

T1280



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

***PARKİNSON HASTALIĞINDA
PERİFERİK MİKS SİNİR UYARIMININ
KORTİKAL EKSİTABİLİTE ÜZERİNE ETKİSİ***

T1280/1-1

UZMANLIK TEZİ

Dr. G. Makbule ŞENEL

Tez Danışmanı : Doç.Dr.Sibel ÖZKAYNAK

**AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
Merkez Kütüphanesi**

"Tezimden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"

Antalya, 2001

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	3
Parkinson Hastalığı.....	3
Parkinson Hastalığının Fizyopatolojisi.....	13
Transkraniyal Manyetik Uyarım.....	18
Parkinson Hastalığında TMU Uygulamaları....	24
GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
SONUÇLAR.....	37
TARTIŞMA	49
ÖZET	58
KAYNAKLAR.....	60

GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson hastalığı; kardinal bulguları istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi, fleksör postür, postüral reflekslerinin kaybı ve donma fenomeni ile seyreden bir hastalıktır. Etyolojisi tam olarak bilinmeyen bu hastalık, substansiya nigra pars kompaktasının dejenerasyonu sonucu ortaya çıkar. Hastalığın fizyopatolojisinden bu dejenerasyon sonucunda dopaminerjik nigrostriatal yolda gelişen disfonksiyon sorumludur. Nigrostriatal yoldaki bu disfonksiyon bazal gangliyonlar içindeki direkt yolun aktivitesini azaltırken, indirekt yolda aktivite artışına yol açar. Bu iki yolun ventral anterior ve ventrolateral talamik nükleuslar üzerindeki net etkisinde inhibisyon görülür. Böylece talamokortikal aktivite azalarak bradikineziye yol açar.

Hastalığın fizyopatolojisini anlamaya yönelik çalışmalarda Transkraniyal Manyetik Uyarı (TMU) tekniği yoğun olarak kullanılmıştır. Bu teknikle Parkinson hastalarında Motor Uyarılmış Potansiyel (MUP) amplitüdlerinde artış gözlenmiştir. TMU ile oluşturulan akım piramidal hücrelerde internöronal eksitasyon oluşturarak MUP in ortaya

çıkmasına yol açar. Bu internöronal eksitasyonun derecesi MUP latans ve amplitüd ölçüleriyle değerlendirilebilir. Aynı zamanda MUP oluşturabilmek için gereken manyetik uyarımın eşik değerleri de kortikal ekstitabilitenin bir ölçüsüdür ve Parkinson hastalığında motor eşik değerlerinde bir azalma saptanmıştır. Kortikal sessiz evre (KSE) TMU'nun kortikal inhibitör sistemleri aktive etmesiyle oluşur. Parkinson hastalarında striatal dopaminin kaybı yoğun talamik inhibisyona ve kortekte genel fasilitatör etkinin azalmasına neden olur. Böylece kortikal inhibitör internöronlar daha az eksite olur ve bu yüzden KSE'nin Parkinson hastalarında kısaldığı şeklinde açıklanmaktadır. Parkinson hastalarında istirahat sırasında çift uyarı verebilen TMU düzeni ile elde edilebilen verilerde intrakortikal inhibisyonda bir azalma olduğu gösterilmiştir. Parkinson hastalarındaki motor eşik, MUP amplitüdü, KSE, çift uyarı incelemeleri bu hastalıkta kortikal inhibisyonda bir azalma olduğunu göstermiştir. Eksitator ve inhibitör mekanizmalar arasındaki denge eksitator mekanizmalar lehine değişmiştir.

Bu çalışmadaki amacımız Parkinson hastalarında periferik sinir stimölasyon sonrası TMU vererek periferik uyarının kortikal inhibitör ve eksitator mekanizmalar üzerindeki değişiklikleri araştırmaktır. Böylece Parkinson hastalarında görülen kortikal inhibisyon azlığına yeni bir kanıt bulunmaya çalışılmıştır.

GENEL BİLGİLER

PARKİNSON HASTALIĞI

Hareket bozuklukları tarihi, James PARKINSON'un 1817'de yayınlanan "Essay On The Shaking Palsy" (Titrek Felç Üzerine Deneme) isimli yazısıyla başlar. James PARKINSON'un hastalardan aldığı anamnez ve kişisel gözlemlerine dayandırarak yazdığı bu makalede patolojik bulgulardan bahsedilmediği için tanımlanan klinik tabloyu PARKINSON Sendromu olarak isimlendirmek ve bu tanım ile değişik hastalık durumlarında görülebilen bir sendromdan söz etmek daha doğru olarak kabul edilmektedir. Bu hastalıklar içinde en sık karşılaşılan Parkinson hastalığı kronik progresif bir seyir gösterir.

Klinik Özellikler: Parkinson hastalığının belirtileri genellikle sinsi başlar. İlk belirti sıklıkla omuz, kol ve bacaklarda spesifik olmayan ağrılardır. Aylar hatta yıllar sonra bir kolda veya elin ince hareketlerinde (yazı yazma, alet kullanma vb) yavaşlık, tutukluk, beceriksizlik yada tremor ortaya çıkar. Daha nadiren başlangıç belirtileri olarak hipofoni,

dizartri, hipomimi, yürüme bozukluğu, yorgunluk ve depresyon karşımıza çıkabilir. Bu özelliklerden biri diğerleri ortaya çıkmadan önce aylar hatta yıllar boyu sürebilir. Belirtiler hastalığın başlangıcında ünilateral veya asimetrik olabilir ve bu özellik hastalık boyunca sürebilir.

Parkinsonizmin altı kardinal bulgusu vardır: 1- İstirahat tremoru, 2- Rijidite, 3- Bradikinezi-hipokinezi, 4- Fleksör postür, 5- Postüral reflekslerin kaybı, 6- Freezing (Donma) fenomeni. Kesin Parkinsonizm tanısı için bu özelliklerden en az iki tanesi, istirahat tremoru veya bradikinezi ile bir arada olmak zorundadır.

Parkinson hastalığının tanısında en önemli özellik tremordur; tipik olarak istirahat halinde ve üst ekstremitelerde bulunur. Bazı hastalarda yürüyüş esnasında belirgin hale geçebilir. Saniyede 4-6 Hz frekanslı ritmik bir tremordur. Mental veya fiziksel aktiviteyle, gergin ve heyecanlı durumlarda artar, dinlenmeyle azalır ve uykuda kaybolur.

Parkinson hastalığında görülen rijidite; boyun, gövde ve ekstremitelerde kaslarında beliren, pasif hareketlere gösterilen direnç artışı şeklinde plastik rijiditedir. Plastik bir çubuğun eğilmesi sırasında karşılaşılan dirence benzer şekilde hareket boyunca devam eden homojen bir direnç şeklinde olduğu için plastik rijidite diye isimlendirilmiştir. Rijidite öncelikle fleksör kas gruplarını tutar ve karakteristik postür bozukluğunu belirmesine yol açar.

İstemli hareketlerin çeşitliliğini ve hassasiyetinin azalması (hipokinezi) ve hareketlerin yavaşlaması (bradikinezi) Parkinson hastasının normal işlevini en fazla etkileyen belirtilerdir. Bradikinezinin ilk belirtisi genellikle hastaların yakınları tarafından fark edilen göz kırpmının seyrekleşmesi ve yüz mimiklerinin kaybolmasıdır (bradimimi). Yüzün anlamsızlığı nedeniyle “donuk yüz”, “maske yüz” terimleri de kullanılmaktadır. Hastalık ilerledikçe yürümeye eşlik eden kolların sallanma hareketi (assosiye hareketler) azalır ve ortadan kalkar. Hastaların el yazısı da giderek eski özelliğini kaybeder, yazı küçülür, harfler bir birine yaklaşır, satırlar yukarıya aşağıya doğru kaymaya başlar (mikrografi). Dudak kenarından tükrük akması (siyalore) hipokinezinin sonucu olarak yutma otomatizminin bozukluğuna ve otonom sinir sistemi disfonksiyonuna bağlıdır. Konuşmanın tonu düşer, tondaki iniş çıkışlar azalır ve zamanla fısıltı haline dönüşür; monoton ve kesik bir nitelik kazanır. Palilali olarak isimlendirilen kelimelerin tekrarı hali belirir. Hastalığın daha ileri dönemlerinde disfaji, donma episodları, yatakta dönme, sandalyeden kalkma gibi tüm gövde hareketlerini ilgilendiren bozukluklar ortaya çıkar. Özellikle harekete başlama güçlüğü söz konusudur. Yürüyüş sırasında hastalar karşılarına çıkan engelleri hareketlerin donukluğu nedeniyle aşamazlar; bu sebeple Parkinsonluların halı kenarlarına, eşiklere takılmalarına sık rastlanır. Hastalar tedavi etkisi altındayken merdiven başları, kapı eşikleri ve dönemeçlerde sebepsiz donma episodları belirir (on-off fenomeni). Buna karşılık bazı heyecanlı ve

tehlikeli durumlarda “paradoksal kinezi” adı verilen, normale yakın bir hareketlilik görünebilir.

Postür anomalisi erken veya geç dönemde söz konusu olabilir, fakat düşmeye neden olan ortostatik stabilite bozukluğu yalnızca hastalığın ileri dönemlerinde ortaya çıkar. Karakteristik postür ayakta duran bir maymun postürüdür. Hastanın bütün eklemlerinde yarı fleksiyon hali yerleşmiş gibidir. Genellikle ortostatik stabilite bozukluğu ile beliren bir diğer geç evre özelliği de retropulsiyon ve anteropulsiyondur. Hastalar özellikle sokakta yürürken güvensizlik duygusunun dengeyi bozduğunu belirtirler ve bazen öne veya arkaya düşmeyi engelleyebilmek için düşme yönüne doğru hızla koşma ortaya çıkar. Gerçekte istemsiz olarak beliren bu durum konuşmada da belirgin olabilir ve söylenenlerin anlaşılmasını ileri derecede güçleştirebilir.

Hastalığın geç döneminde ortaya çıkan diğer belirtiler arasında Parkinson hastalığı ile ilgisi belirsiz olan bazı klinik özellikler de vardır. Demans gerek şiddeti, gerekse insidansı açısından tartışmalı bir özellik olsa da sık olarak belirtilen bir görüşe göre Parkinson hastalığında üç hastadan birinde demansın görüldüğü ileri sürülmektedir. Fakat gerçek global demans muhtemelen daha az sıklıktadır. Buna karşın, frontal lob disfonksiyonunu düşündüren yüksek kognitif fonksiyonlardaki defisit demansı olmayan Parkinson hastalarında bile çok sık rastlanır.

Parkinson hastaları çok defa ruhi bir depresyon gösterirler. Kolayca ağlarlar. Ümitsizlik hissi ve intihar düşünceleri bulunabilir.

Ortostatik hipotansiyon, daha sık kabızlık olmak üzere barsak hareketlerinde bozukluklar ve mesane disfonksiyonunu içeren otonomik bozukluklar Parkinson hastalarında görülebilir fakat nadiren ileri düzeydedir. Belirgin ve erken otonomik bozukluk multisistem atrofinin bir alternatif tanısının destekleyebilir. Parkinson hastalığının erken veya geç çıkabilen bir diğer belirtisi de sebebi anlaşılmayan, özellikle alın ve yüzde olan deri yağlanması veya seboaredir.

TANI: Parkinson hastalığı tanısı karakteristik klinik özellikler ile konur. Konvansiyonel laboratuvar incelemeleri Parkinson hastalığı tanısı ve tedavisine katkıda bulunmazlar. Beynin CT ve MRI görüntüleme teknikleriyle incelenmesi normal veya değişken derecelerde atrofi bulguları gösterir.6 florodopa ile PET incelemesi sonucunda özellikle putamende olmak üzere striatumlarda, klinik olarak daha ağır tutulum olan tarafın kontrateralinde radyoizotopun daha az düzeyde tutulduğu gözlenir.

