

İnterferon Beta-1a'nın Multipl Skleroz Hastalarında Kognitif Fonksiyonlar Üzerine Etkisinin P300 ile Değerlendirilmesi

M. Said BERİLGEN^a, Fatma KANSIZ, Serpil BULUT, Bülent MÜNGEN

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, ELAZIĞ

ÖZET

Amaç: Multiple Skleroz (MS), merkezi sinir sisteminde enflamasyon, demiyelinizasyon ve glial skleroz oluşturarak motor, somatosensoriyal, serebellar, görme ve kognitif işlev bozuklukları gibi çok değişik semptomlara yol açabilen bir hastalıktır MS hastalarının kognitif fonksiyonlarını değerlendirmek için, nöropsikolojik testler ile birlikte veya tek başına elektrofizyolojik bir test olan P300 potansiyelleri kullanılabilir. Bu çalışma; MS polikliniğinde izlenen ve interferon beta-1a (IFβ-1a) tedavisi başlanan hastaların kognitif işlevlerini olaya ilişkin uyarılmış potansiyel-P300 testi ile değerlendirerek, IFβ-1a tedavisinin kognitif fonksiyonlar üzerine herhangi bir etkisinin olup olmadığını belirlemeyi amaçlamıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya relapsing-remitting multipl skleroz (RR-MS) tanısı konulan ve IFβ-1a tedavisi verilen 20 hasta alındı. Yaş ve cinsiyet uyumlu 20 sağlıklı gönüllüden kontrol oluşturuldu. Çalışma grubunun 0. ve 6. aylardaki P300 latans ve amplitüd değerleri kontrol grubu ile ve hasta grubunun kendi içinde karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışma grubunun 0. ve 6. ay P 300 latans ve amplitüd değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel bir anlamlılık saptanmadı (p>0,05). Ayrıca çalışma grubunun 0. ve 6. aydaki P300 latans ve amplitüd değerleri sağlıklı kontrol grubuna göre daha uzun olmasına karşın istatistiksel olarak bir anlamlılık saptanmadı (p>0,05).

Sonuç: Bu bulgulara göre; MS'te atak sıklığı, MRI'daki lezyon yükü ve hastalık progresyonu üzerine tedavi edici etkisi olduğu ileri sürülen IFβ-1a'nın, kognitif fonksiyonlar üzerine bir etkisinin olmayabileceği düşüncesi ortaya çıkabilmektedir. Bununla birlikte bu etkinin değerlendirilmesi için, daha uzun takip süresi ve daha fazla hasta içeren gruplardan oluşturulan çalışmalara gereksinim olduğunu sonucuna varılmaktadır. ©2005, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Anahtar kelimeler Multiple Skleroz, P300, Interferon beta-1a, kognitif fonksiyon

ABSTRACT

Effects of Interferon Beta-1a on Cognitive Functions in Patients with Multiple Sclerosis Evaluated by P300

Objectives: Multiple sclerosis is disease that is characterised by pathological demyelination, inflammation and sclerosis in central nervous system and is occasion motor, sensorial, cognitive and a lot of dysfunction. In this study P300 test is used as a neurophysiologic method for evoked potentials at the patients who received IF beta-1a treatment in the MS clinic. The study was aim to search the effect of IF beta-1a on cognitive function with MS patients.

Materials and Methods: The study group was included twenty patients RR-MS who received IF beta-1a treatment. Control groups were included twenty healthy volunteers who have any systemic or neurologic disease. In both study and control groups standart 'odd ball paradigma' used for obtaining P300 test. After the first P300 test interferon beta-1a (Rebif 44 microgram prefiled injector, 3 times a week and subcutaneous) administered to the study group patients. P300 test were applied to both of the groups 2 times in 6 months intervals.

Results: There were no statistically significant differences at P300 latency and amplitude values at 6th month of both study and control groups (p>0,05, Mann-Whitney test). No statistical significant correlation obtained between pre and post-treatment disease duration, EDSS score, P300 amplitudes and latency values in the patient group (p>0,05, Wilcoxon test).

