

Parkinson Hastalarında Otonomik Disfonksiyonun EKG ile Değerlendirilmesi

Arzu Şanlı Türk¹, Ayhan Köksal¹,
Özlem Altıokka¹,
Fazilet Karademir¹,
Ayten Ceyhan Dirican¹,
Yavuz Altunkaynak¹,
Tamer Yazar², Sevim Baybaş¹

¹Nörolog, Prof. Dr. Mazhar Osman Bakırköy Ruh Sağlığı
ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
2. Nöroloji Kliniği, İstanbul - Türkiye
²Nörolog, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma
Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul - Türkiye

ÖZET

Parkinson hastalarında otonomik disfonksiyonun EKG ile değerlendirilmesi

Giriş ve Amaç: Parkinson hastalığında kardinal bulguların yanısıra; spinal otonom nöronlarda dejenerasyona veya tedavide kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı olarak otonom belirtiler görülebilir. Parkinson hastalarında, otonomik disfonksiyona bağlı olarak QT intervalinde uzama saptanmış, bunun ani ölümlere yol açabildiği belirtilmiştir. Bu çalışmada, Parkinson hastalarında otonomik disfonksiyonu değerlendirmek amacıyla QT interval değişimleri ve bu parametrenin cinsiyet, hastalık süresi ve tedavi ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır.

Araç ve Yöntem: Çalışmaya, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 2. Nöroloji Hareket Bozukluğu Polikliniğinden takipli, kardiyak hastalık, diyabet, hipertansiyon, elektrolit imbalansı, kronik karaciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği öyküsü ve QT aralığını etkileyebilecek ilaç kullanımı olmayan 20 Parkinson hastası ve 18 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. EKG incelemesinde, QT intervali bir önceki RR intervalinden etkilendiği için, ölçümlerde Bazett's formülü ($QTc = QT/(RR)^{1/2}$) ile hesaplanan QT-c değeri esas alındı. Otomatik analiz yapan EKG cihazı ile QT, QT-c ve RR ölçümleri yapıldı.

Bulgular: Hastaların 12'si kadın (%60), 8'i erkek (%40), kontrol grubunun 6'sı kadın (%33.3), 12'si erkek (%66.7) idi. Hastaların yaş ortalaması 69.8 (±8.57), kontrol grubunun yaş ortalaması ise 64.8 (±8.71) olarak saptandı. Ortalama hastalık süresi 6.1 (±3.1) yıl idi. Hastalık süresi ile QT, QT-c ve RR değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı. Her iki grupta cinsiyet yönünden QT, QT-c ve RR değerleri kıyaslandı, ancak anlamlı fark bulunamadı. Her iki grupta QT ve QT-c ortalamaları değerlendirildi. Hasta grubunda QT-c ortalamasının ve QT ortalamasının, normal gruptan anlamlı olarak ileri düzeyde yüksek olduğu görüldü. Her iki grupta R-R mesafesi ölçüldü ve anlamlı fark bulunmadı. Hastalar; L-Dopa, Dopa agonisti, MAO-B inhibitörü ilaçları benzer kombinasyonlarda kullanmakta idi. Kullanılan ilaçların QT intervali üzerine etkisi kıyaslanamadı. Hasta ve normal gruplarda QT ve QT-c ortalamaları kıyaslanmış ve hastaların QT ve QT-c ortalamasının normalden ileri düzeyde yüksek olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Parkinson hastalarında QT-c değişikliklerinin; postganglionik sempatik ve intrinsik nöronlardaki patolojik değişiklikler gibi kardiyoselektif faktörler üzerinde önemli rolü vardır. Bu nedenle, otonom bulguları belirgin olan Parkinson hastalarında QT-c ölçümünün, ani ölüm riski açısından anlamlı olabileceğini ve QT-c intervalinde uzama saptanması halinde, hastaların kardiyoloji ile birlikte takibinin uygun olacağını düşünüyoruz.

Anahtar kelimeler: Parkinson, otonomik disfonksiyon, QT interval, EKG

ABSTRACT

Assessment of autonomic dysfunction in Parkinson patients by electrocardiogram

Introduction and Objective: In Parkinson's disease, autonomic involvement may be seen depending on degeneration of spinal autonomic neuron or side effects of treatment, as well as cardinal signs. Sudden death caused by autonomic dysfunction detected by QT interval has been reported in studies. In our study; we aim to investigate the degree of QT interval prolongation, and its relationship between gender, duration of disease, and treatment in patients with Parkinson disease to evaluate autonomic dysfunction.

