

PARKINSON HASTALIĞINDA PERİFERİK VE KORTİKAL SESSİZ EVRE VE L-DOPA'NIN ETKİSİ*

Sibel Özkaynak**, Berrin Aktekin***, Korkut Yaltkaya****

Bu çalışmada, Parkinson hastalığı (PH) olan ve sağaltımlarına ara verilen 16 olgu ve 15 sağlıklı kontrolde periferik sessiz evre (PSE) ve kortikal sessiz evre (KSE) değerlendirilmiştir. PSE, istemli olarak kasılmakta olan L.dorsal interosseus kasından ve ulnar sinirin dirsekten supramaksimal şiddette uyarımı ile; KSE ise yine istemli olarak kasılmakta olan aynı kastan, kortekse maksimum (%100) şiddette verilen transkraniyal manyetik uyarım ile elde edilmiştir. PH olan olgular, L-DOPA sağaltımı alırken, PSE ve KSE bir kez daha kayıtlanmıştır. Sağaltıma ara verilen olgularda ve kontrollerde PSE süreleri aynı iken, KSE süresi olgularda kontrollere göre kısa bulunmuştur. Olgular L-DOPA kullanırken kayıtlanan PSE ve KSE süreleri ise kontrol grubu ile benzerdir. Bu bulgular, PH'da spinal inhibitör mekanizmalarda bir değişiklik olmazken, santral inhibisyonda bir azalma olduğunu göstermektedir. L-DOPA sağaltımı ise, santral inhibisyondaki bu azalma üzerinde etkili olmaktadır.

Anahtar sözcükler: Parkinson hastalığı, L-DOPA, kortikal sessiz evre, periferik sessiz evre.

Peripheral and cortical silent period in Parkinson's Disease and effects of L-DOPA

In this study, the silent period after transcranial magnetic cortical stimulation was studied in 16 patients with Parkinson's disease before and after L-Dopa therapy and in 15 normal subjects. In patients and normal subjects the silent period was also studied after peripheral nerve stimulation. The peripheral silent period after supramaximal stimulation of the ulnar nerve at the elbow was obtained during sustained voluntary contraction of the first dorsal interosseus muscle and the cortical silent period after maximal transcranial magnetic stimulation was obtained the same manner. The silent period after transcranial cortical stimulation was shorter in Parkinson's disease patients than in normal subjects. In patients with Parkinson's disease L-Dopa prolonged the silent period after transcranial cortical stimulation. The peripheral silent period was similar in normal subjects and in patients and did not change after L-Dopa administration. This findings suggest that while spinal inhibitory mechanisms does not change in Parkinson's disease, cortical inhibition is decreased. Although, L-Dopa therapy act on these decreased central inhibition.

Key words: Parkinson's disease, L- Dopa, cortical silent period, peripheral silent period.

Motor korteksin transkraniyal manyetik uyarımı (TMU); motor uyarılmış potansiyellerin yanısıra istemli olarak kasılmakta olan kasın elektromyografik aktivitesinde geçici bir sessiz evreye (SE) de yol açar (1,15,17,22). Bu kortikal SE'nin (KSE) ilk yarısında daha çok spinal mekanizmaların etkisi; daha sonraki büyük bölümünde ise intrakortikal inhibitör sistemlerin, motor korteksin piramidal hücrelerine etkiyen inhibitör nöronların aktivasyonu üzerinde durulmaktadır (5,9,13,25,26). KSE, ipsilateral motor korteksin fo-

kal TMU ile de elde edilebilmekte ve transkallosal yol aracılığıyla olduğu düşünülmektedir (8).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda özellikle rijiditenin ön planda olduğu Parkinson hastalığında (PH) KSE'nin kısaltıldığı (4,19,21), buna karşın Huntington hastalığında ise uzadığı (19,20) görülmüştür. Bu nedenle KSE, bazal gangliyon fonksiyon bozukluklarında intrakortikal inhibitör yolların anormal aktivitesini gösterebilir.

