soyutlama ve motor performanstaki kayıplar MS'li hastalarda sık karşılaşılan kognitif bozukluklardır (3). Bu işlev kayıplarına kronik olgularda rastlanmasına rağmen, Grant ve arkadaşları (4) hastalık süresi kısa olgularda da benzer bellek problemlerine dikkati çekmiş ve atak epizoduyla ilişkili olabileceğini bildirmiştir. Multipl sklerozlu hastalarda bilişsel işlevler genellikle

* Bu çalışma 13. Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis 'de sunulmuştur.

nöropsikolojik testlerle incelenmiştir, kognitif fonksiyonların objektif ölçümüne olanak sağlayan endojen uyarılmış potansiyeller daha az sıklıkla incelenmiştir. Olaya bağlı endojen potansiyellerden P300 beklenmeyen bir uyarıya karşı ortaya çıkan bilişsel işlemeyle yansır (3). P300 latansı; uyarı değerlendirme zamanını, amplitüdü ise dikkat, beklenti ve uyarı önemi ile ilgili bilişsel işlevleri yansır (5,6). İki farklı çalışmada MS hastalarındaki anormal P300 yanıtlarından bahsedilmiştir ve bu çalışmalardan sonra MS'li hastalarda P300 incelemeleri ile ilgili yayınlar artmaya başlamıştır (7,8). İnsan beyninde bekleyiş ve sensorimotor birlikteliğin bir elektriksel işareti olarak tanımlanan "contingent negative variation (CNV)" kafa derisinden yazdırılan yüzey negatif bir potansiyeldir. CNV amplitüdü beklenti, dikkat ve güdülenmeyi yansıttığı için beyin işleme sürecinin ölçülmesi gereken çeşitli psikiyatrik ve nörolojik hastalıklarda incelenmiştir. İlgili literatür değerlendirildiğinde MS'li hastalarda CNV kayıtlamasına ait yayınlara pek rastlanamamıştır. Bu çalışmada, beta interferon 1-a tedavisi öncesi ve sonrasında bir grup MS hastasında bilişsel işlevlerin etkilenip etkilenmediğini saptamak amacıyla olaya bağlı potansiyellerden P300 ve "contingent negative variation (CNV)" kayıtları incelenmiştir.

DENEKLER ve YÖNTEM

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Multipl Skleroz polikliniğine kayıtlı, remisyon - ekzaserbasyonlu klinik gidiş gösteren ve beta interferon 1-a tedavisi alan 10

definit MS hastasında tedavi öncesi 2, 4, 6, 9 ve 12. aylarda olaya bağlı endojen potansiyellerden P300 ve CNV incelemeleri yapılmıştır. Olguların yaş ortalaması 33.1 ± 7.75 (24-46) idi, 9'u kadındı, EDSS 0-6.5 arasındaydı. Hastaların ortalama hastalık süresi 3.1 ± 0.48 yıldır (Tablo I). Hastaların tümüne ayrıntılı nöropsikolojik testler yapıldı. Bu testler rakam dizisi, sözel bellek, sözel öğrenme ve tanıma, trail A, B, benzerlik testi, sözel akıcılık, kategori, stroop, desen akıcılığı, kallosal testler, dinleme dikotomi, çapraz duysal lokalizasyon olarak kısaca özetlenebilir. Yalnızca 1 hastada DSM IV kriterlerine göre demans saptandı. Diğer olguların bilişsel işlevleri korunmuştu.

Tablo I. Olgularımızın demografik özellikleri

Hasta sayısı	Ort. Yaş (Yıl)	Cins K/E	EDSS	Hastalık Süresi (Yıl)
10	33.1 ± 7.75	9/1	2.35 ± 1.68	3.1 ± 0.48

Olaya bağlı potansiyel kayıtlamaları kliniğimiz elektrofizyoloji laboratuvarında izole bir odada yapıldı. Deneye başlamadan önce deneklere uygulanacak işlemler konusunda bilgi ve güven verildi. Ayrıca deneklere, deneme sırasında olabildiğince hareket etmemeleri, göz ve gözkapaklarını oynatmamaları, çiğneme, yutkunma ve mimik hareketlerden sakınmaları öğütüldü. Deney loş, sessiz bir ortamda, hastaların rahat bir koltuğa oturmaları sağlanarak gerçekleştirildi.

