

# Parkinson Hastalığında Kısa-Dalgaboyu Otomatik Perimetri ile Görme Alanının Değerlendirilmesi

## The Evaluation of Visual Field in Parkinson's Disease Using Short-Wavelength Automated Perimetry

Dr. Güliz Fatma YAVAŞ,<sup>a</sup>  
Dr. Özge YILMAZ,<sup>b</sup>  
Dr. Faruk ÖZTÜRK,<sup>a</sup>  
Dr. Tuncay KÜSBECİ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Göz Hastalıkları AD,  
<sup>b</sup>Nöroloji AD,  
Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, AFYONKARAHİSAR

Geliş Tarihi/Received: 08.06.2007  
Kabul Tarihi/Accepted: 28.12.2007

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Dr. Güliz Fatma YAVAŞ  
Afyonkarahisar Kocatepe Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Göz Hastalıkları AD,  
AFYONKARAHİSAR

**ÖZET Amaç:** Parkinson hastalığında görülebilecek görme alanı defektlerini kısa-dalgaboyu perimetri ile değerlendirmek ve levodopa veya dopamin agonisti (DA) monoterapisinin görme alanına etkisini belirlemek. **Gereç ve Yöntemler:** Çalışmaya Parkinson hastalığı tanısı nedeniyle dopamin agonisti kullanan 18 olgu ve levodopa kullanan 12 olgu dahil edildi. Sistemik ve oküler hastalığı olmayan ve görme keskinlikleri 20/30'un üzerinde olan 32 olgu kontrol grubunu oluşturdu. Tüm olgulara uygun yakın tashih sonrasında Humphrey görme alanı cihazı ile mavi sarı perimetri testi uygulanarak ortalama sapma, patern standart sapma, düzeltilmiş patern standart sapma ve kısa vadeli dalgalanma değerleri kaydedildi. Kontrol grubu ile Parkinson hastaları arasındaki fark bağımsız örnekler t-testi ile değerlendirilirken ilaç alt grupları ile kontrol grubu arasındaki fark Kruskal Wallis testi ve Mann Whitney-U testi ile değerlendirildi. **Bulgular:** Gruplar arasında yaş ve cinsiyet farkı izlenmedi (sırasıyla p=0.24, p=0.11). Görme alanı değerlendirmesinde Parkinson hastalarında ortalama sapma -6.18±4.9 dB, kontrol grubunda -2.78±3.8 dB olarak bulundu (p=0.006). Patern standart deviasyon, düzeltilmiş patern standart deviasyon ve kısa dönem dalgalanma sonuçları arasında fark izlenmedi (sırasıyla p=0.29, p=0.34, p=0.15). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ortalama sapma, levodopa grubunda anlamlı değişiklik göstermez iken dopamin agonisti kullanan Parkinson hastalarında daha düşük idi (sırasıyla p=0.12, p=0.045). **Sonuç:** Parkinson hastalığında levodopa monoterapisinin retinanın ganglion hücrelerine dopamin agonisti monoterapisine göre koruyucu etkisi olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Dopamin agonistleri, görme alanı, levodopa

**ABSTRACT Objective:** Visual dysfunction related with retinal dopamine deficiency can be seen in Parkinson's disease. In this study, we aimed to evaluate the visual field defects that can be seen in Parkinson's disease with short-wavelength automated perimetry and to determine the effects of levodopa and dopamine agonists on visual field. **Materials and Methods:** Thirty patients having the diagnosis of Parkinson's disease (18 patients receiving dopamine agonist monotherapy and 12 patients receiving levodopa monotherapy) were included in the study. Control group consisted of 32 normal cases with a visual acuity of at least 20/30 having no ocular or systemic disease. Short-wavelength automated perimetry was performed to all patients with Humphrey field analyzer; mean deviation, pattern standard deviation, corrected pattern standard deviation and short-term fluctuation were recorded. The differences between control group and patients having Parkinson's disease were evaluated by independent samples t-test whereas the differences between subgroups were evaluated by Kruskal Wallis test and Mann Whitney-U test. **Results:** There was no difference in mean age and sex distribution among groups (p=0.24 and p=0.11 respectively). Mean deviation was -6.18±4.9 dB in patients with Parkinson's disease and -2.78±3.8 dB in control group (p=0.006). Pattern standard deviation, corrected pattern standard deviation and short-term fluctuation did not show a difference between groups (p=0.29, p=0.34, p=0.15, respectively). Mean deviation did not show a significant change in the group receiving levodopa whereas it decreased significantly in the group receiving dopamine agonist monotherapy (p=0.12, p=0.045 respectively). **Conclusion:** Levodopa monotherapy can have a protective effect on retinal ganglion cells compared to dopamine agonist monotherapy.

