

Diyabetik sıçanlarda görsel uyarılma potansiyellerinin spektral analizi

Cemil APAYDIN¹, Piraye YARGIÇOĞLU², Aysel AĞAR², Yurttaş OĞUZ³

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, ¹Göz Hastalıkları, ²Biyofizik-Fizyoloji, ³Nöroloji ABD, ANTALYA

Bu çalışma, kontrol ve deney gruplarında 11'er hayvan olmak üzere toplam 22 adet 2 aylık Swiss albino sıçanlar üzerinde gerçekleştirilmiştir. Deneysel diabet alloxan verilerek oluşturulmuştur. 2 aylık bir diyabetik süreçten sonra oftalmoskopik olarak gözlenebilen bir retinopati gelişmeden önceki erken dönemde, flaş görsel uyarılma potansiyelleri (FVEP) kaydedilmiştir. VEP'lerin spektral analizleri, Hızlı Fourier Dönüşümü (FFT) algoritması ile yapılmıştır. Genlik frekans spektrumları; 5-8, 8-13, 13-20, 20-32, 32-50, 50-70 Hz frekans bantlarında yer almaktadır. Diyabetik grupta 5-8 Hz frekans bandı için önemli bir genlik (dB) artışı gözlenmiştir ($p < 0.01$). Olgu yüzdeleri dikkate alındığında, deney grubunun sağ yanıtı için, 5-8 Hz frekans bandında artış, 50-70 Hz frekans bandında ise bir azalma izlenmiştir ($p < 0.04$). Bu bulgulara paralel olarak, simetrisinin 5-8 Hz ve 20-32 Hz frekans bantlarında bozulduğu saptanmıştır ($p < 0.04$, $p < 0.02$). [Türk Tıp Araştırma 1992, 10(3): 144-149]

Anahtar Kelimeler: Diyabet, VEP, Spektral analiz

Diyabet, sistemik ve oküler komplikasyonların gelişmesinde çeşitli risk faktörlerinin etkili olduğu kompleks bir hastalıktır (1,2). Bu hastalığın periferik sinir sisteminde nöropati oluşturduğu daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (1,3). Diyabetin merkezi sinir sistemi (MSS)'nde bazı bozukluklara yol açtığı bilinmekle birlikte, tam mekanizması aydınlatılamamıştır. Bu nedenle son yıllarda araştırmalar, diyabetin MSS'ndeki etkileri üzerine yoğunlaşmıştır (1,2,4).

Görsel uyarılma potansiyelleri (VEP) optik nevrit, iskemik optik nöropati, demyelinizan hastalıklar gibi optik sinir patolojilerinde, optik yolun fonksiyonel araştırılması için kullanılan duyarlı bir yöntemdir (1,3,5,6). Diyabette, VEP'ler yaygın olarak çalışılmış ve bazı anormal bulgular bulunmuştur. Özellikle P₁₀₀ latensinin uzadığı ve bu uzamanın hastalık süresi ile paralel olduğu gözlenmiştir. Buna dayanarak, P₁₀₀ latensindeki uzamanın, optik sinir patolojisinin erken safhalarını işaret eden önemli bir parametre olduğu öne sür-

ülmüştür (2,6,7,8). Retinopatisi olmayan erken diyabetik bireylerde yapılan çalışmalarda da latensinde bir uzama gözlenmesi bu görüşü destekleyen bir bulgudur (2,5,8).

Şimdiye kadar yapılan çalışmaların çoğu, VEP'lerin latens ve amplitüd gibi konvansiyonel parametrelerinin diyabetten nasıl etkilendiği sorusunu yanıtlamak için yapılmıştır. Diyabetin VEP'lerin frekans bileşenleri üzerinde nasıl bir değişiklik oluşturduğu ise dikkate alınmamıştır. Bu açıdan bakıldığında VEP'lerin spektral analizinin yapılması, diyabet ile ilgili daha farklı bilgiler elde edilmesine olanak verebilecektir. Bunu göz önüne alarak, deneysel diyabetin VEP'lerin frekans bileşenleri üzerindeki etkilerini saptamak ve literatüre katkıda bulunmak amacıyla bu araştırmamızı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Merkezi ve Nöroloji Anabilim dalı Nörofizyoloji Laboratuvarında gerçekleştirilen bu çalışmamızda, 22 adet 2 aylık albino Swiss sıçanlar kullanılmıştır. Ortalama ağırlıkları 214 ± 31.68 gr olan hayvanlar iki eşit gruba ayrılarak deney ve kontrol grupları oluşturulmuştur.