Conclusion: The results of this study show that prospective studies and larger series needed for determination of the effect of interferon beta-1a on cognitive function by using P300. ©2005, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi

Key words: Multiple sclerosis, P300, IF beta-1a, cognitive functions

Multipl skleroz (MS), merkezi sinir sisteminin bir çok bölgesini tutabilen, inflamasyon, demiyelinizasyon ve glial skleroz ile karakterize olan bir hastalıktır. Bu hastalarda merkezi sinir sisteminin tutulan bölgesine bağlı olarak motor, somatosensoriyal, görsel, kognitif ve psikiyatrik bozukluklar olmak üzere çok çeşitli ve değişken semptomlar görülebilmektedir (1-3).

MS hastalarında yakın hafıza ve kavramsal sorgulamayı içeren kognitif fonksiyon bozukluklarına da rastlanılmaktadır (4-6). Bu hastalarda kognitif fonksiyonun etkilenmesini değer-

lendirmek için elektrofizyolojik bir test olan, olaya bağımlı potansiyellerden P300 latansı da bir yöntem olarak kullanılabilir (3,7,8). P300 dalga latansı için geçen zaman, beynin uyarı tanıma ve sınıflandırması için ihtiyacı olan süreyi, bu dalganın amplitüdünün ölçülmesi ise beynin karar verme yetisinin değerlendirilmesinde yol gösterilebileceği ileri sürülmektedir (9). Literatürde P300 dalga amplitüd değişmelerinin enformasyon işleminin derecesini yada kalitesini yansıttığı, latans değişikliklerinin ise kognisyon yeteneği, dikkat ve anlık hafıza kapasitesi ile ilgili bilgileri sağladığı bildirilmiştir (10,11).

^a Yazışma Adresi: Dr. M. Said Berilgen, Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 23119 ELAZIĞ
Tel: 0424 2370000 / 2609 Fax: 0 424 2387688 e-mail: msberilgen@yahoo.com

MS tedavisinde kullanılan interferonların (IF) atak sıklığını azalttığı kabul görmekle birlikte kognitif fonksiyonlar ve olaya bağlı potansiyeller üzerine olan etkileriyle ilgili literatürde az sayıda çalışma olup elde edilen sonuçlar da çelişkilidir (12).

Bu çalışmanın temel amacı; MS polikliniğinde izlenen ve interferon beta-1a (IFβ-1a) tedavisi alan hastalarda kognitif işlevleri, objektif nörofizyolojik bir yöntem olan olaya ilişkin uyarılmış potansiyeller-P300 testi ile değerlendirerek, IFβ-1a tedavisinin MS'li olgularda kognitif fonksiyonlar üzerine bir etkisinin olup olmadığını değerlendirmektir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma grubu, Haziran 2002-Eylül 2003 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı MS polikliniğine başvuran hastalar arasından Poser tanı kriterlerine (1) göre relapsing-remitting multipl skleroz (RR-MS) tanısı almış ve IFβ-1a profilaksisi uygulanmasına karar verilen 20 hastadan oluşturuldu. Kontrol grubu ise, demografik özellikleri çalışma grubuna benzeyen herhangi bir sistemik ve nörolojik hastalığı olmayan, hiçbir tıbbi tedavi almayan 20 sağlıklı gönüllüden oluşturuldu. Her iki gruba da çalışma öncesi çalışma protokolü hakkında ayrıntılı bilgi verilerek, bilgilendirilmiş hasta olur formları okutulmuş ve imzalandı ve çalışma için lokal etik kurul komitesinden onay alındı.

Çalışma ve kontrol gruplarının anamnezleri alınarak ayrıntılı fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. MS hastalarının EDSS skorları belirlendi. Tam idrar, tam kan, rutin biyokimyasal tetkikler, tiroid fonksiyon testleri, elektrokardiyografi ve akciğer grafileri değerlendirildi.

Her iki grubun P300 testleri, standart "odd ball paradigması" (şaşırtmalı uyarın dizisi) kullanılarak elde edildi. İlk P300 testi sonrası çalışma grubuna IFβ-1a (Rebif 44 mikrogram prefiller şırınga, haftada 3 gün, subkutan) başlandı. 6 aylık IFβ-1a tedavisi sonrası çalışma grubunun P300 testleri tekrarlandı. Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun ilk P300 değerleri aynı zamanda 6. ay değerleri olarak da kabul edildi.