**Key Words:** Dopamine agonists, levodopa, visual field

**P**arkinson hastalığı (PH), 65 yaşın üzerinde Alzheimer hastalığından sonra ikinci en sık görülen nörodejeneratif hastalık olup nigrostriatal dopaminerjik fonksiyon kaybı ile karakterizedir. Dopamin, retinada nöromodülatör ve nörotransmitter rol oynamaktadır ve özellikle amakrin ve interpleksiform hücrelerde yoğun olarak bulunmaktadır.<sup>1</sup>

Dopaminerjik amakrin hücrelerin uzun dendritik uzantıları kon hücreleri ile direkt temas kurarlar ve ayrıca diğer amakrin hücreleri ile de sinaps yaparak rodların fonksiyonunda da rol alırlar.<sup>2</sup> Parkinson hastalığında retinanın dopamin miktarında azalma olduğu ilk olarak Harnois ve Di Paolo tarafından gösterilmiştir.<sup>3</sup> Buna bağlı olarak PH olan bireylerde erken dönemde görsel sistem işlev bozuklukları gelişebilmektedir.<sup>4</sup>

Kısa-dalgaboyu perimetri, izole olarak mavi kon fonksiyonlarını ve konioselüler yolu değerlendirmektedir. Parlak sarı zemin yeşil ve kırmızıya duyarlı konları duyarsız hale getirir.<sup>5</sup> Retinadaki uyarıyı mavi konlar algılayarak ilk önce mavi kon bipolar hücrelerine, oradan da küçük bistratiye ganglion hücrelerine iletirler. Bu bistratiye ganglion hücreleri, retinadaki tüm ganglion hücrelerinin %9'unu oluştururlar ve retinadaki seyrek dağılımlarından dolayı en ufak bir kayıpları bile hemen algılanır.<sup>6</sup> Kısa-dalgaboyu perimetrimin nörooftalmolojik hastalıklarda standart beyaz-beyaz görme alanından daha duyarlı olduğu düşünülmektedir.<sup>7,8</sup>

Bu çalışmada amacımız, nörodejeneratif bir hastalık olan Parkinson hastalığında görülebilecek görme alanı defektlerini kısa-dalgaboyu perimetri ile değerlendirerek levodopa veya dopamin agonisti (DA) monoterapisinin görme alanına etkisini belirlemektir.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı alındıktan sonra Nöroloji Anabilim Dalı'nda İngiltere Beyin Bankası Kriterleri'ne<sup>9</sup> göre Parkinson hastalığı tanısı konan ve en az 6 aydır tek ilaç ile takip altında olan 30 olgu dahil edildi. Tüm olgulardan yazılı bilgilendirilmiş olur formu

alındı. Parkinson hastalığı tanısı konan 18 olgu dopamin agonisti (pramipexole, Pexola®, Boehringer Ingelheim, Almanya), 12 olgu levodopa (Madopar®, Roche, Türkiye) kullanmakta idi. Görme keskinliği 20/30'un altında olan olgular, üveit, glokom, katarakt gibi görme alanını etkileyebilecek oküler hastalığı olan olgular, ve Parkinson hastalığı dışında başka bir sistemik hastalığı olan bireyler çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Kontrol grubu olarak herhangi bir sistemik ve oküler hastalığı olmayan 32 olgu çalışmaya alındı. Her olgunun sağ gözü çalışmaya dahil edildi.

