

# ROLUL DOPAMINEI ÎN FUNCȚIONAREA CĂII AUDITIVE, STUDIAT PRIN METODA ÎNREGISTRĂRII POTENȚIALELOR EVOCATE AUDITIVE LA BOLNAVII PARKINSONIENI

D. Baltag, C.D. Popescu, B. Ignat, V. Huzum

*Clinica de Neurologie, Spitalul Clinic de Recuperare, Iași*

## REZUMAT

Lucrarea își propune să evalueze rolul dopaminei în funcționalitatea căilor auditive prin înregistrarea potențialelor evocate auditive (PEA) la 12 pacienți cu boală Parkinson înainte și după administrarea de levodopa. Sunt analizate intervalele I-III (pontin) și III-V (mezencefalic) de pe traseul PEA și se constată scăderea latenței intervalului III-V cu atât mai bine exprimată cu cât vechimea bolii a fost mai mare. La 3 pacienți cu o vechime a bolii cuprinsă între 24 și 35 de luni s-au găsit scurtări bilaterale ale intervalului III-V.

**Cuvinte cheie:** Dopamina; boala Parkinson; PEA, mezencefal

## ABSTRACT

In this study we tried to evaluate the place of dopamine in the structures of the auditory pathway. We recorded the EAP in 12 patients with Parkinson's disease before and after levodopa therapy was introduced. The analyse of the I-III and III-V intervals values showed a reduction of the midbrain latencies (III-V interval), proportional to the amount of time since the onset of the disease. In 3 patients the reduction was noted bilaterally.

**Key words:** Dopamine; Parkinson's disease; EAP; midbrain

## INTRODUCERE

Înregistrarea potențialelor evocate reprezintă un complex de metode care explorează calea auditivă, calea vizuală în ansamblul ei, din care componenta paleovizuală este situată în trunchiul cerebral, precum și calea sensibilității somatosenzitive.

Dintre aceste căi, cea auditivă are cea mai bogată reprezentare la nivelul trunchiului cerebral din punctul de vedere al densității generatorilor. Din cele 5 unde majore din structura potențialului evocat auditiv (PEA), prima este generată de nervul acustic, iar celelalte patru sunt generate de nucleii plasați pe traiectul căii auditive în segmentul pontomezencefalic (1).

Dopamina reprezintă mai mult de 50% din cantitatea totală de catecolamine cerebrale. Din această cantitate, peste 80% se găsește în nucleii bazali și mezencefal (2).

Substanța neagră aparține trunchiului cerebral și este firesc să ne punem întrebarea dacă în boala Parkinson nu există implicații ale deficitului dopaminergic și asupra altor circuite localizate în trunchiul cerebral (3). Nu se cunoaște până în prezent cu exactitate cine realizează mediația la nivelul sinapselor din calea auditivă.

Existența anomaliilor PEA la bolnavii parkinsonieni ar putea fi discutată astfel (4):

1. Modificările nu au nici o legătură cu boala Parkinson;
2. Modificările nu sunt datorate carenței absolute de dopamină, ci altor mediatorii cu care dopamina se află într-o strânsă corelație funcțională (GABA, acetilcolina, serotonina, glutamatul);
3. Anomaliile se datorează carenței de dopamină la nivelul căilor auditive.

Prezenta lucrare își propune să evalueze tocmai această poziție a dopaminei în funcționalitatea căii auditive, studiind bolnavii parkinsonieni.

## MATERIAL ȘI METODĂ

Studiul își propune să analizeze aspectul înregistrărilor PEA la 12 pacienți cu boală Parkinson înainte și după introducerea tratamentului cu un preparat de levodopa (Madopar 250 mg). Lotul studiat a inclus 12 pacienți, 7 femei și 5 bărbați, cu vârstele cuprinse între 60 și 71 de ani, cu o vechime a bolii de 10-35 de luni, care nu au urmat tratament cu Madopar. Internați în Clinica Neurologică a Spitalului de Recuperare Iași, s-a efectuat înregistrarea PEA, după care s-a instituit tratament cu Madopar 250 mg  $\frac{1}{2}$  cp de două ori pe zi, timp de o săptămână, apoi  $\frac{1}{2}$  cp de 4 ori/zi următoarea săptămână. După 2 săptămâni de tratament cu Madopar s-a repetat înregistrarea PEA. Explorarea electrofiziologică s-a făcut cu un aparat

