

## FİBROMYALJİ SENDROMLU HASTALARDA OLAYA İLİŞKİN ENDOJEN POTANSİYELLER (P300)\*

Özlem Baysal<sup>1</sup>, Cemal Özcan<sup>2</sup>, Yüksel Ersoy<sup>1</sup>, Zuhal Ergünay Altay<sup>1</sup>

### ÖZET

Fibromyalji, kronik kas iskelet sistemi ağrısı ve hassasiyeti ile karakterize non-artiküler romatizmal bir hastalıktır. Hastalarda dikkat, kısa süreli bellek ve uyku gibi bilişsel işlevlerde bozukluğa sıklıkla rastlanmaktadır.

Olaya ilişkin endojen potansiyellerden P300 bilişsel işlevleri değerlendirmekte, demans ve parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıkların yanısıra şizofreni ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıklarda da uzun süredir kullanılan, uzun latanslı bir potansiyeldir.

Bu çalışmada, Amerikan Romatoloji Koleji 1990 kriterlerine göre fibromyalji tanısı konan ve ilaç tedavisi başlanmamış 14 hasta ve hastalarla benzer yaş ve cinsiyet özellikleri gösteren 13 sağlıklı kontrol grubunda P300 potansiyeli çalışıldı. P300 yanıtı için hasta ve kontrollere işitsel şaşırtmalı uyaran (iki farklı tonda klik sesi) dizileri verildi.

Fibromyaljili hastalardan elde edilen P300 potansiyellerinin ortalama latans (317.8±32.4 ms) ve ortalama amplitüd (12.9±7.8 mV) değerleri ile kontrol grubu ortalama latans (335.4±34.6 ms) ve ortalama amplitüd (12.9±6.8 mV) değerleri arasında istatistiksel olarak (sırasıyla p=0.8 ve 0.9) fark bulunmadı.

**Anahtar Kelimeler:** Fibromyalji, P300, olaya ilişkin endojen potansiyel

### SUMMARY

#### EVENT RELATED ENDOGEN POTENTIAL (P300) IN FIBROMYALGIA

Fibromyalgia is a non-articular rheumatic disorder characterized by chronic widespread musculoskeletal pain and tenderness. Cognitive dysfunctions, especially difficulty in concentration, short term memory and sleep disturbances are also common in these patients.

P300 being one of the event related endogen potential is used in the evaluation of the cognitive functions. It is a long latency potential used in some neurologic diseases such as dementia and Parkinson disease and also in psychiatric diseases such as schizophrenia and depression.

In this study, we evaluated P300 potential in 14 patients diagnosed as fibromyalgia according to the American College of Rheumatology 1990 criteria. The control group included 13 healthy subjects. To test the P300 response, two different tones of click sound are given both patients and control group.

There was no statistically significant difference between the average latency of P300 in the patients (317.8±32.4 ms) and controls (335.4±34.6 ms). In addition, no statistical difference was observed in the average amplitude of P300 in either group (12.9±7.8 mV, 12.9±6.8 mV, respectively).

**Key words:** Fibromyalgia, P300, event related endogen potentials

Fibromyalji sendromu (FMS) yaygın kas iskelet sistemi ağrısı ve vücudun belirli bölgelerinde ağrılı hassas noktalarla karakterize kronik bir sendromdur (1). FMS'nin etyolojisi tam olarak bilinmemektedir (2). Genetik yatkınlık, mikrotravmalar, hipotalamo-hipofiz-adrenal aksı bozukluklar, bölgesel se-

rebral kan akımı değişiklikleri gibi birçok etyopatogenetik neden ileri sürülmektedir (2-4). Hastalarda yorgunluk, uyku bozuklukları ve irritabl kolon gibi birçok klinik semptom da ortaya çıkmaktadır.

FMS'li hastalarda bedensel yakınmaların yanısıra, bilişsel işlev bozuklukları ve çeşitli psikopato-

16-12 Mayıs 1999 tarihleri arasında, Antalya'da düzenlenen XVII. Ulusal Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Kongresinde poster olarak sunulmuştur.

