

بررسی پاسخ سمپاتیک پوستی در بیماری پارکینسون

دکتر وحید شایگان نژاد* دکتر سعید خسروی** دکتر فرشته اشتری*** دکتر مجید قاسمی****

خلاصه

سابقه و هدف: بیماری پارکینسون با فراوانی ۳۶۰ نفر در صد هزار جمعیت از بیماریهای شایع دژنراتیو سیستم عصبی است. این بیماری بغیر از مشکلات حرکتی، شناختی و خلقی شایعی که در فرد مبتلا ایجاد میکند، بعلت درگیری سیستم اتونوم باعث ایجاد علائم عذیده ای در این زمینه نظیر هیپوتانسیون ارتوستاتیک، هیپر هیدروز، یوست و گاهی آریتمی قلبی می شود. درگیری اتونوم خود منشاء افزایش موربیدیتی و مورتالیتی در مبتلایان به پارکینسون است. قصد ما از این مطالعه، اندازه گیری میانگین تاخیر موج پاسخ سمپاتیک پوستی بعنوان روشی برای ارزیابی سیستم سودوموتورسمپاتیک در گروه بیماران دچار پارکینسون و مقایسه آن با گروه شاهد میباشد.

مواد و روش ها: این مطالعه از نوع شاهد-موردی توصیفی بود که در شش ماهه دوم سال ۱۳۸۳ بر روی ۳۱ بیمار دچار پارکینسون ایدیوپاتیک مراجعه کننده به مراکز درمانی نورولوژی اصفهان و بطور همزمان بر روی ۳۸ نفر گروه شاهد انجام شد. روش نمونه گیری بصورت غیر تصادفی ساده و موارد مخدوش کننده مطالعه مثل وجود پلی نوروپاتی، استروک مغزی قلبی، ... از مطالعه حذف گردیدند. آزمون پاسخ سمپاتیک پوستی با تحریک عصب مدیان راست در ناحیه کف دست انجام و زمان تاخیر موج بدست آمده محاسبه و میانگین آن در دو گروه مورد و شاهد مقایسه گردید. مقادیر بدست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون تست t مقایسه شدند.

یافته ها: دو گروه مورد مطالعه از نظر سن تفاوت معنی داری نداشتند ($P=0.81$) میانگین سن افراد گروه شاهد $67/4(9/18)$ و گروه مورد $66/8(11/7)$ بود. میانگین تاخیر موج پاسخ سمپاتیک پوستی عصب مدیان راست در بیماران $1/93(0/52)$ و گروه شاهد $1/50(0/20)$ بود که بطور معنی داری متفاوت است ($P<0/001$)، در عین حال در این مطالعه مشخص شد که مدت ابتلاء به پارکینسون ($P=0/65$)، شدت ترمور ($P=0/92$) و سن مبتلایان ($P=0/61$) در دو گروه تفاوت معنی داری ندارند.

نتیجه گیری: درگیری سودوموتورسمپاتیک در بیماران مبتلا به پارکینسون نسبت به گروه کنترل بیشتر است و احتمال این درگیری به سن ابتلاء، شدت ترمور و مدت ابتلاء به پارکینسون بستگی ندارد.

کلمات کلیدی: بیماری پارکینسون، پاسخ سمپاتیک پوستی، اختلال عملکرد اتونوم

*استادیار گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

**استادیار گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

مقدمه

تغییرات آمپلی تودوتکرار شونده‌ی امواج SSR همراه با آدپتاسیون طبیعی این امواج، احتمال نقائصی را در چندین تراز قوس رفلکسی SSR مطرح میکند (۸۰ و ۹۱ و ۱۰). این تست در سایر ضایعات عصبی فوکال مثل استروک مغزی، بیماری مولتیپل اسکلروز و نوروپاتی‌ها نیز مختل میشود (۱۱ و ۱۲ و ۱۳).