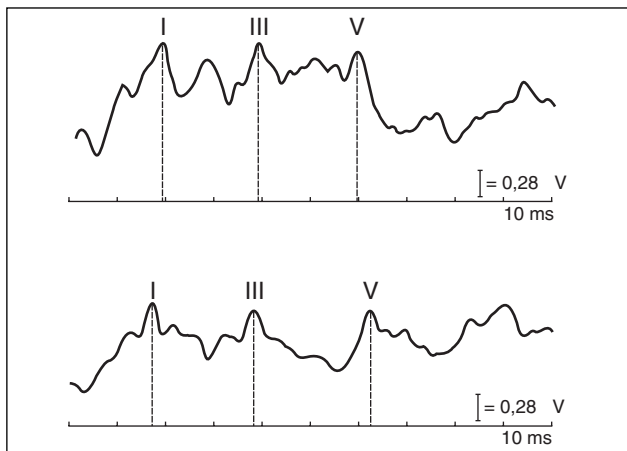
Bioscript BST 2000, stimularea s-a efectuat monoauricular cu ajutorul unei căști cu o intensitate a stimulului de 70 dB.

Înregistrarea s-a făcut pe un interval de 10 ms, identificându-se undele I, III, V, latența undelor, intervalele dintre unde, ca și diferența dreapta-stânga pentru fiecare interval. Intervalul I-III corespunde etajului pontin al căilor auditive, iar intervalul III-V corespunde etajului mezencefalic (5).

**REZULTATE**

**Caz nr. 1, TD, bărbat, 68 ani**

Boala a debutat la vârsta de 65 de ani cu tremor de repaus al mâinii stângi. După 8 luni sesizează lentoare la mers și ulterior sesizează diminuarea abilității în activitățile uzuale la membrele superioare. După un an de la debutul bolii, pacientul se prezintă la neurolog, care recomandă tratament cu Romparkin și Akineton, medicamente care au ameliorat ușor simptomele. După 7 luni de la debutul terapiei se înregistrează tremor bilateral al mâinilor. Se înlocuiește Akinetonul cu Amantadina, înregistrându-se o evoluție favorabilă în următoarele 8 luni, după care tremorul mâinilor și bradikinezia se accentuează. Bolnavul se internează în Clinica Neurologică a Spitalului de Recuperare pentru precizarea conduitei terapeutice.



**Figura 1**  
Aspectul PEA la pacientul TD înainte de tratamentul cu levodopa

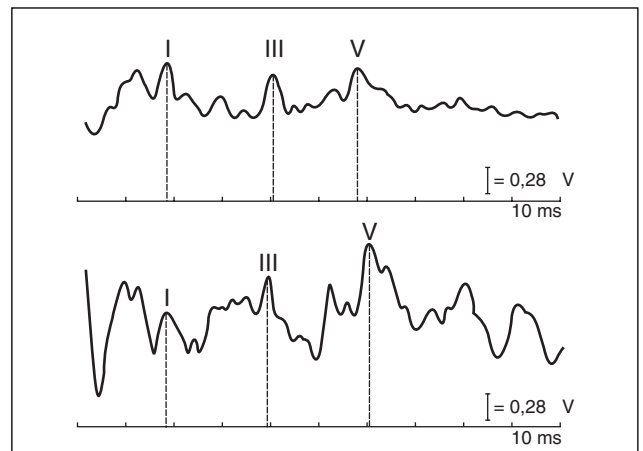
*Examen neurologic:* facies hipomimic cu semnele Stellwag și Myerson prezente, tremor de repaus al mâinilor, mai viu pe stânga, mers cu pași mici, dar suficient de rapid, pacientul pare a alerga după centrul său de greutate, hipertonicie plastică și semnele Noica și Negro prezente bilateral, reflexe osteo-tendinoase diminuate global, hipofonie (figurile 1-2, tabelul 1).

**Caz nr. 2, RA, femeie, 64 ani**

Boala debutează insidios la 62 de ani cu dificultate la mers, fiind etichetată rând pe rând drept coxartroză bilaterală, lombosciatică sau reumatism degenerativ. Consultul neurologic opinează pentru diagnosticul de boală Parkinson, instituindu-se tratament cu Romparkin și Clorzoxazon, fără a se constata ameliorarea acuzelor. Se asociază Amantadină 2 cp/zi și se constată o ușoară ameliorare a tulburărilor de mers timp de 3 luni, după care dificultățile la mers reapar. Se adresează clinicii noastre pentru evaluare.