Material and Method: Twenty patients with Parkinson's disease followed by the Movement Disorder Outpatient Clinic in the 2nd Neurology Department, at Bakirkoy Research and Training Hospital for Psychiatry, Neurology and Neurosurgery were selected. Furthermore, 18 healthy controls were included in our study. None of the participants had cardiac disease, diabetes, hypertension, electrolyte imbalance, chronic liver and kidney diseases. They were not using any drug affecting QT interval. In electrocardiography (ECG) analyses, because previous RR interval affected QT interval, QT-c intervals calculated according to Bazett's formula [$QTc = QT/(RR)^{1/2}$] were predicated. QT, QT-c and RR intervals were measured automatically by ECG machines.

Results: Twelve (60%) of patients were female and 8 (40%) patients were male. In the control group, there were 6 (33.3%) female and 12 (66.7%) male. The mean age was 69.8 (±8.57) and 64.8 (±8.71) in the patient and control groups, respectively. The mean duration of disease was 6.1 (±3.1) years. QT, QT-c and RR intervals were not significantly correlated with duration of the disease. According to gender, QT, QTc and RR intervals were compared in both groups, and there was not significant correlation. Means of QT-c interval were found very significantly longer in patients than controls, and means of QT interval were again found significantly longer in the patients. The RR intervals were measured in both groups and no significant correlation was found. The patients were using L-Dopa, Dopa agonist, MAO-B inhibitory drugs in similar doses and combinations, and the effects of the drugs on QT intervals could not have been compared. Among the study groups, means of QT and QTc intervals were compared and they were found substantially longer in patients.

Conclusion: In Parkinson's disease, alternations of QTc have an important role on cardioselective factors like pathologies of sympathetic and intrinsic neurons. For this reason, we think that QT-c measurement is an important parameter in terms of determining the risk of sudden death in Parkinson patients whose autonomic symptoms are prominent, and if there is a QT-c interval prolongation, these Parkinson patients must be followed by cardiologists as well.

Key words: Parkinson, autonomic dysfunction, QT interval, ECG

Yazışma adresi / Address reprint requests to:
Nörolog Özlem Altıokka, Prof. Dr. Mazhar
Osman Bakırköy Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Nöroloji
Kliniği, İstanbul - Türkiye

Telefon / Phone: +90-212-543-6565/1920

Elektronik posta adresi / E-mail address:
ozlemaltiokka@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt:
14 Haziran 2011 / June 14, 2011

Kabul tarihi / Date of acceptance:
27 Eylül 2011 / September 27, 2011

GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH) ilk kez 1817 yılında, bir İngiliz doktoru olan James Parkinson tarafından “shaking palsy” olarak tanımlanmıştır. Hastalığın ana semptomlarını; istirahat tremoru, istemli ve asosiy hareketlerde azalma, rijidite tarzında tonus artışı ve postural instabilite oluşturur. Bu bulguların yanında, hastalığın özellikle ileri dönemlerinde, spinal otonom nöronlarda dejenerasyona veya tedavide kullanılan ilaçların yan etkilerine bağlı olarak otonom belirtiler görülebilir (1,2). Literatürde, Parkinson hastalarında otonomik disfonksiyona bağlı olarak QT intervalinde uzama saptanmış, bunun ani ölümlere yol açabildiği belirtilmiştir (1).

AMAÇ

Bu çalışmamızda, Parkinson hastalarında otonomik disfonksiyonu değerlendirmek amacıyla, QT interval değişimlerini ve bu parametrenin cinsiyet, hastalık süresi ve tedavi ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM

Çalışmamıza, Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi 2. Nöroloji Kliniği Hareket Bozuklukları Polikliniğinde takip edilen; kardiyak hastalık, diyabet, hipertansiyon, elektrolit imbalansı, kronik karaciğer hastalığı ve böbrek yetmezliği öyküsü ve QT aralığını etkileyebilecek ilaç kullanımı olmayan 20 Parkinson hastası ve kontrol grubu olarak 18 sağlıklı katılımcı dahil edildi. EKG incelemesinde, QT intervali bir önceki RR intervalinden etkilendiği için, ölçümlerde Bazett formülü ($QT-c = QT / (RR)^{1/2}$) ile hesaplanan QT-c (düzeltilmiş

QT dispersiyonu) değeri esas alındı. Otomatik analiz yapan EKG cihazı ile QT, QT-c ve RR ölçümleri yapıldı.

İstatistik Analiz

Biyoistatistiksel çözümlenmelerde SPSS (11.5 sürümü) paket programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanısıra, niceliksel verilerin karşılaştırılmasında, normal dağılım gösteren parametrelerin iki grup arasındaki karşılaştırmalarında Student t test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlılık, $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi. Korelasyon analizinde Spearman korelasyon testi kullanıldı (r değeri).