برخی مطالعات نیز کاهش پاسخ دهی ارگانهای عمل کننده اتونوم (مثل آزمون SSR در بررسی غدد سودوموتور) با افزایش سن را مطرح میکنند (۱۴). در این مطالعه میزان پاسخ سمپاتیک پوستی غیر طبیعی در افراد دچار بیماری پارکینسون محاسبه و با افراد گروه شاهد مقایسه شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع مطالعه موردی-شاهدی توصیفی میباشد. مدت مطالعه ۶ ماه بوده و در نیمه دوم سال ۱۳۸۳ صورت گرفته است. جامعه هدف، افراد دچار بیماری پارکینسون ایدیوپاتیک^{۱*} بوده و معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از:

(۱) سابقه مصرف داروهای مؤثر بر سیستم اتونوم مانند ایندرال، آنتولول، کلینیدیوم سی، ...

(۲) وجود نوروپاتی از هر نوع

(۳) وجود هر بیماری عصبی همزمان که امکان تاثیر گذاری بر روی سیستم اتونوم داشته باشد (سابقه استروک مغزی، سندرم های بالینی که علاوه بر بیماری پارکینسون درگیری سیستم اتونوم داشته باشند

از میان بیماریهای شایع دوران میانسالگی و کهنسالی، بیماری پارکینسون با شیوع حدود ۳۶۰ نفر در هر صد هزار نفر جمعیت دارای اهمیت ویژه ای است (۱). این بیماری ضمن بروز مشکلات حرکتی عدیده مانند برادی کینزی، ترمور، ریژیدیتی و اختلالات راه رفتن، سبب درگیری سیستم اتونوم و افزایش موریدیتی و مورتالیتی در این گروه از بیماران می شود. (۱ و ۲ و ۳). از علایم اتونوم برجسته در این بیماری می توان به هیپوتانسیون ارتوستاتیک، هیپرهیدروز، یبوست و گاه ندرتا^{۲*} آریتمی قلبی اشاره نمود. تنظیم ضربان قلب و فشارخون^{۳*} در بیماران پارکینسونی مختل است (۴). در عین حال براساس بعضی مطالعات مصرف داروهای ضدپارکینسون نیز خود باعث تشدید بعضی علائم اتونوم در این دسته از بیماران میشوند. بطور مثال مصرف بروموکریپتین و سلزیلین (بر خلاف لوودوپا) سبب افزایش افت فشار خون در هیپوتانسیون ارتوستاتیک و همچنین مهار پاسخ فشار خون به ورزشهای ایزومتریک میشود (۵ و ۶).

برای بررسی فعالیت سودوموتور سمپاتیک از تست پاسخ سمپاتیک پوستی^{۲*} استفاده میشود (۷). بررسی فعالیت کاردیوواسکولر اتونوم نیز با تست های مختلفی مقدور است (۵). یافته اصلی در مطالعات قبلی در بیماران پارکینسونی، کاهش آمپلی تود موج SSR بصورت یک ارتباط معکوس با شدت ناتوانی بوده است. در عین حال درمانهای پارکینسونی اثری جزئی روی این تست داشته است.

^{۱*} (HR and BP regulation)

^{۲*} sympathetic skin response (S.S.R)

^{۳*} (Parkinson Disease - PD)

آوری اطلاعات ، از طریق فرم جمع آوری اطلاعات شامل : سن ، جنس ، مدت بیماری - شدت لرزش دست و مقادیر بدست آمده تاخیر امواج SSR بود . آزمون آماری از نوع SPSS بود و دوگروه بر اساس تست t مقایسه شدند و مقادیر $P < 0.05$ تفاوت معنی دار تلقی گردید.