Examenul neurologic: anteflexia trunchiului, facies fijat cu semnele Myerson și Stellwag prezente, demaraj dificil al mersului, care, o dată inițiat se desfășoară cu pași mici, cu opriri în fața unor obstacole minore, cu mișcări de asociere ale membrelor superioare de mică amplitudine, hipertonicie plastică cu semn Noica bilateral, reflexe osteo-tendinoase diminuate global, bradilalie cu hipofonie.

Rezultate (figurile 3-4, tabelul 2):



**Figura 2**  
Aspectul PEA la pacientul TD după tratamentul cu levodopa

**Tabelul 1**

Înainte de levodopa				După levodopa			
Stimularea urechii stângi				Stimularea urechii stângi			
Unda I	= 2 ms	Intervalul I-III	= 2 ms	Unda I	= 1,8 ms	Intervalul I-III	= 2,2 ms
Unda III	= 4 ms	Intervalul III-V	= 2 ms	Unda III	= 4 ms	Intervalul III-V	= 1,7 ms
Unda V	= 6 ms	Intervalul I-V	= 4 ms	Unda V	= 5,7 ms	Intervalul I-V	= 3,9 ms
Stimularea urechii drepte				Stimularea urechii drepte			
Unda I	= 1,7 ms	Intervalul I-III	= 2,1 ms	Unda I	= 2 ms	Intervalul I-III	= 2,7 ms
Unda III	= 3,8 ms	Intervalul III-V	= 2,4 ms	Unda III	= 4,7 ms	Intervalul III-V	= 1,9 ms
Unda V	= 6,2 ms	Intervalul I-V	= 4,5 ms	Unda V	= 6,6 ms	Intervalul I-V	= 4,6 ms

