

PARKINSON HASTALIĞINDA DEVİNİME İLİŞKİN POTANSİYELLER VE L-DOPA*

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

Bu çalışmada, Parkinson Hastalığı (PH) olan olgularda ve normal kontrollarda, kişinin istemli olarak başlattığı sağ el bileği ekstansiyon devinimi sırasında Devinime İlişkin Potansiyelleri (DİP) kayıtladık. DİP kayıtlamaları; saçlı deriden, orta hat (C₂), karşı taraf (C₃) ve aynı taraf (C₄) sensorimotor el alanlarından yapıldı ve DİP'in devinim öncesi komponentleri değerlendirildi. Bütün olgular Hoehn ve Yahr Ölçeği'ne göre Evre II'de idiler ve demansları yoktu. Kayıtlamalardan önce olguların sağaltımına en az 24 saat ara verildi. DİP traselerinde: (1) EMG aktivitesi öncesindeki negativitenin latansı (HP), (2) EMG başlangıcından hemen önce veya sonraki negatif tepe noktasının amplitüdü (N1), (3) EMG başlangıcından 650 ms önceki negativitenin amplitüdü (NY1), (4) N1 ve NY1 arasındaki amplitüd farkı (NY2) ölçüldü. Normallerde ve PH olan olgularda N1 ve NY2 amplitüdüleri farklı değildi. Fakat PH'da normallere göre, bütün elektrod konumlarında, HP latansı daha kısa ve NY1 amplitüdü daha düşüktü. Olgulara L-DOPA sağaltımı sırasında iken bir kez daha DİP kayıtlamaları yapıldı. PH'da anormal bulunan DİP komponentlerinin (HP latansı ve NY1 amplitüdü) sağaltım altındayken normal değerlere yaklaştığı görüldü. DİP'in NY1 komponentinin suplemer motor alan (SMA) aktivitesini yansıttığı ileri sürülmektedir. Bizim bulgularımız, PH'da istemli bir devinimin hazırlığı sırasında, bu SMA aktivitesinin azaldığını ve L-DOPA sağaltımı ile bu aktivitenin arttırılabildiğini göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Devinime İlişkin Potansiyeller, Parkinson Hastalığı, L-DOPA

Movement related cortical potentials and L-DOPA in Parkinson's Disease

We recorded movement related cortical potentials (MRCs) during self-paced, voluntary extension movement of the right wrist in normal subjects and in patients with Parkinson's disease (PD) and assessed premovement components of MRCs on the midline (C₂), the ipsilateral (C₄) and the contralateral (C₃) hand sensorimotor areas. All the patients were in the second stage of Hoehn and Yahr scale and non-demented. Drug therapy of the patients had been stopped for at least 24 hour before recording. We measured (1) the latency of the negativity before EMG activity (HP), (2) the amplitude of the MRCs component at peak negativity just before or after EMG onset (N1), (3) the amplitude of MRCs component at 650 ms before EMG onset (NY1), (4) the rise in the MRCs component between the peak N1 and NY1 (NY2). The N1 and NY2 amplitudes weren't different between the normal subjects and the patients. But HP latencies were shorter and NY1 amplitudes were smaller in the patients at all electrode positions. MRCs were also recorded in the patients when they were on L-DOPA therapy. The abnormal MRCs components (HP latency and NY1 amplitude) in the patients had been found in normal limits during L-DOPA therapy. It has been suggested that the NY1 component of MRCs reflects activity of supplementary motor area (SMA). Our findings show that SMA activity has been decreased in PD during self-paced, voluntary movement preparation and this activity can be increased by L-DOPA.