Olguların görme keskinlikleri Snellen eşeli ile değerlendirildi. Ön segment ve fundus muayenesini takiben hastalara Humphrey görme alanı cihazı (model 750; Humphrey-Zeiss, San Leandro, CA) ile uygun yakın tashih sonrası mavi sarı perimetri testi uygulandı. Testte kullanılan uyarı çapı Goldmann V, zemin aydınlatma 100 mum/m<sup>2</sup> idi. Fastpack 30-2 testi ile santral 74 nokta değerlendirildi. Görme alanı testi olgulara iki kez uygulanarak daha güvenilir olan test değerlendirmeye alındı. Yüzde 33'ü geçen yanlış pozitiflik veya yanlış negatiflik, %20'den fazla fiksasyon kaybı olan sonuçlar değerlendirme dışı bırakıldı. Ortalama sapma (MD), patern standart sapma (PSD), düzeltilmiş patern standart sapma (CPSD) ve kısa vadeli dalgalanma (SF) sonuçlarının ortalamaları desibel (dB) cinsinden elde edildi. Parkinson hastalarında elde edilen test sonuçları normal olgularla karşılaştırıldıktan sonra kullanılan ilaca göre sınıflandırılarak ayrıca değerlendirildi.

Sonuçlar istatistiksel olarak SPSS 10.0 istatistik programında değerlendirildi. Gruplar arası cinsiyet dağılımı ki-kare testi ile, kontrol grubu ile Parkinson hastaları arasında test sonuçları ve yaş ortalamaları bağımsız örnekler t-testi ile değerlendirildi. Kontrol grubu ile farklı ilaç kullanan Parkinson hastaları arasındaki fark parametrik olmayan Kruskal Wallis testi ve Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi. Tüm ölçümler için p<0.05 değeri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Parkinson hastalarından 2 göz her iki görme alanı testinde fiksasyon kaybı %20'den fazla olması ne-

deni ile, 2 göz her iki görme alanı testinde yanlış negatiflik %33'den fazla olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Bu olgular, levodopa kullanan gruptan idi. Kontrol grubundan 2 olgu her iki görme alanı testinde fazla fiksasyon kaybı nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Böylece çalışmaya 26 parkinson hastası (18 DA kullanan olgu ve 8 levodopa kullanan olgu) ve 30 normal olgu dahil edildi.

Parkinson hastalarında yaş ortalaması  $68.33 \pm 6.7$  yıl, kontrol grubunda  $65.88 \pm 7.2$  yıl olarak saptandı ( $p=0.24$ ). Parkinson hastalarının 19'u (%73.1) erkek, 7'si (%26.9) kadın idi. Kontrol grubunun 16'sı (%53.3) erkek, 14'ü (%46.7) kadın olup kontrol grubu ile Parkinson hastaları arasında cinsiyet farkı izlenmedi ( $p=0.11$ ). Görme keskinliği Parkinson hastalarında  $0.90 \pm 0.11$  iken kontrol grubunda  $0.93 \pm 0.09$  idi ( $p=0.32$ ).

Görme alanı değerlendirmesinde Parkinson hastalarında ortalama sapma  $-6.18 \pm 4.9$  dB, kontrol grubunda  $-2.78 \pm 3.8$  dB olarak bulundu ( $p=0.006$ , bağımsız örnekler t-testi). Parkinson hastaları ile kontrol grubu arasında PSD, CPSD ve SF ortalamaları arasında fark izlenmedi (sırasıyla  $p=0.29$ ,  $p=0.34$ ,  $p=0.15$ , bağımsız örnekler t-testi). Parkinson hastalarında PSD  $4.94 \pm 1.4$  dB, CPSD  $3.19 \pm 2.1$  dB ve SF  $2.98 \pm 0.6$  dB, kontrol grubunda PSD  $4.57 \pm 1.2$  dB, CPSD  $2.36 \pm 2.0$  dB ve SF  $3.18 \pm 0.9$  dB olarak saptandı. Parkinson hastaları kullanılan ilaca göre sınıflandırıldıklarında elde edilen sonuçlar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Levodopa kullanan olgular ile kontrol grubu karşılaştırıldığında MD, PSD, CPSD ve SF arasında anlamlı fark izlenmedi (sırasıyla  $p=0.12$ ,  $p=0.74$ ,  $p=0.83$ ,  $p=0.77$ , Mann-Whitney U testi). Dopamin

