

KLİNİK ARAŞTIRMA**MİYOTONİK DİSTROFİ'DE BİLİŞSEL YIKIMIN OLAYA İLİŞKİN POTANSİYELLER (P300) İLE DEĞERLENDİRİLMESİ****EVALUATION OF COGNITIVE FUNCTIONS WITH EVENT-RELATED POTENTIALS (P300) IN PATIENTS WITH MYOTONIC DYSTROPHY****Bedile İrem TİFTİKCİOĞLU
Feray Güleç UYAROĞLU
Yaşar ZORLU****ÖZET**

Amaç: Miyotonik Distrofi Tip1 (DM1) miyotoni ve kas güçsüzlüğü ile karakterize beraberinde kardiyak ve endokrin bozuklukların da eşlik ettiği otozomal dominant kalıtım gösteren bir ilerleyici, birden çok sistemi tutan bir nöromusküler hastalıktır. Santral sinir sistemi bulgularının arasında ciddi bilişsel yıkım, gündüz uyukluluk hali ve apati ön plandadır. Bu çalışmada kliniğimizde izlenen DM1 hastalarında iletişimdeki kaybın olaya ilişkin potansiyeller (P300) ile gösterilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Kas hastalıkları polikliniğimizde izlemde olan DM1 tanısı konulmuş 13 hasta ile herhangi bir nörolojik yakınması olmayan 8 kontrol bireyi çalışmaya alınmıştır. Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim durumu gibi demografik verileri dosya kayıtlarından çıkartılmıştır. Standart iki tonlu işitsel "oddball" paradigması kullanılarak olaya ilişkin uyarılmış potansiyeller (P300) saptanmıştır.

Bulgular: Hastalar ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet ve eğitim durumu bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Buna karşın hasta grubunda iki hastada P300 potansiyeli hiç uyarılamamış, geriye kalan 11 hastada da P300 latanslarının kontrol bireyelerine göre oldukça anlamlı derecede geciktiği görülmüştür ($p<0,001$).

Sonuç: Bu ön çalışmamızdaki bulgular, önceki çalışmalarla uyumlu olarak miyotonik distrofi hastalarda iletişim ve bilgi işleme yetilerinde kayıp geliştiğini telkin etmektedir. DM1 hastalarında hastalığın erken evrelerinde dahi hafif düzeyde olsa bile frontal –prefrontal korteks işlevlerinde bozulma geliştiği bilinmektedir. Bu bozulmayı saptayabilmek ve hastalık seyri boyunca da takip edebilmek için motor işlevlerden bağımsız bir test olan olaya-ilişkin işitsel uyarılmış potansiyeller (P300) yüksek güvenilirlikle kullanılabilir.

Anahtar Sözcükler: Miyotonik distrofi tip 1, kognisyon, kognitif yıkım, P300, olaya ilişkin uyarılmış potansiyeller

SUMMARY

Aim: Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is a multisystem progressive neuromuscular disorder, characterized by myotonia and muscle weakness, usually accompanied by other systemic involvements such as cardiac or endocrine systems. Central nervous system involvement includes subtle to severe cognitive decline, somnolence and apathia. In this study, we aimed to demonstrate the cognitive abnormalities in DM1 patients using event-related potentials (P300).

Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir

(Uz. Dr. Y. Zorlu Eğt. Sor., Uz. Dr. B. İ. Tiftikcioğlu, Uz. Dr. F. G. Uyaroglu)

Yazışma: Uz. Dr. B. İ. Tiftikcioğlu

Material and Method: A total of 13 patients diagnosed as DM1 in Neuromuscular Unit in TCSB İzmir Tepecik Research and Training Hospital and 8 healthy control individuals were included in the study. Demographic features of patients such as age, sex and education information were gathered from the registry retrospectively. Event-related P300 potentials were recorded using standard two-tone auditory “oddball” paradigm.

Findings: Although there was no difference between the patients and controls in regard of age, gender and education, P300 potentials were absent in 2 patients and statistically significantly delayed in the rest of 11 patients compared to the controls ($p < 0,001$).

Conclusion: This is a preliminary study. Our findings demonstrated the cognitive abnormalities in DM1 patients in consistency with the previous studies. We know that subtle to severe cognitive decline is a major concern in DM1. Event-related auditory potentials (P300), independent of motor functions, could be safely used in the follow-up of these patients.