Key Words: Movement related cortical potentials, Parkinson's disease, L-DOPA

Devinime İlişkin Potansiyeller (DİP); ilk kez 1965 yılında 'Bereitschaftspotential' veya 'Readiness potential' [hazırlık potansiyeli (HP)] adıyla, Kornhuber ve Deecke tarafından tanımlanmıştır (15). İstemli bir devinimin hazırlık döneminde, başlatılması ve sürdürül-

mesi sırasında, ve devinimin hemen sonrasında saçlı deriden kayıtlanan potansiyellerdir (1,2,5,11,20). DİP, oldukça kompleks bir düzenleme süreci sonucunda ortaya çıkan istemli devinimin oluşmasında rol oynayan nöral mekanizmaların anlaşılabilmesi, kaynaklarının araştırılması, motor sistemin farklı yapıları arasındaki ilişkilerin ve etkileşimlerin ortaya çıkarılması amacıyla kullanılmaktadır.

Devinim öncesinde kayıtlanan DİP, iki ana döneme ayrılmıştır. Devinime hazırlığı yansıtan erken dönem; devinimin yapılmasından yaklaşık 1s önce başlayan ve yavaş yavaş yükselen negatif bir potansiyel-

*: Bu çalışma, 14th International Congress of EEG and Clinical Neurophysiology, Florence, Italy, August 24-29, 1997'de poster bildirisi olarak sunulmuştur.

** : Doç.Dr.

***: Yard.Doç.Dr.

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

dir. Skalp kayıtlamalarında bilateral simetrik olarak oluşur ve değişik tipteki istemli devinimleri sırasında (el, kol, ayak, göz devinimleri gibi) devinimin tipine bakmaksızın en yüksek amplitüde vertekste ulaşır (2,20,23). Bu nedenle bu dönemin suplementer motor alan (SMA) aktivitesini yansıttığı ileri sürülmüştür (4,12,15,20).

Devinim öncesi DİP'in geç dönemi, hızlı yükselen bir negatif potansiyeldir ve devinimin 400-500 ms öncesinde başlar. Shibasaki bu dönemi 'negatif yamaç' olarak tanımlamıştır (2,20,23). Maksimum amplitüde devinimin kontrlateralindeki sensorimotor alanda ulaşır ve bu nedenle devinimin karşı tarafındaki primer motor korteksin aktivitesini yansıttığı ileri sürülür (2,12,20).

DİP, normal kişilerde motor işlevin incelenmesinde kullanıldığı gibi, hareket bozukluklarının özellikle de Parkinson hastalığının (PH) klinik araştırmalarında da kullanılmaktadır (3,9,10,22). Bu çalışmalar hem bu hastalıkların fizyopatolojisinin anlaşılmasına hem de DİP jeneratörlerinin ayırdedilebilmesine katkıda bulunmaktadır. Deecke (6) ve Shibasaki (21) tarafından yapılan çalışmalarda; PH'da HP'nin amplitüdü azalmış bulunmuştur. Barrett (3), PH olguları ve normal kişiler arasında HP komponentlerinde bir farklılık bulmamıştır; fakat olguları L-dopa sağaltımı altında iken test etmişlerdir. Simpson ve Khuraibet (22), HP'nin başlangıcında gecikme ve amplitüdüde azalma bulmuşlardır. Fakat onların olguları da L-dopa kullanırken test edilmiştir. Daha yakın tarihlerde; Dick, PH'da erken HP döneminin aynı yaştaki kontrollara göre daha düşük amplitüdü olduğunu, geç HP döneminin ise değişmediğini göstermiştir (10).

Biz bu çalışmada; aynı erken evredeki (evre II), motor flüktüasyonları ve diskinezileri olmayan PH olgularında, L-dopa sağaltımı sırasında ve sağaltıma en az 24 saat ara vererek iki kez DİP kayıtladık ve aynı yaş grubundaki normal kişilerin bulguları ile karşılaştırdık.

Gereç ve Yöntem:

Olgular:

Çalışmaya, yaşları 45-77 arasında (ortalama 64.5±8.6), 11 erkek ve 2 kadın, 13 idiopatik PH olan sağ elli olgu alındı. Olguların tümü Hoehn&Yahr Ölçeğine göre Evre 2'de idi. Motor flüktüasyon ve diskinezileri yoktu, tremorları çok şiddetli değildi ve demansları yoktu. Olgular L-dopa sağaltımı altında iken ve sağaltıma en az 24 saat ara verildikten sonra olmak üzere iki kez DİP kayıtlamaları yapıldı.