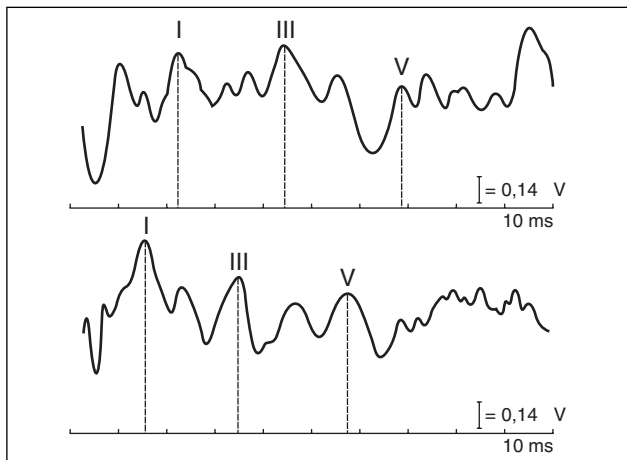


Figura 3

Aspectul PEA la pacienta RA înainte de tratamentul cu levodopa

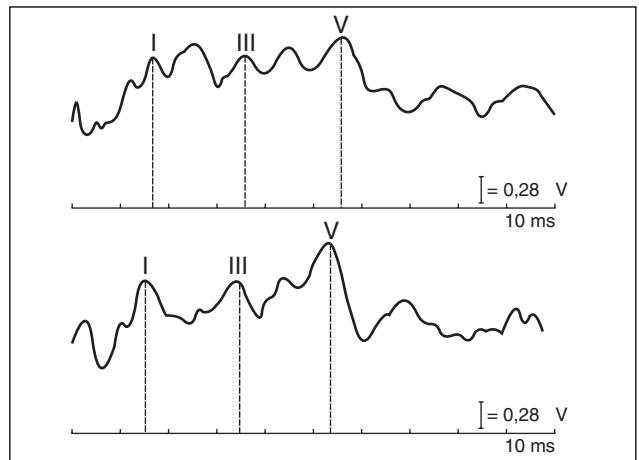


Figura 4

Aspectul PEA la pacienta RA după tratamentul cu levodopa

Tabelul 2

Înainte de levodopa				După levodopa			
Stimularea urechii stângi				Stimularea urechii stângi			
Unda I	= 2,2 ms	Intervalul I-III	= 2,3 ms	Unda I	= 1,7 ms	Intervalul I-III	= 1,9 ms
Unda III	= 4,5 ms	Intervalul III-V	= 2,3 ms	Unda III	= 3,6 ms	Intervalul III-V	= 2 ms
Unda V	= 6,8ms	Intervalul I-V	= 4,6 ms	Unda V	= 5,6 ms	Intervalul I-V	= 3,9 ms
Stimularea urechii drepte				Stimularea urechii drepte			
Unda I	= 1,5 ms	Intervalul I-III	= 2,1 ms	Unda I	= 1,5 ms	Intervalul I-III	= 2 ms
Unda III	= 3,6 ms	Intervalul III-V	= 2,3 ms	Unda III	= 3,5 ms	Intervalul III-V	= 2 ms
Unda V	= 5,9 ms	Intervalul I-V	= 4,4 ms	Unda V	= 5,5 ms	Intervalul I-V	= 4 ms

### Caz nr. 3, TC, bărbat, 71 ani

La vârsta de 69 de ani pacientul sesizează apariția tremorului la mâini, mai accentuat pe stânga. Timp de 3 ani nu urmează nici un tratament, dar asocierea tulburărilor de mers îl determină să se prezinte la medic. Se recomandă tratament cu Romparkin 3 cp/zi, după care pacientul prezintă tendința la retenție urinară. Se întrerupe Romparkinul și se administrează Akineton 2 cp/zi. Tulburările de mers se ameliorează ușor, fără ca tremorul să fie modificat. Se internează în clinica noastră pentru stabilirea conduitei terapeutice.

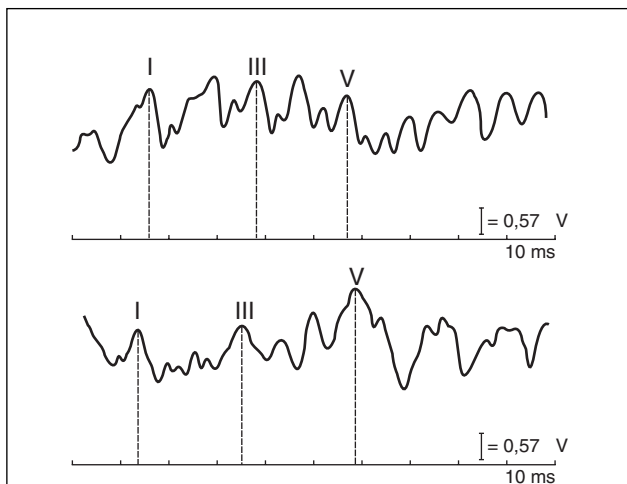


Figura 5

Aspectul PEA la pacientul TC înainte de tratamentul cu levodopa

*Examenul neurologic:* atitudine în semn de întrebare, facies inexpressiv cu semnele Myerson și Stellwag prezente, tremor de repaus al mâinilor, mers dificil cu viteză inegală, cu opriri și accelerări inexplicabile, fără mișcări de asociere ale membrilor superioare, hipertonic plastică cu semnele Noica și Negro prezente bilateral, reflexe de postură exagerate, reflexe osteo-tendinoase diminuate global, bradilalie, depresie (figurile 3-4, tabelul 3).

### Caz nr. 4, SE, femeie, 65 ani

Boala a debutat insidios la vârsta de 62 de ani, cu lentoare în mișcări, evidentă în activitatea casnică