Tüm P300 kayıtları kliniğimiz elektromyografi (EMG) laboratuvarında Dantec Keypoint modeli 4 kanallı bir EMG/UP cihazı kullanılarak sessiz bir ortamda yapıldı. Teste başlamadan önce deneklere bilgi verildi. Kişi yatar pozisyonda iken, Ag/AgCl disk yapısındaki aktif elektrot CZ'ye, referans elektrot sağ kulak memesine yerleştirildi. Elektrotların impedansları 5 ohm'un altında olacak şekilde ayarlandı. Uyarının frekansı 1 Hz, amplifikasyon 50 mv/birim ve analiz zamanı 100 msn/birim olmak üzere toplam 1000 msn olacak

şekilde düzenlendi. Situmulasyon yöntemi; standart odd ball paradigması olup %80 sıklıkla tekrarlayan kalın (1kHz) tondaki seslerin arasında, %20 sıklıkla ortaya çıkan ince (2kHz) tondaki ve daha nadir seslerin ayırt edilmesi şeklindeydi. Duyma eşliğine 80 dB eklenip elde edilen şiddetteki stimulus her 2 saniyede bir düzenli olarak iki kulağa birden verildi. Nadir tekrarlayan situmuluslar sık tekrarlayanlar arasına rastgele olarak dağıtılmıştı. Hastadan bu situmulusları sayması istendi. Hem latans hem de amplitütleri değerlendirmek için CZ noktası aktif kayıt noktası olarak alındı. Elde edilen trasede P300 latansı ve amplitüdü belirlendi.

İstatistiksel değerlendirme bilgisayar ortamında SPSS 10.01 paket programında yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde; kontrol ve hasta grubunun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, hasta grubunun tedavi öncesi ve sonrası verilerinin karşılaştırılmasında Wilcoxon testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışma ve kontrol gruplarının demografik özellikleri Tablo-1'de gösterildi.

Tablo 1. Çalışma ve Kontrol gruplarının demografik verileri

Demografik veriler	Çalışma grubu (n=20)	Kontrol Grubu Sağlıklı (n=20)
Yaş ortalaması	34.95±8.19	34.90±8.06
Cinsiyet		
K	14	14
E	6	6
Hastalık süresi (Yıl)	3.97±4.21	-
Ortalama EDSS	2.5 (1-4)	

Değerler; ortalama± standart sapma

Çalışma grubuna 6 ay süreyle IFβ-1a (Rebif 44 mcg, haftada 3 kez subkutan) verildi. Çalışma süresince çalışma grubundaki hastalarda atak gözlenmedi.

Çalışma ve kontrol gruplarının 0. ve 6. aylardaki P300 latans ve amplitüt değerleri gruplar arasında karşılaştırıldı. Çalışma grubunun 0. aydaki P300 latansları sağlıklı kontrol grubuna göre daha uzun olmasına karşın aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi ($p>0,05$, Mann-Whitney U test). Çalışma grubunun 6. aydaki P300 latansları ve amplitütleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi ($p>0,05$, Mann-Whitney U test). Çalışma grubunun tedavi öncesi ve sonrası P300 latans ve amplitüt değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık tespit edilmedi ($p>0,05$, Wilcoxon test).

Tablo 2. Grupların 0. ve 6. aylardaki P300 amplitüt ve latans değerleri

Gruplar	P300 Lat		P300 Amp	
	0. ay	6. ay	0. ay	6. ay
Çalışma grubu	320.90±43.74	306.80±43.02	11.24±7.52	11.84±7.23
Sağlıklı kontrol	306.45±46.42		12.18±6.34	

TARTIŞMA

MS hastalarında yakın hafıza ve kavramsal sorgulama bozuklukları kognitif fonksiyon bozuklukları olarak görülebilmektedir (4-6). Bilgi işleme hızındaki azalma özellikle yakın hafızayı etkilemektedir (14,15). MS hastalarında oluşan kognitif etkilenmeyi araştırmak için P300

olaya bağlı potansiyellerin kullanılabileceği bildirilmiştir (3,7,8,12). Sağlı deriden kayıtlanan P300, bilişsel işlevleri destekleyen yüksek derecede entegre olmuş kortikal ağın senkron aktivitesinin elektrofizyolojik bir yansımasıdır ve

ortaya çıkışında hipokampusun önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (9).