Geliş Tarihi: 20.2.2992

Kabul Tarihi: 7.4.1992

Yazışma Adresi: Cemil APAYDIN
Atatürk Cad. No: 81/8
07100-ANTALYA

Deney hayvanları, kuyruk veninden 5 mgr/100gr allokstan verilerek diyabetik hale getirilmiştir. Enjeksiyondan 1 saat sonra hayvanlara 2 ml %5 glukoz oral olarak verilmiş ve kafeslere 24 saat süreyle %10 sükröz solüsyonu konulmuştur. Allokstan verildikten 48 saat sonra hayvanların kan şekerleri tayin edilmiş, 30 mmol/lit üzerindeki hayvanlara 0.5-1 Ü.Ü. insülin enjekte edilmiştir.

2 ay süreli diyabetik dönemin sonunda her iki grupta yere alan siçanlara oftalmoskopi yapılarak, gözlenebilen bir retinopatileri olmadığı tespit edildikten sonra deneysel işleme geçilmiştir.

Hafif eter anestezisi altında siçanların kafatası tüyleri traş edilip, bregmanın 0.5 cm ön ve arkasına yüzeysel elektrodlar yerleştirilmiştir. Toprak elektrodu ise hayvanların kulaklarına konulmuştur.

Siçanların Medelec MS6 cihazı ile flaş görsel uyarılma potansiyelleri (FVEP) kaydedilmiştir. Flaş (Nihon Kohden) uyarıcı pupilayı temporalden ve tam aydınlatılacak şekilde 15 cm uzaklığa yerleştirilmiştir. Frekansı 1/1/sn olan flaş uyarıcı bir göz kapatılıp "monooküler" uyarım yapılmıştır.

Amplifikatörün frekans aralığı 1.6-80 Hz, kazanç düğmesi 20-50 uV/bölme ve osiloskopun süpürme hızı ise 20 msn/cm olarak ayarlanmıştır. Daha önceki çalışmalar dikkate alınarak, analiz süresinin 200 msn olması uygun görülmüştür (2,8).

Cihazın ortalama bilgisayarı ile 64 uyarılma potansiyelinin ortalaması alınmıştır. Ayrıca sonuçların güvenilirliğini artırmak için her kayıt en az iki kez tekrarlanmıştır.

FVEP kayıtları 2 msn aralıklarla sayısal biçime çevrilmiştir.

Spektral analiz işlemleri, bilgisayar zamanı bakımından büyük verimlilik sağlayan Hızlı Fourier Dönüşümü (FFT) yardımıyla gerçekleştirilmiştir (9,10). FVEP'lerin 5-70 Hz frekans aralığında hesaplanan frekans bileşenlerinin sınıflandırılmasında daha önceki çalışmalar esas alınmıştır (9,11,12).

Bulguların istatistiksel değerlendirilmesi IBM-Microstat: ANOVA (one-way) ve iki yüzde arasındaki farkın önemlilik testleri ile yapılmıştır.

SONUÇLAR

Deney grubu siçanların başlangıçta ve diyabet oluşturulmasını izleyen 2 ve 8 haftalardaki glukoz değerleri kontrolle birlikte Tablo 1 'de özetlenmiştir. Diyabetik siçanların glukoz değerlerinin başlangıç değerine ve kontrole göre anlamlı şekilde ($p<0.001$) yükselmesi diyabetin kanıtı olarak kabul edilmiştir. Ayrıca hayvanların klinik bulguları (poliüri, polifaji, polidipsi ve ge-

lişme geriliği gibi) oldukça etkili bir diyabetik durum oluşturulduğunu göstermektedir.