Keywords: Myotonic dystrophy type I, Cognition, Cognitive decline, P300, Event-related potentials

GİRİŞ

Miyotonik distrofi tip 1 (DM1), myotoni ve kas güçsüzlüğü ile karakterize, kardiyak ve endokrinolojik bozukluklar, katarakt, frontal saç dökülmesi, impotans gibi diğer sistemleri de ilgilendiren bulguların eşlik edebildiği otozomal dominant kalıtım gösteren bir kas hastalığıdır. Tüm myotonik bozukluklar arasında en sık rastlanılan formdur (1). Myotonin protein kinaz genindeki artmış dengesiz trinükleotid (CTG) tekrarları nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

Santral sinir sistemi tutuluşu DM1’in önemli bir komponentidir (2). Nöropsikolojik testler ile hastaların büyük çoğunluğunda obsesif-kompulsif, pasif-agresif, bağımlı ve çekingen kişilik bulgularını göstermek mümkündür. Özellikle bellekve uzaysal farkındalığın etkilendiği bilişsel yıkım, narkolepsi, apati ve depresyon sıklıkla kliniğe eşlik eder (3). Bunların yansira serebral atrofi ve beyaz cevher hiperintens lezyonları gibi yapısal anomalilerin olabileceği de bildirilmiştir (4-7).

Olaya ilişkin potansiyeller bilişsel işlevleri değerlendirmede kullanılan bir grup elektrofizyolojik incelemedir. P300 bileşeninin hedef uyarıyı ayırt etme, karar verme, belirsizliğin çözümü ve görevin yerine getirilmesi gibi olaylar sonucunda oluştuğu bildirilmektedir. P300 latans ve genliği bilişsel performans yeteneğini yansıtır. İşitsel ya da görsel uyarı ile oluşturulabilirler (8). P300 potansiyellerinin multipl skleroz, inme, demans, Parkinson hastalığı, epilepsi, belirgin depresyon ve şizofreni gibi çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda bilişsel değerlendirme için güvenilir bir nörofizyolojik belirleyici olabileceği ileri sürülmüştür (9-15).

Bu çalışmada kliniğimizde DM1 tanısı ile izlediğimiz hastalarda bilişsel ilevelerdeki kaybın olaya ilişkin potansiyeller (P300) ile gösterilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hasta Seçimi

Bu çalışmaya İzmir Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kas Hastalıkları polikliniğinde kayıtlı, aile öyküsü ve klinik bakı ve EMG bulguları ışığında DM1 tanısı konulmuş 13 hasta ile herhangi bir nörolojik yakınması olmayan 8 kontrol bireyi alınmıştır. Önceden var olan zeka geriliği, depresyon, bilişsel işlevleri etkileyebilecek ilaç ya da madde kullanım öyküsü ya da işitme kaybı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Hastaların yaş, cinsiyet, eğitim durumu gibi demografik verileri dosya kayıtlarından geriye dönük çıkartılmıştır.

P300

P300 potansiyelleri standart işitsel odd-ball paradigması kullanılarak uyarılmış ve ölçümler Medelek Synergy T2 EMG/EP cihazı (Viasys healthcare, WI) kullanılarak kaydedilmiştir. Her iki kulağa eşzamanlı olarak kulaklık yardımıyla birer saniye aralıklarla bir tanesi diğerine göre %10 oranında rastgele gelen iki farklı tondaki 80dB şiddetinde işitsel uyarı verilmiş, tüm bireylerden nadir gelen uyarıyı içlerinden saymaları istenmiştir. Bu esnada saçlı deri üzerinde Fz, Cz, Pz, C3 ve C4 noktalarına yerleştirilmiş olan AgCl yüzey elektrodları ile serebral biyoelektrik aktivitenin kaydı yapılmıştır. Kayıtlar her birey için en az üç kez tekrarlanmış ve bunların ortalaması sonuç olarak değerlendirmeye alınmıştır. P300 testi tüm çalışma bireyleri için aynı ortam koşullarında (sabit oda ısısı, günün aynı saati, en az 15 dakika dinlenme süresinin ardından, aynı araştırmacı tarafından) gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Çalışmanın istatistiksel analizleri SPSS 15.0 programı kullanılarak yapılmıştır. Hastaların demografik verileri tanımlayıcı istatistiksel yöntemler kullanılarak ince-

lenmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde olarak, normal dağılan sayısal değişkenler ortalama±SD olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenler ki kare testi ile karşılaştırılmıştır. P300 latansı Mann-Whitney U testi kullanılarak analiz edilmiştir. P değerinin 0.05 ve altında olması anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Değerlendirmeye çalışma kriterlerini sağlayan toplam 13 hasta ile herhangi bir nörolojik hastalığı olmayan 8 kontrol bireyi alınmıştır (Tablo 1). Hastalar ile kontrol grubu arasında yaş, cinsiyet dağılımı ve eğitim düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Hastaların ortalama yaşı $34,6 \pm 13,0$ yıl idi. Hastaların %46,2'si kadın, %53,8'i erkekti. Beş hasta (%38,5) ilkökul mezunu, 4 hasta (%30,8) ortaokul ya da lise mezunu, 4'ü de üniversite mezunu idi.