İstemli olarak kasılmakta olan bir kasın motor sinirinin elektriksel olarak uyarımı ile elde edilen periferik SE (PSE)'nin PH'daki değişiklikleri ile ilgili çalışmaların sonuçları ise çelişkilidir. Higgins (11), Nakashima (18) ve Priori (19), PH'da PSE'de değişiklik olmadığını ileri sürerken, McLellan (16) ve Cantello (4) uzadığını bulmuştur.

*: Bu çalışmanın bir kısmı XIV. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi ve Uluslararası "Nörofizyolojide Yenilikler" Sempozyumu 15-19 Nisan 1996 Çeşme-Izmir'de Poster bildiri olarak sunulmuştur

** : Doç.Dr.

***: Yard.Doç.Dr.

****: Prof.Dr. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya

Bu çalışmada; sağaltımlarına ara verilen PH olan olgular ve normal kişilerde PSE ve TMU ile ortaya çıkan KSE çalışılmıştır. Olgulara L-DOPA sağaltımı sırasında yeniden aynı testler uygulanmış ve PSE ve KSE üzerinde dopaminin etkisi araştırılmıştır.

Araç ve Yöntem:

Olgular:

Yaşları 55-80 arasında (ortalama 66.9) 11 erkek ve 5 kadın, toplam 16 PH olan olgu çalışmaya alınmıştır. Olguların klinik durumu Hoehn&Yahr Ölçeğine göre Evre 1 ve 2'de idi. SE kayıtlamaları; olgular ilaca 24-48 saat ara verdikten sonra ve L-Dopa sağaltımı altındayken olmak üzere iki kez yapıldı.

Kontrol grubu 50-75 yaş arasında (ortalama 62.3), 9 erkek ve 6 kadın, 15 sağlıklı kişiden oluştu.

Sessiz evre kayıtlamaları:

1. *Periferik sessiz evre (PSE)*: Ulnar sinirin dirsekten yüzeysel elektrodlar ile supramaksimal şiddette elektriksel uyarımıyla istemli olarak kasılmakta olan sağ I.dorsal interosseus kasından yüzeysel Ag/AgCl elektrodlar ile kayıtlandı.

2. *Kortikal sessiz evre (KSE)*: 1,5 Tesla şiddetindeki DigiTimer manyetik stimülatör Model D 190 ile kontrilateral motor korteksin 14cm çapındaki manyetik stimülatör koili ile maksimum şiddette (%100) verilen TMU ile yine aynı kastan ve yine istemli kasi sırasında kayıtlandı.

Her bir kayıtlama için en az 10 tekrar yapıldı.

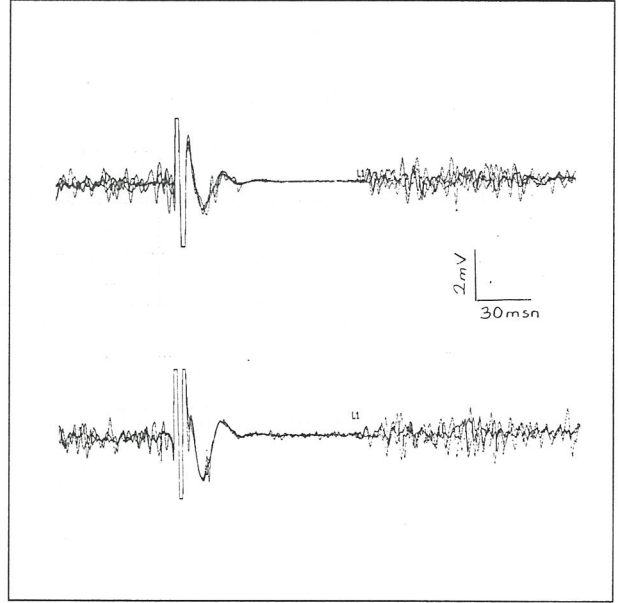
İstatistik değerlendirmeler için Student's t testi kullanıldı.