Deneklerin sağ ve sol göz flaş görsel uyarılma potansiyelleri (FVEP) ve bu potansiyellerden elde edilmiş genlik frekans spektrumları sırasıyla Şekil 1 ve 2'de sunulmuştur. Genlik frekans spektrumlarında görülen genlik zirveleri (maksimumları) 5-8 Hz, 8-13 Hz, 13-20 Hz, 20-32 Hz, 32-50 Hz ve 50-70 Hz frekans bantlarında yer almaktadır.

Grupların sağ ve sol göz genlik frekans spektrumlarında yer alan zirvelerin (maksimumların) hangi bantlarında yer aldığı saptandıktan sonra, her bir frekans bandında yer alan zirvelerin genlik değerlerinin (dB) ortalama ve Standard Sapmaları hesaplanmıştır (Tablo 2). Yapılan istatistiksel değerlendirme, diğer frekans bantlarında herhangi bir farklılık bulunmamasına karşın, 5-8 Hz frekans bandı için deney grubunun sol yanıtında önemli bir genlik artışı olduğu gözlenmiştir ($P<0.01$). Aynı sonuca sağ yanıt için, kontrol sağ yanıtında yeterli sayıda veri olmaması (%18.2) nedeniyle ulaşılamamıştır.

Grupların sağ ve sol yanıtlarındaki maksimumların yer aldığı frekans bantlarının gruplara göre dağılımı Tablo 3'te verilmiştir. Belirli frekans bantlarına düşen denek sayısı (olgu yüzdesi) dikkate alındığında, her iki grup arasında diğer frekans bantları yönünden önemli bir farklılık görülmemekle birlikte, diyabetik grubun sağ yanıtında 5-8 Hz bandı için bir artış, 50-70 Hz bandı için bir azalma bulunmuştur ($p<0.04$).

Siçanların sağ ve sol yanıtlarında görülen zirvelerin yer aldığı frekans bantları birbirine uymamaktadır. Bu durum, sağ ve sol yanıtların frekans yönünden simetrisinin bireyler arasındaki dağılımını gösteren Tablo 4'te görülmektedir. Her iki grup karşılaştırıldığında, diyabetik grup için 5-8 Hz ve 20-32 Hz frekans bantlarında belirgin farklılıklar izlenmiştir ($p<0.04$, $p<0.02$). Deney grubunda simetrisinin 5-8 bandında arttığı, 20-32 Hz bandında ise azaldığı saptanmıştır.

TARTIŞMA

Genlik frekans spektrumlarında görülen genlik zirveleri (maksimumları)'nın yer aldığı frekans bantları daha önce yapılan çalışmalar ile uygunluk içersisindedir (9,11,12).

Diyabetik grubun sol yanıtında 5-8 Hz frekans bandı için önemli genlik artışı olduğu saptanırken, sağ yanıt için aynı sonuca kontrol grubunun sağ yanıtında yeterli veri olmaması nedeniyle ulaşılamamıştır. Ancak istatistiksel değerlendirme yapılamamasına rağmen, genliğin sola göre daha yüksek olduğu izlenmiştir. Ayrıca deney grubu için sağ yanıt olgu yüzdesinin 5-8 Hz frekans bandında arttığı, 50-

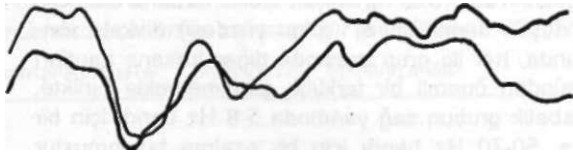
70 Hz bandında ise azaldığı bulunmuştur. Diğer yandan sağ ve sol tarafların frekans yönünden simetrisini denekler arasındaki dağılımı dikkate alındığında, diyabetik grup için simetrisinin 5-8 Hz bandında arttığı, 20-32 Hz bandında ise azaldığı görülmüştür. Bütün bu bulgular, beyin aktivitesinin diyabetik grupta 5-8 Hz frekans bandında yoğunlaştığının kanıtıdır.