Toplam 13 hastanın 2 sinde P300 yanıtı uyartılamadı. Diğer 11 hastada ise P300 latansı ortalama $398,73 \pm 33,12$ μ s idi. Kontrol grubunda ise P300 latansı $318,25 \pm 11,12$ μ s saptandı. P300 latansı hasta grubunda kontrollere göre istatistiksel olarak oldukça anlamlı şekilde uzun bulundu ($p < 0,001$).

Tablo 1. Miyotonik Distrofi ve kontrol bireylerinin demografik verileri ve P300 değerleri.

	Hastalar(%)	Kontrol (%)
Yaş (ortalama, ±SD)	$34,6 \pm 13,0$	$37,1 \pm 14,4$
Cinsiyet		
Kadın	6 (46,2)	3 (37,5)
Erkek	7 (53,8)	5 (62,5)
Eğitim durumu		
İlkokul mezunu	5 (38,5)	4 (50,0)
Ortaokul ve lise mezunu	4 (30,8)	1 (12,5)
Üniversite mezunu	4 (30,8)	3 (37,5)
İşitsel uyaran ile ilişkili potansiyeller		
P300 latansı	$398,73 \pm 33,12$	$318,25 \pm 11,12$

TARTIŞMA

Santral sinir sistemi tutuluşu DM1 hastalarının büyük çoğunluğunda görülen, önemli bir bulgudur. Miyotonik distrofi hastalarında özellikle frontal assosiasyon korteksinin etkilendiği ve yürütücü işlevlerde hastalığın erken evrelerinde dahi bozulma geliştiği bildirilmiştir (16;17). Bu bozulmanın yıllar içerisinde artarak ilerlediği ancak belirgin olarak diğer bilişsel alanlara pek fazla yayılmadığı da bildirilmiştir (18).

Bu çalışma, bir ön çalışma olup, hastaların klinik muayeneleri sırasında fark ettiğimiz oldukça hafif bilişsel yetersizliklerini değerlendirmek üzere yapılmıştır. Hastaların tümünde nöropsikolojik testler tamamlanmadığından sonuçları burada bildirilmemiştir. Hasta sayısının az olması ve nöropsikolojik testlerin bulunmaması bu çalışmanın kısıtlılıklarıdır. Hasta sayısının artırılması ve tüm hastalarda nöropsikolojik testlerinin tamamlanması hedeflenmiştir. Hastaların izlemlerinde P300 testi ile nöropsikolojik testlerinin tekrarlanması ile bilişsel fonksiyonların izlenmesi planlanmıştır.

Yine de elde edilen veriler, klinikte belirgin bilişsel yetersizliği olmayan DM1 hastalarında, bu konuda daha önce yapılmış olan çalışmalarla uyumlu olarak, iletişim ve bilgi işleme yetilerinde kayıp geliştiğini telkin etmektedir. Hasta sayısının az olmasına karşın hastaların bilişsel yetilerinde kontrol grubuna oranla oldukça anlamlı derecede bir fark olduğu gözlenmiştir. Daha önce ilk kez miyotonik distrofi 8 hastanın 6'sında P300 latansında gecikme olduğu bildirilmiştir (19). Daha sonra farklı araştırmacılar tarafından yine az sayıda hasta gruplarında nörofizyolojik testlerle birlikte P300 potansiyellerinin DM hastalarında geciktiği gösterilmiştir (20).

DM hastalarının birçoğu el-göz koordinasyonu ve el becerisi gerektiren nöropsikolojik test performansları kas güçsüzlüğü, solunum zorluğu gibi birçok faktörden kolaylıkla etkilenebilir. Buna karşın işitsel "oddball" paradigması ile sayma işleminde motor fonksiyonlardan bağımsız olarak bilişsel ve özellikle karar verme, hedef uyarıyı ayırt etme gibi prefrontal korteks işlevlerini değerlendirebilmek mümkündür. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde motor fonksiyon kaybının daha fazla ön plana çıkacağı da dikkate alınır, P300 testi hastalığın seyri boyunca bilişsel kaybın izleminde rahatlıkla kullanılabilir. Bu açıdan pratik ve hastalar tarafından da kolaylıkla anlaşılabilir bir testtir.

Sonuç olarak, DM1 hastalarında hastalığın erken evrelerinde dahi hafif düzeyde olsa bile frontal –prefrontal korteks fonksiyonlarında bozulma geliştiği bilinmektedir. Bu bozulmayı saptayabilmek ve hastalık seyri boyunca da izleyebilmek için motor fonksiyonlardan bağımsız bir test olan olaya-ilişkin işitsel uyarılmış potansiyeller (P300) yüksek güvenilirlikle kullanılabilir.