Bulgular:

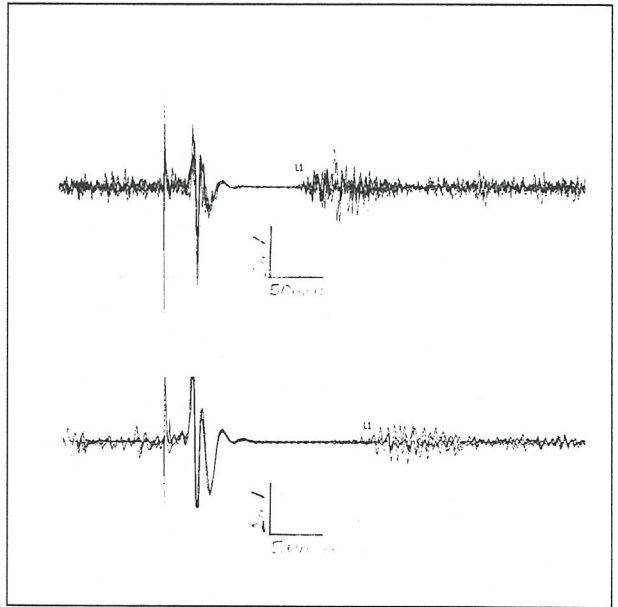
1. PH'da L-DOPA kullanırken ve ilaca ara verildiği sırada kayıtlanan periferik SE kontrol grubu ile aynı süredeydi (Tablo 1).

Tablo 1: Kontrollarda ve PH'da L-DOPA kullanırken ve sağaltıma ara verildiği dönemde periferik ve kortikal SE süreleri. (* İlaçsız dönemdeki olgular, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında kortikal SE daha kısa bulunmuştur - $p < 0.05$.)

	Periferik SE (ms)	Kortikal SE (ms)
Kontrol	113.2±21.7	221.3±25.7
olgu L-DOPA(-)	117.8±16.3	177.9±21.3*
olgu L-DOPA(+)	111.3±13.2	208.2±18.0



Şekil 1: Üstte kontrol grubundan, altta Parkinson hastalığı olan bir olgudan elektriksel uyarı ile elde edilen periferik sessiz evre örnekleri. Sessiz evre süreleri benzerdir.



Şekil 2: Üstte Parkinson hastalığı olan, altta kontrol grubundan bir olgudan transkraniyal manyetik uyarım (TMU) ile elde edilen kortikal sessiz evreler. Parkinson hastalığında kortikal sessiz evre kısalmıştır ($p < 0.05$).

2. PH'da ilaçsız dönemdeki kortikal SE, kontrol grubundan daha kısaydı. Olgular L-DOPA kullanırken kortikal SE normal sınırlara yaklaştı (Tablo 1).

Şekil 1 ve 2'de; olgularda ve kontrollarda periferik ve kortikal SE örnekleri verilmiştir.

Tartışma:

Istemli olarak kasılmakta olan kasta TMU'ın oluştuğu kortikal SE'nin fizyolojisi oldukça karmaşıktır ve pek çok farklı spinal ve supraspinal mekanizmanın katkısıyla oluşur. Motor korteksin transkranyal elektriksel uyarımı ile elde edilen kortikal SE'nin hemen MUP'den sonraki bölümünün daha çok kasılması sonucu ortaya çıkan segmental uyarılmış inhibitör mekanizmaların etkisiyle oluştuğu ileri sürülmektedir (3,12). Kortikal SE'nin ilk 50 ms'inde spinal mekanizmaların rolünü araştıran Inghilleri, deşarj sonrası hiperpolarizasyon ve spinal motor nöronların rekürren inhibisyonu üzerinde durmuştur (13). Cantello, TMU ve periferik elektriksel uyarımı değişik intervaller ile birlikte kullanarak, H ve F yanıtlarını değerlendirmiş ve kortikal SE'nin özellikle ilk yarısında α -motor nöron eksitabilitesinin azaldığını göstererek; bu dönemde α -motor nörona inen kortikal inhibitör yolların yanısıra segmental mekanizmaların da katkısını saptamıştır (5). Kortikal SE'nin geç döneminde ise α -motor nöron eksitabilitesi değişmemekte, yani bu dönemde daha çok kortikal inhibitör mekanizmalar rol almaktadır(5,9).