Kontrol grubu olarak, yaşları olgu grubu ile uyum-

lu olan (49-75 yaş arasında; ortalama, 61.1±7.8), 7 kadın ve 8 erkek, 15 sağlıklı kişi alındı.

DİP kayıtlaması:

Kayıtlamalar için Nihon Kohden (MEM-4104) Neuropack Four EMG/EP cihazı kullanıldı. Ag-AgCl yüzeyel disk elektrodlar kullanılarak; referans elektrod sağ kulak memesine, aktif elektrodlar uluslararası 10-20 sistemine göre C₂, C₃ ve C₄'e (verteks, kontrlateral ve ipsilateral sensorimotor el alanları üzerine) yerleştirildi. DİP oluşturmak ve potansiyel kayıtlamalarını tetiklemek amacıyla sağ el bileğinden ekstansiyon yaptırılarak, m.extensor digitorum communis üzerine yerleştirilen yüzeyel elektrodlar ile EMG aktivitesi kaydedildi. Olguların gözleri kapalı idi ve herhangi bir görev verilmeksizin kendi istedikleri zaman ve düzensiz zaman aralıkları ile (yaklaşık 5s'den daha sık olmamak üzere) devinimi yaptılar.

Frekans limitleri 0.1-50 Hz arasındaydı. Elektrod impedansları 5kOhm'un altındaydı. DİP'in büyük bir bölümü devinime hazırlık döneminde ortaya çıktığından bu dönemin görülebilmesi için; devinime kilitli (m. m.extensor digitorum communis'ten elde edilen EMG aktivitesinin tetiklediği) geri ortalama yapıldı. Bu amaçla, analiz zamanı; EMG aktivitesinden 1600 ms önce başlamak ve 400 ms sonra da devam etmek üzere, toplam 2 sn alındı. Her bir olgu ve kontrol için 50 deviniminin ortalaması kayıtlandı.

DİP traselerinin değerlendirilmesi:

Traselerin değerlendirilmesi Dick'in kullandığı yöntemle yapıldı (10).

1. *Hazırlık potansiyeli (HP) latansı:* EMG aktivitesi öncesindeki negativitenin ilk belirlemeye başladığı nokta ile EMG aktivitesinin başladığı tetik noktası arasındaki latans.

2. *N1 amplitüdü:* EMG başlangıcındaki veya EMG'den hemen önceki negatif tepe noktasının amplitüdü.

3. *Negatif yamaç 1 (NY1) amplitüdü:* EMG başlangıcından 650ms önceki negativitenin amplitüdü.

4. *Negatif yamaç 2 (NY2) amplitüdü:* N1 amplitüdü ile NY1 amplitüdü arasındaki fark.

İstatistik değerlendirme:

Kontrol grubu ile sağaltıma ara verilen olguların karşılaştırılmasında ve olguların sağaltım sırasındaki ve ilaca ara verilen dönemdeki verilerinin karşılaştırılmasında, Student's t testi kullanıldı (sırasıyla, bağımsız örnekler ve eşler arasındaki farkın anlamlılık testleri).

Bulgular:

DİP komponentlerinin istatistik değerlendirmelerinin özetleri Tablo 1 (kontrol grubu ve sağıltıma ara verilen olguların karşılaştırılması) ve Tablo 2'de (olguların sağıltıma ara verildiği dönemde ve L-dopa kullanırken kayıtlanan DİP'inin karşılaştırılması) verildi.

Kontrol grubu ve sağıltıma ara verilen PH olgularının bulguları:

Hazırlık Potansiyeli latansı (HP): PH'da bütün elektrod konumlarında HP latansı kontrollardan daha kısa idi (C₃ ve C₂'de p<0.005; C₄'te p<0.05).