Elektrofizyolojik kayıtlar uluslararası 10-20 sistemin 14 elektrod yerleşiminden (Fz, Cz, Pz) disk elektrodlar yardımıyla uygun empedanslar altında 32 kanallı EEG Mapping cihazı (Dantec, Concerto, TM, Denmark) ile yapıldı. Göz

hareketlerini kayıt etmek amacıyla sol göze elektrod bağlandı. Toprak elektrod olarak Fpz (prefrontal) disk elektrod kullanıldı. P300 aktivitesi "Standard Oddball Paradigm" ile elde edildi. Biaural 2 farklı ton hedef ton (target ton) ve hedef olmayan ton (non target tone) şeklindeki uyarılar 85DB SPL şiddeti ile 50ms olarak uygulandı. Uyarının frekansı 1 Hz (saniyede bir) olacak şekilde ayarlandı. Test sırasında deneklerden rastgele, ancak %20 sıklıkla gelen hedef tonu (2000 Hz) hedef olmayan tondan (1000 Hz) ayırt ederek, içinden sayması istendi. Analiz zamanı prestimulus 100 msn ve poststimulus 800 msn toplam 900 ms olacak şekildeydi. P300 kayıtlaması 1-80 Hz' lik band-pass filtresi ile gerçekleştirildi. Deney 50 hedef stimulustan sonra sonlandırıldı. Hedef ve sık-hedef olmayan uyarana yanıt olarak elde edilen potansiyaller ayrı ayrı kayıtlandı. Deneklerden 3 kayıtlama yapıldı, bu kayıtlamalardan konfigürasyonu en iyi olan değerlendirmeye alındı. Traselerdeki Fz, Cz, Pz elektrod noktalarından kayıtlanmış dalgalar değerlendirildi. Latansları değerlendirmek için Cz noktası referans olarak alındı. Amplitüdüler ise Fz, Cz, Pz elektrod noktalarından kayıtlanan dalgaların amplitüdülerinin ortalamaları alınarak değerlendirildi. Traselerdeki P1, N1, P2, N2, P3 tepe noktaları belirlendi. P1, uyarın artefaktından hemen sonra görülen ilk pozitif defleksiyon; N1, P1'den hemen sonra görülen ilk negatif defleksiyon; P2, N1 den sonraki ilk pozitif defleksiyon; N2, P2' den hemen sonraki negatif defleksiyon olarak belirlendi; P3, N2 den

hemen sonraki en büyük pozitif defleksiyon olarak değerlendirildi ve yaklaşık 265-600 msn civarında gözlenmekteydi.

Latanslar, amplitüdüün maksimum olduğu nokta işaretlenerek, milisaniye (msn) birimi olarak ölçüldü.

P300 kayıtlamasından sonra CNV kayıtlamasına geçildi. Deneklere, uyarınlararası 1msn olmak üzere önce ışık (U1) sonra ses (U2) uyarın olarak verildi, sesli uyarınla denek motor bir işlem yaparak düğmeye bastı. Analiz zamanı prestimulus 250 msn ve poststimulus 2000 msn toplam 2250 msn olacak şekildeydi. Bu deneme 30 kez düzensiz aralıklarla yinelenerek, 3 kez tekrarlandı. Amplitüdü ve alan incelemeleri, konfigürasyonun en iyi olduğu traseden yapıldı. Amplitüdüler Fz, Cz, Pz elektrodlarından elde edilen kayıtların, en yüksek noktalarından ölçüldü. Tedavi öncesi, 2, 4, 6, 9 ve 12. aylarda yapılan değerlendirmeler istatistiksel olarak Wilcoxon testiyle değerlendirildi.

SONUÇLAR

Tedavi öncesi ortalama P300 latansı 313.54 ± 22.46 msn, tedavi sonrası ise 303.41 ± 29.14 msn (Şekil 1), tedavi öncesi ortalama P300 amplitüdü 11.47 ± 3.92 msn, tedavi sonrası 15.41 ± 6.80 msn (Şekil 2), tedavi öncesi ortalama CNV amplitüdü -17.55 ± 8.23 tedavi sonrası CNV amplitüdü ise -17.44 ± 7.63 msn (Şekil 3) olarak bulundu. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası P300 latans, amplitüdü ve CNV amplitüdüleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı (Tablo II ve III).