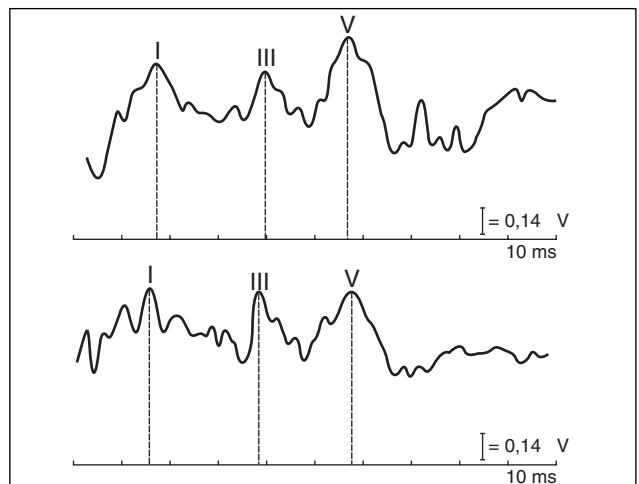


Figura 6

Aspectul PEA la pacientul TC după tratamentul cu levodopa

**Tabelul 3**

Înainte de levodopa				După levodopa			
Stimularea urechii stângi				Stimularea urechii stângi			
Unda I	= 1,6 ms	Intervalul I-III	= 2,2 ms	Unda I	= 1,7 ms	Intervalul I-III	= 2,2 ms
Unda III	= 3,8 ms	Intervalul III-V	= 1,9 ms	Unda III	= 3,9 ms	Intervalul III-IV	= 1,8 ms
Unda V	= 5,7ms	Intervalul I-V	= 4,1 ms	Unda V	= 5,7 ms	Intervalul I-V	= 4 ms
Stimularea urechii drepte				Stimularea urechii drepte			
Unda I	= 1,3 ms	Intervalul I-III	= 2,2 ms	Unda I	= 1,5 ms	Intervalul I-III	= 2,3 ms
Unda III	= 3,5 ms	Intervalul III-V	= 2,3 ms	Unda III	= 3,8 ms	Intervalul III-IV	= 2 ms
Unda V	= 5,8 ms	Intervalul I-V	= 4,5 ms	Unda V	= 5,8 ms	Intervalul I-V	= 4,3 ms

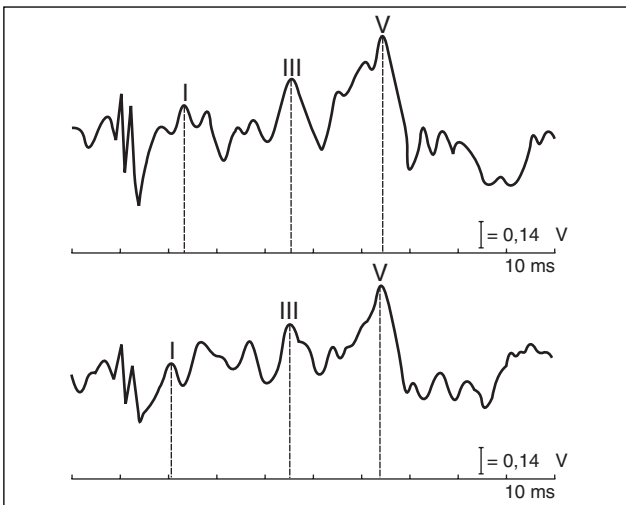
obișnuită, în absența antecedentelor personale patologice. Bolnava nu acordă importanță acestui simptom decât după aproximativ un an și jumătate, când disabilitatea în desfășurarea activităților gospodărești a devenit evidentă, motiv pentru care se prezintă la neurolog. Se instituie tratament cu Romparkin, care însă nu ameliorează bradikinezia, și, după 3 luni, pacienta sesizează apariția tremorului la membrul superior drept. Se prezintă din nou la neurolog, recomandându-se tratament cu Amantadină și Akineton. Această asociere medicamentoasă a fost eficientă 7 luni, după care se constată accentuarea tremorului la membrul superior drept. Se internează în Clinica Neurologică a Spitalului de Recuperare pentru stabilirea schemei de tratament.

*Examenul neurologic:* facies fijat, inexpressiv semn Stellwag prezent, mers cu pași mici, nesigur, fără miș-

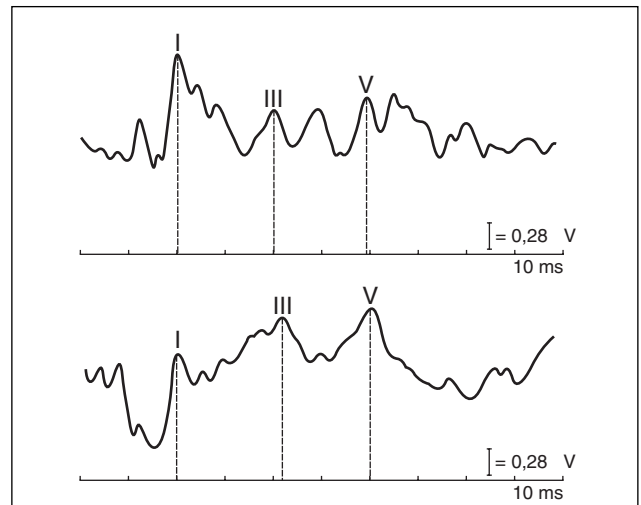
cări de asociere ale membrilor superioare, întoarcerile se efectuează cu dificultate, hipertonie plastică cu semnele Noica și Negro prezente bilateral, reflexe osteotendinoase diminuate global, tremor de repaus al mâinilor, mai accentuat pe dreapta, vorbire monotonă, hipofonie (figurile 7-8, tabelul 4).