Periferik SE'den ise çeşitli spinal mekanizmaların sorumlu olduğu ileri sürülmektedir; ortodromik motor uyarılar, antidromik duyu uyarıları, Renshaw hücre inhibisyonu, kas içcik aktivitesinin durması, ortodromik motor uyarılar ile antidromik motor uyarıların kollüzyona uğraması gibi (14,23). Bunlardan hangilerinin etkili olduğu henüz kesin olarak kanıtlanmamıştır.

PH'da yapılan periferik ve kortikal SE çalışmalarında; periferik SE ile ilgili bulgular çelişkilidir (5,11,16,18,19), kortikal SE ise kısalmış bulunmuştur (4,19,21). Biz çalışmamızda ilaca ara verilen PH olan olgular ile normal kontrol grubunu karşılaştırdığımızda periferik SE'yi aynı bulurken, kortikal SE'yi olgularda normallerden daha kısa bulduk. PH olan olgularda spinal mekanizmalardan kaynaklandığı düşünülen periferik SE etkilenmiş olsaydı, belki kortikal SE'deki kısalmayı açıklayabilirdi. Fakat periferik SE değişmediğine göre, PH'da kortikal SE kısalmasından santral inhibitör mekanizmalardaki azalma sorumludur denilebilir. PH'da inhibitör nöronların aktivasyonunda bir azalma olduğu MPTP ile oluşturulmuş hayvan modellerinde de gösterilmiştir (7). Bu hayvan modellerindeki striatal dopamin kaybı, globus pallidus-substantia nigradan çıkan uyarıların artmasına yol açar. Bu, talamik inhibisyonu arttırarak motor korteks üzerine etkili motor devrelerin fasilitasyon etkisinde azalmaya yol açar. Böylece azalmış fasilitasyon, kortikal inhibitör nöronların eksitasyonunu azaltır ve dolayısıyla kortikal SE'yi kısaltır.

Çalışmamızda, PH olan olgularda L-Dopa sağaltımının periferik ve kortikal SE üzerindeki etkilerine baktığımızda; L-Dopa sağaltımı sırasında periferik SE'nin değişmediğini, oysa kortikal SE'nin normallere yaklaşacak şekilde uzadığını görmekteyiz. Bu bulgular L-Dopa etkisiyle kortikal SE'deki uzamanın; spinal mekanizmalar ile değil, santral inhibitör mekanizmalardaki etkilenme ile açıklanabileceğini gösterir. L-Dopa PH olan olgularda azalmış talamokortikal aktiviteyi yeniden arttırarak kortikal SE'yi uzatmaktadır. Kortikal SE'nin nörofarmakolojik yaklaşımlardan etkilendiği başka araştırmacılar tarafından da gösterilmiştir. Priori ve Cantello, L-Dopa'nın normal kişilerde ve PH olanlarda kortikal SE'yi uzattığını, ilaca bağlı parkinsonizmde ise nöroleptiklerin kortikal SE'yi kısalttığını bulmuşlardır (4,19). L-Dopa'nın etkisini iki yoldan yapabileceğini ileri sürmüşlerdir. Birincisi yukarıda söz edildiği gibi basal gangliyonlar üzerinden, ikincisi doğrudan kortikal etkiler ile. Maymunlarda ortabeyin ventral tegmentumundan ve substantia nigradan frontal kortekse dopaminerjik projeksiyonlar gösterilmiştir (2). Son yıllarda da PH'da primer motor, premotor ve prefrontal kortikal alanlara olan dopaminerjik innervasyonun azaldığı bildirilmiştir ve PH'daki bazı motor bozukluklardan bunun sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür (10). Böylece kortikal dopamin kaybı; motor kortekste inhibisyonu azaltıp, PH'daki kortikal SE kısalmasının bir diğer nedeni olabilir ve L-Dopa kullanılması ile bu azalmış kortikal inhibisyon yeniden arttırılabilir.