یافته ها

در این مطالعه تعداد ۳۸ نفر بعنوان گروه شاهد شامل ۱۹ نفر مرد (۵۰٪) و ۱۹ نفر زن (۵۰٪) و تعداد ۳۰ بیمار پارکینسونی بعنوان گروه مورد شامل ۹ نفر زن (۳۰٪) و ۲۱ نفر مرد (۷۰٪) مورد بررسی قرار گرفتند . میانگین سنی افراد گروه شاهد $67/4 (\pm 9/18)$ سال و گروه مورد $66/8 (\pm 11/7)$ سال بود. ($P=0.81$)

در گروه کنترل (شاهد) میانگین تاخیر موج SSR از تحریک بدست آمده از عصب مدیان برابر $1/50 \pm 0/2$ ثانیه بود. این میانگین در گروه مورد $1/93 \pm 0/52$ ثانیه بود که این تفاوت بر اساس برنامه EPI6 از نظر آماری معنی دار بود ($P < 0/001$) در بررسی میزان تاخیر موج SSR در افراد پارکینسونی تحت مطالعه اطلاعات دیگری به شرح زیر بدست آمد : الف- میانگین تاخیر موج SSR در بیماران بر حسب مدت ابتلاء به بیماری نیز در دو گروه مقایسه شدند: گروه اول با سابقه ابتلاء مساوی یا کمتر از یکسال ($n=9$) و گروه دوم که بیش از یک سال از ابتلا آنها به بیماری گذشته بود ($n=21$) . میانگین تاخیر موج در گروه اول برابر $0/168 \pm 1/810$ ثانیه و گروه دوم

مثل بیماری سندروم آتروفی متعدد*^۱ و ...). محل انجام پژوهش در واحد الکترودیآگنوستیک بیمارستان الزهرا(س) و بر روی بیمارانی بود که به درمانگاه های نورولوژی بیمارستان الزهرا(س) یا خورشید اصفهان ویا مطب های خصوصی مراجعه نموده بودند. آزمون سمپاتیک پوستی توسط دستگاه مدلک*^۲ و با تحریک الکتریکی عصب مدیان دست چپ و راست در ناحیه کف دست و تعیین میزان تاخیر موج بدست آمده*^۳ در افراد تحت بررسی انجام گردید . شدت تحریک الکتریکی ۳۰-۱۵ میلی آمپر و طول مدت تحریک ۱-۲/۰ هزارم ثانیه ویا فاصله راندوم بتعداد ۵ مرتبه انجام می گرفت . برای دقیق تر شدن نتایج ، در افرادی که از نظر بالینی مشکوک به پلی نوروپاتی بودند، بررسی همزمان EMG و NCV اندامها انجام می شد و در صورت وجود پلی نوروپاتی از مطالعه حذف می شدند.

تمام آزمونها توسط یکدستگاه و توسط یک نفر متخصص در این امر انجام می شد.

تعداد نمونه بر اساس مطالعات قبلی محاسبه و معادل سی ویک نفر گروه مورد و سی وهشت نفر گروه شاهد تعیین گردیدند.

روش نمونه گیری بصورت تصادفی ساد*^۴ از بیماران مراجعه کننده به مراکز درمانی بوده وافراد گروه شاهد از نظر سن و جنس با گروه مورد همگون انتخاب گردیدند. از تمامی بیماران رضایت نامه کتبی

جهت شرکت در مطالعه اخذ شد . فرد آزمون کننده تست SSR وکارشناس آمار تحلیل کننده یافته ها، از

نوع افراد آزمون شونده اطلاع نداشتند*^۵. نحوه جمع

* Multiple system atrophy(MSA)

** Medelec

** sympathetic skin response latency

** (Simple randomization)

** (Double Blind)

ب- از نظر شدت ترمور بیماران به سه گروه (خفیف- متوسط - شدید) تقسیم شده و میانگین تاخیر موج SSR در سه گروه مقایسه شد (جدول ۱)

$1/983 \pm 607$ ثانیه بدست آمد که بر اساس آزمون t تفاوت معنی داری نداشت ($P=0/411$).