**Caz nr. 5, TE, femeie, 60 ani**

Boala a debutat la 59 de ani cu tremor al mâinilor la o pacientă cunoscută cu cardiopatie ischemică și aritmie extrasistolice. Se instituie tratament cu Romparkin 3 cp/zi, care se dovedește a fi inefficient. Se renunță la Romparkin și se introduce Selegilin 1 cp/zi, obținându-se ameliorarea tremorului, efect care a durat 4 luni. Reapariția tremorului a orientat către creșterea dozei de Selegilin la 2 cp/zi. De această dată, efectul favorabil a durat 3 luni. Accentuarea tremorului la



**Figura 7**  
Aspectul PEA la pacienta SE înainte de tratamentul cu levodopa



**Figura 8**  
Aspectul PEA la pacienta SE după tratamentul cu levodopa

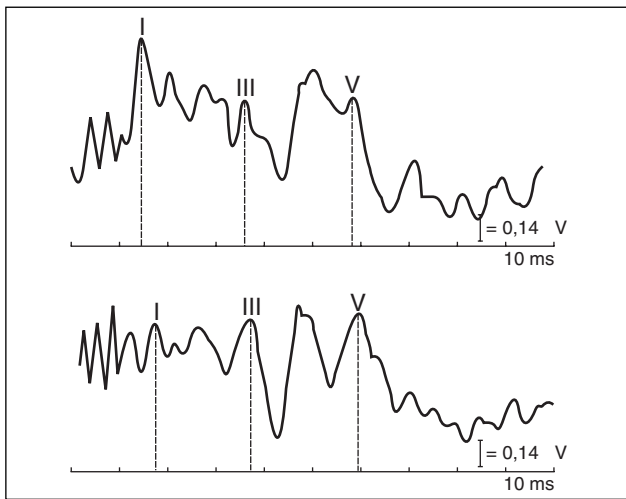
**Tabelul 4**

Înainte de levodopa				După levodopa			
Stimularea urechii stângi				Stimularea urechii stângi			
Unda I	= 2,3 ms	Intervalul I-III	= 2,2 ms	Unda I	= 2 ms	Intervalul I-III	= 2,1 ms
Unda III	= 4,5 ms	Intervalul III-V	= 1,9 ms	Unda III	= 4,1 ms	Intervalul III-V	= 1,8 ms
Unda V	= 6,4ms	Intervalul I-V	= 4,1 ms	Unda V	= 5,9 ms	Intervalul I-V	= 3,9 ms
Stimularea urechii drepte				Stimularea urechii drepte			
Unda I	= 2,1 ms	Intervalul I-III	= 2,5 ms	Unda I	= 2 ms	Intervalul I-III	= 2,2 ms
Unda III	= 4,6 ms	Intervalul III-V	= 1,9 ms	Unda III	= 4,2 ms	Intervalul III-V	= 1,9 ms
Unda V	= 6,5 ms	Intervalul I-V	= 4,4 ms	Unda V	= 6,1 ms	Intervalul I-V	= 4,1 ms

mâini și instalarea dificultăților la mers au determinat pacienta să se interneze în clinică pentru a se stabili conduita terapeutică, având în vedere coexistența aritmiei extrasistolice.

*Examenul neurologic:* faces hipomimic, tremor al mâinilor și al bărbiei, sialoree, mers cu pași mici fără mișcări de asociere ale membrilor superioare, dificultate la coborârea din pat și la inițierea mersului, hipertonicie plastică cu semnele Noica și al roții dințate bilateral, reflexe de postură exagerate, reflexe osteotendinoase diminuate global, bradilalie cu hipofonie, depresie (figurile 9-10, tabelul 5).

După același protocol s-au efectuat înregistrări ale PEA la alți 7 pacienți. Dalele generale ale pacienților studiați sunt prezentate în tabelul 6.