PATOLOJİ: Parkinson hastalığında majör lezyonun substansiya nigranın pars compacta kısmında yerleşik olduğu konusunda fikir birliği vardır. Mikroskopta saptanan depigmentasyon ve nöron kaybı gros olarak mezensefalunun nigral kısımlarında solukluk olarak görünür. Ekstrasellüler bölgede ve makrofajlar içinde pigment granülleri ve gliosis vardır.Yaşayan nöronların bazılarında Lewy cisimcikleri olarak isimlendirilen şeffaf bir halo ile çevrili eozinofilik stoplazmik inklüzyon cisimcikleri görülür. Substantia innominata, medulla spinalisin intermediolateral hücre kolonu ile diğer

iki pigment beyin sapı çekirdeği olan locus coeruleus ve vagusun dorsal motor çekirdeğinde de benzer değişiklikler görülebilir. Beyin korteksinde de bulunabilen Lewy cisimcikleri tamamen spesifik olmasa da Parkinson hastalığı için ileri derecede hassas endikatörlerdir. Kortikal Lewy cisimcikleri ile Parkinson hastalığı ile demans arasında bir ilişki olduğunu düşündüren veriler vardır.

Substantia nigradaki dopaminerjik nöronların kaybı Parkinson hastalığında ana biyokimyasal bozukluk olan striatal dopamin düzeyinin azalması ile paralel gider.

ETYOLOJİ : Parkinson hastalığının nedeni bilinmemektedir. MPTP (1 Metyl-4 phenyl-1,2,3,6 tetrahydropiridine) olarak isimlendirilen toksik kimyasal bir maddenin akut başlayan, genellikle süregelen, Parkinson hastalığını taklit eden bir klinik tablonun oluşmasına neden olması Parkinson hastalığının patogeneğinde çevreden kaynaklanan toksik ajanların rolü konusunda araştırmalar yapılmasına yol açmıştır. Parkinson hastalığının prevalansı ile ilgili bazı çalışmalarda coğrafi sınırların belirleyici görünmesi ve özellikle monozygot ve diziyot ikizlerde genetik geçişin önemli olmadığına gösterilmesi toksik bir nedenin varlığını desteklemektedir. Ayrıca Parkinson hastalığı; ailelerin küçük bir kısmında otozomal dominant bir kalıtım gösterse de bunların çoğunda atipik klinik özellikler görülür. Az sayıdaki aileler üzerinde yapılan çalışmalar kromozom 4q'daki α -synuclein için bir defektif genin tanımlanması, sporadik hastalıklar (Parkinson hastalığı ve Lewy Body li Demans) daki Lewy Bodyler üzerine yapılan çalışmalarda bu

proteinlerin bulunması Parkinson hastalığının patogenezi üzerine yeni bir ışık getirmiştir. İkinci genetik lokus 2p üzerinde bulunmuştur ve bu Parkinson hastalığı ile daha çok ilişkilendirilmiştir. Herediter yada çevresel etkiler dominantsa da Parkinson hastalığında oksidatif fosforilasyondaki bozukluk için kanıtlar mevcuttur. Endojen toksin hipotezi, yaşlanmanın katekolamin içeren nöronlar ve Monoamin oksidazın (Tip A ve B) kaybıyla ilişkili olmasından dolayı oluşmuştur. Selüler oksidasyon reaksiyonları (Dopamin ve diğer monoaminlerin otooksidasyonu ve enzimatik oksidasyonlarda olduğu gibi) bütün free radikaller (oksiradikaller) ve hidrojen peroksidin formasyonu ile sonuçlanır ve eğer doğru şekilde ortadan kaldırılamazsa bu ajanlar monoamin nöronlara zarar verebilir. Parkinsonlu hastaların substansia nigrasında ciddi derecelerde azalmış glutatyonun deplesyonu gösterilmiştir; ki bu glutatyon hidrojen peroksidin eliminasyonu için gerekli major substratdır. Bu değişiklikler Lewy Bodyli hastalarda da görülmüştür. Ayrıca bu değişiklikler Parkinson hastalığının en erken anormal biyokimyasal bulgusudur. Bununla birlikte bu değişikliğin oksidatif strese (artmış oksiradikaller) mi neden olduğu ya da bununla mı (çünkü azalmış glutatyon oksidatif stres şartları altında oksiditedir) sonuçlandığı bilinmemektedir. Substansia nigradaki demir, kritik bir rol oynayabilir; çünkü demir, hidrojen peroksitten kaynaklanan yüksek derecelerdeki reaktif hidroksil radikalın formasyonunu katalize edebilir.

Postmortem biyokimyasal gözlemler, mitokondriyal kompleks I aktivitesinin Parkinson hastalarının substansia nigrasında azalmış

olduğunu göstermiştir. Bu azalma bir ekzojen toksin, genetik bir defekt veya mitokondriyayı etkileyen oksitatif stres sonucu olabilir. Diğer yandan kompleks I'in primer defekti, oksiradikallerin artışı ve yine artmış oksitatif stresten dolayı ATP sentezinin azalması ve free elektronların yapılanmasına yol açar. Özet olarak, mitokondriyal elektron transport zincirinin kompleks I aktivitesindeki azalma ve serbest demirin artmış düzeyleri görülür ki bunlar toksik serbest radikallerin formasyonunu arttırabilir.

KLİNİK SEYİR: Parkinson hastalığı genellikle erişkin çağda , orta veya ileri yaşlarda ortaya çıkar. Ortalama başlangıç yaşı 55-60 arasındadır. 30 yaşından önce başlaması çok nadirdir. Prevalans değerleri değişik ülkelerde yapılan çalışmalarda 100.000 de 31,4-187 arasında bildirilmiştir. Parkinson hastalığının seyri ilerleme hızı açısından değişkendir. Olguların çoğunda hastalık yavaş fakat kesin ilerleme gösterir. Hastaların küçük bir kısmında selim seyirli olabilir ve belirtiler yıllarca bir vücut yarısında sınırlı kalabilir. Bazı hastalarda ise hızlı progresif, malign bir seyir söz konusudur ve birkaç yılda ileri derecede fonksiyon kaybı ortaya çıkabilir. Hastalığın progresyon hızı, disabilite derecesi, komplike olan faktörler özellikle demans açısından en önemli farklılık akinezi ve rijiditenin ön planda olduğu hastalar ile tremorun ön planda olduğu hastalar arasındadır. Sonuncu grup Parkinson hastalığını daha hafif formu olarak kabul edilmektedir. (1,2,3)

TEDAVİ: Tüm hareket hastalıklarında olduğu gibi Parkinson hastalığında da tedaviye başlanırken karar kriteri büyük ölçüde

hastanın mesleği ve günlük aktivitesinin etkilenme derecesi ile belirtilerden duyduğu rahatsızlık derecesi ve hastalığın ilerleme hızıdır.PH'nın tedavisinde kullanılan ilaçların komplikasyonsuz yararlı olma sürelerinin nispeten kısa olması da tedaviye başlama açısından dikkate alınması gereken bir diğer faktördür.İlaç seçimi genellikle hastaların ana yakınması olan tremor veya akineziye yönelik olacaktır.

PH'nın tedavisinde kullanılan 4 ana grup ilaç vardır. Bunların içinde en eskisi antikollenerjik droglardır (Triheksifenidil, Benzetropin, Biperiden ve Etopropazin) . Bunlar merkezi sinir sistemine geçen muskarinik kollinerjik reseptör blokerleri olup muhtemelen striata internöronlarda asetilkolin geçişini antagonize ederler. Antikolinerjikler en çok tremor ve rijiditenin azaltılmasında etkilidirler, akinezi üzerindeki etkileri ise ya çok az ve ya yoktur.

Amantadin başlangıçta antiviral bir ilaç olarak geliştirilen, antiparkinsoniyen özellikleri daha sonradan tesadüfen fark edilen bir ilaçtır. Etkisi muhtemelen dopamin sentezi ve salınmasının arttırılması şeklindedir. Amantadin akinezi, rijidite ve tremor üzerinde hemen hemen eşit derecede etkilidir, ancak antiparkinsoniyen gücü düşüktür.

Antiparkinsoniyen tedavideki önemli bir aşama dopaminin doğal ön maddesi olan levodopanın bulunmasıdır. Bu madde organizmada aromatik aminoasit dekarboksilaz isimli enzim tarafından eksik olan dopamine dönüştürülür. Levodopa mevcut en etkili antiparkinsoniyen ajan olup tüm semptomlar üzerinde eşit derecede etkilidir.

Antiparkinsoniyen ilaçlar içinde en yeni sınıf direkt dopamin agonistleridir. İlaç grubunun adından da anlaşılacağı gibi bunlar dopamin analogları olup bu kimyasal ileticinin reseptörlerini direkt olarak uyarırlar. En azından iki tip dopamin reseptörü vardır; adenilat siklaz enzimi ile bağlantılı olanlar (D1) ve olmayanlar (D2). En etkili antiparkinsoniyen dopamin agonistleri öncelikle D2 reseptörlerini stimüle ederler. Bu reseptörlerin normal ve anormal motor fonksiyonun oluşumundaki önemi halen araştırılmaktadır. Bir ergo türevi olan bromokriptin bu ilaçlar içinde en yaygın kullanılanıdır. Daha etkin ve daha az toksik alternatifler arama çabası içinde bir çok diğer ergo türevleri (Lisürid, Pergolid) ve nonergo (Örneğin 4 propyl 19 hidroksinaftoksazin ve ya PHNO) agonistler bulunmuştur.

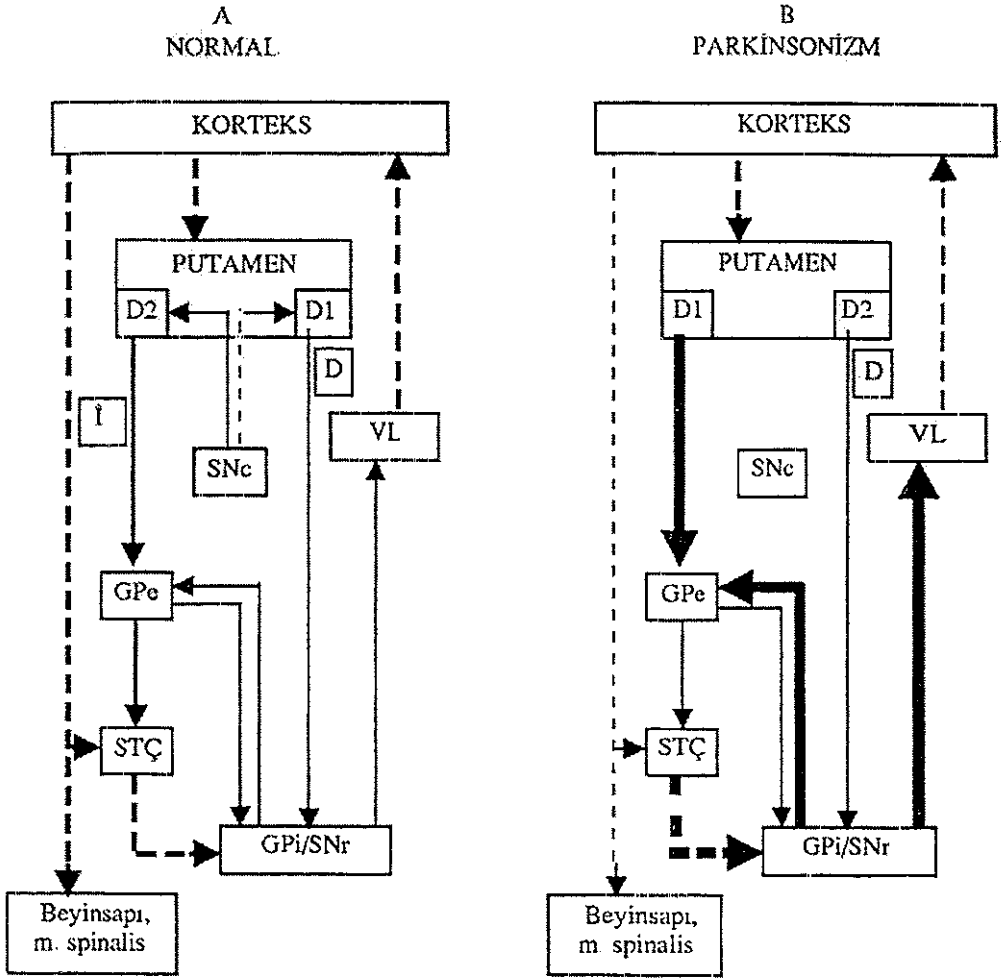
Deprenil (Selegilin) bir selektif monoaminooksidaz B enzim inhibitörüdür. MSS'de dopaminin yıkılmasını bloke ederek hastanın levodopaya verdiği cevabı artırabilir. Özellikle levodopanın uzun süreli kullanımı sonucunda oluşan ilacın etki süresinin kısılması olarak tanımlanabilecek yorulma fenomeni (wearing off) ve ya doz ile ilişkili hafif veya orta derecede motor flüktüasyonlar söz konusu olduğunda yararlıdır (1,2,3).