<sup>1</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı

<sup>2</sup> İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı

lojiler ortaya çıkmaktadır. Bu hastaların özellikle konsantrasyon güçlüğü ve kısa süreli bellek bozukluklarından sık olarak yakındıkları belirtilmektedir(3,5).

Bilişsel işlevlerle ilgili uzun latanslı uyarılmış potansiyellere (UP) bilişsel UP'ler veya olaya ilişkin endojen potansiyeller adı verilir. Olaya ilişkin endojen potansiyeller (özellikle P300) bilişsel işlevlere bağlı nöral olayların elektrofizyolojik bir belirteci olarak, nöropsikolojik testlerle birlikte bir çok nöropsikiyatrik hastalıkta (şizofreni, depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, demans) çalışılmış ve bu hastalıklarda P300 dalgasının latans ve amplitüd değişiklikleri gösterdiği saptanmıştır (6).

Bu çalışmada, etyopatogeneizde daha çok santal mekanizmaların suçlandığı ve çeşitli psikiyatrik semptomların ortaya çıktığı FMS'li hastalarda, P300 dalgasının varsa latans ve amplitüd değişiklikleri ve bu değişikliklerinin klinik semptomlarla ilişkisi araştırıldı.

#### MATERYAL VE METOD

Bu çalışmaya, Amerikan Romatoloji Koleji 1990 kriterlerine göre (6) FMS tanısı konan 14 hasta ve bu hastalarla benzer yaş ve cinsiyet özellikleri gösteren 13 sağlıklı kontrol grubu alındı.

FMS tanısı alan fakat son 3 hafta içinde herhangi bir nedenle ilaç kullanmış olanlar, başka bir sinir sistemi hastalığı ve kas-iskelet sistemi hastalığı olanlar çalışma kapsamına alınmadı.

Hasta ve kontrol grubunda P300 kayıtları günün belirli vakitlerinde (13.» 15.» saatleri arası), gürültüsüz bir odada, yatağa yatırılarak yapıldı. P300 kayıtları için 4 kanallı Nihon Kohden EMG/Evoked potential cihazı kullanıldı. Cihaz 50 mV/div duyarlılığa, 0.1-50 Hz frekans bandına, 0.1 sn/div ekran süpürme hızına ayarlandı.

Her iki kulaktan kulaklıkla aynı şiddette (40 dBHL) frekansı farklı iki klik sesi verilerek, hastadan daha seyrek duyduğu (hedef uyarı) klik sesini (2000 Hz) sık olarak duyduğu klik sesinden (1000 Hz) ayırması (şaşırtmalı uyarın dizisi) istendi. Her kayıtlamadan önce hastanın sesleri ayırt etmesini sağlamak için klik sesleri bir çok defa dinletildi. Kayıtlama için verilen uyarı dizileri içinde hedef uyarılar rastgele düzende ve %20 sıklıkta verildi. Hastadan hedef uyarıyı duyduğunda içinden sayması istendi. Bir dizi uyarı sonunda hedef uyarı sayısında (30 uyarı) 5'ten fazla yanışı olduğunda işlem tekrarlandı. 150 uyarıdan oluşan bir dizide hedef uyarın ve sık uyarın için ayrı averajlama yapıldı ve averajlama iki kez tekrarlanarak ortaya çıkan serebral yanıtlarda N2, ve P3 (P300) dalgalarının latansı ve P300 dalgasının ilk negatif tepeden pozitif tepeye kadar olan amplitüdü kaydedildi. Kayıt için aktif elektrod Cz, referans elektrod mastoid bölgesine konuldu

Sonuçların İstatistik incelemeleri için SPSS for Windows" 8.0 istatistiksel paket programı kullanılarak, gruplar arası farkların tespitinde Mann-Whitney U testi ile korelasyon tayininde ise One-Way ANOVA testi uygulandı, P<0.05 değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