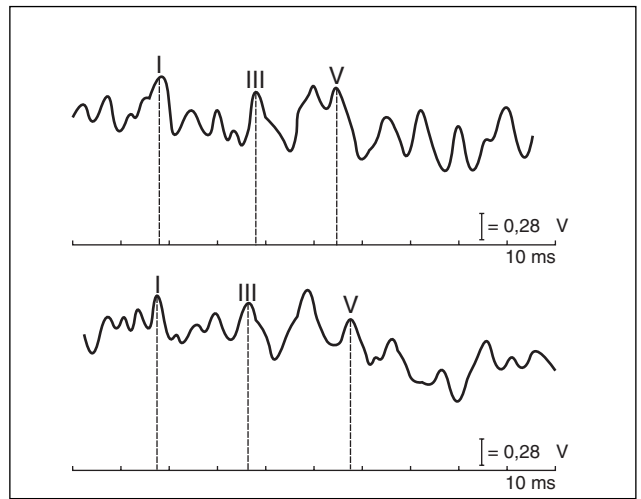
**Figura 9**  
Aspectul PEA la pacienta TE înainte de tratamentul cu levodopa

Latențele intervalelor I-III, III-V și I-V sunt prezentate în tabelul 7.

## DISCUȚII

Incidența modificărilor PEA la bolnavii parkinsonieni depășește procentul anomaliilor electrofiziologice auditive întâlnite la persoanele aparent sănătoase de aceeași vârstă, sau persoane de aceeași vârstă cu patologie degenerativă implicând trunchiul cerebral. Cu alte cuvinte, nu este de loc întâmplător faptul că în boala Parkinson găsim modificări ale PEA.

Distribuția receptorilor dopaminergici în SNC este mai importantă din punct de vedere cantitativ decât calitativ (6, 7). Receptorul D1 este distribuit astfel:



**Figura 10**  
Aspectul PEA la pacienta TE după tratamentul cu levodopa

**Tabelul 5**

Înainte de levodopa				După levodopa			
Stimularea urechii stângi				Stimularea urechii stângi			
Unda I	= 1,6 ms	Intervalul I-III	= 2,1 ms	Unda I	= 1,8 ms	Intervalul I-III	= 1,8 ms
Unda III	= 3,7 ms	Intervalul III-V	= 2,2 ms	Unda III	= 3,6 ms	Intervalul III-V	= 2,2 ms
Unda V	= 5,9 ms	Intervalul I-V	= 4,3 ms	Unda V	= 5,8 ms	Intervalul I-V	= 4 ms
Stimularea urechii drepte				Stimularea urechii drepte			
Unda I	= 1,7 ms	Intervalul I-III	= 2 ms	Unda I	= 1,8 ms	Intervalul I-III	= 2 ms
Unda III	= 3,7 ms	Intervalul III-V	= 2,3 ms	Unda III	= 3,8 ms	Intervalul III-V	= 1,7 ms
Unda V	= 6 ms	Intervalul I-V	= 4,3 ms	Unda V	= 5,5 ms	Intervalul I-V	= 3,7 ms

**Tabelul 6**

*Datele generale ale pacienților studiați*

Nr. crt.	Inițiale	Vârsta	Sexul	Vârsta la debutul bolii	Durata bolii (luni)
1	TD	68	B	65	35
2	RA	64	F	62	24
3	TC	71	B	69	26
4	SE	65	F	62	28
5	TE	60	F	59	11
6	RA	68	F	66	20
7	BI	66	F	65	11
8	CD	71	B	69	18
9	MN	62	B	61	10
10	OV	66	F	64	19
11	BT	63	B	62	12
12	RE	70	F	68	18

**Tabelul 7**  
*Latențele intervalelor înainte și după tratament cu levodopa la pacienții studiați*

Nr crt	Inițiale	Intervale înainte de Madopar						Intervale după Madopar					
		Stimularea US			Stimularea UD			Stimularea US			Stimularea UD		
		I-III	III-V	I-V	I-III	III-V	I-V	I-III	III-V	I-V	I-III	III-V	I-V
1	TD	2	2	4	2,1	2,4	4,5	2,2	1,7	3,9	2,7	1,9	4,6
2	RA	2,3	2,3	4,6	2,1	2,3	4,4	1,9	2	3,9	2	2	4
3	TC	2,2	1,9	4,1	2,2	2,3	4,5	2,2	1,8	4	2,3	2	4,3
4	SE	2,2	1,9	4,1	2,5	1,9	4,4	2,1	1,8	3,9	2,2	1,9	4,1
5	TE	2,1	2,2	4,3	2	2,3	4,3	1,8	2,2	4	2	1,7	3,7
6	RA	2,1	2	4,1	2	1,9	3,9	2,2	2	4,2	2,1	1,9	4
7	BI	2,2	2,1	4,3	2,1	2	4,1	2,3	2,1	4,4	2	2	4
8	CD	2	1,9	3,9	2,2	2,1	4,3	2,1	2	4,1	2,1	2	4,1
9	MN	2,3	2,1	4,4	2,2	2,1	4,3	2,2	2,1	4,3	2,1	2,1	4,2
10	OV	2	1,9	3,9	2,2	2	4,2	2,2	2	4,2	2,2	1,9	4,1
11	BT	2,2	2,1	4,3	2,1	2,1	4,2	2,1	2	4,1	2,1	2,2	4,3
12	RE	2,1	2	4,1	2	2,1	4,1	2	2	4	2,1	2,1	4,2