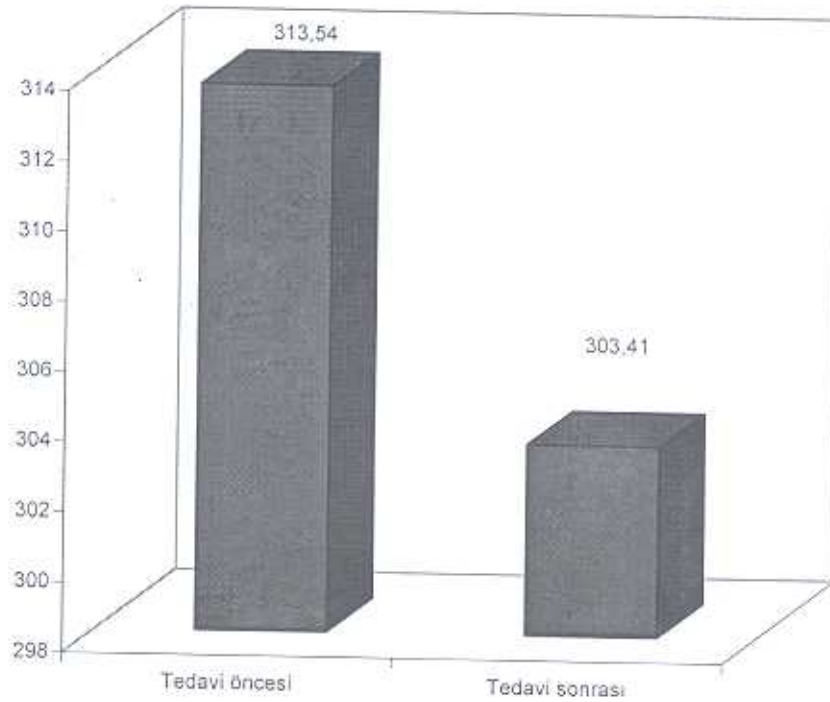
Tablo II. Hastaların sağaltım öncesi (1) ve sonrası (2) P300 ve CNV değerleri

P300 Lat (1)	P300 Lat (2)	P300Amp(1)	P300Amp(2)	CNV Amp(1)	CNV Amp(2)
319.9	327	8.65	15.5	-28.46	-27.23
327	298.8	12.7	9.8	-10.56	-25.82
274.2	288.3	14.27	14.13	-18.89	-10.31
341	284.8	16.33	23.8	-21.12	-17.33
299	298.8	9.97	9	-22.28	-13.61
312.9	334	8.59	13.5	-28.46	-29.87
298	270.7	3.11	6.05	-10.23	-12.29
305.9	319.9	14.5	12.9	-7.10	-8.17
305.9	260.2	13.9	24	-21.25	-17.41
351.6	351.6	12.7	25.4	-7.10	-12.38

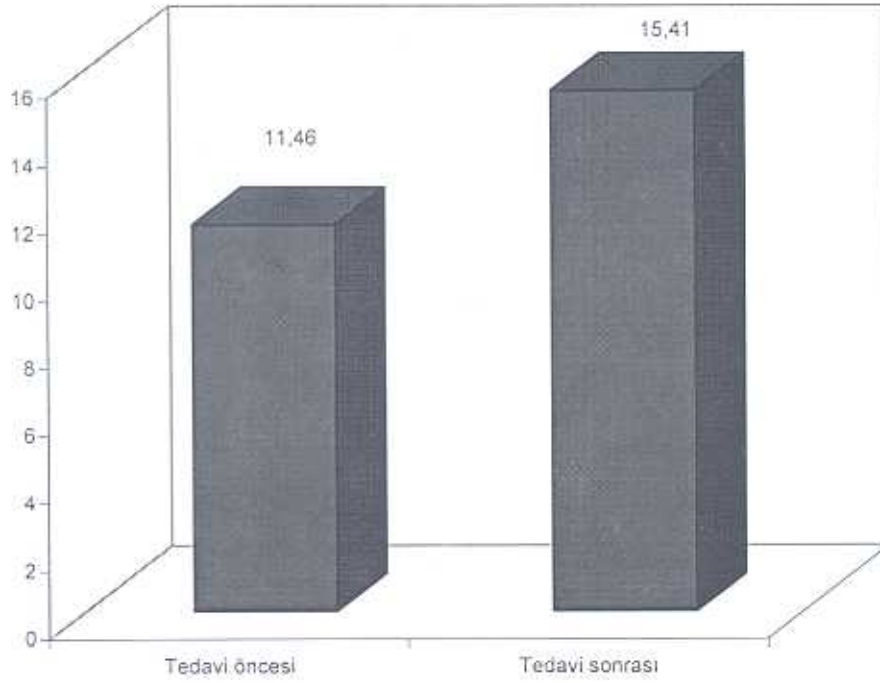
Tablo III. Hastaların sağaltım öncesi (1) ve sonrası (2) P300 ve CNV ortalama değerleri:

P3 O Lat (1)	P3 O Lat (2)	P3 O A (1)	P3 O A (2)	CNV O A (1)	CNV O A (2)
313.54±22.46	303.41±29.14	11.47±3.92	15.41±6.80	-17.55±8.23	-17.44±7.63