KAYNAKLAR

1. Harper PS, Monckton DG. Myotonic dystrophy. In:Engel AG, Franzini-Armstrong C, eds. Myology, 3rd ed. New York: McGraw-Hill; 2004:1039-76.
2. Meola G, Sansone V. Cerebral involvement in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve* 2007; 36(3):294-306.
3. Corsari B, Provinciali L, Danni M, Chiamoni L, Maricotti M, Foschi N et al. Brain involvement in myotonic dystrophy: MRI features and their relationship to clinical and cognitive conditions. *Acta Neurol Scand* 1994; 90(3):211-7.
4. Kornblum C, Reul J, Kress W, Grothe C, Amanatidis N, Klockgether T et al. Cranial magnetic resonance imaging in genetically proven myotonic dystrophy type 1 and 2. *J Neurol* 2004; 251(6):710-4.
5. Weber YG, Roebing R, Kassubek J, Hoffmann S, Rosenbohm A, Wolf M et al. Comparative analysis of brain structure, metabolism, and cognition in myotonic dystrophy 1 and 2. *Neurology* 2010; 74(14):1108-17.
6. Wozniak JR, Mueller BA, Ward EE, Lim KO, Day JW. White matter abnormalities and neurocognitive correlates in children and adolescents with myotonic dystrophy type 1: a diffusion tensor imaging study. *Neuromuscul Disord* 2011; 21(2):89-96.
7. Franc DT, Muetzel RL, Robinson PR, Rodriguez CP, Dalton JC, Naughton CE et al. Cerebral and muscle MRI abnormalities in myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord* 2012; 22(6):483-91.
8. Veiga H, Deslandes A, Cagy M, McDowell K, Pompeu F, Piedade R et al. Visual event-related potential (P300): a normative study. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62(3A):575-581.
9. Gil R, Zai L, Neau JP, Jonveaux T, Agbo C, Rosolacci T et al. Event-related auditory evoked potentials and multiple sclerosis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 88(3):182-7.
10. Korpelainen JT, Kauhanen ML, Tolonen U, Brusin E, Mononen H, Hiltunen P et al. Auditory P300 event related potential in minor ischemic stroke. *Acta Neurol Scand* 2000; 101(3):202-8.
11. Polich J, Ladish C, Bloom FE. P300 assessment of early Alzheimer's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 77(3):179-89.
12. Katsarou Z, Bostantjopoulou S, Kimiskidis V, Rossopoulos E, Kazis A. Auditory event-related potentials in Parkinson's disease in relation to cognitive ability. *Percept Mot Skills* 2004; 98(3 Pt 2):1441-8.
13. Kuscuoğlu GO, Mutlu A, Çokar Ö, Özer F. Correlations between Auditory Event-Related Potentials (P300) and the Type and Frequency of Seizures, Duration of the Disease and Therapy, Anticonvulsant Drugs, and EEG Findings in Epilepsy Patients. *Epilepsi*. 2003; 9(3): 133-43.
14. Karagöz M, Alkaç Üİ, Ergen N, Eradamlar N, Alpkan L. Majör Depresyonda Frontal Bozukluğun Elektrofizyolojik (P300) Yöntemler ile Gösterilmesi. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*: 2005;18:180-6.
15. Lapsekili N, Uzun Ö, Sütçigil L, Ak M, Yücel M. Şizofreni hastalarında ilk atakta P300 bulguları ile nörolojik silik işaretler arasındaki ilişki. *Düşünen Adam: Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Dergisi*: 2011;24:167-74.
16. Gaul C, Schmidt T, Windisch G, Wieser T, Muller T, Vielhaber S et al. Subtle cognitive dysfunction in adult onset myotonic dystrophy type 1 (DM1) and type 2 (DM2). *Neurology* 2006; 67(2):350-2.
17. Zalonis I, Bonakis A, Christidi F, Vagiakis E, Papageorgiou SG, Kalfakis N et al. Toward understanding cognitive impairment in patients with myotonic dystrophy type 1. *Arch Clin Neuropsychol* 2010; 25(4):303-13.
18. Sansone V, Gandossini S, Cotelli M, Calabria M, Zanetti O, Meola G. Cognitive impairment in adult myotonic dystrophies: a longitudinal study. *Neurol Sci* 2007; 28(1):9-15.
19. Hanafusa H, Motomura N, Asaba H, Sakai T, Kawamura H. Event-related potentials (P300) in myotonic dystrophy. *Acta Neurol Scand* 1989; 80(2):111-3.
20. Tanaka H, Arai M, Harada M, Hozumi A, Hirata K. Cognition and event-related potentials in adult-onset non-demented myotonic dystrophy type 1. *Clin Neurophysiol* 2012; 123(2):261-9.

İLETİŞİM

Uz. Dr. Bedile İrem Tiftikcioğlu
 Tepecik Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İzmir
 Tel: 0 232-469 69 69 (2203-2204)
 Cep:0532-4533541
 e-posta: irem.tiftikcioglu@gmail.com