nucleul striat > amigdala > talamus > mezencefal > hipotalamus = măduvă. Receptorul D2 are următoarea distribuție: nucleul striat > mezencefal > măduvă > hipotalamus > hipocamp. Receptorul D3 este localizat în tuberculul olfactiv > n. accumbens = hipotalamus > n. striat > substanța neagră. Receptorul D4 a fost identificat în măduvă = amigdală > mezencefal = cortex frontal > striatum > substanța neagră. D5 există numai în hipocamp, hipotalamus și nucleul parafascicular al talamusului.

La lotul studiat, la primele 3 cazuri există ameliorări ale intervalului III-V (corespunzător etajului mezencefalic) bilateral. Sunt pacienți la care vechimea bolii este cuprinsă între 24 și 35 de luni.

La următorii 2 pacienți, scurtarea intervalului III-V apare unilateral, vechimea bolii fiind de 11 respectiv 28 de luni. La ceilalți 7 pacienți, din 14 intervale III-V analizate, scurtarea s-a produs la 3 cazuri. În acest ultim grup, boala debutase în urmă cu 11-20 de luni.

Aceste constatări sugerează faptul că, la o anumită vechime a bolii, deficitul de dopamină afectează și căile auditive. În studiul nostru, această vechime a fost evaluată la 24-35 de luni. Aportul de levodopa corectează deficitul de dopamină și, în consecință, intervalul III-V se ameliorează.

Faptul că bolnavii parkinsonieni păstrează intactă funcția auditivă ne orientează în direcția afirmării că mediația în sinapsele căii acustice nu este exclusiv dopaminergică, dar, în mozaicul biochimic al conexiunilor interneuronale de la acest nivel, ocupă un rol important.

## CONCLUZII

1. Înregistrarea PEA și în special analiza intervalului III-V care corespunde etajului mezencefalic al căilor auditive reprezintă un mijloc electrofiziologic important de evaluare a rolului dopaminei în funcționalitatea căilor auditive.
2. Deficitul dopaminic din boala Parkinson afectează căile auditive în etajul mezencefalic la pacienții cu o vechime a bolii de cel puțin 24 de luni.
3. Metoda de evidențiere a rolului dopaminei a fost înregistrarea PEA înainte și după instituirea tratamentului cu levodopa.
4. Conservarea auzului la bolnavii cu boală Parkinson reflectă rolul secundar, dar probabil nu de neglijat, al dopaminei ca mediator al releelor sistemului acustic.

## BIBLIOGRAFIE

1. **Herdman AT, Picton TW, Stappels DR** – Place specificity of the auditory steady-state responses. *17th Biennial Symposium of the International Evoked Response Audiometry Study Group*, Vancouver, Canada, 2001.
2. **Hăulică I, Dobrescu G** – *Transmiterea sinaptică, repere structurale și funcționale*, Ed. Academiei Române, București, 1999.
3. **Limousin-Dowsey P, Pollak B, Van Blercom N, Krack P, Benazzour A, Benabid AL** – Thalamic, subthalamic nucleus and internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol*, 1999 246 (suppl 2), 42-45.
4. **Plaitakis A, Shashidharan P** – Glutamate transport and metabolism in dopaminergic neurons of substantia nigra – implications for pathogenesis of Parkinson's disease. *J Neurol*, 2000, 247 (suppl 2): 25-35.
5. **Stapells DR** – Pure tone masking profiles for human auditory brain system and middle latency responses to 500 Hz tones. *Hear Res*, 1994, 78 (2): 169-174.
6. **Cuparenen B, Timar M** – *The Pharmacological receptors*. Gloria Publishing house, Cluj Napoca, 1998.
7. **Braak H, Braak E** – Pathoanatomy of Parkinson's disease. *J Neurol*, 2000, 247 (Suppl 2): 3-10.