agonisti kullanan olgular kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MD'nin dopamin agonisti kullanan hastalarda anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (MD için  $p=0.045$ , PSD için  $p=0.27$ , CPSD için  $p=0.06$  ve SF için  $p=0.32$ , Mann-Whitney U testi). İki tedavi grubu arasında anlamlı fark izlenmedi (MD için  $p=0.53$ , PSD için  $p=0.68$ , CPSD için  $p=0.20$  ve SF için  $p=0.40$ , Mann-Whitney U testi).

## TARTIŞMA

Parkinson hastalığında retinada dopamin konsantrasyonu belirgin olarak azalmakta, retinanın dopaminergic mekanizmaları bozulmaktadır.<sup>3,10</sup> Parkinson hastalarında dopaminergic nöronların etkilenmesine bağlı olarak çeşitli görsel bozukluklar gelişmektedir.<sup>10-13</sup> N-metil-fenil-tetrahidro piridin ile primatlarda oluşturulan deneysel Parkinson modelinde retinanın dopamininde belirgin azalma saptanmış, patern VEP ve ERG'de latans ve genlik değişiklikleri bildirilmiş ve bu durum levodopa verilmesi ile geri döndürülmüştür.<sup>14</sup> Diedrich ve ark, PH'da renkli görme ve kontrast duyarlılığının bozulduğunu ve bu durumun ilerleyici olduğunu bildirmişlerdir.<sup>12</sup>

Optik sinir, retinanın ganglion hücrelerinin aksonlarından oluşmakta olup insan retinasında yaklaşık olarak 1.25 milyon ganglion hücresi mevcuttur. Bu ganglion hücrelerinin %80-90'ını parvoselüler, magnoselüler ve küçük bistratifye hücreler oluşturmaktadır. Parvoselüler ganglion hücreleri özellikle makulada bulunurlar, düşük temporal frekanslara, yüksek uzaysal frekanslara ve renkli görmeye duyarlıdır.<sup>15</sup> Magnoselüler ganglion hücreleri retina ganglion hücrelerinin %8-

**TABLO 1:** Kısa dalga boyu görme alanı sonuçları.

	Kontrol grubu (n=30)	Levodopa grubu (n=8)	DA grubu (n=18)	P*
	Ortanca (en küçük-en büyük)	Ortanca (en küçük-en büyük)	Ortanca (en küçük-en büyük)	
MD (dB)	-2.81 (-10.86 – 3.88)	-5.47 (-8.58 – -0.30)	-4.72 (-14.26 – -0.01)	0.074
PSD (dB)	4.72 (2.65 – 7.55)	4.25 (4.19 – 5.72)	5.21 (2.60 – 7.79)	0.54
CPSD (dB)	2.36 (0.00 – 6.52)	3.10 (0.00 – 3.63)	3.57 (0.00 – 6.93)	0.53
SF (dB)	3.10 (1.36 – 4.45)	3.20 (2.36 – 3.85)	3.05 (1.86 – 3.69)	0.14

\* Kruskal Wallis testi.

DA: dopamin agonisti; MD: ortalama sapma; PSD: patern standart sapma; CPSD: düzeltilmiş patern standart sapma; SF: kısa dönem dalgalanma; dB: desibel.

