

مقایسه تغییرات پتانسیل برانگیخته بینایی در بیماران مبتلا به آلزایمر، دمانس واسکولار و اختلال شناختی خفیف با افراد سالم: یک مطالعه مورد-شاهدی

چکیده

دریافت: ۱۳۹۸/۱۱/۳۰ ویرایش: ۱۳۹۸/۱۲/۰۷ پذیرش: ۱۳۹۹/۰۵/۲۳ آنلاین: ۱۳۹۹/۰۵/۳۰

زمینه و هدف: آلزایمر به‌عنوان شایع‌ترین علت دمانس مطرح می‌باشد. دومین علت شایع دمانس پس از آلزایمر، دمانس واسکولار است. یکی از سیستم‌های درگیر در انواع دمانس، سیستم دیداری می‌باشد و پتانسیل برانگیخته بینایی (Visual Evoked Potential) می‌تواند یکی از روش‌های تشخیصی این بیماری باشد. از این رو مطالعه حاضر با هدف مقایسه تغییرات الگو پتانسیل برانگیخته بینایی در بیماران مبتلا به آلزایمر، دمانس واسکولار و اختلال شناختی خفیف با افراد سالم می‌باشد.

روش بررسی: مطالعه مورد-شاهدی در جمعیت افراد مراجعه‌کننده در بیمارستان شریعی تهران از فروردین ۱۳۹۴ تا شهریور ۱۳۹۵ بوده است. بیماران با شکایت اختلال شناختی، تحت آزمون ارزیابی شناختی مونترال قرار گرفته و به سه گروه اختلال شناختی خفیف، آلزایمر و دمانس واسکولار تقسیم شدند و افراد با شناخت نرمال در گروه کنترل قرار گرفتند. تست پتانسیل برانگیخته بینایی به دو روش پترن شیفت و فلش (Pattern shift and flash) روی تمامی شرکت‌کنندگان انجام و نتایج بین گروه‌ها مقایسه شد.

یافته‌ها: ۴۰ بیمار در چهار گروه بررسی شدند (سه گروه بیمار و گروه کنترل). در گروه آلزایمر ۷۰٪ و در گروه دمانس واسکولار ۶۰٪ پتانسیل برانگیخته بینایی پترن شیفت غیرطبیعی بود. تاخیر P100 پتانسیل برانگیخته بینایی تنها در گروه آلزایمر به‌طور معناداری بیشتر از گروه کنترل بوده است و در گروه‌های دیگر اختلاف آماری معناداری وجود نداشت. در بررسی متغیرهای پتانسیل برانگیخته بینایی فلش اختلاف معناداری بین گروه‌ها وجود نداشت.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد تنها آلزایمر با افزایش معنادار تاخیر P100 پتانسیل برانگیخته بینایی ارتباط داشته و از طرفی اختلاف معناداری در اجزای پتانسیل برانگیخته بینایی فلش بین گروه‌های مختلف وجود نداشت.

کلمات کلیدی: بیماری آلزایمر، دمانس واسکولار، پتانسیل برانگیخته بینایی.

نرگس خداپرست^۱، نازیلا ملکیان^۱، زهرا وهابی^۲، داوود فتحی^۱، شهرام اویس قرن^۱، فرزاد فاتحی^۱، سیامک عبدی^{۱*}

۱- گروه نورولوژی، بیمارستان شریعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- گروه طب سالمندان، بیمارستان ضیاییان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، کارگر شمالی، خیابان جلال آل احمد، جنب مرکز قلب، بیمارستان شریعی، بخش نور عصب و عضله.