PARKINSON HASTALIĞININ FİZYOPATOLOJİSİ

Klinikopatolojik ve mikroelektrod çalışmaları, bazal ganglionların major fonksiyonlarının motor davranışlarla ilgili olduğu görüşünü desteklemektedir. Bazal ganglionların direkt duyuşal yollarının olmayışı ve efferent projeksiyonlarının mezensefalondan daha aşağıya uzanmaması nedeniyle bu yapıların devinimin ortaya konmasında, daha çok devinimin düzenlenmesinde etkili olduğunu düşündürmektedir. Korteksten gelen ve talamus yoluyla kortekse giden afferent ve efferent projeksiyonlar (kortiko-striato-pallido-talamo-kortikal devre) yoluyla bazal ganglionlar fonksiyonlarını yerine getirirler. Gerçekte kortiko-striato-pallido-talamo-kortikal devre içinde birbirinden ayrı , çok sayıda ve farklı görevler yapan devreler olduğu öne sürülmektedir.(1,10,11)

Şekil 1'de görüldüğü dibi değişik serebral korteks bölgelerinden striatuma uzanan projeksiyon lifleri vardır. Striatumun da bazal ganglionların ana çıkış çekirdekleri olan Gpi ve SNr a projekte olur. Buradan kaynaklanan lifler ise talamusa uzanır ve yine belirli frontal korteks bölgelerine uzanan talamokortikal lifler aracılığıyla devre tamamlanır. Korteks ve neostriatumun değişik bölgelerinin işin içinde olduğu ve farklı işlevler üstlenen çeşitli devreler arasında hareket bozuklukları açısından önemli olan "Motor Devre" motor , premotor ve somatosensoriyel alanlardan kaynağını alır. Özellikle neostriatumun

putamen kısmı ile ilişkili olan bu devre suplamenter motor , premotor ve motor serebral korteks alanlarında sonlanır.



Şekil 1. Bazal ganglionlar-talamus-korteks arasındaki motor devrenin fonksiyel anatomisi. Kesik oklar: Uyarıcı, Kesintisiz oklar: İnhibe edici bağlantıları ifade etmek için kullanılmıştır. İ ve D harfleri ile indirekt ve direkt striatopallidal ve striatonigral yollar ifade edilmektedir. Bu yolların başlangıcında bulunan striatal nöronların membranları üzerinde de farklı dopamin reseptörleri bulunur (İndirek: D2, Direkt: D1). Her bir bağlantının aktivesi onunla ilgili okun kalınlığı ile belirtilmiştir. A. Normal. B. Parkinsonizm; Nigrostriatal yolun inaktivasyonu ile birlikte özellikle indirekt yolun aşırı aktivitesi sonucu GPI/SNr kompleksinin aktivitesi artmakta ve talamokortikal devre daha fazla inhibe olmaktadır. Parkinsonizmde görülen motor belirti ve bulguların bu mekanizma ile açıklanabileceği düşünülmektedir. SNC ve SNr; Substina nigra compacta ve reticulata, Gpe ve GPi; Globus pallidusun eksternal ve internal segmentleri, STÇ: Subtalamik çekirdek, VL: Ventrolateral talamik çekirdek (3)

Motor devre içinde putamen ve Gpi / SNr ı bağlayan 2 yol vardır ;
“Direkt yol” striatumda GABA ve Substans P içeren ve hücre membranlarında ön planda D1 reseptörlerinin bulunduğu striatal nöronlardan kaynağını alır.

“İndirekt Yol” ise GABA ve Enkefalin içeren hücre membranlarında D2 reseptörleri bulunan striatal nöronlardan başlar.

Talamusdan sublamantar motor alana uzanan lifler korteksde oluşan hareket planının akta dönüşmesini sağlayan uyarıcı sinyalleri taşırlar. Talamokortikal nöronlar ise Gpi / SNr dan kaynağını alan aksonlar tarafından inhibe edilirler. Bu projeksiyon sistemini oluşturan nöronlar , aktiviteleri diğer etkiler tarafından modüle edilmedikçe yüksek hızda tonik deşarjlar oluştururlar. Bunu modüle eden dış etkilerin kaynağı direkt ve indirekt striatal projeksiyonlardır. Direkt yolun aktivitesi sonucunda GPi /SNr kompleksi inhibe olur ve uyarıcı kimyasal iletili olan Glutamat içeren talamokortikal sistemin disinhibisyonu ile birlikte hareket oluşur. İndirekt yolun aktivitesi ise GPi /SNr kompleksini fasilite eder ve direkt yolun aktivitesine karşıt bir etki oluşturur.

Dopaminin striatal nöronlar üzerindeki etkisi iki yönlüdür; direkt yolun aktivitesini fasilite ederken indirekt yolun aktivitesini inhibe eder. Bu etkinin D1 ve D2 reseptörlerinin farklı işlevleri sonucu olduğu ileri sürülmektedir. Bu görüşe göre SNc dan kaynaklanan ve nigrostriatal yol ile putamene ulaşan dopaminerjik impulsar D1 reseptörlerini uyarak direkt yol aracılığı ile inhibitör olan GPi /SNr kompleksini inhibe eder ve talamokortikal yolun aktivitesi üzerindeki süpresyonu kaldırarak hareketin

oluşmasını kolaylaştırır. İndirekt devreyi oluşturan D2 reseptörleri üzerinde sonlanan nigrostriatal dopaminerjik aktivite sonucunda ise D2 reseptörleri inhibe olur, GABA aracılığıyla ile oluşan Gpe üzerindeki süpresyon azalır ve GABA erjik Gpe hücrelerin etkisiyle subtalamik çekirdek baskılanır. Sonuçta glutamat etkisiyle oluşan GPI/SNr kompleksi üzerindeki fasilitatör etki azalır ve yine talamokortikal yolun işlevi fasilite olur.

Direkt yolun, istemli olarak bir hareketin yapılabilmesi için gerekli olan uygun talamik nöronları seçici olarak uyardığı ileri sürülmektedir. Bu görüşe göre indirekt yolda, planlanan hareket için gerekli olmayan kasların inervasyonu ile ilgili talamik nöronları inhibe eder ve bu iki yolun etkisiyle istenen hareket gerçekleştirilebilir. (1,3)

PARKİNSON HASTALIĞINDAKİ ETKİLENMELER: Parkinson hastalığında, dopaminerjik nigrostriatal inputun yok olması sonucunda direkt sistemin pozitif etkisi azalırken, indirekt sistemin negatif feedback etkisi artar. Parkinson hastalığındaki nigrostriatal dopaminerjik denervasyonun etkisi hakkındaki bu kompleks ancak oldukça basitleştirilmiş görüşler selektif bir toksin olan MPTP ile hastalık oluşturulmuş hayvan modellerinde de gösterilmiştir. MPTP ile Parkinsonizm oluşturulmuş maymunlarda, subtalamus ve medial globus pallidustaki tek ünit kayıtlamalarında her iki yapıda da aşırı nöronal ateşlenme olduğu gösterilmiştir. Subtalamus ve medial globus pallidustaki aşırı aktivite ventroanterior ve ventrolateral talamusta inhibisyona neden olur ki bu da Parkinsonizmdeki major nörofizyolojik değişikliktir. (10,12)

Striatumdaki dopaminin azalması sonucunda hareketin kortikal olarak başlatılması inhibe olarak akinezi (hareketsizlik), hipokinezi (hareketlerde azalma) ve bradikineziye (hareketin yavaşlaması) neden olur. Böylece bazal ganglionlardaki striato-pallidal kompleks içindeki motor devrelerin serebral korteks tarafından başlatılan normal hareketin hazırlanmasında ve ortaya konmasında anahtar rolü olduğu düşünülmektedir. (1,11)

TRANSKRANİYAL MANYETİK UYARIM

Son yıllara kadar bilinci açık insanda kafa derisi üzerinden motor korteksin noninvazif olarak uyarılması ile motor yolların fizyolojik bütünlüğünü değerlendirmek mümkün olmamıştır. Bugün artık transkraniyal manyetik uyarım (TMU) cihazların geliştirilmesiyle, diğer UP ler gibi rahatlıkla yapılabilmektedir.

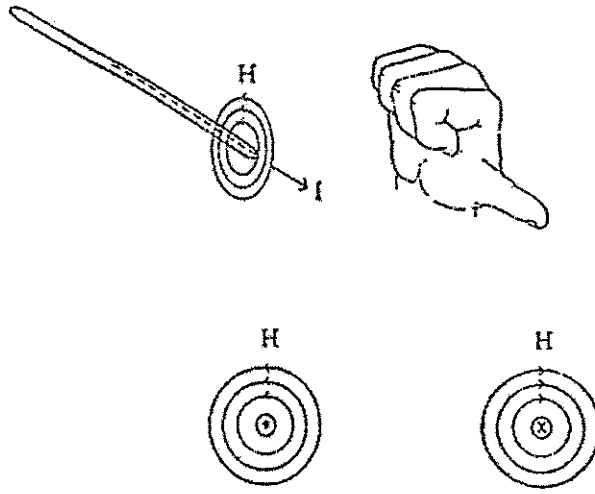
Penfield ve Jasper, beyin ameliyatlarında kortikal fonksiyonların sistematik olarak değerlendirilmesi için kortikal uyarımı insanlarda ilk kez 1954'te gerçekleştirmiştir. Aynı yıl Gualtierotti ve Paterson, kafa derisinden motor korteksi 20-150 Hz frekansında 20-70 mA lık akımlarla uyararak karşı taraf ekstremitelerde hareket oluşturmuşlardır. Bugün halen bu yöntem modifiye edilmiş olarak epilepsi cerrahisinde kullanılmaktadır. Rutin olarak 5 – 7 mA lik uyarı 0,3 ms kadar 30-60 Hz frekansında 5-15 sn transkraniyal olarak uygulanmakta ve periferden kasılma cevabı motor uyarılmış potansiyelin kaydıyla elde edilmektedir, ancak bu yöntem bilinci açık hastalara ağırlı olması nedeniyle uygulanamamaktadır.

1980 yılında Merton ve Morton yüksek voltajlı ve düşük çıkışlı impedanslı elektrikli uyarıcıyı geliştirmişlerdir. Bu cihazla bilinci açık olan hastalarda kafa derisi üzerinden kortikal motor nöronların uyarılması sağlanmıştır. Bu yöntemle 2000 voltluk bir uyarı 10 ms'den kısa bir süre uygulanınca parmaklarda ve ayaklarda kasılma

oluşmuştur. Fakat bu yöntem de ağırlı olmaktadır. 1985'te ise Barker ve arkadaşları kafa derisi üzerinden aynı şekilde bilinci açık olan hastalarda ağrısız olarak, motor serebral korteksi uyaran iletken dokularda yeterli akımı oluşturan MU yapan cihazı geliştirmişlerdir. MU bugün rutin olarak en çok santral ve daha sonra periferik iletim zamanını ölçmek amacıyla, noninvazif bir tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır.

İlk kez 1982'de Polson ve arkadaşları transkortikal manyetik uygulamayı yapmışlardır. Barker ve arkadaşları ise ilk klinik uygulamayı 1985'de gerçekleştirmişlerdir. TMU'nun oluşturduğu elektrik akımıyla sinir sisteminin anlık depolarizasyonu amaçlanmıştır. TMU, elektrik akımının elektrot veya ciltten doğrudan geçmesine dayanmadan nöral dokuyu uyarmayı sağlayan bir yöntemdir. TMU nöral dokuyu doğrudan uyarmamaktadır.