10'unu oluştururlar ve özellikle yüksek temporal frekanslara, düşük uzaysal frekanslara ve harekete duyarlıdırlar.<sup>15</sup> Küçük bistratifye ganglion hücreleri mavi-kon bipolar hücrelerinden uyarı alırlar ve bunların işlevleri kısa dalga-boyu perimetri ile değerlendirilebilmektedir. Standart otomatik perimetri, tek bir ganglion hücre tipine özel olmadığından erken dönemde ganglion hücre hasarının belirlenmesinde kısa dalga-boyu perimetri daha yararlıdır.<sup>15,16</sup>

Roy ve ark., beyinde dopaminerjik iletimin bozulduğu kokain bağımlısı olan olgularda mavi kon elektoretinogram yanıtlarının azaldığını belirtmişlerdir.<sup>17</sup> Jaffe ve ark.<sup>18</sup> PH'da elektoretinografi (ERG) bulgularını değerlendirmişler ve kısa dalga boyuna duyarlı cevabının latansında uzama olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmalarında levodopa infüzyonunu takiben ERG yanıtlarında düzelme gözlenmiştir. Silva ve ark.,<sup>19</sup> PH olan olgularda magno-, parvo- ve konioselüler yolları değerlendirmişler ve her 3 yolun da bağımsız olarak etkilendiğini, ancak konioselüler yoldaki etkilenmenin daha çok yaş ile ilişkili olduğunu ifade etmişlerdir. Çalışmamızda kısa-dalgaboyu perimetrimin Parkinson hastalarında belirgin olarak etkilendiğini, yani Parkinson hastalarında görme alanında yaygın depresyon olduğunu saptadık.

Cheng ve ark.,<sup>20</sup> levodopanin nörotoksik etkisi olduğunu belirtmişlerdir. Ancak Murer ve ark.,<sup>21</sup> yaptıkları deneysel bir çalışmada 6 aylık levodopa tedavisinin striatal innervasyonu arttırdığını ve nö-

rotoksik olmadığını göstermişlerdir. Buttner ve ark.,<sup>22</sup> PH'nda levodopa kullanımı ile renkli görmenin düzeldiğini belirtmişlerdir. Levodopa, PH tedavisinde altın standart olmasına karşın uzun vadede kullanımında motor komplikasyon gelişme riski fazla olması nedeniyle başlangıç tedavide dopamin agonistlerinin kullanımı yaygınlaşmaktadır.<sup>23,24</sup> Dopamin agonistlerinin nöroprotektif etkileri olduğu düşünülmektedir.<sup>25</sup> Çalışmamızda levodopa kullanılan olgularda kısa-dalgaboylu perimetride etkilenme dopamin agonisti kullanılan olgulara göre daha az bulunmakla birlikte, bu fark istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde değildi. Kontrol grubu ile levodopa kullanılan grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlemedik, ancak dopamin agonisti kullanılan grupta kontrol grubuna göre etkilenmenin daha anlamlı olduğunu gözledik.

Sonuç olarak PH'da küçük bistratifye ganglion hücre işlevleri etkilenebilmektedir. Bu etkilenme, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında levodopa monoterapisi alan olgularda istatistiksel açıdan anlamsız, dopamin agonisti monoterapisi alan olgularda ise istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde bulunmuştur. Özellikle levodopa tedavi grubumuzun oldukça kısıtlı sayıda hasta içermesi nedeniyle Parkinson hastalığının tedavisinde kullanılan levodopa veya dopamin agonistlerinin retinanın ganglion hücrelerine olan etkisini karşılaştırmak üzere daha kapsamlı ve kontrollü çalışmalar gereksinim vardır.