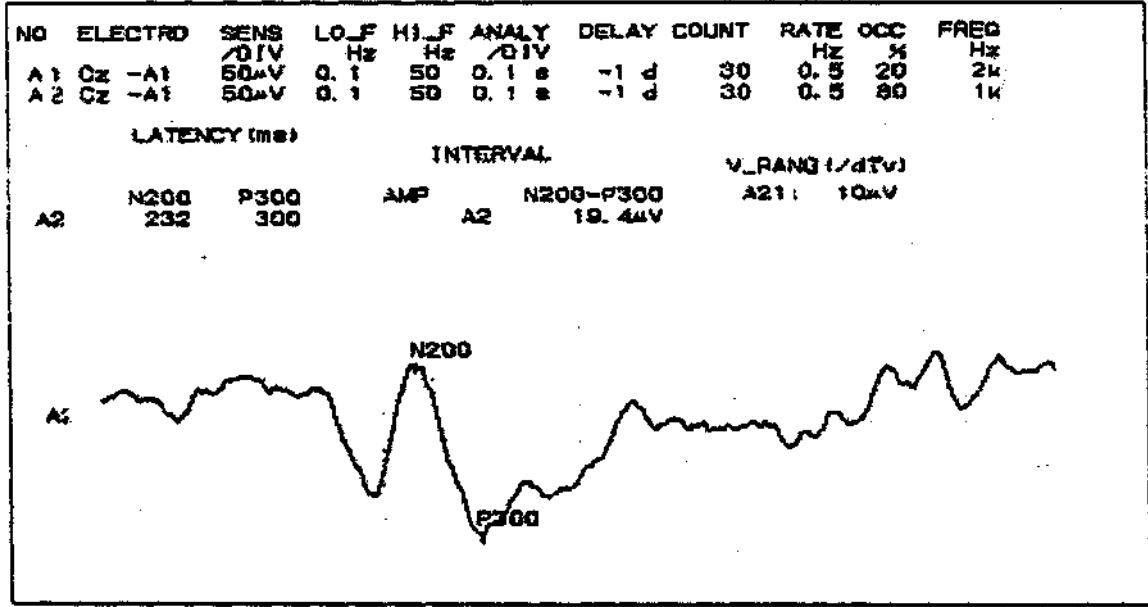
#### BULGULAR

FMS'li 14 kadın hastanın yaş ortalaması 35,8±8.8, kontrol grubundaki 13 kadının yaş ortalaması 34,4±5.5 İdi.

FMS'li grup ve kontrol grubu N2 ve P3 dalga latansları ve P3 amplitüd değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 1). FMS'li hastaların P300 latans değerleri ile yaşları arasında anlamlı bir korelasyon ( $r^*0.2$  ve  $p=0.7$ ) saptanmadı. FMS'li hastaların hiçbirinde, yaşa göre düzeltilmiş P300 latans değerleri patolojik düzeyde uzama göstermiyordu (Şekil 1).

Tablo 1. FMS'li hastalarda ve kontrol grubunda P300 dalgasının sonuçları

	FMS n-14 Min-Max	Ort*8D	Kontrol n=13 Min-Mix	Ort±SD	P
N200 latansı (msn)	214-289	246.0±21.8	200-289	237.5±25.5	0.36
P300 latansı (msn)	270-384	335.4±34.6	270-380	317.8±32.4	0.36
P300 amiiitüdü (mV)	3.2-24.8	12.9±6.9	3.2-28.9	12.9±7.8	0.99



Şekil 1. Fibromyaljili bir hastada P300 kaydı görülmektedir.