Elektromanyetik yasalarına göre zaman değişkenli manyetik alan, uygulandığı bölgede elektriksel bir alan oluşturmaktadır. Nöronal dokunun uyarılma mekanizması manyetik ve elektrik uyarımıyla aynıdır. Elektrik akımı sinir membranını ve aksonu geçer, depolarizasyona neden olur. Normal sinir iletimindeki mekanizmalarda olduğu gibi elde edilen aksiyon potansiyelleri ilerler. MU ile elde edilen elektrik akımlarının dokudaki yönü sağ el kullanılarak tespit edilir. Sağ el baş parmağı elektrik akımını yönünü gösteriyorsa, diğer parmakların doğal kavsinin gösterdiği yön manyetik alanın yönüdür. Manyetik alanların yönü elektrik akımına diktir (şekil 2).



Şekil 2: I akımına göre manyetik alanın sağ elle gösterimi ve yönü. Telden uzaklaştıkça manyetik alanın yoğunluğu azalmaktadır. „= sayfa düzleminde dik olarak çıkan akımın yönü, x= sayfa düzlemine dik olarak giren akımın yönü. Her birinde H manyetik alanın yönünü göstermektedir.(4)

TMU yeterli miktarda ve uygun yerde yapılırsa nöronal doku depolarize olur ve aksiyon potansiyelleri oluşur. TMU yapılan yer, istenilen sonuca ulaşmak için önemlidir. Manyetik alan elektrik geçen sarmalın merkezinde tam sıfırdır ve doğrudan sarmalın altında maksimum olarak oluşmaktadır. Bu suretle maksimum elektrik akımı da MU sarmalının kenarında meydana gelmektedir. Bu durumda merkez dikkate alınmamalıdır. Ayrıca manyetik uyarımla oluşan elektrik alanı geniş ve derindir, doğrudan elektrik akımına göre belirlenmiştir.

TMU FİZYOLOJİSİ: Kafa derisi üzerinden yapılan uyarı ile hangi nöronal yapıların uyarıldığı günümüzde halen belirsizdir. Küçük el kaslarından elde edilen motor ünit kayıtlarının, MU'ın muhtemelen presinaptik terminallerin uyarılmasıyla hücre gövdelerinin, aksonların veya her ikisinin güçlü bir uyarıya maruz kalmasını sağlamasının bir

sonucudur. Elektriksel uyarınının muhtemelen hücre gövdelerinden uzakta olan aksonları uyardığı düşünülmektedir. MU spinal kordu doğrudan uyarmak için kullanılamaz. Servikal bölge üzerinde akı makarası, boyunda motor sinir çıkış deliğine mümkün olduğu kadar yakın yerleştirilmeye çalışılır. Bu uyarılan bölge, elektrik uyarımına göre oldukça distaldedir. Medulla spinalis sinir çıkış deliği elektriksel alan odağıdır. Dairesel akı makarasının verteksten yaptığı uyarıyla, el bölgesinin piramidal traktus aksonları kortiko-kortikal bağlantılar üzerinden transsinaptik olarak uyarılmaktadır.

TMU'IN GÜVENLİĞİ: TMU'ın bu güne kadar bildirilmiş önemli bir riski yoktur. Bu uygulamayla klinik olarak nöbetler veya kindling fenomeni indüklenebilir. Kindling hayvanlarda yüksek frekanslı uygulamalarda gözlenmiştir. TMU epileptik hastalarda nöbete neden olmamıştır. Ancak bir çalışmada ilaç kullanmayan hastalarda (fokal epilepsili) ameliyat öncesi fokus uyarılmasıyla da ameliyat yerini destekleyen nöbetler oluşmuştur. Matsuyima ve arkadaşları da sarmal akı makarasıyla 2.8 Tesla şiddetinde 100'den fazla TMU'ı sıçanlarda vermişler ve gri maddede mikrovasküler değişikliklere neden olduğunu göstermişlerdir. Ancak düşük şiddette bu etki gözlenmemiştir.

NÖROFİZYOLOJİK VE KLİNİK TMU ÇALIŞMALARI: Klinikte MU'ın kullanımı bugün birçok nörolojik hastalık için söz konusudur. Rutin olarak da MU Dünyada ve Türkiye'de bir çok klinikte tanı, tedavinin takibi ve araştırma amacıyla kullanılmaktadır. Santral motor iletim zamanının noninvazif olarak ölçülmesi bu uygulama yönteminin en

önemli avantajıdır. Bununla beraber farklı klinik durumlarda, farklı bakış açılarının (tanı ve tedavi) oluşmasını da sağlamıştır;

- **Multipl Skleroz**
- **Serebrovasküler Hastalıklar**
- **Parkinsonizm**
- **Amyotrofik Lateral Skleroz**
- **Servikal Spondilotik Myelopati**
- **Hereditör Spastik Parapleji**
- **HTLV-1 Myelopati**
- **Lumbar Radikülopati ve Pleksopati**
- **Periferik Nöropati**
- **Fokal Nöropati**
- **Epilepsi Cerrahisi**
- **Ayna Hareketlilerde**
- **Kallman Sendromu**
- **Myoklinik Epilepsi**
- **Koma ve Beyin Ölümü**

- **Huntington Hastalığı**
- **Klasik Migren**
- **Fonksiyonel Kuvvetsizlik**
- **Sfinkter Problemi**
- **Dejeneratif Serebellar Ataksik Bozukluklar (Friedreich Ataksisi, Erken Başlangıçlı Serebellar Ataksi, Geç Başlangıçlı Otozomal Dominant Serebellar Ataksi)**
- **Nöromüsküler İletim Bloğu Olan Myastenia Graviste de kullanılmaktadır. (4)**

PARKİNSON HASTALIĞINDA TMU UYGULAMALARI

Bugün gelişen teknik olanaklarla birlikte tek , çift ve repetitif uyarım veren daha yetkin cihazlar kullanım alanına girmiştir. Bu cihazlarla korteksin eksitator ve inhibitör devrelerinin işlevlerini araştırmak daha kolaylaşmıştır. Kortekse verilen TMU ile motor uyarılmış potansiyeller (MUP), motor eşik, santral motor iletim zamanı, kortikal sessiz evre ve intrakortikal inhibisyon gibi farklı özellikte parametreler elde edilirler. BU parametrelerin incelenmesi kortikal uyarılabilirlik, bir başka deyişle eksitator ve inhibitör devreler arasında varolan denge hakkında fikir verir. Bu dengenin hareket bozukluğu olan hastalıklarda bozulduğu bilinmektedir.

MOTOR UYARILMIŞ POTANSİYELLER, MOTOR EŞİK ve SANTRAL MOTOR İLETİM ZAMANI : Parkinson hastalığında TMU ile elde edilen kontrlateral motor uyarılmış potansiyel (MUP) yanıtlarının letansının ve santral motor iletim zamanının (SMİZ) süresinin kısa olması ve fazla jitter göstermemesi; hızlı ileten, geniş çaplı kortiko spinal traktus liflerinin işlevsel bütünlüğünü yansıttığını göstermektedir. Maymunlarda spinal dorsolateral funikulusdan yapılan direkt kayıtlamalarda bu görüş desteklenmiştir.

TMU ile oluşturulan akım piramidal hücrelerde internöronal eksitasyon oluşturarak MUP ın ortaya çıkmasına yol açar. Bu internöronal eksitasyonun derecesi MUP latans ve amplitüd ölçüleriyle değerlendirilebilir.

Aynı zamanda MUP oluşturabilmek için gereken manyetik uyarımın eşik değerleri de kortikal ekstabilitenin ölçüsüdür. Motor eşiğin (ME) nöronların membran özelliklerini yansıttığı, snaptik olaylar ve bunların yayılma özellikleri ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir. (5) Motor eşik ardışık denemelerle kaydedilen ve en az 50 mikrovolt veya daha yüksek motor uyarılmış potansiyel oluşturan en az stimulus olarak tanımlanmıştır(6). Parkinson hastalığında motor eşik değerinde bazı araştırmacılar azalma bazıları artma bulmuşlar, diğerleri ise değişiklik saptamamışlardır. "Cantello Parkinson hastalığında normallere göre manyetik stimülasyonda eşiğin düşük olduğunu bildirmiştir ancak bunun motor korteks nöron uyarılabilirliğindeki artıştan mı yoksa; kortiko spinal boşalıma cevap olabilen spinal motor nöronların artmış uyarılabilirliğinden mi kaynaklandığını ayırt edememişlerdir. Aslında sonraki çalışmalar çelişkili sonuçlar göstermektedir; bazılarında eşik azalırken bazılarında artmıştır. En yakın çalışma VALLS-SOLE'nin yaptığı bir çalışmada istirahattayken manyetik stimulus için eşik Parkinson hastalığı ve normallerde aynı iken eşik üstü yoğunluktaki uyarımlarda normallere göre daha yüksek cevap elde etti; tersine denekler aktif iken hastaların cevabı normallere göre daha azdı. VALLS-SOLE ikilisi bunun sebebini kortikal mekanizmalardan ziyade spinal kordun istirahattaki uyarılabilirliğindeki değişikliklerle açıkladılar. (istirahattayken normallere göre göreceli artma, aktifken normallere göre görece azalma) (7) ELLAWAY ve arkadaşları tek motor ünitten yaptıkları iğne elektrot kayıtlamalarıyla Parkinson hastalığı ve normal kişiler arasında motor eşik değerlerinde

belirgin bir çakışma olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda bazı hastaların anormal derecede yüksek motor eşik değeri gösterdiklerini ve bu durumun bradikinezi ile pozitif korelasyonunu bulmuşlardır. Bu alışma motor kortikal hipoekstabilite ile uyumlu olsa da aslında motor sistemde kortikal ve spinal seviyenin her ikisinde de anormal bir input/output fonksiyonunu yansıtır.

Parkinson hastalığında elektriksel ve manyetik tyranskranial uyarımla yapılan ilk çalışmalarda santral (kortikomotornöron) iletim zamanı normal bulunmuştur. TMU ile yapılan diğeri bazı çalışmalarda ise santral iletim zamanında kısalma ve MUP amplitüdlerinde artma göstermiştir. Bu bulgular kortikal motor nöronlarda artmış bir ekstabilitenin göstergesi olabilir. Fakat Parkinson hastalığı olan kişiler kasları tam olarak gevşetme güçlüğü çekerler. Bu nedenle MUP latanslarının normal kişilere göre daha kısa ve amplitüdlerinin daha yüksek olması piramidal traktus disfonksiyonundan çok spinal motor nöron seviyesinde ortaya çıkmış bir fasilitasyonu yansıtabilir. Gerçekten de Parkinson hastalığında iğne elektrotlarla yapılan motor ünit kayıtlamalarda düşük eşikli motor ünitlerde devamlı tonik deşarjların varlığı gösterilmiştir. Bu deşarjla motor nöronlar üzerine kortiko spinal yol üzerine inen yolların artmış etkisinden kaynaklanıyor olabilir. Bu görüşü destekleyen bir başka çalışmada, Parkinson hastalığında istirahat sırasında yapılan TMU kayıtlamalarında SMİZ normallerden kısa bulunmuşken, istemli kası sırasında normal ölçülmüştür. Yine başka bir çalışmada Parkinson hastalığında MUP

amplitüdü istirahat sırasında normallere göre artmış bulunurken istemli kası sırasında çok hafif bir artış gösterir. Bütün bu bulgular Parkinsonlu hastaların istirahat sırasında da spinal motor nöronlarda fasilitasyon olduğunu gösterir. (5)

KORTİKAL SESSİZ EVRE: TMU sensori motor kortekste eksitatör etkiler yanında inhibitör etkiler de oluşturur. Bir kasın istemli olarak yapılan tonik kasılması sırasında uygulanan tek bir TMU ile MUP yanıtlarını izleyen bir sessiz evre oluşur. Bu kortikal sessiz evre (KSE), TMU'ın kortikal inhibitör sistemleri aktive etmesiyle oluşur ve MUP ile ilişkisi yoktur. Yani MUP oluşturmayan TMU şiddetlerinde de KSE oluşur. KSE'yi oluşturan kortikal inhibisyonun primer motor korteks seviyesinde olduğu düşünülmektedir. TMU ile primer motor korteksteki inhibitör internöronlar eksite olmakta ve KSE'yi oluşturmaktadır. (5)

SESSİZ EVRE METOT KAYIT ÖLÇÜM: Sessiz periyot kayıt esnasında volünter kas kontraksiyonu maksimum kasının 2/3'ü kadar ve sabit olmalıdır. Çünkü izometrik kas kontraksiyon gücünün artması sessiz evre süresinde hafif bir azalmaya neden olur. Daha ayrıntılı bir güç ölçümü için dinamometre kullanılması yararlı olabilir fakat klinikte volünter kontraksiyon seviyesi EMG seviyeleriyle monitorize edilebilir. Stimulus yoğunluğu sessiz evre süresini etkiler(8).