## KAYNAKLAR

1. Djamgoz MB, Hankins MW, Hirano J, Archer SN. Neurobiology of retinal dopamine in relation to degenerative states of the tissue. *Vision Res* 1997;37:3509-29.
2. Rizzo III JF. Embryology, anatomy, and physiology of the afferent visual pathway. In: Miller NR, Newman NJ, editors. *Clinical Neuro-Ophthalmology*. 6th ed. USA, Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p.3-82.
3. Harnois C, Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1990;31:2473-5.
4. Rodnitzky RL. Visual function in Parkinson's disease. In: Ebadi M, Pfeiffer RF, editors. *Parkinson's disease*. 1<sup>st</sup> ed. Turkey, Sigma, 2005. p.229-36.
5. Johnson CA, Sample PA. Perimetry and visual field testing. In: Kaufman PL, Alm A, editors. *Adler's Physiology of the eye*. 10<sup>th</sup> ed. USA, Mosby; 2002. p.552-77.
6. Dacey D, Lee B. The 'blue-on' opponent pathway in primate retina originates from a distinct bistratified ganglion cell type. *Nature* 1994;367:731-5.
7. Sample PA. Short-wavelength automated perimetry: it's role in the clinic and for understanding ganglion cell function. *Prog Retin Eye Res* 2000;19:369-83.
8. Keltner JL, Johnson CA. Short-wavelength automated perimetry in neuro-ophthalmologic disorders. *Arch Ophthalmol* 1995;113:475-81.
9. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, et al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord*. 2003;18:467-86.
10. Bodis-Wollner I. Visual deficits related to dopamine deficiency in experimental animals and Parkinson's disease patients. *Trends Neurosci* 1990;13:296-302.
11. Bioussé V, Skibell BC, Watts RL, Loupe DN, Drews-Botsch C, Newman NJ. Ophthalmologic features of Parkinson's disease. *Neurology* 2004;62:177-80.

12. Diederich NJ, Raman R, Leurgans S, Goetz CG. Progressive worsening of spatial and chromatic processing deficits in Parkinson Disease. *Arch Neurol* 2002;59:1249-52.
13. Bodis-Wollner I. Neuropsychological and perceptual defects in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2003;9:83-9.
14. Ghilardi MF, Chung E, Bodis-Wollner I, Dvorzaniak M, Glover A, onofrj M. Systemic 1-methyl,4-phenyl,1-2-3-6-tetrahydropyridine (MPTP) administration decreases retinal dopamine content in primates. *Life Sci* 1988;43:255-62.
15. Sample PA. What does functional testing tell us about optic nerve damage? *Surv Ophthalmol* 2001;45:(Suppl):319-24.
16. Girkin CA, Emdadi A, Sample PA, Blumenthal EZ, Lee AC, Zangwill LM, et al. Short-wavelength automated perimetry and standard perimetry in the detection of progressive optic disc cupping. *Arch Ophthalmol* 2000;118:1231-6.
17. Roy M, Roy A, Williams J, Weinberger L, Smelson D. Reduced blue cone electroretinogram in cocaine-withdrawn patients. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:153-6.
18. Jaffe MJ, Bruno G, Campbell G, Lavine RA, Karson CN, Weinberger DR. Ganzfeld electroretinographic findings in parkinsonism: untreated patients and the effect of levodopa intravenous infusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:847-52.
19. Silva MF, Faria P, Regateiro FS, Foryaz V, Janeiro C, Freire A, et al. Independent patterns of damage within mango-, parvo- and koniocellular pathways in Parkinson's disease. *Brain* 2005;128:2260-71.
20. Cheng N, Maeda T, Kume T, Kaneko S, Kochiyama H, akaike A, et al. Differential neurotoxicity induced by L-DOPA and dopamine in cultured striatal neurons. *Brain Res* 1996;743:278-83.
21. Murer MG, Dziewczapolski G, Menalled LB, Garcia MC, Agid Y, Gershanik O, et al. Chronic levodopa is not toxic for remaining dopamine neurons, but instead promotes their recovery, in rats with moderate nigrostriatal lesions. *Ann Neurol* 1998;43:561-75.
22. Buttner T, Kuhn W, Patzold T, Przuntek H. L-Dopa improves colour vision in Parkinson's disease. *J Neural Transm Park Dis Dement Sect* 1994;7:13-9.
23. Clarke CE. Neuroprotection and pharmacotherapy for motor symptoms in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2004;3:466-74.
24. Karataş Y. Parkinson hastalığının tedavisi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2005;1:67-75.
25. Le WD, Jankovic J, Xie W, Appel SH. Antioxidant property of pramipexole independent of dopamine receptor activation in neuroprotection. *J Neural Transm* 2000;107:1165-73.