N1 amplitüdü: Kontrol grubu ve olgular arasında fark bulunmadı.

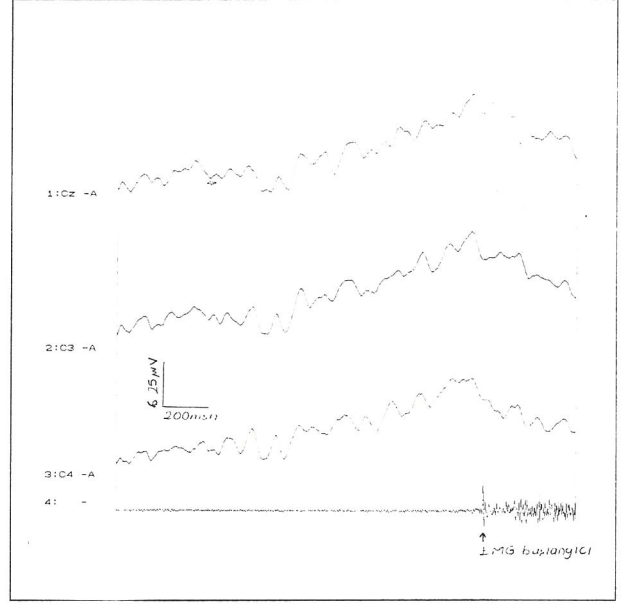
Negatif yamaç 1 (NY1) amplitüdü: PH olgularında C₃ ve C₄ elektrod konumlarında NY1 amplitüdü kontrollardan daha düşük idi (p<0.05).

Negatif Yamaç 2 (NY2) amplitüdü: Kontrol grubu ve olgular arasında fark bulunmadı.

Sağıltıma ara verilen ve L-dopa kullanan PH olgularının bulguları:

Hazırlık Potansiyeli latansı (HP): PH'da L-dopa sağıltımı, sağıltıma ara verilen olgulara göre bütün elektrod konumlarında HP latansında anlamlı bir uzama sağlamıştır (p<0.05).

N1 amplitüdü: PH'da L-dopa sağıltımı N1 amplitüdünü etkilememiştir.



Şekil 1: Normal bir kontrolden elde edilen tipik bir DİP örneği.

Negatif Yamaç 1 (NY1) amplitüdü: PH olgularında C₃ ve C₄ elektrod konumlarında NY1 amplitüdü L-dopa kullanırken anlamlı olarak artmış (p<0.05) ve kontrollardaki seviyesine ulaşmıştır.

Negatif Yamaç 2 (NY2) amplitüdü: L-dopa kullanan ve kullanımına ara verilen PH olgularında anlamlı fark yoktur.

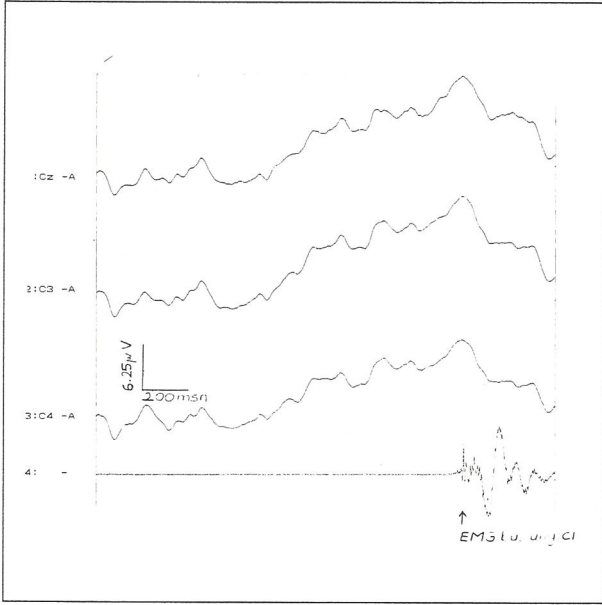
Bir kontrolden elde edilen tipik bir DİP örneği Şekil 1'de gösterildi. PH olan iki ayrı olguda sağıltıma ara verilen dönemde ve L-dopa sağıltımı sırasındaki DİP traselerinin örnekleri Şekil 2 ve Şekil 3'de verildi.