Sessiz evre ölçümünde üç yöntem olduğu bilinmektedir. Bunlardan biri stimulus artefaktından kesin EMG sessizliğinin sonu veya prestimulus EMG seviyesinin yeniden başlamasına kadar ölçülmesi şeklindedir. Bu metot, bununla birlikte sessiz evre

değişkenliğini artırabilir, diğer yandan daha basittir, ölçümlerde subjektif faktörlerden etkilenmez ve analiz çalışmalarına da çok daha uygundur (8).

Parkinson hastalığında striatal dopamin kaybına bağlı internal globus pallidus / substantia nigra pars reticulatadan output artışı olur ve bu yoğun talemik inhibisyona ve müteakiben motor kortekste genel fasilatör etkinin azalmasına neden olur. Eğer motor korteks daha az uyarılırsa (fasilite olursa) ; kortikal inhibitör internöronlar daha az eksite olur ve bu yüzden sessiz evre kısalır. Diğer yandan talamo-kortikal uyarım artarsa; bazı Huntington hastalarındaki sessiz evrenin uzamasını bu açıklayabilir (9).

Diğer araştırmacılar da bu bulguları desteklemişler ve aynı zamanda KSE'nin L-Dopa, antikonerjikler ve pergolide tedavisiyle uzadığını bulmuşlardır. İlginç olarak talamotomi, talemik stimülasyon ve pallidotomi de KSE süresini uzatırlar. Parkinson hastalığındaki kısalmış olan KSE süresinin antiparkinsonian tedavi ile normalleşmesi kortikal inhibitör mekanizmaların tedaviden etkilendiğini göstermektedir. Bu görüşle paralel bir çalışmayı CLOUSTON yapmıştır. Tedavi almayan Parkinson hastalığında koşullandırıcı kutanöz uyarın sonrası MUP inhibisyonu belirgin olarak azalmışken Apomorfin kullanımıyla artmıştır. Bu bulgu dopaminerjik tedavinin kortikal seviyedeki farklı inhibitör inputları güçlendirdiğini ileri sürmektedir. Parkinson hastalığında kısalmış KSE'nin klinik bulgularla ilişkisi hala belirlenmiş değildir. TMU ile Parkinson hastalığındaki postural

tremorun frekans ve amplitüdü değiştirilebilmektedir. Bu frekans ve amplitüd modülasyonunun KSE süresi ile korelasyonu vardır. Tremor ile anormal kısa KSE arasında bir ilişki ileri sürülebilir. Diğer yandan kısa KSE distonili olgularda da rastlanılmıştır. Bu bulgu KSE değişikliklerinin başka klinik belirtilerle de ilişkisi olduğunu gösterir(5).

İNTRAKORTİKAL İNHİBİSYON: Çift uyarı verebilen TMU cihazları ile eşik altı verilen “koşullandırıcı bir TMUéın eşik üstü verilen TMU üzerinde oluşturduğu intrakortikal fasilitasyon veya inhibisyon etkisinin, motor korteksteki kortikospinal nöron grubuna projekte olan ayrı inhibitör ve eksitatör internöronal devrelerin aktivasyonunu yansıttığı düşünülmektedir. Nörofarmakolojik çalışmalarda intrakortikal eksitabilitenin GABA tarafından kontrol edildiği gösterilmiştir.

PH’da istirahat sırasında çift uyaran verebilen TMU düzeneği ile elde edilen verilerde intrakortikal inhibisyonda bir azalma olduğu gösterilmiştir. Berardelli, kontraksiyon sırasında aynı çalışmayı tekrarlamış ve intrakortikal inhibisyondaki bu azalmayı bulamamıştır. Bu farklı bulgular intrakortikal inhibisyondaki azalmanın sadece istirahat sırasında olduğunu göstermiştir. Daha önce sözü edildiği gibi, bu bulgular PH’da inen yolların spinal motonöronlar üzerine istirahat sırasında anormal fasilite edici tonik uyarılar gönderdiğinin göstergesi olabilir.

GEREÇ VE YÖNTEM

HASTA VE KONTROL GRUBUNUN ÖZELLİKLERİ:

Ortalama yaşı $63,58 \pm 6,05$ ve sağ elini kullanan 12 Parkinson hastası (3 kadın, 9 erkek) ile yaş grubu uygun ($p>0,05$) ortalama yaşı $59,94 \pm 6,03$ olan 17 normal gönüllü (4 kadın, 13 erkek) üzerinde çalışıldı (Tablo 1). Nöropsikolojik değerlendirmede tüm deneklere kısa zihinsel durum testi (13) uygulanarak demans saptanan olgular çalışmaya alınmadı. Hastalığın şiddeti UPDRS (14) (Unified Parkinson's Disease Rating Scala) ve Hoehn & Yahr (15) kriterlerine göre derecelendirildi. Yeni tanı konmuş 4 hasta hariç bütün olgular L-Dopa + periferik dekarboksilaz inhibitör, MAO-B inhibitörü, dopa agonisti ya da antikolinergik alıyorlardı. Alınmakta olan ilaçlar test uygulanmasından 48 saat önce kesildi. Ayrıca hem hasta hem de kontrol grubunda CT ve/ya MRI çalışmaları yapılarak sadece yaşa göre normal bulgu gösterenler çalışmaya alındı. TABLO 2 - 3'de de hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri sunulmuştur.

	GRUP	Sayı	Ortalama	± Standart sapma	p
YAŞ	kontrol	17	59,94	± 6,03	0.12
	hasta	12	63,58	± 6,05	

TABLO 1: Araştırmaya katılan hasta ve kontrol grubunun yaş değerlendirme tablosu

NO	CİNSİYET	YAŞ	HOEHN-YAHR DERECEİ	UPDRS	MİNİ MENTAL TEST	HASTALIK SÜRESİ (YIL)	CT/MRI
1	E	51	II	63	26	9	NORMAL
2	E	59	I	31	29	6	NORMAL
3	E	60	II	36	26	1,5	NORMAL
4	E	60	I	18	29	0,6	NORMAL
5	E	61	I	31	29	1	NORMAL
6	E	64	II	36	24-okur yazar değil	2	NORMAL
7	E	69	II	52	27	6	NORMAL
8	E	72	II	42	18-okur yazar değil	3	NORMAL
9	E	72	III	73	21-okur yazar değil	10	NORMAL
10	K	62	I	29	28	2	NORMAL
11	K	66	I	29	23	0,3	NORMAL
12	K	67	I	12	29	1	NORMAL

TABLO 2: Araştırmaya alınan hasta grubunun demografik ve tanımlayıcı özellikleri

NO	CİNSİYET	YAŞ	MİNİ MENTAL TEST	CT/MRI
1	E	53	26	NORMAL
2	E	54	29	NORMAL
3	E	55	28	NORMAL
4	E	55	29	NORMAL
5	E	56	29	NORMAL
6	E	57	29	NORMAL
7	E	60	30	NORMAL
8	E	64	30	NORMAL
9	E	65	29	NORMAL
10	E	67	28	NORMAL
11	E	68	28	NORMAL
12	E	69	28	NORMAL
13	E	70	27	NORMAL
14	K	53	30	NORMAL
15	K	54	30	NORMAL
16	K	59	30	NORMAL
17	K	60	29	NORMAL

TABLO 3: Araştırmaya alınan kontrol grubunun demografik ve tanımlayıcı özellikleri

ELEKTROFİZYOLOJİK KAYITLAMALAR:

Denekler tüm çalışma boyunca rahat bir şekilde koltukta oturdular. Oturma şekilleri, omuz abduksiyonda, dirsek fleksiyonda, ön kol yatay düzlemde pronasyon olarak belirlendi. Ag/AgCl elektrotları sağ l. dorsal interosseöz (FDI) kasa yerleştirildi. Elektro fizyolojik kayıtlamalar için Nihon Kohden Neuropack 8 EMG / EP cihazı kullanıldı. TMU ve F dalgası kayıtlama filtreleri 2 Hz-3 kHz arasında idi. 2 T gücündeki Magstim 200 magnetik stimülatör cihazı ile uyarı verildi. MUP oluşturmak için Magstim 200 magnetik stimülatörü (9 cm; 2.0.T) kafa derisine yakın olarak, vertekse yerleştirilerek uygulandı. Sarmaldaki akımın yönü saatin tersi yönünde olacak şekilde verildi. Böylece sol hemisfer aktivasyonu sağlandı. Bu sanal düzenek ile eksternal olarak EMG ve manyetik stimülatörü tetiklenebildi.

Deneklerin; ulnar M yanıtı amplitüdü, periferik sessiz evre (PSE) , motor eşik, motor uyarılmış potansiyel (MUP) amplitüdü, kortikal sessiz evre (KSE) kayıtlamaları ile istirahat ve kontraksiyon durumunda periferik elektriksel uyarı sonrasında MUP kayıtlamaları yapıldı.

Deneklerin; FDI kaslarında kontraksiyon oluşması için ulnar sinire bilek hizasında supramaksimal elektrik stimülasyonu uygulandı ve M yanıtı kayıtladı daha sonra FDI kası tonik kontraksiyondayken ulnar sinire verilen supramaksimal elektriksel uyarımla periferik sessiz evre (PSE) elde edildi. Periferik sessiz evreler (PSE) elektriksel sinir stimülasyonu ile sürekli EMG aktivitesinde kesinti oluşuncaya kadar

geçen süre olarak ölçüldü. Her denekte 10 PSE trasesi kayıtlanarak ortalaması alındı.

MUP kayıtlamaları yine sağ FDI kasından yapıldı. TMU % 100 şiddetinde verilerek elde edilen maksimum amplitüdlü MUP ölçümü yapıldı. İstirahat motor eşiği her denekte manyetik stimülatör çıkışını her denemede % 5 artırarak saptandı. Motor eşik (ME) ardışık denemelerle kaydedilen ve en az 50 mikrovolt ve ya daha yüksek MUP oluşturan en az stimulus olarak değerlendirildi. Daha sonra deneklerde saptanan istirahat motor eşiğın % 25 fazlasını kullanarak KSE ve periferik uyarı-TMU çalışmaları yapıldı. Daha önceki çalışmalarda bu şekilde bir uygulamanın denek toleransı ve MUP oluşumu için optimal dengeyi sağladığı bulunmuştu.

KSE; l.sağ FDI kası maksimal kontraksiyon durumunda iken verteksden , motor eşiğın %25 fazlası şiddetinde verilen TMU ile elde edilen sessiz evre latansı ölçüldü. Her denekte 10 KSE trasesi kayıtlanarak ortalama alındı.Stimulus artefaktından, prestimulus EMG seviyesinin yeniden başlamasına kadar geçen süre ölçüldü.

Sağ l.FDI kası istirahat ve kontraksiyon durumundayken, sadece TMU ile (tek uyarı koşulu)oluşan MUP amplitüdleriyle, TMU dan 40msn öncesinde ulnar sinire verilen supramaksimal elektriksel sinir stimülasyonu (çift uyarı koşulu) ile oluşan MUP amplitüdleri kayıtlandı.Bu uygulamalar sırasında olası nonspesifik (habitüasyon, dikkat gibi) değişiklikleri kontrol etmek için uyarılar belirli bir sırada verilmedi.