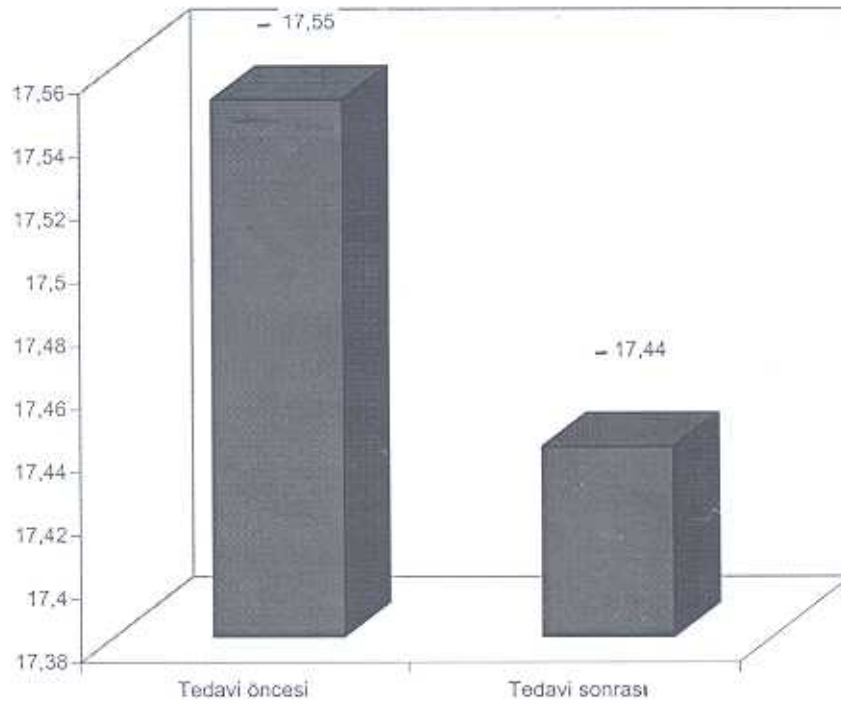
Şekil 1: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama P300 latansları



Şekil 2: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama P300 amplitüdüleri



Şekil 3: Tedavi öncesi ve tedavi sonrası ortalama CNV amplitüdüleri



TARTIŞMA

Bu çalışmada beta interferon 1-a tedavisine başlamadan önce ve 2,4,6,9,12. aylarda 10 definit MS hastasında endojen uyarılmış potansiyellerden P300 ve CNV incelemeleri yapılarak tedavi öncesi ve sonrasında fark olup olmadığı araştırılmıştır.

Tedavi öncesi ve 12. ayda P300 latans ve amplitüdünde, CNV amplitüdülerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. P300 latansları 4 hastada 12. ayda hafif bir kısalma göstermiş, 2 hastada ılımlı uzama göstermiş ve diğer 2 hastada ise aynı kalmıştır, ancak bu değişiklikler istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir. P300 amplitüdülerinde ise 6 hastada ılımlı bir düzelme saptanmış, ancak bu değişiklikler de istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

Multipl sklerozlu hastalardaki bilişsel işlev kayıpları genellikle standardize olmayan nöropsikolojik testlerle incelenmektedir. Ancak son yıllarda olaya bağlı endojen potansiyellerden P300 de bilişsel işlevleri incelemeye kullanılmaya başlamıştır. Newton ve arkadaşları (2) 23 MS hastasını inceledikleri çalışmalarında nöropsikolojik testleri normal olan 5 hastalarında P300 latanslarında bozulma saptamışlar ve klinik olarak saptanamayan bilişsel işlev kayıplarında endojen potansiyellerin kullanılabilirliğini belirtmişlerdir. Yüzbir MS hastasını kapsayan bir çalışmada ise P300 latansları progresif gidişli olgularda daha uzun olarak bulunmuştur (3). Yüksek doz intravenöz (I.V) kortikosteroid uygulanan 22 MS hastasının olaya bağlı işitsel potansiyelleri plasebo uygulanan aynı sayıdaki MS hastasıyla karşılaştırılmış ve yüksek doz I.V. kortikosteroid uygulanan grupta P300 pik latansının kısaldığı