Tablo 1: PH olan olguların ve kontrol grubunun DİP bulguları (*p<0.005 ve **p<0.05)

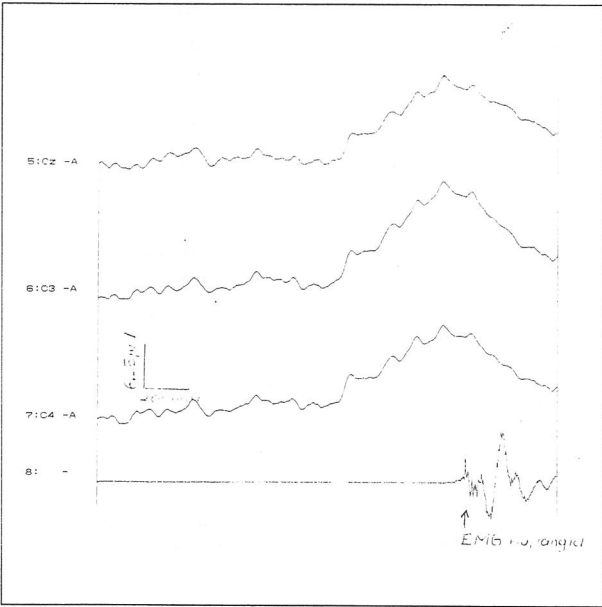
		HP latans (ms)	N1 amplitüd (µV)	NY1 amplitüd (µV)	NY2 amplitüd (µV)
Kontrol	C3	1265.2±237.3	12.4±5.7	3.9±1.5	7.9±4.2
	Cz	1260.7±238.7	10.9±3.7	4.5±2.2	6.9±3.2
	C4	1140.4±403.1	8.2±2.9	3.9±1.8	4.7±2.2
Olgu	C3	926.5±329.9*	9.8±7.0	2.4±1.1**	9.7±7.4
	Cz	917.0±300.3*	12.0±7.2	3.5±1.8	8.0±6.9
	C4	836.0±365.1**	7.3±4.9	2.2±1.1**	6.0±5.3

Tablo 2: Olguların L-DOPA sağıltımı sırasındaki ve ilaca ara verildiği dönemdeki DİP bulguları (**P<0.05).

		HP latans (ms)	N1 amplitüd (µV)	NY1 amplitüd (µV)	NY2 amplitüd (µV)
L-DOPA (+)	C3	926.5±329.9	9.8±7.0	2.4±1.1	9.7±7.4
	Cz	917.0±300.3	12.0±7.2	3.5±1.8	8.0±6.9
	C4	836.0±365.1	7.3±4.9	2.2±1.1	6.0±5.3
L-DOPA (-)	C3	1253.8±211.4**	10.6±3.4	4.2±1.9**	6.6±3.9
	Cz	1172.7±343.9**	13.5±6.2	5.6±2.6	8.8±6.6
	C4	1172.4±280.1**	7.4±3.2	4.1±2.2**	4.2±2.6



Şekil 2: PH olan bir olguda L-Dopa sağaltımına ara verilen dönemde kayıtlanan DİP örneği. HP latansının kısa, NY1 amplitüdünün düşüklüğü görülüyor.



Şekil 3: PH olan bir olgunun L-Dopa sağaltımı sırasında kayıtlanan DİP örneği. HP latansının ve NY1 amplitüdünün normale yaklaştığı görülüyor.