MS de interferon beta 1b tedavisinin kognitif fonksiyonlar üzerine etkisini araştıran sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Bununla birlikte IFβ-1a tedavisi ve P300 olaya bağlı potansiyel ile ilişkili literatürde bir bulguya rastlanılmadığından, çalışmamızın bu konuda yapılan ilk çalışma olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızın önemli bir olumsuz yanı çalışma grubunda değerlendirilen hasta sayısının az olması ve izlem süresinin kısa olmasıdır.

Çalışmamızda, IFβ-1a tedavisi başladığımız RR-MS hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayındaki P300 latans ve amplitüd değerlerini, sağlıklı kontrol grubu ile ve IFβ-1a tedavisi alan grup da kendi içinde karşılaştırdık. Çalışma grubunda tedavi sonrası P300 latans değerinin 12 hastada kısaldığı, 2 hastada değişmediği, 6 hastada ise uzadığı saptandı. Bununla birlikte istatistiksel olarak değerlendirildiğinde, hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0,05$, Mann-Whitney U test). Aynı zamanda araştırmanın esas amacı olan MS hasta grubunda tedavi öncesi ve sonrası P300 latans ve amplitüd değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$ Wilcoxon test).

MS hastalarının takibinde hastalık süresi, sakatlık ölçümü ve P300 latansı arasındaki ilişki uzun yıllardan beri çok sayıda araştırmacının ilgisini çekmiştir. Pliskin ve ark. IFβ-1b tedavisi alan MS hastalarında vizüel uyarımla yaptıkları çalışmada, 30 hastanın P300 latanslarının normal sağlıklılardan farklı olmadığını bildirmişlerdir (16).

Slater ve ark. ise; kesin MS tanılı 31 hasta ile kontrol grubunu karşılaştırdıkları çalışmalarında P300 dalga latansları ile manyetik rezonans incelemelerindeki demiyelinizan lezyonların varlığı arasında sıkı bir korelasyon olduğunu ileri sürmüşlerdir (7). Gil ve ark. da P300 dalga latansları ile hem hastalık süresi hem de kognitif defisit düzeyleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir (17). Triatafyllou ve ark. 47 kişilik RR-MS hastasını sağlıklı kontrollerle karşılaştırdıkları çalışmalarında P300 dalga latansı

açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulduklarını ancak hastalık süresi ile P300 latansı arasında bir ilişki bulamadıklarını bildirmişlerdir (8). Bu çalışmada, MS grubu ile kontrol grubu arasında P300 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel bir anlamlılık olmadığı saptandı. Literatür de MS hastaları ile sağlıklı kontroller arasında P300 değerlerini karşılaştıran araştırmaların sonuçlarının çelişkili olduğu görülmektedir. Ayrıca MS hasta grubunda, hastalık süreleri ve EDSS skorları ile P300 dalga latans ve amplitüd değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmedi. Bu konuda da literatürde çelişkili araştırmalar bildirilmiştir.

P300, bilişsel işlevlere bağlı nöral olayların bir belirteci olduğundan, yoğun psikofizyolojik araştırmalara konu olmuştur. Ancak elde edilen sonuçlar konusunda görüş birliği yoktur. Bazı araştırmacılar P300 oluşumunun geniş bir davranışsal çatıya dayandığını ya da birçok mekanizmanın süper vizyonuna bağlı olduğunu ileri sürmektedirler (18).

Bir çalışmada, 30 erkek bireye plasebo ve 20mg/gün hidrokortizon 7 gün süreyle verilmiş ve hidrokortizon verilen grupta P300 dalga amplitütlerinde artış olduğu gözlenmiştir. Sonuçlar normal bireylerde hidrokortizon tedavisinin P300 amplitütlerini arttırdığını göstermektedir (19). Çalışma grubundaki hiçbir hasta çalışma süresince atak geçirmediğinden steroid tedavisi almadı. Bu nedenle hasta grubunun P300 değerlerine etkisi olmadı.