Tablo 1. İki gruptaki hayvanların kan glukoz değerleri

	Başlangıçtaki Kan Şekeri (mmol/L)	17. Gün Kan Sekeri (mmol/L) (2. Hafta)	70. Gün Kan Sekeri (mmol/L) (10. Hafta)
Kontrol	4.62±0.57	5.38±0.47	5.70±1.71
Diyabetik	4.95±0.73	18.98±3.80	21.09±3.82

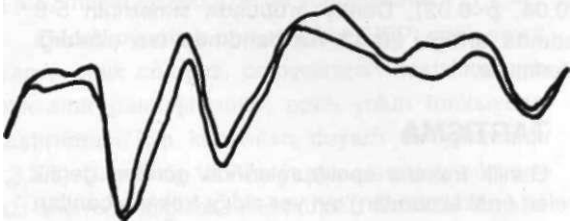
Diyabetin EEG üzerine etkisi de, benzer şekilde yavaş dalgaların dominant olarak ortaya çıkmasıdır (13-16).

Retinopatisi olmayan diyabetli hastalardan alınan monoküler VEP kayıtlarında, sağ optik yolun sola göre daha öne etkilendiği gözlenmiştir (8). Bulgularımıza göz attığımızda, sadece sağ göz olgu yüzdesinin diyabetten etkilenmesi, bu hastalığın her iki yolu aynı ölçüde etkilemediğini, ilk erken etkisinin sağ optik yol üzerine olduğunu vurgulamaktadır. Literatürü destekleyen bu bulgumuzun nedeni bilinmemektedir. Diğer yandan yapılan çalışmalarda, binoküler uyarı durumunda normal veya az bozulmuş optik yolun düzeltildiği, monoküler uyarıda ise bu düzeltme işleminin kaybolduğu gösterilmiştir (8). Buna göre, monoküler uyarı optik sinirde simetrik olmayan bozulmaları göstermekte daha hassastır. Nitekim monoküler flaş uyarısı ile kaydettiğimiz sağ ve sol VEP'lerin frekans yönünden simetrisinin diyabetten etkilenmesi, bu görüş ile paralelik içindedir.



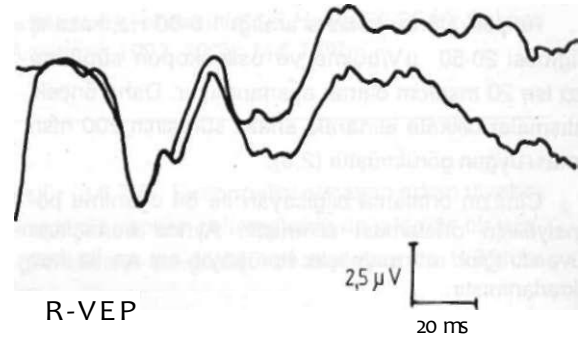
L - VEP

(A)

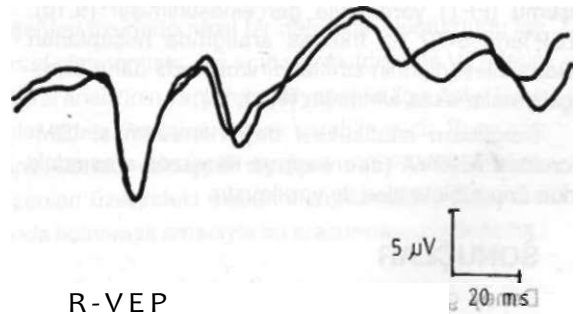


L - VEP

(B)