Tartışma:

Çalışmamızda, PH'daki DİP anormalliklerini daha sağlıklı bir şekilde saptayabilmek için daha önceki çalışmaların tersine, bütün PH olan olguları Hoehn ve Yahr Ölçeği'nin aynı erken evresindeki-lerden seçtik (Evre II). Motor flüktüasyonları, diskinezileri, demansları yoktu ve tremorları çok belirgin değildi. Bütün bu sayılan bulgular ve olguların

daha ileri evrelerde olması bazı tetikleme sorunlarına yol açarak ve olguların teste koopere olmalarını zorlaştırarak DİP kayıtlamalarını olumsuz yönde etkiler.

Aynı erken evredeki (evre II'deki) PH olgularında kontrol grubuna göre DİP komponentlerinde bulduğumuz en önemli değişikliklerden biri; herhangi bir görev verilmeden olguların kendi karar verdikleri zaman yaptıkları el bileği ekstansiyonu sırasında kayıtlanan DİP'in NY1 komponentinin amplitüdünün (yani DİP'in erken döneminin) aynı yaş grubundaki kontrollara göre daha düşük olmasıydı. Diğer bir önemli bulgu HP latansının kontrollardan daha kısa olmasıydı. Fakat N1 amplitüdü ve NY2 amplitüdü PH'da kontrollarla aynı idi. Bu bulgular, PH'da DİP'in erken döneminin anormallğine işaret eden Dick'in bulgularını destekler (9,10). Bu çalışmalarda; PH'da kendi kendine başlatılan istemli bir devinim sırasında erken dönem DİP'in anormallğine ve dolayısıyla SMA fonksiyonunun etkilenmesine dikkat çekilmiştir.

İnsanlarda subdural elektrodlarla yapılan DİP kayıtlamaları (12,13,17), bölgesel serebral kan akımı çalışmaları (14,18) ve nöromanyetik alan çalışmaları (16); istemli bir devinim öncesinde, yani devinimin hazırlığı sırasında, primer motor korteks aktivitesinden önce SMA'nın rolünü göstermiştir. SMA'nın bu aktivitesinin ise DİP'in NY1 komponentini oluşturduğu ileri sürülmüştür (4,7,8,12,15,20,24). SMA ventral lateral talamustan önemli inputlar alır ve ventral lateral talamus ta globus pallidustan önemli projeksiyonlara sahiptir (19). Bu nedenle SMA aktivitesi bazal gangliyon fonksiyonları ile yakın ilişki içindedir ve PH'da da SMA aktivitesi etkilenmektedir. Bizim çalışmamızdaki PH olgularımızın, kendi kendine başlatılan istemli bir devinimin hazırlığı sırasında gösterdikleri NY1 amplitüd düşüklüğü, PH'daki azalmış SMA aktivitesi hipotezini destekler niteliktedir.

Çalışmamızdaki bir diğer bulgu ise PH'daki anormal DİP komponentlerinin L-dopa sağaltımı sırasında kontrol grubunun normal değerlerine yaklaşıp olmasıdır. Bu bulgu DİP kayıtlamalarının, PH'da sağaltımının etkinliğinin değerlendirilmesinde de kullanılabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak çalışmamız; DİP kayıtlamalarını kullanarak, erken evredeki PH'da kendi kendine başlatılan istemli bir devinimin hazırlığı sırasında SMA aktivitesinin azaldığını ve bu azalmış aktivitenin L-dopa sağaltımı ile artırılabilceğini göstermiştir.

Kaynaklar:

1. Barrett G, Shibasaki H, Neshige R. A computer assisted method for averaging movement-related cortical potentials with respect to EMG onset. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985 ; 60: 276-281.
2. Barrett G, Shibasaki H, Neshige R. Cortical potentials preceding voluntary movement: evidence for three periods of preparation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986; 63: 327-339.
3. Barrett G, Shibasaki H, Neshige R. Cortical potentials shifts preceding voluntary movement are normal in parkinsonism. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1986; 63: 340-349.
4. Boschert J, Deecke L. Cerebral potentials preceding voluntary toe, knee and hip movements and their vectors in human precentral gyrus. *Brain Research* , Amsterdam, 1986; 376: 175-179.
5. Deecke L, Grözinger B, Kornhuber HH. Voluntary finger movement in man: cerebral potentials and theory. *Biol Cybern* 1976; 23:19-119.
6. Deecke L, Englitz HG, Kornhuber HH, Schmidt G. Cerebral potentials preceding voluntary movements in patients with bilateral or unilateral parkinsonian akinesia. In: Desmedt JE (Ed.). *Progress in Clinical Neurophysiology* . Karger, Basel, 1977: 151-153.
7. Deecke L, Kornhuber HH. An electrical sign of participation of the mesial 'supplementary' motor cortex in human voluntary finger movement. *Brain Research*, Amsterdam, 1978; 159: 473-476.
8. Deecke L. Cerebral potentials related to voluntary actions: parkinsonian and normal subjects. In: *Clinical Neurophysiology in Parkinsonism*. Delwaide PJ, Agnoli A (Eds). Amsterdam and Oxford: Elsevier, 1985; pp. 91-105.
9. Dick JPR, Cantello R, Buruma O, Gioux M, Benecke R, Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Marsden CD. The Bereitschaftspotential , L-DOPA and Parkinson's disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987; 66: 263-274.
10. Dick JPR, Rothwell JC, Day BL, Cantello R, Buruma O, Gioux M, Benecke R, Berardelli A, Thompson PD, Marsden CD. The Bereitschaftspotential is abnormal in Parkinson's disease. *Brain* 1989; 112: 233-244.
11. Hallett M. Movement-related cortical potentials. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1994; 34: 5-13.
12. Ikeda A, Lüders HO, Burgess RC, Shibasaki H. Movement-related potentials recorded from supplementary motor area and primary motor area. *Brain* 1992; 115: 1017-1043.
13. Ikeda A, Lüders HO, Shibasaki H, Collura TF, Burgess RC, Morris HH, Hamano T. Movement related potentials associated with bilateral simultaneous and unilateral movements recorded from human supplementary motor area. *Electroencephalogr and Clin Neurophysiol* 1995; 95(5): 323-334.
14. Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ. Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects. *Brain* 1995; 118(Pt 4): 913-933.
15. Kornhuber HH, Deecke L. Hirnpotentialänderungen bei Willkurbewegungen und passiven Bewegungen des Menschen. Bereitschaftspotential und reafferente Potentiale. *Pflügers Arch* 1965; 284: 1-17.
16. Lang W, Cheyne D, Kristeva R, Beisteiner R, Linainger G, Deecke L. Three-dimensional localization of SMA activity preceding voluntary movement. *Exp Brain Res* 1991; 87: 688-695.
17. Neshige R, Lüders H, Shibasaki H. Recording of movement-related potentials from scalp and cortex in man. *Brain* 1988; 111: 719-736.
18. Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhoj E. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J Neurophysiol* 1980; 43: 118-136.
19. Schell GR, Strick PL. The origin of thalamic inputs to the arcuate premotor and supplementary motor areas. *J Neurosci* 1984; 4: 539-560.
20. Shibasaki H, Barrett G, Halliday E, Halliday A M. Components of the movement-related cortical potential and their scalp topography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1980; 49: 213-226.
21. Shibasaki H, Shima F, Kuroiwa Y. Clinical studies of the movement-related cortical potentials (MP) and the relationship between the dentato-rubru-thalamic pathway and readiness potential (RP). *J Neurol* 1978; 219: 15-25.
22. Simpson JA, Khuraibet AJ. Readiness potential of cortical area 6 preceding self paced movement in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987; 50: 1184-1191.
23. Tamas LB, Shibasaki H. Cortical potentials associated with movement: a review. *J Clin Neurophysiol* 1985; 2: 157-171.
24. Tarkka IM. Electrical source localization of human movement-related cortical potentials. *Int J Psychophysiol* 1994; 16(1): 81-88.