P300 olaya bağlı potansiyelleri MS hastalarında kognitif fonksiyonları değerlendirmede bir parametre olarak kullanılabilir. Bu çalışmanın sonuçları; MS hastalarında atak sıklığı, MRI'daki lezyon yükü ve hastalık progresyonu üzerine tedavi edici etkisi olduğu kabul edilen IFβ-1a'nın, kognitif fonksiyonları değerlendiren P300 olaya bağlı potansiyeller üzerine etkisinin belirgin olmadığı şeklinde değerlendirilebilir. Bununla birlikte daha çok sayıda hasta içeren ve daha uzun süreli izlenimlerin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

- Bradley W, Daroff R, Fenichel G, Marsden C. Neurology in Clinical Practice. The Neurological Disorders. 3 rd Ed. Marsden DC. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000; 1431-1463.
- Zembilci N. Merkezi Sinir Sisteminin Demyelinizan Hastalıkları, Sinir Sistemi Hastalıkları. 3.Baskı, İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi, 1995: 247-265.
- Honig LS, Ramsay RE, Sheremata WA. Event- related potential P300 in multiple sclerosis. relation to magnetic resonance imaging and cognitive impairment. Arch Neurol. 1992; 49: 44-50.
- Peterson RC, Kökmen E. Cognitive and psychiatric abnormalities in multiple sclerosis. Mayo Clin Proc 1989; 64: 657-663.
- Peysen JM, Edwards KR, Poser CM, et al. Cognitive function in patients with multiple sclerosis. Arch Neurol. 1980; 37: 577-579
- Rao SM, Hammeke TA, McQuillen MP, et al. Memory disturbances in patients with chronic progressive multiple sclerosis. Arch Neurol 1984; 4: 625-631
- Slater JD, Wu FY, Honig LS, Ramsay RE, Margon R. Neural network analysis of the P300 event-related potential in multiple sclerosis. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1994; 90: 114-122.
- Triantafyllou NI, Voumvourakis K, Zalonis I, et al. Cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: a multichannel event-related potential (P300) study. Acta Neurol Scand 1992; 85: 10-13.
- Oken BS. Endogenous event-related potentials. Evoked Potentials in Clinical Medicine. Chippa KH (editor). Philadelphia: Lippincott-Raver Publishers, 1997: 529-563.
- Topaktaş S. Demansa elektrofizyolojik incelemeler. Demans Dergisi 2002; 2: 17-20.
- Keith HC, Oken SB. Endogenous event related potentials. Evoked Potentials in Clinical Medicine, 3th Ed. Martin JS. Philadelphia: Lippincott-Rover Publisher 2000; 529-545.
- Polich J, Herbest KL. P300 as a clinical assay: rationale, valuation and findings. Int J Psychophysiol 2000; 38: 3-19.
- Gerschlagler W, Beisteiner R, Deecke L, et al. Electrophysiological, neuropsychological and clinical findings in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b: a 1-year follow-up. Eur Neurol 2000; 44: 205-209.
- Smith ME, Halgren E, Sokolik M, et al. The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during

- auditory oddball. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1990; 76: 235-248.
15. Beatty WW, Goodkin DE, Beatty PA, et al. Frontal lobe dysfunction and memory impairment in patient with chronic progressive multiple sclerosis. Brain Cogn. 1989; 11: 73-86.
 16. Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein DS, et al. Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b. Neurology 1996; 47: 1463-1468.
 17. Gil R, Zai L, Neau JP, et al. Event-related auditory evoked potentials and multiple sclerosis. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1993; 88: 182-187.
 18. Yaltkaya K, Nuzumlalı D. Olaya ilişkin endojen potansiyeller. Klinik Nörofizyoloji. Ankara: EEG-EMG Derneği Yayınları. No:2; 22-35.
 19. Ashton CH, Lunn B, Marsh VR, et al. Subchronic hydrocortisone treatment alters auditory evoked potentials in normal subjects. Psychopharmacology 2000; 152: 87-92.

Kabul Tarihi: 07.10.2005