Yukarıda anlatılan metotla hasta ve kontroller arasında şu parametreler kıyaslandı;

- M yanıtı amplitüdları
- MUP amplitüdları
- MUP/M yanıtı amplitüd oranı
- PSE latansı
- KSE latansı
- Motor Eşik
- TMU şiddeti
- İstirahatde verilen tek uyarı koşulu ile oluşan MUP amplitüd
- İstirahatde verilen çift uyarı koşulu ile oluşan MUP amplitüd
- Kontraksiyonda verilen tek uyarı koşulu ile oluşan MUP amplitüd
- Kontraksiyonda verilen çift uyarı koşulu ile oluşan MUP amplitüd
- İstirahatde tek uyarı koşulu ile kontraksiyonda tek uyarı koşulunda oluşan MUP amplitüdlarının kıyaslanması

- İstirahatde çift uyarı koşulu ile kontraksiyonda çift uyarı koşulunda oluşan MUP amplitüdlerinin kıyaslanması
- İstirahatde tek uyarı koşulu ile çift uyarı koşulunda oluşan MUP amplitüdlerinin kıyaslanması
- Kontraksiyonda tek uyarı koşulu ile çift uyarı koşulunda oluşan MUP amplitüdlerinin kıyaslanması

SONUÇLAR

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun M yanıtı amplitüdü, MUP amplitüdü (Motor Uyarılmış Potansiyel) ve MUP/M yanıtı amplitüd oranı ölçülmüştür. MUP amplitüdü kontrol grubunda $6,35 \pm 3,23$ mV iken hasta grubunda $5,24 \pm 3,32$ bulunmuştur. MUP amplitüd hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Yine aynı şekilde hasta ve kontroller arasında MUP amplitüdünün M yanıtı amplitüdüne oranı karşılaştırıldığında, kontrol grubunda $0,62 \pm 0,59$ mV, hasta grubunda $0,42 \pm 0,19$ mV bulunmuştur. Bu oranın karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p> 0,05$). Bu karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır (Tablo 4).

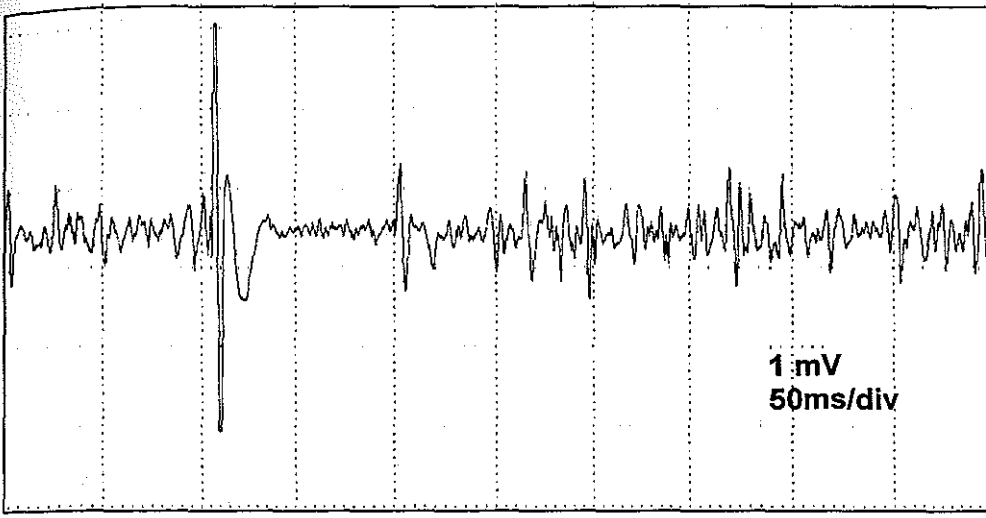
	GRUP	N	Ortalama	±	Standart sapma	p
M yanıtı amplitüd	kontrol	17	12,51	±	5,92	0.94
	hasta	12	12,66	±	4,65	
MUP amplitüd	kontrol	17	6,35	±	3,23	0.28
	hasta	12	5,24	±	3,32	
MUP/M	Kontrol	17	0,62	±	0,59	0.184
	Hasta	12	0,42	±	0,19	

TABLO 4: Hasta ve kontrol grubunun M yanıtı, MUP amplitüdü ve MUP/M oranı istatistiksel sonuçları

PSE (Periferik sessiz evre) (Şekil 3), KSE (Kortikal sessiz evre) hasta ve kontrol gruplarında ölçüldü. 17 kişilik kontrol grubunda KSE 201,35 ± 34,00 msn iken hastalarda daha kısa; 193 ± 29,66 msn bulunmuştur(Şekil4). Bu ölçümlerin istatistiksel olarak yapılan değerlendirilmesinde gruplar arasındaki farklara iki ortalama arasındaki farkın anlamlılığı (student-t) testiyle bakılmıştır (Tablo 5) . Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,05).

	GRUP	N	Ortalama	±	Standart sapma	P
PSE	kontrol	17	132,71	±	36,98	0.22
	hasta	12	118,33	±	18,64	
KSE	kontrol	17	201,35	±	34,00	0.55
	hasta	12	193,99	±	29,66	

TABLO 5: Hasta ve kontrol grubunda PSE ve KSE sonuçlarının istatistiksel değerlendirilmesi



Şekil 3: PSE Örneği, Latans 100 0 msn



Şekil 4:KSE örneği:Üstteki trase kontrol grubundan bir KSE; Latans 219 msn, alttaki trase hasta grubundan bir KSE; Latans 134 msn KSE Parkinson hastalarında kontrollere göre daha kısadır

Uygulanan TMU'nın motor eşiği ve MUP oluşturmak için kullanılan şiddeti, kontrol ve hasta gruplarında karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda motor eşik $\% 44 \pm 0,05$, TMU şiddeti $\% 69 \pm 0,05$; hasta grubunda ise motor eşik $\% 41 \pm 0,07$ ve TMU şiddeti $\% 66 \pm 0,07$ 'dir. Hasta grubunda daha düşük bulunmuştur. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). (Tablo 6) Bu karşılaştırma iki ortalama arasındaki farkın anlamlılığı testi (student-t) ile yapılmıştır.

	GRUP	N	Ortalama	$\pm$	Standart sapma	P
MOTOR EŞİK	Kontrol	17	%44	$\pm$	0,05	0,27
	hasta	12	%41	$\pm$	0,07	
TMU ŞİDDETİ	Kontrol	17	%69	$\pm$	0,05	0,31
	hasta	12	%66	$\pm$	0,07	

TABLO 6: Hasta ve kontrol grupları arasında motor eşik ve TMU şiddetinin istatistiksel karşılaştırılması

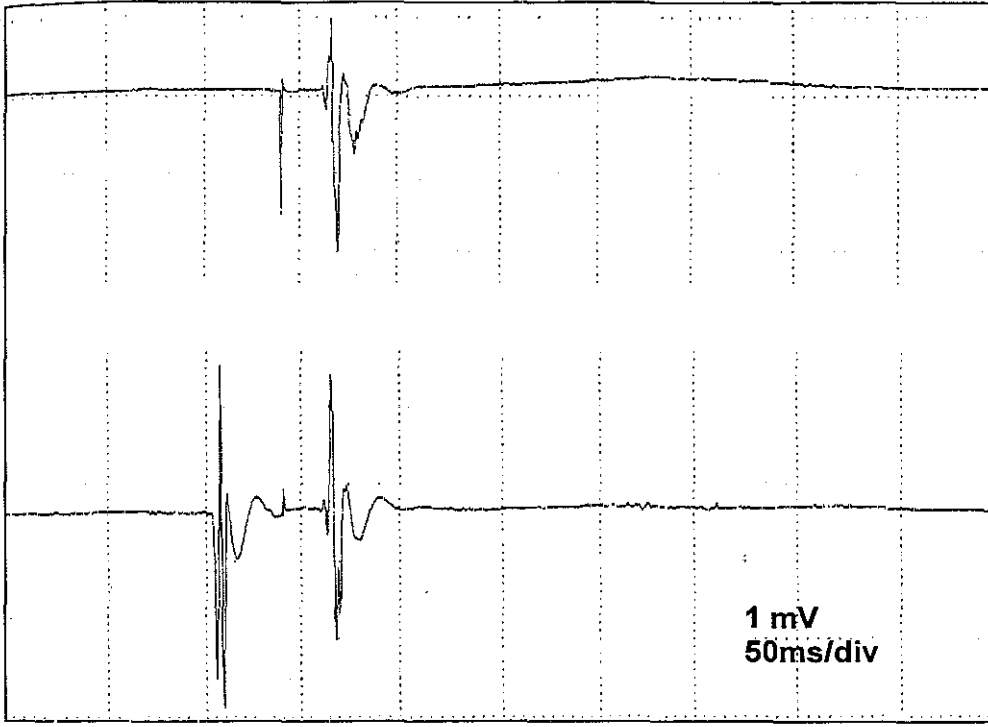
İstirahat ve kontraksiyon durumunda tek başına verilen transkraniyal magnetik uyarı (tek uyarı koşulu) ile elektriksel sinir uyarımından 40 msn sonra verilen transkraniyal magnetik uyarı (çift uyarı koşulu) ile oluşan motor uyarılmış potansiyel amplitüdleri gruplar arasında karşılaştırılmış ve sonuçlar Tablo 7'de sunulmuştur. İstirahat durumunda tek uyarı koşulu ile oluşan motor uyarılmış potansiyel amplitüdleri kontrolde $2,28 \pm 1,48$ mV iken, hasta grubunda $2,95 \pm 2,65$ mV bulunmuştur(Şekil 5-6). Aradaki fark istatistiksel olarak

anlamli bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu karşılaştırmada Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

Kontrol grubunda istirahatde çift uyarı koşulu ile oluşan MUP amplitüdleri $1,33 \pm 1,25$ mV iken, hasta grubunda istirahat durumunda çift uyarı koşulu ile oluşan MUP amplitüdlerinin arttığı görüldü; $3,04 \pm 1,74$ mV (Şekil 5-6). Oluşan bu fark kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003^{**}$) ($p<0,01$) (Tablo 7).



Şekil 5: Kontrol grubunda, üstteki trase istirahatde tek uyarı koşulu (2 mv) ile, alttaki trase istirahatde çift uyarı koşulu (250 μ v) ile oluşan MUP örnekleri Kontrol grubunda MUP çift uyarıda inhibe olmuştur.