BULGULAR

Hasta grubunun 12’si kadın (%60), 8’i erkek (%40), kontrol grubunun 6’sı kadın (%33.3), 12’si erkek (%66.7) idi. Hasta grupta yaş ortalaması $69.8 (\pm 8.57)$, kontrol grubunda ise yaş ortalaması $64.8 (\pm 8.71)$ olarak saptandı. Ortalama hastalık süresi $6.1 (\pm 3.1)$ yıl idi. Hastalık süresi ile QT, QT-c ve RR değerleri arasında anlamlı korelasyon bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 1). Her iki grupta cinsiyet yönünden QT, QT-c ve RR değerleri kıyaslandı, anlamlı fark bulunmadı ($\chi^2 = 0.70$, $p = 0.10$).

Tablo 1: Hastalık süresinin EKG özellikleriyle ilişkisi

n=20		QT	QT-c	RR
Hastalık Süresi	r	-0.143	0.22	-0.21
	p	0.549	0.20	0.29

QT Süresi: EKG’de Q dalgasının başlangıcından T dalgasının sonuna kadar geçen süre, QT-c: Düzeltilmiş QT süresi, RR İntervalı: EKG’de ardışık iki QRS kompleksinin R dalgaları arası süre.

Tablo 2: Hasta ve kontrol grubunun EKG özelliklerine göre ortalama değerleri

	Hasta n=20 Ortalama±Standart sapma	Normal n=18 Ortalama±Standart sapma	t	p
Yaş	69.80±8.57	64.88±8.71	1.751	>0.05
Hastalık süresi (yıl)	6.10±3.11			
QT (milisaniye)	397.70±16.14	374.44±19.88	3.932	<0.001
QT-c (milisaniye)	423.75±16.59	404.16±16.58	3.635	<0.001
RR (milisaniye)	847±120.57	791.11±89.76	1.630	>0.05

QT Süresi: EKG’de Q dalgasının başlangıcından T dalgasının sonuna kadar geçen süre, QT-c: Düzeltilmiş QT süresi, RR İntervalı: EKG’de ardışık iki QRS kompleksinin R dalgaları arası süre, t: Student T Test

Her iki grupta QT ve QT-c ortalamaları değerlendirildi. Hastaların QT-c ortalamasının (423.75 ms.), normal grubunkinden (404.16 ms.) anlamlı olarak ileri düzeyde yüksek olduğu ($p < 0.001$); yine QT ortalamasının (397.70 ms.) normal grubunkinden (374.44 ms.) anlamlı derecede yüksek olduğu ($p < 0.001$) görüldü. Her iki grupta R-R mesafesi ölçüldü ve anlamlı fark bulunmadı ($p = 0.12$) (Tablo 2). Hastalar; L-Dopa, Dopa agonisti, MAO-B inhibitörü ilaçları benzer kombinasyonlar kullanmakta olduklarından, söz konusu ilaçların QT intervali üzerine etkisi kıyaslanamadı.

TARTIŞMA

EKG'de QT aralığı, toplam ventriküler myokardiyal depolarizasyon ve repolarizasyon süresini gösterir (3,4). Ventriküler aritmi ile birliktelik gösteren QT intervalinde uzama, beklenmeyen ani kardiyovasküler ölümlerle ilişkilendirilmiştir (1). Literatürde, PH ve Multisistem Atrofi (MSA) hastalarında otonomik disfonksiyona bağlı QT uzaması ve ani ölümler bildirilmiştir (1,3-6). Bu nedenle QT intervali, bu hastalarda, takip ve tedavi açısından önem taşımaktadır. Yapılan çalışmalarda, PH ve MSA hastalarında, QT-c ve R-R mesafesi ölçümleri yapılmış ve normal gruba göre QT-c intervalinde uzama saptanmış, R-R mesafesi ve QT'de anlamlı fark bulunmamıştır (7). PH'de, antiparkinson ilaç alanlar ile tedavisiz grupta QT-c intervali kıyaslanmış, anlamlı fark olmadığı gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda; literatür ile uyumlu olarak, PH'de, QT-c ortalamasının normal gruptan anlamlı olarak ileri düzeyde yüksek olduğunu saptadık. Literatürde belirtilenin aksine, QT ortalamasının normal

gruptan anlamlı derecede yüksek olduğu görüldü (7). Her iki grupta yapılan R-R mesafesi ölçümünde, yine literatür ile uyumlu olarak, anlamlı bir fark bulunmadı. Yapılan bir çalışmada, QT-c interval uzunluğu ile hastalık süresi korele idi (7). Bizim çalışmamızda ise, anlamlı korelasyon bulunmadı. Aynı çalışmada, tedavide kullanılan ilaçlar ile QT-c intervali arasında korelasyon saptanmamıştı (8,9). Bizim hasta grubumuz da, benzer kombinasyonlarda antiparkinson ilaçlar kullanılmakta olduğundan ilaçların QT-c üzerine etkisi istatistiksel olarak kıyaslanamadı.