Kaynaklar:

1. Barker AT, Jalinos R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1985; 1:1106-1107.
2. Berger B, Gaspar P, Verney C. Dopaminergic innervation of the cerebral cortex: unexpected differences between rodents and primates. [Review]. *Trends Neurosci* 1991;14:21-27.
3. Calancie B, Nordin M, Wallin U, Hagbarth KE. Motor-unit responses in human wrist flexor and extensor muscles to transcranial cortical stimuli. *J Neurophysiol* 1987; 58: 1168-1185.
4. Cantello R, Gianelli M, Bettucci D, Civardi C, De Angelis MS, Mutani R. Parkinson's disease rigidity: magnetic motor evoked potentials in a small hand muscle. *Neurology* 1991; 41: 1449-1456.
5. Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R. Magnetik brain stimulation: the silent period after the motor evoked potential. *Neurology* 1992; 42: 1951-1959.
6. Conrad B, Aschoff JC. Effects of voluntary isometric and isotonic activity on late transcortical reflex components in normal subjects and hemiparetic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1977; 42: 107-116.

7. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. [Review]. *Trends Neurosci* 1990;13:281-285.
8. Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, Day BL, Colebatch JG, Marsden CD. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol (Lond)* 1992; 453: 525-546.
9. Fuhr P, Agostino R, Hallett M. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 81: 257-262.
10. Gaspar P, Duyckaerts C, Alvarez C, Javoy-Agid F, Berger B. Alterations of dopaminergic and noradrenergic innervations in motor cortex in parkinson's disease. *Ann Neurol* 1991; 30: 365-374.
11. Higgins DC, Haidri NH, Wilbourn AJ. Muscle silent period in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971; 34: 508-511.
12. Holmgren H, Larsson LE, Pederson S. Late muscular responses to transcranial cortical stimulation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 75:161-162.
13. Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol (Lond)* 1993; 466: 521-534.
14. Kimura J. H, T, masseter and other reflexes. In *Electrodiagnosis in disease of nerve and muscle*. Philadelphia, FA Davis Company 1989; pp356-374.
15. Marsden CD, Merton PA, Morton HB. Direct electrical stimulation of corticospinal pathways through the intact scalp in human subjects. *Adv Neurol* 1983; 39: 387-391.
16. McLellan DL. Levodopa in parkinsonism: reduction in the electromyographic silent period and its relationship with tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972; 35: 373-378.
17. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980; 285:227.
18. Nakashima K, Takahashi K. Silent periods in the abductor pollicis brevis muscle in patients with Parkinson's disease. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1992; 32: 215-219.
19. Priori A, Berardelli A, Inghilleri M, Accornero N, Manfredi M. Motor cortical inhibition and the dopaminergic system: Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. *Brain* 1994; 117: 317-323.
20. Priori A, Berardelli A, Inghilleri M, Polidori L, Manfredi M. Electromyographic silent period after transcranial brain stimulation in Huntington's disease. *Mov Disord* 1994; 9:178-182.
21. Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995; 37:181-188.
22. Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, et al. Motor cortex stimulation in intact man. 1. General characteristics of EMG responses in different muscles. *Brain* 1987; 110:1173-1190.
23. Shahani BT, Young RR. Studies of the normal human silent period. In: Desmedt JE, editor. *Human reflexes: pathophysiology of motor systems: methodology of human reflexes. New developments in electromyography and clinical neurophysiology*, Vol 3. Basel: S.Karger. 1973: 589-602.
24. Tracey DJ, Walmsey B, Brinkman J. "Long-loop" reflexes can be obtained in spinal monkeys. *Neurosci Lett* 1978; 18: 59-65.
25. Triggs WJ, Macdonell RAL, Cros D, Chiappa KH, Shahani BT, Day BJ. Motor inhibition and excitation are independent effects of magnetic cortical stimulation. *Ann Neurol* 1992; 32: 345-351.
26. Uozumi T, Ito Y, Tsuji S, Murai Y. Inhibitory period following motor potentials evoked by magnetic cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 85: 273-279.