تلفن: ۰۲۱-۸۴۹۰۲۲۲۴

E-mail: siamak.abdi@yahoo.com

مقدمه

سکته‌های متعدد، سابقه فشارخون بالا، پیشرفت پلکانی و علائم فوکال عصبی مشخص می‌شود.^۲ اختلال شناختی خفیف تعریف به‌نسبت جدیدی است که در مورد بیماران با اختلال شناختی که کرایتریای دمانس را به‌طور کامل ندارند بکار می‌رود.^۳ پتانسیل برانگیخته بینایی، یکی از روش‌های تشخیصی غیرتهاجمی و در

آلزایمر به‌عنوان شایع‌ترین علت دمانس یک بیماری مزمن، پیشرونده، غیرقابل برگشت و غیرقابل درمان است.^۱ دومین علت شایع دمانس پس از آلزایمر، دمانس واسکولار است که با سابقه

شش و آتروفی هیپوکامپ به همراه وجود انفارکت لاکونار در MRI مغز داشتند از مطالعه خارج شدند. افراد مراجعه‌کننده به درمانگاه نورولوژی که علامت و نشانه‌ای از دمانس و فشارخون نداشته و در سن بالای ۶۵ سال بودند به‌عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. اطلاعات دموگرافیک تمامی بیماران و مدت زمان شروع بیماری و علائم همراه وریسک فاکتور عروقی ثبت شد. سپس بیماران از نظر معاینه نورولوژیک به دقت ارزیابی و یافته‌ها ثبت شد. با توجه به این‌که از بیماران دمانس معمولاً جهت تایید تشخیص و رد علل ثانویه دمانس به‌صورت روتین MRI مغزی به‌عمل می‌آید فقط از بیمارانی که شش ماه از آخرین تصویربرداری آن‌ها می‌گذشت MRI مغز بدون تزریق گرفته شد. در افراد گروه‌های بیان شده پتانسیل برانگیخته بینایی پترن شیفت و پتانسیل برانگیخته بینایی فلش انجام شد و نتایج با گروه کنترل و با هم مقایسه شد. پتانسیل برانگیخته بینایی به دو روش ثبت شد. در روش پتانسیل برانگیخته بینایی پترن شیفت یک صفحه حاوی مربع‌های سفید و مشکی همانند صفحه شطرنج، بر روی مانیتور به بیمار نشان داده شد که رنگ مربع‌ها به‌صورت متناوب با فرکانس ۱ هرتز تغییر می‌کرد. برای هر بیمار ۲۰۰ بار این تغییر ایجاد شده و میانگین پتانسیل ثبت شده از ناحیه اکسیپیتال به‌صورت یک منحنی ثبت شد. در این منحنی اولین صعود N75، اولین پایین رفتگی P100 و دومین صعود N145 می‌باشد که در بین این نقاط P100 از اعتبار و پایایی بالاتری برخوردار است و به‌عنوان معیار استفاده شد. در روش دوم پتانسیل برانگیخته بینایی فلش، سیگنال نوری توسط لامپ‌های LED تعبیه شده داخل یک چشم‌بند ایجاد شده و با خاموش و روشن شدن متناوب با فرکانس ۱ هرتز، پتانسیل الکتریکی از ناحیه اکسیپیتال ثبت شد. منحنی نهایی با ثبت میانگین ۵۰۰ موج تشکیل شد. هر موج شامل N1، P1، N2، P2، N3 و P3 می‌باشد که امواج P1، N2، P2 و N3 پایایی بیشتری دارند و مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها

به‌طور کلی ۴۰ بیمار به‌صورت مساوی در چهار گروه (سه گروه بیمار و یک گروه کنترل) بررسی شدند. بیماران شامل ۲۶ مرد و ۱۴ زن با میانگین سنی $۷۳/۶۳ \pm ۶/۶۸$ سال (۸۹-۶۵ سال) بودند. در