PH'de kardiyoselektif sempatik denervasyon birkaç özellik ile açıklanabilir. Birincisi, bazal ganglionlardaki katekolaminerjik hücrelerin PH'nin şiddeti oranında azalmasıdır. Diğer bir özellik ise, PH'de Lewy cisimciği hücrelerinin kardiak pleksusta da bulunmasıdır (10,11). PH'de santral sinir sisteminde hücre dejenerasyonuna yol açan oksidatif veya nörotoksik süreçler, adrenerjik yolların harabiyetine yol açabilir (12,13). Bu yolla post-ganglionik sempatik lifler etkilenir. Kardiak sempatik sinirlerde yer alan noradrenalinin hızlı oksidatif deaminasyonunun, PH'de kardiyoselektif denervasyonda payı vardır (14).

Sonuç olarak, PH'deki QT-c değişikliklerinin; post-ganglionik sempatik ve intrinsik nöronlardaki patolojik değişiklikler gibi kardiyoselektif faktörler üzerinde önemli rolü vardır. Bu nedenle, otonom bulguları belirgin olan Parkinson hastalarında QT-c ölçümünün ani ölüm riski açısından anlamlı olabileceğini ve QT-c intervalinde uzama saptanması halinde, hastaların kardioloji ile birlikte takibinin uygun olacağını düşünüyoruz.

KAYNAKLAR

1. Iodice V, Low DA, Vichayanrat E, Mathias CJ. Cardiovascular autonomic dysfunction in MSA and Parkinson's disease: similarities and differences. *J Neurol Sci* 2011; 310:133-138.
2. Mehndiratta M, Garg RK, Pandey S. Nonmotor symptom complex of Parkinson's disease: an under-recognized entity. *J Assoc Physicians India* 2011; 59:302-308.
3. Schouten EG, Dekker JM, Meppelink P, Kok FJ, Vandenbroucke JP, Pool J. QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation* 1991; 84:1516-1523.
4. Choy AM, Lang CC, Roden DM, Robertson D, Wcood AJ, Robertson RM, Biaggioni I. Abnormalities of the QT interval in primary disorders of autonomic failure. *Am Heart J* 1998; 136:664-671.
5. Schwartz PJ, Snebold NG, Brown AM. Effects of unilateral cardiac sympathetic denervation on the ventricular fibrillation threshold. *Am J Cardiol* 1976; 37:1035-1040.
6. Ishizaki F, Harada T, Yoshinaga H, Nakayama T, Yamamura Y, Nakamura S. Prolonged QTc intervals in Parkinson's disease: relation to sudden death and autonomic dysfunction. *No To Shinkei* 1996; 48:443-448.

7. Lo SS, Mathias CJ, Sutton MS. Qt interval and dispersion in primary autonomic failure. *Heart* 1996; 75:498-501.
8. Oka H, Mochio S, Sato H, Katayama K. Prolongation of QTc interval in patients with Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1997; 37:186-189.
9. Deguchi K, Sasaki I, Tsukaguchi M, Kamoda M, Touge T, Takeuchi H, Kuriyama S. Abnormalities of rate-corrected QT intervals in Parkinson's disease-a comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neurol Sci* 2002; 199:31-37.
10. Komai N. Surgical treatment of Parkinson's disease. *Nihon Rinsho* 1993; 51:2940-2946.
11. Iwanaga K, Wakabayashi K, Yoshimoto M, Tomita I, Satoh H, Takashima H, Satoh A, Seto M, Tsujihata M. Lewy body-type degeneration in cardiac plexus in Parkinson's and incidental Lewy body diseases. *Neurology* 1999; 52:1269-1271.
12. Hirsch EC. Why are nigral catecholaminergic neurons more vulnerable than other cells in Parkinson's disease? *Ann Neurol* 1992; 32:88-93.
13. Hirsch EC. Does oxidative stress participate in nerve cell death in Parkinson's disease? *Eur Neurol* 1993; 33:52-59.
14. Eisenhofer G, Esler MD, Meredith IT, Dart A, Cannon RO, Quyyumi AA, Lambert G, Chin J, Jennings GL, Goldstein GL. Sympathetic nervous function in human heart as assessed by cardiac spillovers of dihydroxyphenylglycol and norepinephrine. *Circulation* 1992; 85:1775-1785.