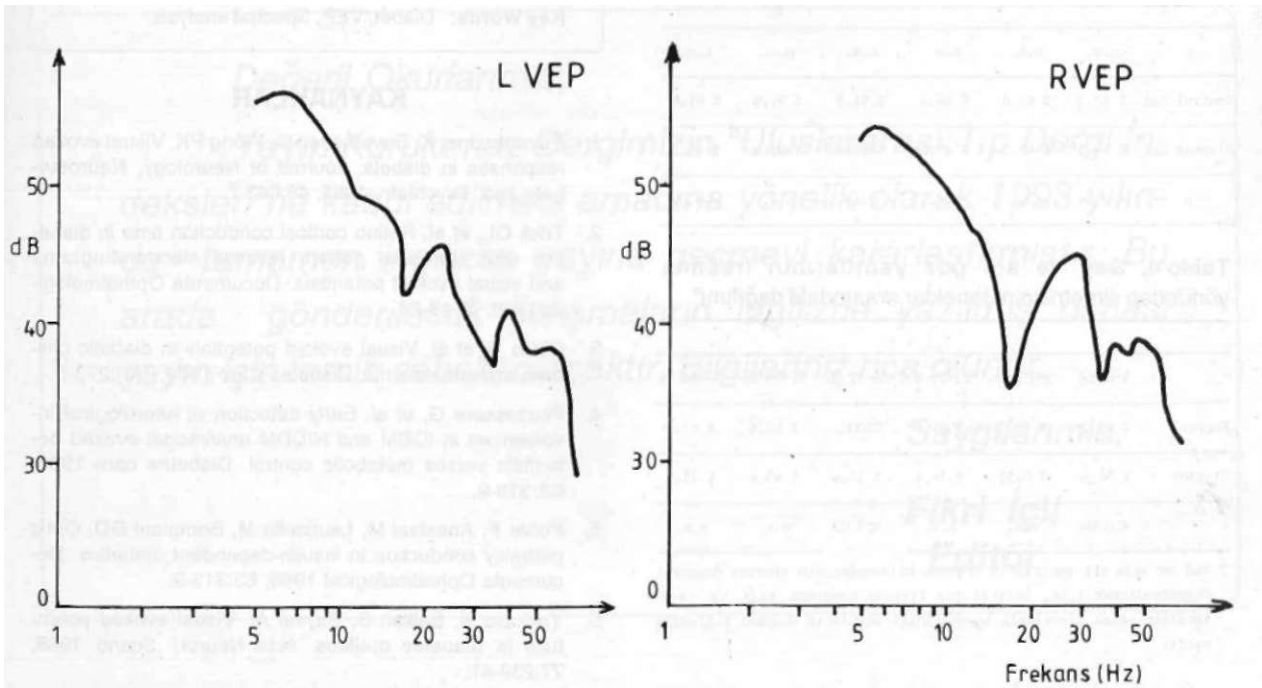
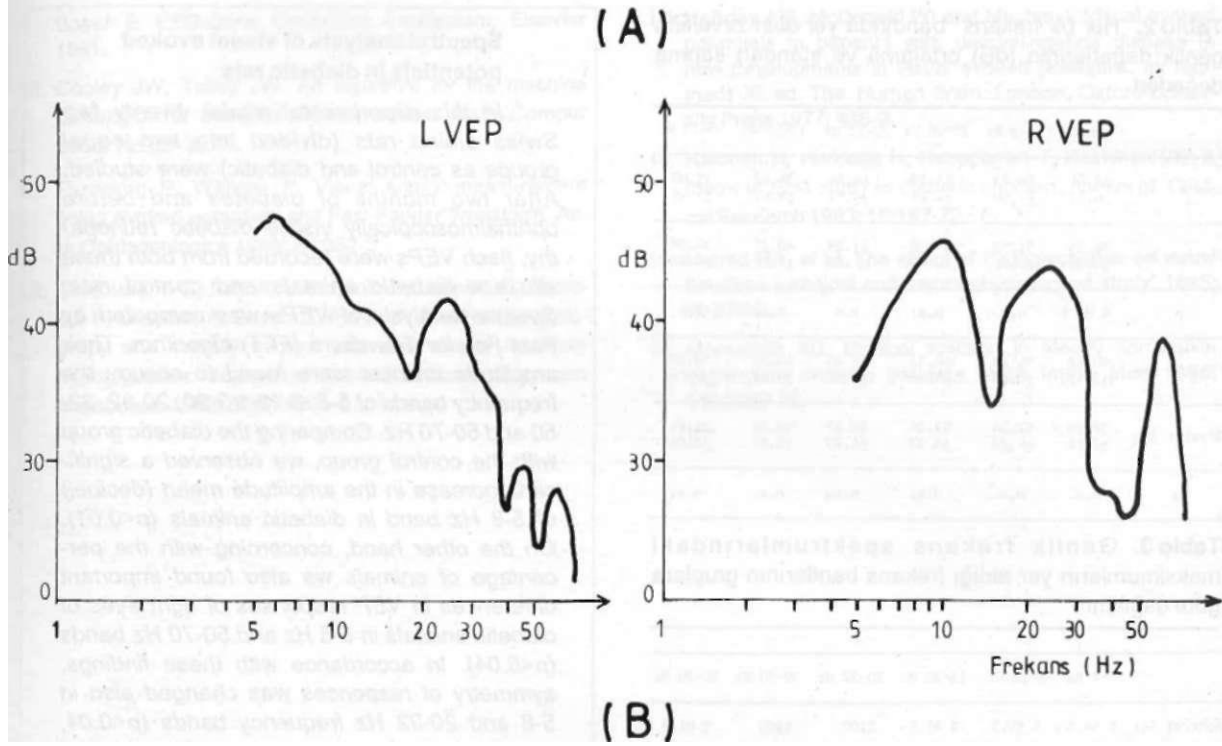
R-VEP