دسترس می‌باشد که مکانیسم آن ثبت تغییرات الکتریکی در ناحیه بینایی (اکسیپیتال) با تحریک نوری می‌باشد.^۴ پتانسیل برانگیخته بینایی به روش‌های مختلفی ثبت می‌شود که مهمترین آن‌ها پتانسیل برانگیخته بینایی پترن شیفت می‌باشد. انجام این روش مستلزم توجه و تمرکز بیمار بر روی صفحه مانیتور می‌باشد که در افراد با دمانس کاری دشوار است، بنابراین به‌عنوان روش تکمیلی از پتانسیل برانگیخته بینایی فلش که نیازی به همکاری بیمار ندارد نیز استفاده شده و ارزش آن مورد بررسی قرار گرفته است.^۴ یکی از سیستم‌های درگیر در انواع دمانس، سیستم دیداری می‌باشد بنابراین پتانسیل برانگیخته بینایی می‌تواند یکی از روش‌های بالقوه مناسب برای تشخیص این بیماری باشد. برخی مطالعات پیشین، افزایش تاخیر در امواج پتانسیل برانگیخته بینایی را در بیماران مبتلا به دمانس نشان داده‌اند.^{۵-۷} با این‌حال در دسته دیگری از مطالعات نتایج متفاوتی به‌دست آمد، به‌طوری که تغییرات تنها در بعضی انواع پتانسیل برانگیخته بینایی وجود داشت و یا تاخیر ثابت ولی دامنه امواج کاهش یافته بود.^{۸-۱۰} از این‌رو مطالعه حاضر با هدف مقایسه تغییرات الگوی پتانسیل برانگیخته بینایی در بیماران مبتلا به آلزایمر، دمانس واسکولار و اختلال شناختی خفیف با افراد سالم می‌باشد.

روش بررسی

مطالعه به‌صورت مورد-شاهد انجام شد. جمعیت مورد مطالعه، بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان شریعی، شهر تهران از فروردین ۱۳۹۴ تا شهریور ۱۳۹۵ بودند. بیماران با شکایت اختلال شناختی که به درمانگاه نورولوژی بیمارستان شریعی مراجعه کردند تحت آزمون ارزیابی شناختی مونترال قرار گرفتند. بیمارانی که نمره آزمون آن‌ها ۲۷-۲۴ بود در گروه اختلال شناختی خفیف قرار گرفتند. بیمارانی که نمره زیر ۲۴ داشته و سابقه استروک، حمله‌ی ایسکمی گذرا، دوره حاد و یا پلکانی علائم و نشان‌های فوکال نورولوژیک، سابقه فشارخون طولانی‌مدت بیشتر از ۱۰ سال و انفارکت‌های متعدد لاکونار در MRI مغز نداشتند در گروه آلزایمر قرار گرفته و بیماران با سابقه استروک و امتیاز هاجینزکی (HS) مساوی و بالاتر از هفت بدون شواهد به نفع دمانس پیش از استروک در گروه دمانس عروقی قرار گرفتند. بیماران مبتلا به دمانس که امتیاز هاجینزکی بین سه تا

دیگری Harding و همکاران در بررسی تاخیر P1 و P2 در پتانسیل برانگیخته بینایی فلش و تاخیر P100 در پتانسیل برانگیخته بینایی پترن شیفیت در سه گروه دمانس، کنترل بیمار و کنترل سالم نشان دادند تاخیر P2 در پتانسیل برانگیخته بینایی فلش در بیماران دمانس طولانی تر بود، درحالی که پتانسیل برانگیخته بینایی پترن شیفیت در این بیماران نرمال بود.^{۱۲} نتایج این دو مطالعه کاملاً عکس مطالعه حاضر بود. این تفاوت ممکن است ناشی از تفاوت مشخصات جمعیت مورد مطالعه در مطالعات مختلف باشد به طوری که در مطالعه حاضر بیماران میانگین سنی بالاتری نسبت به مطالعه هاردینگ داشتند. مسائل تکنیکال مانند همکاری و تمرکز بیمار، و دقت در تعیین نقاط مهم در امواج ثبت شده نیز می توانند باعث این تفاوت شده باشند. در مطالعه Stothart و همکاران با مقایسه پتانسیل برانگیخته بینایی فلش در افراد آلزایمری و اختلال شناختی خفیف با افراد سالم مسن متوجه کاهش واضح در دامنه P1 و N1 در افراد آلزایمر و کاهش دامنه N1 در افراد با اختلال شناختی خفیف در مقایسه با افراد سالم مسن شدند و دامنه P1 با میزان اختلال شناختی ارتباط داشت.^{۱۳} تعیین دامنه موج در پتانسیل برانگیخته بینایی به دلیل وجود آرتیفکت (Artifact) کاری دشوار بوده و داده‌ها از پایایی کمتری برخوردار هستند، به همین علت