جدول شماره (۱) : مقایسه فراوانی آزمون پاسخ سمپاتیک پوستی (SSR) غیر طبیعی در مبتلایان به پارکینسون بر اساس شدت ترمور*

غیر طبیعی	طبیعی	SSR
تعداد (در صد)	تعداد (درصد)	شدت ترمور
۴(۶۶/۷)	۲(۳۳/۳)	خفیف
۱۲(۵۴/۵)	۱۰(۴۵/۵)	متوسط
۳(۱۰۰)	۰(۰)	شدید
	۰/۹۲	P value

* شدت ترمور بر اساس unified P.D. rating scale می باشد

تاخیر موج SSR بعنوان نمادی از درگیری اتونوم در افراد مبتلا به پارکینسون بطور معنی داری از افراد گروه شاهد بیشتر بود ($P < 0.001$) و حدود ۸۸-۶۱٪ افراد دچار پارکینسون در این مطالعه دارای تست غیر طبیعی SSR (بطور یکطرفه یا دو طرفه) بودند که هماهنگ با بعضی از مطالعات قبلی انجام شده بود (۹۸ و ۱۰) و نسبت به مطالعه دیگر (۱۰) درصد بیشتری از مبتلایان (۳/۶۱٪ در مقابل ۱/۳۶٪) این اختلال را نشان دادند.

در مطالعات قبلی بین شدت ترمور و مدت ابتلا به بیماری با فراوانی SSR غیر طبیعی رابطه معنی داری دیده شده (۹۸) ولی در این مطالعه ارتباط معنی داری بین این دو پارامتر و میزان تاخیر موج SSR مشاهده نشد.

در بررسی انجام شده تفاوت معنی داری در میانگین تاخیر موج SSR در افراد دچار پارکینسون رده های مختلف سنی دیده نشد. در عین حال، بعلت انتخاب گروه شاهد همگون از نظر سن با گروه مورد، سن بالا که در بعضی مطالعات بعنوان عامل احتمالی اختلال SSR محسوب میگردد (۱۴)، خود بخود بعنوان عامل مخدوش کننده حذف شد. در مجموع در این مطالعه، میانگین تاخیر موج SSR در افراد دچار پارکینسون نسبت به گروه کنترل بیشتر بود که لازم است در هر بیمار پارکینسونی این آزمونها صورت گرفته و از عوارض ناشی از دیس اتونومی تا حد امکان پیشگیری کرد.

شدت ترمور بر اساس UPDRS^{۱*} (۱۵) از صفر تا ۴ نمره گرفت. نمره صفر و ۱ خفیف، نمره ۲ و ۳ متوسط و نمره ۴ در گروه شدید قرار داده شد. بر اساس آزمون آنوا^{۲*} تفاوت معنی داری بین این سه گروه دیده نشد ($F=0.086$ و $P=0.918$) و بر اساس آزمون دانکن^{۳*} نیز در هیچ یک از گروهها نسبت به گروه دیگر تفاوت معنی داری دیده نشد.

ج- بر اساس سن مبتلایان به چهار گروه تقسیم و میزان تاخیر موج SSR در آنها مقایسه شد. بر اساس آزمون آنوا و دانکن تفاوت معنی داری بین این گروهها دیده نشد. ($F=0.62$ و $P=0.61$)

بطور خلاصه میانگین تاخیر موج SSR در مبتلایان به بیماری پارکینسون بطور معنی داری از افراد نرمال همگون خود طولانی تر بود. این تاخیر موج، با سن ابتلاء، مدت ابتلاء به بیماری و شدت ترمور ارتباطی نداشت ($P > 0.05$)

نتیجه گیری

بدلیل فراوانی زیاد بیماری پارکینسون در جامعه میانسال و کهنسال جامعه و از آنجائیکه میانگین سنی جوامع در حال توسعه رو به افزایش است بیماری پارکینسون از معضلات حال و آینده جامعه خواهد بود. بیماری پارکینسون به علت علائم حرکتی و اتونوم و عوارض ناشی از آنها نظیر حملات سقوط میتواند منشاء موربیدیتی و مورتالیتی بالاتر این بیماران و همچنین تحمیل هزینه های سنگین ناشی از این عوارض باشد (۵ و ۴۳). در این مطالعه میانگین