R-VEP

Şekil 1. Kontrol (A) v ediyabetik (B) gruptan 128 yanıtın ortalaması olarak kayıtlanmış flaş görsel uyarılma potansiyelleri.

L-VEP : Sol göz R-VEP : Sağ göz



Şekil 2. Şekil 1'de verilmiş flaş görsel uyarılma potansiyellerinden FFT algoritması ile hesaplanan genlik frekans spektrumları.

L-VEP : Sol göz

R-VEP : Sağ göz

Ordinat eksenini desibel (dB) olarak yanıt genişliğini, apsis eksenini ise logaritmik skalada frekansı göstermektedir. Eğriler, sıfır HZ'deki genlik 1 olacak biçimde ($20 \log 1 - 0$) normalize edilmiştir.

Tablo 2. Her bir frekans bandında yer alan zirvelerin genlik değerlerinin (dB) ortalama ve standart sapma değerleri

	5-8 Hz	8-13 Hz	13-20 Hz	20-32 Hz	32-50 Hz	50-70 Hz
Kontrol Sol	48.44 ±6.07	50.73 ±7.66	45.79 ±4.48	44.86 ±4.97	36.42 ±4.67	31.02 ±6.46
Diyabet Sol	56.85 ±4.63	51.52 ±0.51	47.39 ±10.05	47.29 ±4.80	40.27 ±7.16	35.58 ±4.95
p	< 0.01	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Kontrol Sağ	48.66 ±2.53	51.18 ±5.25	46.52 ±8.65	45.40 ±5.15	40.00 ±5.81	30.48 ±7.06
Diyabet Sağ	58.09 ±7.16	47.24 ±6.22	47.09 ±8.97	49.47 ±4.70	39.29 ±5.97	31.11 ±6.04
p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tablo 3. Genlik frekans spektrumlarındaki maksimumların yer aldığı frekans bantlarının gruplara göre dağılımı

	5-8 Hz	8-13 Hz	13-20 Hz	20-32 Hz	32-50 Hz	50-70 Hz
Kontrol Sol	% 54.5	% 54.5	X 45.5	%100	%100	% 81.8
Diyabet Sol	7, 81.8	% 27.3	X 27.3	% 90.0	X 81.8	% 72.7
p	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.
Kontrol Sağ	% 18.2	X 63.6	X 54.5	% 81.8	X 81.8	% 81.8
Diyabet Sağ	% 54.5	% 45.5	% 45.5	% 63.6	% 91.0	% 45.5
p	<0.04	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	<0.04

Tablo 4. Sağ ve sol göz yanıtlarının frekans yönünden simetrisinin denekler arasındaki dağılımı*

	5-6 Hz	8-13-Hz	13-20 Hz	20-32 Hz	32-50 Hz	50-70 Hz
Kontrol	% 18.2	% 18.2	% 45.5	%100	% 63.6	% 63.6
Diyabet	X 54.6	% 0.91	X 36.4	% 54.6	% 63.6	X 45.5
p	<0.04	n.s.	n.s.	<0.02	n.s.	n.s.

*Sağ ve sola ait yanıtların frekans bileşenlerinin simetri düzeyini değerlendirmek için, belirli bir frekans bandında sağ ve sol taraftan ortak zirvelerin kaydedildiği olguların yüzdesi kullanılmıştır

Diyabetin erken döneminde ortaya çıkan patoloji, konvansiyonel parametreler yanısıra, spektral bileşenlere de yansımaktadır. Dolayısıyla spektral analiz, diyabetin erken bulgularını gösteren diğer yöntemler kadar duyarlı olduğunu söyleyebiliriz.