## TARTIŞMA

Eksternal bir uyarı ile santral sinir sisteminde oluşan potansiyeller başlıca iki grupta incelenir; Eksojen potansiyeller ve endojen potansiyeller. Eksojen potansiyeller (görsel UP, beyinsapı işitsel UP, somatosensoryel UP) santral sinir sisteminin uyarana zorunlu cevabını yansıtırlar, uyarının karakteristiği bu potansiyellerin amplitüd ve latanslarını önemli oranda değiştirir ve sıklıkla santral sinir sistemindeki duysal traktusları değerlendirmekte kullanılırlar. Endojen potansiyeller ise deneğin dikkatini seçici olarak uyarana vermesi, hedef uyarıyı diğer uyarılar içinden seçip ayırt etmesi sonucu ortaya çıkar (6). Bu nedenle endojen potansiyeller, eksojen UP'lerden farklı olarak uyarana değil deneğe ve deneğin dikkat ve bilinç durumuna bağlıdır. 1965'de Sutton ve arkadaşları tarafından tanımlanan P300 (P3), sağlı deri üzerinden yapılan kayıtlamalarda santral ve parietal alanlarda, orta hat üzerinde en yüksek genliğe ulaşan bir dalga olup, en iyi bilinen endojen potansiyeldir (10). P300, bilişsel işlevlere bağlı nöral olayların elektrofizyolojik bir belirteci olarak düşünülmüştür ve nöropsikiyatrik testlerle birlikte bilişsel işlevlerin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır ve yoğun psikofizyolojik araştırmalara konu olmuştur. P300'ün iki komponenti (P300a ve

P300b) olduğu belirtilmekte, geç P300 dalgasının (P300b) istemli uyaran tesbitini yansıttığı ve çok kısa süreli bellekle (working memory) ilişkili olduğu düşünülmektedir (11). Demans ve Parkinson gibi nörolojik hastalıklarda P300 latansında uzama ve amplitüdünde küçülme saptanırken, obsesif kompulsif bozukluğu (OKB) olan hastalarda ise sağlıklı bireylere göre P300 amplitüdünün daha büyük, latansının daha kısa olduğu saptanmıştır (15-21). Bu bulgu OKB'li hastalarda "arousal" ve bilişsel işlem hızında artışla açıklanmaktadır (21).

FMS'nin etyopatogenezi tam olarak bilinmemekte, periferik ve/veya santral ağrı mekanizmalarını daha duyarlı kılan genetik yatkınlığın etyopatogenezdeki rolü üstünde durulmaktadır. Son yıllarda Yunus, Bennett ve Bradley gibi birçok yazar tarafından geliştirilen, FMS'nin etyopatogenezini açıklayıcı bütüncül teoritik modellerde santral ağrı mekanizmalarındaki duyarlılık artışının önemi vurgulanmaktadır (2-4).

Gibson ve arkadaşları FMS'li hastalarda ağrı eşliğinin sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğunu ve bu hastalarda termal uyarı ile daha yüksek amplitüdü serebrah (eksojen) UP'ler kaydettiklerini bildirmişlerdir (8). Bradley ve arkadaşları da FMS'li-lerde duysal diskriminatif indeksin sağlıklı bireylere

göre daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (9). Bu bulgular FMS'lilerde yüksek serebral merkezlere sağlıklı bireylere göre daha fazla oranda afferent uyarı ulaştığını ve bu hastalarda afferent uyarıların farklı bir nörosensoryal işlemde geçtiğini düşündürmektedir (2).

Prefrontal bölgelerden subkortikal bölgelere inen inhibitör yolların, dikkatin yoğunlaştığı duysal input dışındaki uyarıların baskılanmasında rol aldığı belirtilmektedir (12). Bu prefrontal-talamik inhibitör yolların hasarlandığı durumlarda, erken latanslı (eksojen) UP genliklerinde artma olduğu gösterilmiştir (13,14). Bu bulgular erken latanslı (eksojen) UP çalışmalarında genlik artışı saptanan (8) FMS'li hastalarda da prefrontal inhibitör bölgelerde bir disintegrasyonu düşündürülebilir.

FMS'li hastalarda sık olarak depresyon ortaya

çıkmakta, yanısıra hipokondriasis ve obsesif kompulsif bozukluk gibi diğer psikiyatrik tablolar da bu hastalarda görülebilmektedir. Depresyonlu hastalarda P300 amplitüdünde azalma olduğu, OKB'li hastalarda ise P300 amplitüdünde artış olduğu bildirilmektedir. Yanısıra artmış afferent uyarıya bağlı olarak FMS'li hastalarda kortikal düzeyde uyarın tesbiti ve işleminde farklılıklar beklenebilir. Fakat biz FMS'li küçük bir hasta grubunda yaptığımız bu çalışmada P300 latans ve amplitüdünün sağlıklı bireylerden farklılık göstermediğini saptadık. Bu bulgu, FMS'lilerde P300 oluşumundan sorumlu nöral mekanizmalarda etkilenme olmadığını düşündürmektedir. Bu hastalarda özellikle somatosensoryal modalitedeki uyarılarla ve daha geniş hasta gruplarında yapılacak P300 çalışmalarında benzer bulgunun saptanması, bu düşüncüyü kuvvetlendirecektir.