بررسی انجام شده از متغیرهای دموگرافیک مشخص گردید که اختلاف آماری معناداری میان دو گروه مورد مطالعه از نظر متغیرهای زمینه‌ای سن و جنس، وجود نداشت. در گروه آلزایمر ۷۰٪ بیماران و در گروه دمانس واسکولار ۶۰٪ بیماران دارای پتانسیل برانگیخته بینایی پترن شیفیت غیرطبیعی بودند. مقدار تاخیر P100 چشم راست و چپ تنها در گروه آلزایمر به میزان معناداری از گروه نرمال بیشتر بود و در گروه‌های دیگر اختلاف آماری معناداری وجود نداشت. همچنین در بررسی متغیرهای پتانسیل برانگیخته بینایی فلش شامل P1، P2، N2، N3 اختلاف آماری معناداری یافت نشد. اطلاعات کامل در جدول ۱ نمایش داده شده است. در بیماران گروه دمانس واسکولار در شش بیمار پتانسیل برانگیخته بینایی پترن شیفیت به دلیل عدم توانایی تمرکز بر روی صفحه قابل انجام نبود و تنها در چهار بیمار انجام شد.

بحث

Fix و همکاران نشان دادند در گروه اختلال شناختی خفیف، تاخیر P2 در پتانسیل برانگیخته بینایی فلش در شرایط فلش single در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری طولانی تر بود.^{۱۱} در مطالعه

جدول ۱: مقایسه متغیرهای زمینه‌ای و بالینی در چهار گروه مورد مطالعه

متغیرهای دموگرافیک و آزمایشگاهی	گروه آلزایمر (تعداد=۱۰)	گروه دمانس واسکولار (تعداد=۱۰)	گروه اختلال شناختی خفیف (تعداد=۱۰)	گروه نرمال (تعداد=۱۰)	p
سن (سال) (انحراف معیار ± میانگین)	۷۲/۶±۶/۱	۷۷/۴±۸/۶	۷۵/۹±۴/۵	۶۸/۶±۳/۳	۰/۰۸*
جنس	مرد زن	۵(۵۰٪) ۵(۵۰٪)	۷(۷۵٪) ۳(۲۵٪)	۴(۴۰٪) ۶(۶۰٪)	۰/۰۸*
امتیاز ارزیابی شناختی مونترال (انحراف معیار ± میانگین)	۱۰/۶±۶/۳	۳/۴±۱/۱	۲۴/۰±۰/۰	۲۸/۸±۱/۲	۰/۰۰*
پتانسیل برانگیخته	P1 (انحراف معیار ± میانگین)	۶۸/۶±۶/۰	۷۰/۱±۱۸/۲	۷۰/۳±۴/۶	۰/۸۳*
بینایی فلش	N2 (انحراف معیار ± میانگین)	۵۷/۴±۲۵/۲	۵۸/۹±۱۹/۴	۶۰/۴±۶/۸	۰/۶۳*
	P2 (انحراف معیار ± میانگین)	۱۲۳/۱±۲۱/۳	۱۲۶/۷۹±۳۰/۰	۱۳۱/۸±۳۶/۰	۰/۱۵*
	N3 (انحراف معیار ± میانگین)	۸۱/۸±۲۴/۹	۸۳/۱±۲۱/۹	۸۵/۰±۵/۳	۰/۱۷*
پتانسیل برانگیخته	P100 راست (انحراف معیار ± میانگین)	۱۲۰/۴±۴/۷	۱۰۴/۷±۳۷/۰۹	۱۱۴/۹±۴/۹۰	۰/۰۰*
بینایی پترن شیفیت	P100 چپ (انحراف معیار ± میانگین)	۱۲۰/۴±۵/۲۹	۱۰۴/۵±۴/۰۴	۱۱۵/۲±۳/۴۶	۰/۰۰*