^{۱*} Unified P.D RatingScale

^{۲*} ANOVA

^{۳*} Duncan

فهرست منابع

1. Victor M, Ropper AH. **Adams and Victor Principles of of neurology** Newyork, Mc graw hill companies 2001: 1128-1137.
2. Rowland L.P. **Merritt's neurology**: New York, lippincott Williams and wilkins 2005: 828-845.
3. Bradley WJ. **Neurology in clinical practice: Philadelphia, Butter worth- Heineman medical publications** 2004: 2131-2139.
4. Goldstein D.S, Holms C.S, Dendi R, Brce S.R, Li S.T. Orthostatic hypotension from sympathetic denervation in Parkinson's disease. **Neurology** 2002; 58:1247-1255.
5. Choi B,O,Bang O.Y,Sohn Y.H, Sunwoo L.N.Sympathetic skin response and cardiovascular autonomic function tests in Parkinson's disease , **yonsei Med.J.** 1998 October, 39(5): 439-445.
6. Bhattacharya KF,Nouri S, Olanow CW, Yahr MD, Kaufmann H. Selegiline in the treatment of Parkinson's disease : its impact on orthostatic hypotension. **Parkinsonism relat disord** 2003 Mar; 9(4): 221-4.
7. Fagius J,Wallin BG Sympathetic reflex latencies and conduction velocities in normal man . **J.neurol. Sci.** 1980: 47:433-448
8. Haapaniemi TH, Korpelainen JJ, Tolonen u, et al. Suppressed sympathetic response in Parkinson disease. **clin Auton .Res** 2000 Dec; 10(6) : 337-42 .
9. Braune HJ, Korchounov AM, Schipper HI Autonomic dysfunction in Parkinson's disease assessed by sympathetic skin response: A prospective clinical and neurophysiological trial on 50 patients. **Acta.Neurol. scand** 1997; 95:293-297.
10. Hirashima F,Yokota T,Hayashi M. Sympathetic skin response in Parkinson's disease .**Acta Neurol . scand** 1996 Feb.Mar.93 (2-3): 127-32.
11. Obach V,Valls-sole J,Vila N.Sympathetic skin response in patients with lateral medullary syndrome .**J neuro sci** 1998 Feb 18:155(1): 55-9 .
12. Berlit p,Linden D. Sympathetic Skin Response (SSR) in monofocal brain lesions ; topographic aspects of central sympathetic pathways .**Acta Neurol .Scand** 1995; 91:372-376.
13. Magnifico F, Misra VP, Murray NM, Mathias CJ. The sympathetic skin response in peripheral autonomic failure – evaluation in pure failure, pure cholinergic dysautonomia and dopaminergic –3-hydroxylase deficiency. **clin .Auton Res** 1998 ; 8:133-138.
14. Watanabe H, shindo K, Ida H, et al. Aging effects of sympathetic reflex activities on skin nerves. **Gerontology** 2003; 49:366-377
15. Bradly WJ. **Neurology in clinical practice**: Philadelphia, Butterworth- Heineman medical publications 2004:297-299.

Evaluation of Sympathetic Skin Response (SSR) in Parkinson's disease

Abstract

Introduction: Parkinson disease (PD) is one of the most Prevalent degenerative disease of the CNS. Its prevalence is about 360 per 100000 and increase with age. Beside the motor, cognition and emotional derangements , autonomic disturbances are also encountered, such as orthostatic hypotension, cool skin, constipation, hyperhidrosis, and occasionally cardiac arrhythmia. The sympathetic skin response (SSR) was used to evaluate sympathetic sudomotor activity in PD.

Materials and Methods: this cross sectional, case-control study was performed on 31 PD patients and 38 healthy controls, in 2004. We recorded SSR_s to electric stimulation of median nerve at palm. We measured latency of SSR_s and compare the results between two groups according to t-student test.

Results: The mean age of two groups were matched at baseline (P=0.81). The mean latency of SSRs was 1.93(0.52) in case group and 1.50 (0.20) in healthy controlled group (P<0.001). We also found that age of patients (P=0.61), duration of affliction (P=0.65) and intensity of rest tremor (P=0.92) had not any influence on rate of abnormal SSR.

Conclusion: The degenerative process in PD, involve the sudomotor system as reflected by increased latency of SSR without a correlation to PD symptom duration, tremor intensity and age of patients.

Keywords: Parkinson disease, sympathetic skin response, Autonomic dysfunction.