#### KAYNAKLAR

- Borman P. Fibromyalji sendromu. *Romatol Tıp Rehab* 1998;9:140-5.
- Bradley LA, Alarcon GS. Fibromyalgia. In: Koopman WJ, McCarty DJ (eds). *Arthritis and Allied Conditions* 13\* ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 1996:1619-40.
- Bennett RM. Fibromyalgia and the facts. Sense or nonsense. *Rheum Dis Clin N Am* 1993; 19: 45-9.
- Yunus BM. Towards a model of pathophysiology of fibromyalgia: aberrant central pain mechanism with peripheral modulation. *J Rheumatol* 1992; 19:846-50.
- Claw DJ. Fibromyalgia: more than just a muskuloskeletal disease. *Am Family Physician* 52(3):843-851,1995.
- Yaltkaya K, Nuzumlalı D. Olaya ilişkin endojen potansiyeller. *Klinik Nörofizyoloji, EEG-EMG Derneği yayınları* No: 2, İzmir: 1994.
- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33:160-72.
- Gibson SJ, Littlejohn GO, Gorman MM, Helme RD, Granges G. Altered heat pain thresholds and cerebral event related potentials following painful CO<sub>2</sub> laser stimulation in subject with fibromyalgia syndrome. *Pain* 1994; 58:185-93.
- Bradley LA, Alarcon GS, Alexander RW et al. Abnormal central processing of dolorimeter stimuli in patients and community residents with fibromyalgia (FM): oneyear reliability. *Arthritis Rheum* 1995; 38: S318.
- Sutton S, Braren M et al. Evoked potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* 1965; 150:1187-8.
- Knight RT, Scabini D. Anatomic bases of event related potentials and their relationship to novelty detection in human. *J Clin Neurophysiol* 1998; 1:3-13.
- Edinger HM, Siegel A, Troiano R. Effect of stimulation of prefrontal cortex and amygdala on diencephalic neurones. *Brain Res* 1975; 97:17-31.
- Knight RT, Scabini D, Woods DL. Prefrontal cortex gating of auditory transmission in humans. *Brain Res* 1989; 504: 338-42.
- Yamaguchi S, Knight RT. Gating of somatosensory inputs by humans prefrontal cortex. *Brain Res* 1990; 521:281-8.
- Agren H, Osterberg B, Niklasson F, Franzen O. Depression and somatosensory evoked potentials: I. Correlations between SEP and monoamine and purine metabolites in CSF. *Biol Psychiatry* 1983; 18: 635-49.
- Homma A, Harayama H, Kondo H, et al. [P300 findings in patients with corticobasal degeneration]. *No To Shinkei* 1996; 48: 925-9.
- Tanaka F, Kachi T, Yamada T, Sobue G. Auditory and visual event-related potentials and flash visual evoked potentials in Alzheimer's disease: correlations with Mini-Mental State Examination and Raven's Coloured Progressive Matrices. *J Neurol Sci* 1998; 156:83-8.
- Vandoolaeghe E, van Hunsel F, Nuyten D, Maes M. Auditory event related potentials in major depression: prolonged P300 latency and increased P200 amplitude. *J Affect Disord* 1998; 48:105-13.
- Weir N, Fiaschi K, Machin D. The distribution and latency of the auditory P300 in schizophrenia and depression. *Schizophr Res* 1998; 31:151-8.
- Towey JP, Tenke CE, Bruder GE, et al. Brain event-related potential correlates of overfocused attention in obsessive-compulsive disorder. *Psychophysiology* 1994; 31: 535-43.
- Shagass C, Roemer RA, Straumanis JJ, Josiassen RC. Evoked potentials in obsessive compulsive disorder. *Adv Biol Psychiatry* 1984; 15:69-75.