* آنالیز تحلیلی در موارد مقایسه کمی از طریق ANOVA انجام شد، ** در موارد مقایسه کیفی از طریق Chi square test انجام شد، P<۰/۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌های به‌دست آمده از مطالعه نشان داد تاخیر p100 در بیماران آلزایمر به‌صورت معناداری بالاتر از افراد نرمال بود، درحالی‌که بین گروه‌های مختلف دمانس، این تفاوت به لحاظ آماری معنادار نبود که می‌تواند به‌علت حجم نمونه پایین باشد. از طرفی اختلاف معناداری در P1، N2، P2 و N3 بین گروه‌های مختلف وجود نداشت که نشان می‌دهد پتانسیل برانگیخته بینایی فلش نمی‌تواند بین بیماران آلزایمر، دمانس واسکولار، اختلال شناختی خفیف و افراد نرمال افتراق ایجاد کند.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل پایان‌نامه تحت عنوان "مقایسه تغییرات Visual evoked potential در بیماران مبتلا به آلزایمر، دمانس واسکولار و MCI با افراد سالم مراجعه‌کننده به درمانگاه نورولوژی بیمارستان شریعتی از فروردین ۱۳۹۴ تا شهریور ۱۳۹۵" در مقطع دکترای تخصصی نورولوژی در سال ۱۳۹۶ و کد ۹۲۱۱۱۵۸۰۰۸ می‌باشد که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران اجرا شده است.

در بیشتر مطالعات تنها از تاخیر استفاده شده و دامنه مورد بررسی قرار نمی‌گیرد. در مطالعه کنونی نیز به‌همین دلیل دامنه امواج مورد بررسی و آنالیز قرار نگرفت.

با جمع‌بندی مطالب بیان شده به‌دلیل تفاوت فراوان بین مطالعات مختلف به‌نظر می‌رسد برای استفاده از ابزار پتانسیل برانگیخته بینایی برای تشخیص انواع دمانس از یکدیگر نیاز به مطالعات بیشتری می‌باشد. با این حال نشان دادن بالا بودن تاخیر p100 در بیماران آلزایمر در مطالعه حاضر می‌تواند ما را در تفسیر بهتر نتایج پتانسیل برانگیخته بینایی کمک کند و ممکن است در موارد خاصی از بیماران در تشخیص نیز کمک کننده باشد. متغیر جالب توجه دیگر بررسی سطح تحصیلات بیماران بود. نتایج نشان داد که گروه آلزایمر و دمانس واسکولار به میزان معناداری سطح تحصیلات کمتری نسبت به گروه با اختلال شناختی خفیف و گروه نرمال داشتند. می‌توان بیان نمود که عدم وجود تحصیلات دانشگاهی می‌تواند با ابتلا به بیماری آلزایمر و دمانس واسکولار همراه باشد.