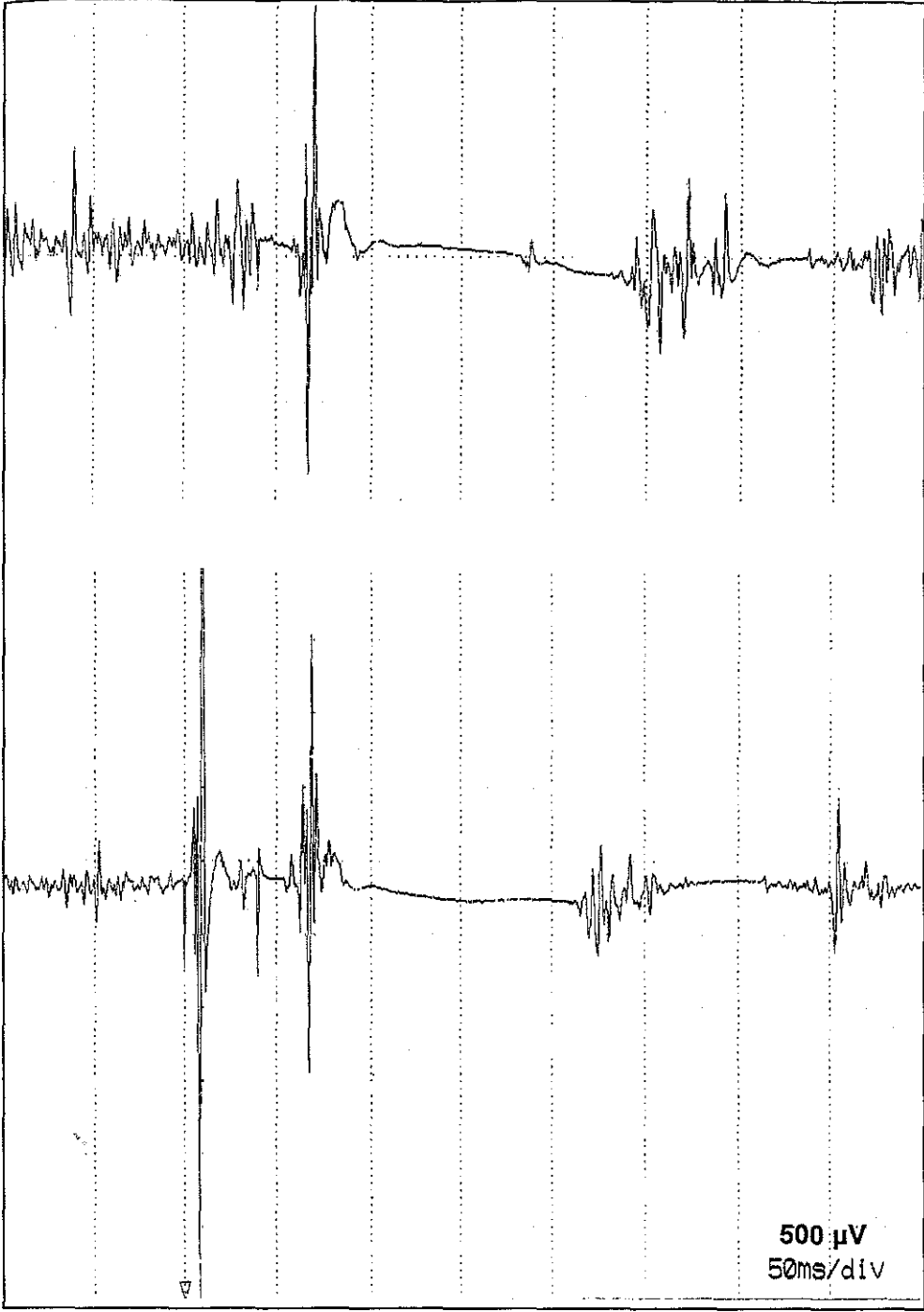


Şekil 6 : Hasta grubunda, üstteki trase istirahatde tek uyarı koşulu (3 mv) ile, alttaki trase istirahatde çift uyarı koşulu (3,2 mv) ile oluşan MUP örnekleri. Parkinson hastalarında istirahatde çift uyarıda MUP amplitüdleri değişmemiştir.

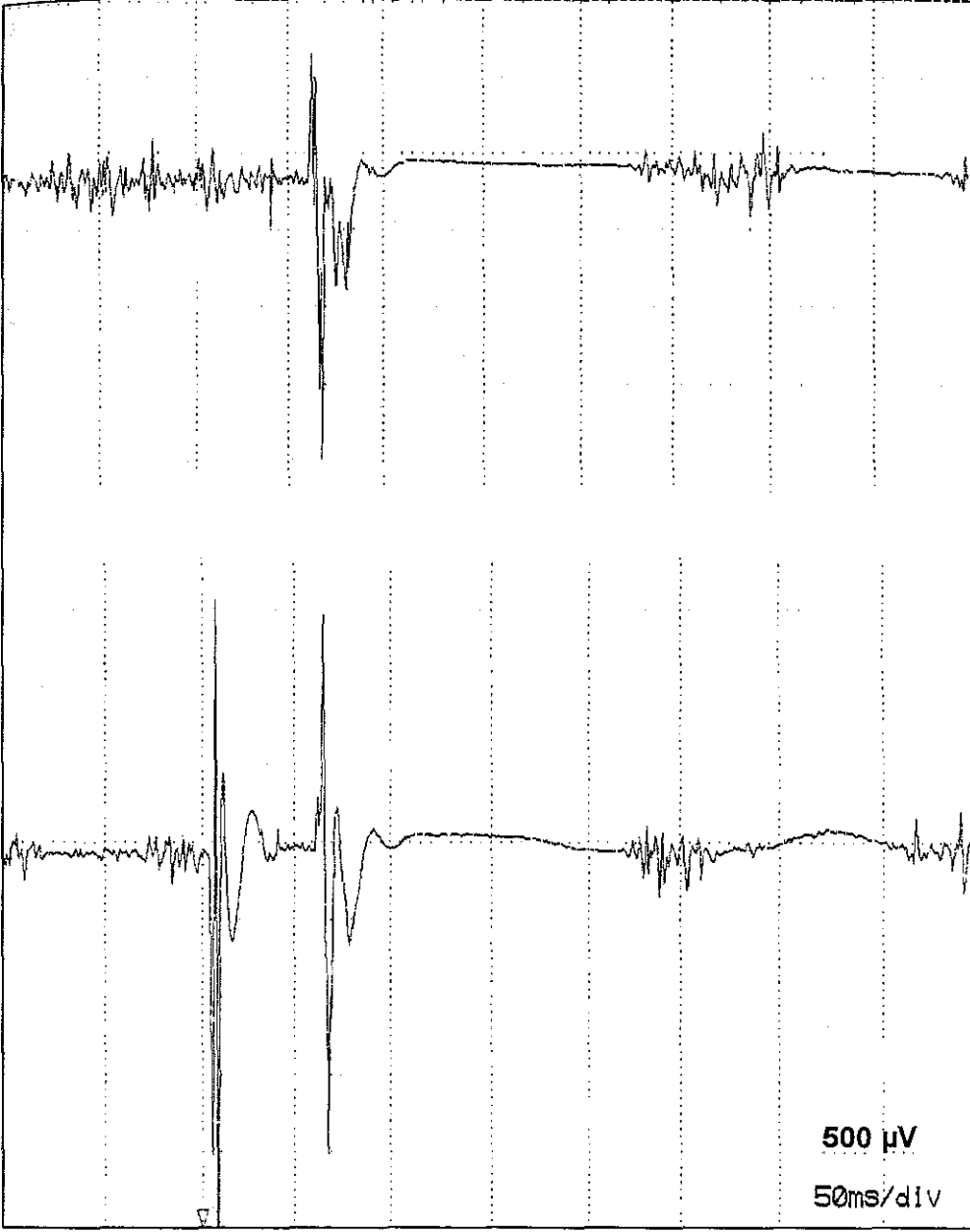
Kontraksiyon durumunda tek uyarı koşulu ile oluşan MUP amplitüdleri kontrol grubunda $5,86 \pm 4,96$ mV iken, hasta grubunda $5,69 \pm 2,48$ mV bulunmuştur. Yine aynı şekilde kontraksiyon durumunda çift uyarı koşulu ile oluşan MUP amplitüdleri kontrol grubunda $5,53 \pm 3,73$ mV, hasta grubunda $6,47 \pm 2,78$ mV bulunmuştur (Şekil 7-8). Bu sonuçlarla kontraksiyon durumunda tek ve çift uyarı koşulunda oluşan MUP amplitüdleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanılmıştır (Tablo 7).

	GRUP	N	Ortalama	±	Standart sapma	P
İSTİRAHAT TEK	kontrol	17	2,28	±	1,48	0,67
	hasta	12	2,95	±	2,65	
İSTİRAHAT ÇİFT	kontrol	17	1,33	±	1,25	0,003**
	hasta	12	3,04	±	1,74	
KONTARKSİYON TEK	kontrol	17	5,86	±	4,96	0,452
	hasta	12	5,69	±	2,48	
KONTRAKSİYON ÇİFT	kontrol	17	5,53	±	3,73	0,156
	hasta	12	6,47	±	2,78	

TABLO 7: İstirahat ve kontraksiyon durumunda tek uyarı koşulu ile çift uyarı koşulunda oluşan MUP amplitüdlerinin hasta ve kontrol grubunda ölçüm sonuçlarının istatistiksel değerlendirilmesi



Şekil 7: : Kontrol grubunda, üstteki trase kontraksiyonda tek uyarı koşulu (3,2 mv) ile, alttaki trase kontraksiyonda çift uyarı koşulu (3 mv) ile oluşan MUP örnekleri. Kontrol grubunda kontraksiyonda çift uyarıda MUP amplitüdleri değişmemiştir.



Şekil 8: Hasta grubunda, üstteki trase kontraksiyonda tek uyarı koşulu (2,7 mv) ile, alttaki trase kontraksiyonda çift uyarı koşulu (3,9 mv) ile oluşan MUP örnekleri Parkinson hastalarında kontraksiyonda MUP amplitüdleri çift uyarıda artmıştır.

Tek uyarı koşulu ile oluşan MUP amplitüdleri istirahat ve kontraksiyon durumlarındaki değişimleri kıyaslanmıştır. İstatistik sonuçları Tablo 8 ve Tablo 9’da sunulmuştur. Bu kıyaslama hem hasta ($p=0,002$) hem de kontrol grubunda ($p=0,00029$), istatistiksel olarak

anlamalı bulunmuştur ($p<0,01$). Bu karşılaştırmada Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılmıştır.

	N	Ortalama $\pm$	Standart sapma	P
İSTİRAHAT TEK	17	2,28 $\pm$	1,48	0.00029
KONTRAKSİYON TEK	17	5,86 $\pm$	4,96	

TABLO 8: Kontrol grubundaki istirahat ve kontraksiyon grubunda tek uyarı koşulu ile oluşan MUP amplitüdlerinin istatistiksel kıyaslanması

	N	Ortalama $\pm$	Standart sapma	P
İSTİRAHAT TEK	12	2,95 $\pm$	2,65	0.002**
KONTARKSİYON TEK	12	5,69 $\pm$	2,48	

TABLO 9: Hasta grubundaki istirahat ve kontraksiyon grubunda tek uyarı koşulu ile oluşan MUP amplitüdlerinin istatistiksel kıyaslanması

Çift uyarı koşulu ile oluşan MUP amplitüdlere istirahat ve kontraksiyon durumlarındaki değişimleri kıyaslanmıştır. İstatistik sonuçları Tablo 10 ve Tablo 11’de sunulmuştur. Bu kıyaslama hem hasta ($p=0,003$) hem de kontrol grubunda ($p=0,00029$), istatistiksel olarak anlamalı bulunmuştur ($p<0,01$). Bu karşılaştırmada Wilcoxon işaretli sıra testi kullanılmıştır.

	N	Ortalama $\pm$	Standart sapma	p
İSTIRAHAT ÇİFT	17	1,33 $\pm$	1,25	0.00029
KONTRAKSİYON ÇİFT	17	5,53 $\pm$	3,73	

TABLO 10: Kontrol grubundaki istirahat ve kontraksiyon durumunda çift uyarı koşulu ile oluşan MUP amplitüdlerinin istatistiksel kıyaslanması

	N	Ortalama $\pm$	Standart sapma	p
İSTIRAHAT ÇİFT	12	3,04 $\pm$	1,74	0.003**
KONTRAKSİYON ÇİFT	12	6,47 $\pm$	2,78	

TABLO 11: Hasta grubundaki istirahat ve kontraksiyon durumunda çift uyarı koşulu ile oluşan MUP amplitüdlerinin istatistiksel kıyaslanması

İstirahat ve kontraksiyon durumunda tek uyarı koşulu ile oluşan MUP amplitüdlere ile çift uyarı koşuluyla oluşan MUP amplitüdlere karşılaştırılmıştır. İstatistik sonuçları Tablo 12’de sunulmuştur. Kontrol grubunda istirahatde tek uyarı koşulunda oluşan MUP amplitüdlere 2,28 $\pm$ 1,48 mV iken, çift uyarı verildiğinde MUP amplitüd değerlerinin düştüğü görüldü (1,33 $\pm$ 1,25 mV). Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,003) (p<0,01). Bu kıyaslama hasta grubunda da yapılmıştır. Hasta grubunda istirahatde tek uyarı koşulunda oluşan

MUP amplitüdleri $2,95 \pm 2,65$ mV iken, çift uyarı verildiğinde MUP amplitüd değeri $3,04 \pm 1,74$ mV bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,433$) ($p>0,01$). Aynı uygulama, aynı yöntemle kontraksiyon durumunda da yapılmıştır. Kontrol grubunda kontraksiyonda tek uyarı koşulu ile oluşan MUP amplitüdleri $5,86 \pm 4,96$ mV iken, çift uyarı koşulunda $5,53 \pm 3,73$ mV bulunmuştur. Hasta grubunda ise kontraksiyonda tek uyarı koşulu ile oluşan MUP amplitüdleri $5,69 \pm 2,48$ mV iken, çift uyarı koşulunda $6,47 \pm 2,78$ mV bulunmuştur. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$) ($p<0,01$). Bu karşılaştırmalarda Wilcoxon İşaretli Sıra Testi kullanılmıştır.