saptanmıştır (9). P300 latanslarının çeşitli parametrelerle karşılaştırıldığı bir başka çalışmada ise, bilişsel işlev kayıplarının manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lezyon yükünün artmasıyla doğru orantılı olduğunu bildirilmiştir (10). Multipl sklerozda serebral patoloji beyaz cevherle sınırlıdır, bilişsel işlevlerdeki kayıplar ise kortikal ve subkortikal yollardaki iletim gecikmesi veya kesilmesine bağlıdır. P300' ün frontoparietal kortikal bölgelerden elde edildiği bildirilmesine rağmen bu potansiyelin oluşumunda hippokampus ve amigdalanın da katkısı olduğuna ait yayınlar giderek artmaktadır (10). Bu nedenle, MS olgularındaki P300 latanslarında uzamanın, endojen uyarılmış potansiyellerin oluşumundan sorumlu yapıların direkt etkilerinden değil de, bu bölgelere giden liflerdeki kesilmeye bağlı olabileceği öne sürülmüştür (10). Dört hastamızdaki istatistiksel olarak anlamlı olmayan P300 latanslarındaki düzelme, altı hastamızda aynı şekilde amplitüd artışı, beta interferon 1-a'nın serebral lezyon yükü üzerine olumlu etkisine bağlı olabilir. Ancak hasta sayımızın az olması, nöropsikolojik testler ya da MRG gibi diğer inceleme yöntemleri ile korele edilmediği için bu konuda yalnız olasılıklardan söz edilebilir.

Ayrıca bizim çalışmamızda dikkat, beklenti ve güdülenmeyi yansıtan CNV amplitüdüleri arasında tedavi öncesi ve sonrası anlamlı bir fark saptanmamıştır. On kişiden oluşan MS' li hastalarımızı 1' i hariç diğerlerinin bilişsel işlevleri tedavi öncesi normal olarak saptanmıştır. Ayrıca olgularımızın ortalama hastalık süresi 3.1 ± 0.48 yıldır ve hepsi relapsing-remitting form MS dir. Hastalık süresinin kısa olduğu ve özellikle

remitting-relapsing form MS olgularında bilişsel işlev kayıplarına daha az rastlandığı belirtilmektedir (10). Bizim olgu grubumuzda da P300 ve CNV değerlendirmelerinde istatistiksel anlamlı bir farklılık olmaması bu sonuçlarla uyumlu ve destekleyici olarak yorumlanabilir. Ancak bireysel temelde bazı olumlulukların gözlenmesi, tedavi ve bilişsel işlevler açısından daha uzun süreli bir izlemenin uygun olacağını düşündürmektedir.

Tedavi sonrasında istatistiksel olarak anlamlı olmasa da endojen potansiyellerde latans ve amplitüdlere olumlu değişim başka bir deyişle en azından bozulmanın olmaması beta interferon 1-a'nın bilişsel işlevler üzerinde herhangi bir olumsuz etkisinin olmadığını düşündürmektedir. Ancak daha kesin sonuçlara ulaşmak için daha çok sayıda hastayı kapsayan ve başka parametrelerin de kullanılacağı çalışmaların yapılmasını daha sağlıklı sonuçlara götüreceği kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Slater JD, Wu FY, Honig LS et al. Neuronal network analysis of the P300 event related potential in multiple sclerosis. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1994;114:114-122.
2. Newton MR, Barrett G, Callanan MM et al. Cognitive event-related potentials in multiple sclerosis. *Brain* 1989;112:1637-1660.
3. Gil R, Zai L, Neau JP et al. Event-related auditory evoked potentials and multiple sclerosis. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1993;182:182-187.
4. Grant I, Mc Donald WI, Trimble MR et al. Deficient learning and memory in early and middle phases of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg and Psychiatry* 1984;47: 250-255.
5. Hillyard SA, Galambos R. Effects of stimulus and response contingencies on a surface negative slow potential shift in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1967;22: 297-305.
6. Kutas M, Hillyard SA. Event-related potentials and psychopathology in *Psychiatry* Wilner PJ (ed), JB. Lippincott Company Philadelphia 1990;vol 3, chapter: 1-17.
7. Honig LS, Ramsay RE, Sheremata WA et al. Magnetic resonance imaging (MRI), cognitive impairment, and the P300 event related potential (ERP) in patients with multiple sclerosis. *Neurology* 1986;36 (suppl): 157.
8. Tourtellote WW, Sydulko K, Jennings P. Use of P300 and a dementia rating scale in the evaluation of cognitive function in MS. *Acta Neurol Scand* 1984; 101 (suppl): 32-34.
9. Filipovic SR, Drulovic J, Stojsovljevic N et al. The effects of high-dose intravenous methylprednisolone in patients with multiple sclerosis. *J Neurol Scien* 1997;152: 147-53
10. Honig LS, Ramsay E, Sheremata W. Event-related potential P300 in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 1992; 49: 44-50.