References

- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34(7):939-44.
- Roman GC, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings J, Masdeu J, Garcia J, et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN international workshop. *Neurology* 1993;43(2):250-60.
- Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, Petersen RC, Ritchie K, Broich K, et al. Mild cognitive impairment. *The Lancet* 2006;367(9518):1262-70.
- American Clinical Neurophysiology Society. Guideline 9B: Guidelines on visual evoked potentials. *Am J Electroneurodiagnostic Technol* 2006;46(3):254.
- Cosi V, Vitelli E, Gozzoli L, Corona A, Ceroni M, Callieco R. Visual evoked potentials in aging of the brain. *Adv Neurol* 1982;32:109-15.
- Visser SL, Stam F, Van Tilburg W, Op Den Velde W, Blom J, De Rijke W. Visual evoked response in senile and presenile dementia. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1967;40(4):385-92.
- Pollock VE, Schneider LS, Chui H, Henderson V, Zemansky M, Sloane R. Visual evoked potentials in dementia: a meta-analysis and empirical study of Alzheimer's disease patients. *Biological psychiatry* 1989;25(8):1003-13.
- Iseri PK, Altinas O, Tokay T, Yuksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease. *J Neuro ophthalmol* 2006;26(1):18-24.
- Katz B, Rimmer S, Iragui V, Katzman R. Abnormal pattern electroretinogram in Alzheimer's disease: evidence for retinal ganglion cell degeneration? *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society* 1989;26(2):221-5.
- Rizzo JF, Cronin-Golomb A, Growdon JH, Corkin S, Rosen TJ, Sandberg MA, et al. Retinocalcarine function in Alzheimer's disease: a clinical and electrophysiological study. *Archives of Neurology* 1992;49(1):93-101.
- Fix ST, Arruda JE, Andrasik F, Beach J, Groom K. Using visual evoked potentials for the early detection of amnesic mild cognitive impairment: a pilot investigation. *Int J Geriatr Psychiatry* 2015;30(1):72-9.
- Wright C, Harding GF, Orwin A. The flash and pattern VEP as a diagnostic indicator of dementia. *Doc Ophthalmol* 1986;62(1):89-96.
- Stothart G, Kazanina N, Näätänen R, Haworth J, Tales A. Early visual evoked potentials and mismatch negativity in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Alzheimers Dis* 2015;44(2):397-408.

Comparison of visual evoked potential changes in patients with alzheimer, vascular dementia and minimal cognitive Impairment with healthy people: a case-control study

Abstract

Received: 19 Feb. 2020 Revised: 26 Feb. 2020 Accepted: 13 Aug. 2020 Available online: 20 Aug. 2020

Narges Khodaparast M.D.¹
Nazila Malekian M.D.¹
Zahra Vahabi M.D.²
Davood Fathi M.D.¹
Shahram Oveisgharan M.D.¹
Farzad Fatehi M.D.¹
Siamak Abdi M.D.^{1*}

1- Department of Neurology,
Shariati Hospital, School of
Medicine, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.

2- Department of Geriatric
Medicine, Ziaei Hospital, School
of Medicine, Tehran University of
Medical Sciences, Tehran, Iran.

* Corresponding author: EMG-NCS
Ward, Shariati Hospital, Next to Tehran
Heart Center, Jalal-Al-Ahmad Ave.,
North Karegar, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-84902224
E-mail: siamak.abdi@yahoo.com

Background: Alzheimer dementia as the most common cause of dementia is a chronic, progressive, irreversible and incurable disease. The second most common cause of dementia after Alzheimer is vascular dementia. One of the systems involved in dementia is the visuospatial system and visual evoked potential (VEP) can be one of the diagnostic methods for this disease. Therefore, the present study aims to compare visual evoked potential changes in Alzheimer dementia, vascular dementia and patients with minimally conscious impairment (MCI) with healthy people.

Methods: A case-control study was performed on referred clients to Shariati Hospital, Tehran, Iran, from April 2015 to September 2016. Patients with cognitive impairment went through Montreal cognitive assessment (MOCA) test and divided into three groups of Alzheimer dementia, vascular dementia and patients with minimally conscious impairment. Subjects with normal cognition were included in the control group. The visual evoked potential test was performed on all participants in two Methods: pattern shift visual evoked potential (Ps-VEP) and flash visual evoked potential (f-VEP) and results were compared between groups.

Results: Forty patients were studied in four groups (three patient groups and one control group). 70 percent in Alzheimer group and 60 percent in vascular dementia group had abnormal pattern shift visual evoked potential. Only in Alzheimer group visual evoked potential P100 latency was significantly higher than control group and in other groups, there was no significant difference. Also there was no significant difference between groups in the study of flash visual evoked potential variables including P1, N2, P2 and N3.

Conclusion: This study showed that only Alzheimer was associated with a significant increase in visual evoked potential P100 latency. On the other hand the other hand, there was no significant difference in flash visual evoked potential variables including P1, N2, P2 and N3 between different groups which shows that flash visual evoked potential cannot differentiate between Alzheimer dementia, vascular dementia, patients with minimally conscious impairment and normal people.

Keywords: alzheimer's disease, vascular dementia, visual evoked potential.