Spectral analysis of visual evoked potentials in diabetic rats

In this experimental model, twenty two Swiss albino rats (divided into two equal groups as control and diabetic) were studied. After two months of diabetes and before ophthalmoscopically visible diabetic retinopathy, flash VEPs were recorded from both these alloxane-diabetic animals and control rats. Spectral analysis of VEPs was computed by Fast Fourier Transform (FFT) algorithm. Their amplitude maxima were found to occupy the frequency bands of 5-8, 8-13, 13-20, 20-32, 32-50 and 50-70 Hz. Comparing the diabetic group with the control group, we observed a significant increase in the amplitude mean (decibel) of 5-8 Hz band in diabetic animals ($p<0.01$). On the other hand, concerning with the percentage of animals we also found important differences in VEP responses of right eyes of diabetic animals in 5-8 Hz and 50-70 Hz bands ($p<0.04$). In accordance with these findings, symmetry of responses was changed also in 5-8 and 20-32 Hz frequency bands ($p<0.04$, $p<0.02$). [Turk J Med Res 1992, 10(3): 144-149]

Key Words: Diabet, VEP, Spectral analysis

KAYNAKLAR

1. Puvanendran K, Devathanan G, Wong PK. Visual evoked responses in diabetics. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1983; 46:643-7.
2. Trick GL, et al. Retino cortical conduction time in diabetics with abnormal pattern reversal electroretinograms and visual evoked potentials. Documenta Ophthalmologica 1988; 70:19-28.
3. Cirillo D, et al. Visual evoked potentials in diabetic children and adolescents. Diabetes Care 1984; 7(3):273-5.
4. Pozzessere G, et al. Early detection of neurological involvement in IDDM and NIDDM multimodal evoked potentials versus metabolic control. Diabetes care 1988; 63:313-9.
5. Ponte F, Anastasi M, Lauricella M, Bompiani GD. Optic pathway conduction in insulin-dependent diabetics. Documenta Ophthalmologica 1986; 63:313-9.
6. Yaltkaya K, Balkan S, Baysal Ai. Visual evoked potentials in diabetes mellitus. Acta Neurol Scand 1988; 77:239-41.
7. Anastasi M, Lauricella M, Giardano C, Galluzzo A. Visual evoked potentials in insulin dependent diabetes. Acta Diabetol Lat 1985; 22:343-8.
8. Mariani E, Moreo G, Colucci GB. Study of visual evoked potentials in diabetics without retinopathy: correlations with clinical findings and polyneuropathy. Acta Neurol Scand 1990; 81:337-40.

9. Basar E. EEG-Barin Dynamics: Amsterdam, Elsevier 1981.
10. Cooley JW, Tukey JW. An algorithm for the machine calculation of complex Fourier series. Math Comput 1965;19:297-301.
11. Furuskog P, Wanger P. Visual acuity measurement using evoked potentials and Fast Fourier Transform. Acta Ophthalmologica 1986; 64:352-5.
12. Tamburrano G, Lala A, Locruatolo N, Leonetti F, Sbraccia P, Giaccari A, Busco S, Poruc S. Electroencephalography and visually evoked potentials during moderate hypoglycemia. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 1988; 66(6):1301-6.
13. Halliday AM, McDonald WI and Mushin J. Visual evoked potentials in patients with demyelinating disease in new developments in visual evoked potentials. In: Desmond JE. ed. The Human Brain: London, Oxford University Press 1977; 438-9.
14. Halonen H, Hiekkala H, Huupponen T, Hakkinen VK. A follow up EEG study in diabetic children. Annals of Clinical Research 1983; 15:167-72.
15. Harrad RA, et al. The effect of hypoglycaemia on visual function: a clinical and electrophysiological study. 1985; 69:673-9.
16. Mooradian AD. Cortical function in elderly non-insulin dependent diabetic patients. Arch Intern Med 1988; 148:2369-72.