Grup	N		Ortalama $\pm$ Std. Sapma	P
KONTROL	17	İstirahat tek-	2,28 $\pm$ 1,48	0,003*
		İstirahat Çift	1,33 $\pm$ 1,25	
	17	Kontraksiyon tek	5,86 $\pm$ 4,96	0,981
		Kontraksiyon çift	5,53 $\pm$ 3,73	
HASTA	12	İstirahat tek-	2,95 $\pm$ 2,65	0,433
		İstirahat Çift	3,04 $\pm$ 1,74	
	12	Kontraksiyon tek	5,69 $\pm$ 2,48	0,003*
		Kontraksiyon çift	6,47 $\pm$ 2,78	

TABLO 12: Kontrol ve hasta grubunda istirahatde ve kontraksiyonda, tek uyarı koşulu ile çift uyarı koşulunda oluşan MUP amplitüdlerinin istatistiksel kıyaslanması

TARTIŞMA

Çalışmamızın sonuçları, Parkinson hastaları ile kontrol grubu kıyaslandığında; M yanıtı amplitüdü, MUP amplitüdü, MUP/M yanıtı amplitüd oranında bir farklılık olmadığını göstermiştir.

Çalışmamızda Parkinson hastalarında MUP amplitüd ve MUP/M oranı kontrol grubundan farklı değildi. Parkinson hastalığında elektriksel ve manyetik transkraniyal uyarımla yapılan daha önceki çalışmalarda MUP amplitüdlerinde bir artış gözlenmiştir(5). Kortikal stimülasyon sonrası elde edilen MUP özellikleri hedef kasın istemli aktivasyon derecesi, verilen stimulusun şiddeti gibi parametrelerde değişkenlik gösterebilir (16,17,18). Hess ve arkadaşları (1987) MUP latans ve amplitüdünde, kişiler tarafından yapılan istemli kontraksiyon derecesine göre belirgin şekilde değişiklik olduğunu göstermişlerdir. Hafif kontraksiyon ile amplitüd küçük ve latans uzunken , kuvvetli kontraksiyonla amplitüd büyük, latans kısaydı. Bundan dolayı MUP amplitüdü, istemli kontraksiyon esnasında arttığı için MUP amplitüd ölçümlerinin istirahatdeyken yapılmasını önermişlerdir(22). İstirahat

halindeki Parkinson hastalarında eşiğin üstünde sabit stimulus yoğunluğunda uyarı verildiğinde normalden daha büyük bir MUP amplitüdü birçok çalışmada görülmüştür. Bu durumu araştırmacılar, Parkinsonlu hastaların kaslarını tam istirahat durumuna getirememelerine bağlamışlardır (16,19). Ama bazı diğer çalışmalarda hafif veya kuvvetli istemli kontraksiyon, Parkinson hastaları ile normal kişiler arasında MUP amplitüdü açısından bir fark göstermemiştir.(16,19) J.Valls – Sole ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada istirahatde APB (Abduktor Polisis Brevis) kasında eşik şiddetinde TMU ile ortaya çıkartılan MUP'lerin ortalama latans, amplitüd, süre ve alanlarına bakıldığında normallerle Parkinson hastaları arasında bir fark bulunamamıştır (16). Bizim çalışmamızda istirahatde %100 stimulus yoğunluğunda TMU ile ortaya çıkartılan MUP amplitüdlerinde Parkinson hastaları ile normaller arasında bir fark bulunamadı. Bu durumun verilen stimulus şiddetinden olabileceği gibi , çalışmaya alınan Parkinson hastalarının hastalık süresi ve evresiyle ilişkili olabileceği düşünüldü.

Çalışmamızda TMU'ya yanıtta motor eşik ; normal kişilere kıyasla Parkinson hastalarında düşük olmasına karşın istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bazı yazarlar motor eşiğin Parkinsonlu hastalarda normal kişilere göre daha düşük olduğunu bildirdiler(16,19,20). Fakat bunun motor korteks nöron uyarılabilirliğindeki artıştan mı yoksa , kortikospinal boşalıma cevap veren spinal motor nöronların artmış uyarılabilirliğinden mi kaynaklanmaktadır, tam olarak ayırt

edilememiştir(7,19). Ancak bazı çalışmalarda da, Parkinson hastalarında motor eşikte artma (7,21); bazılarında da hiçbir değişiklik saptanmamıştır (16). Bu kadar farklı sonuçların bulunmasının olası bir nedeni normal popülasyonda eşik değerlerinin geniş bir alanda değişiklik göstermesi (7) ve motor eşik değerlendirmeleri için farklı metotların kullanılmış olmasıyla (16) açıklanabilir. Bizim çalışmamızda rölatif olarak az sayıda hasta olması ve çalışmamızdaki Parkinson hastalarının genellikle düşük evrede olması bir diğer neden olabilir.

Çalışmamızda normallerle kıyaslandığında Parkinson hastalarında KSE'yi kısa bulduk. Fakat bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı.

TMU , motor uyarılmış potansiyellerin yanı sıra tonik olarak kasılmakta olan bir kastaki elektromyografik aktivitede bir sessiz periyot oluşmasına yol açar ve bu çoğunlukla intrakortikal inhibitör sistemlerin aktivasyonuna bağlanmıştır (6,23). KSE yi oluşturan kortikal inhibisyonun primer motor korteks seviyesinde olduğu düşünülmektedir. TMU ile primer motor korteksdeki inhibitör internöronlar eksite olmakta ve KSE yi oluşturmaktadır(5). Yeni bulgular rodentlerin aksine maymunlarda frontal kortekse dopaminerjik projeksiyon liflerini göstermiştir. Bu projeksiyonlar orta beyin ventral tegmentum ve substansiya nigradan başlayıp, V. ve VI. Kortikal tabakada sonlanır. Ayrıca Parkinsonlu hastalarda; primer motor, premotor ve prefrontal korteks I ve II tabakalarında dopaminerjik innervasyon azalması saptanmıştır. Bu da; Parkinsondaki motor

bozuklukların karakteristiğinin sebebi olabilir (24). Kortikal dopamin kaybı ayrıca, Parkinsonlu hastaların neden anormal kortikal sessiz periyoda sahip olduğunu açıklayabilir. Dopaminin rodentlerin prefrontal korteksinde olduğu gibi primatların motor kortikal alanlarına, benzer inhibitör etkisi vardır. Bu yüzden dopaminin eksikliği, motor korteksdeki inhibisyonu azaltır(6).

Yine benzer şekilde MPTP (1-methyl 4-phenyl 1, 2 ,3 ,6 - tetrahydropyridine) verilen hayvanlarda yapılan bir çalışmada; striatal dopamin azalmasının, globus pallidus / substantia nigra pars retikülatadan output artışına yol açtığı ve bunun da yoğun talamik inhibisyon ve motor korteksde genel fasilitatör etkinin azalmasına neden olduğu gösterilmiştir. Eğer motor korteks daha az uyarılırsa, kortikal inhibitör internöronlar daha az eksite olur ve bu yüzden kortikal sessiz evre de kısalır (25).

Cantello ve arkadaşları ile diğer bazı araştırmacılar da Parkinsonlu hastalarda normal kontrollere göre daha kısa sessiz periyot olduğunu bildirmişlerdir(19). Fakat biz çalışmamızda bunu göremedik. Bunun için olası sebep; Cantello ya göre daha düşük stimulus şiddeti kullanmamız olabilir. Onların çalışmasında sadece yüksek şiddetteki stimuluslarda sessiz periyotta kısalma saptamışlardır. Benzer sonuçlar Valls-Sole tarafından da bildirilmiştir(16). Bir diğer neden de, yine hastalarımızın daha düşük evrede olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda istirahat durumunda periferik uyarıdan 40 msn sonra verilen TMU (Çift Uyarı Koşulu) kontrol grubunda tek başına verilen TMU (Tek Uyarı Koşulu) ya göre MUP amplitüdlerinde düşme gösterirken ($p=0,003$), Parkinson hastalarında bu amplitüd düşüklüğü saptanmamıştır.

Kontraksiyon durumunda ise kontrol grubunda tek uyarı koşulu ile çift uyarı koşulunda oluşan MUP amplitüdlerinde fark gözlenmezken, Parkinson hastalarında çift uyarı koşulundaki MUP amplitüdlerinde bir artış gözlenmiştir ($p=0,003$) (Tablo 13).

Young ve arkadaşlarının normallerde yaptığı bir çalışmada gösterildiği gibi, bizim bu çalışmamızda da istirahatde kontrol grubunda periferik uyarı sonrası MUP amplitüdlerinin tek uyarı koşulunda oluşan MUP amplitüdlere göre düşük olması, periferik uyarının kortikal inhibisyonda bir artışa neden olduğunu göstermiştir. Bu inhibisyon artışı kortikal veya spinal seviyede olabilirdi. Araştırmacılar inhibisyon artışını kortikal mekanizmalara bağlamıştır. Çünkü aynı çalışmada spinal eksitabiliteyi değerlendirmeye yönelik F yanıtı incelemelerinde, tek ve çift uyarı koşullarında F yanıtı amplitüd ve frekansında değişme olmadığı gösterilmiştir (26).

Biz aynı çalışmayı Parkinson hastalarında uyguladığımızda, benzer kortikal inhibisyon artışını gözlemedik. Tersine istirahatdeki periferik uyarının kontrol grubunda olduğu gibi MUP amplitüdlerinde azalmaya yol açması beklenirken, değişiklik yapmadığı görülmüştür. Bu sonuç, Parkinson hastalarında diğer TMU çalışmalarıyla (motor

eşik, MUP amplitüd, KSE) gösterilen kortikal inhibisyon azalmasını desteklemiştir (16,19,20,25).

Kontraksiyonda tek ve çift uyarı koşullarında oluşan MUP amplitüdlerinin de kontrol grubu ve hastalarda farklı sonuçlar verdiği gözlemlendi. Parkinson hastalarında yine bu sırada bir eksitabilite artışı olduğu yani, kontrol grubuna göre kortikal inhibisyon azalmasının kontraksiyon sırasında da devam ettiğini gösterdi. Kontraksiyon sırasında çift uyarı koşulundaki eksitabilite değişikliği Young ve arkadaşlarının normallerde yaptığı çalışmada incelenmiştir. Bu çalışmada istirahat sırasındaki tek uyarıda oluşan MUP amplitüleriyle kontraksiyon durumundaki çift uyarı ile oluşan MUP amplitüdlerini karşılaştırdıklarında, kontraksiyon sırasında MUP'de fasilitasyon olduğunu gözlemişlerdir(26). Supramaksimal sinir uyarımının spinal motor nöronların istemli aktivasyonunu kesmesi ve kontraksiyon sırasındaki MUP amplitüdlerinin istirahat sırasındaki MUP amplitüdlere göre inhibe olması beklenirken, beklenmeyen bu bulgu bu eksitabilite değişikliği mekanizmalarının kompleks olduğunu göstermiştir. Araştırmacılar bu ekstabilitate değişikliğinin daha çok kortikal mekanizmalarla açıklanabileceğini ileri sürmüşlerdir (26).

Eğer kontraksiyon sırasındaki MUP fasilitasyonu motor korteks eksitabilitesindeki artışı yansıtıyorsa, bu artış, hiç değilse kısmen periferik sinir uyarımı sırasında la kas içiği afferentlerinin aktivasyonundan kaynaklanabilir. Primatlarda hızlı ileten la lifleri direkt olarak sensori motor kortekse projekte olur. İnsanlarda, kas gerilmesi

ve kas afferentlerinin elektriksel uyarımı, eğer uygun intervallerde yapılırsa (bu kas afferentlerinin motor korteks eksitabiletisini etkilediği intervale uygun olarak) TMU yanıtlarını fasilite eder. Fakat, bu bulguları yalnızca la afferent liflerinin elektriksel aktivasyonu temelinde açıklamak güçtür. Örneğin, istirahat sırasında MUP'ler , periferik uyarı ile asla fasilite olmamışlardır. Bu zıtlığın yorumlanması, periferik sinir uyarımı sırasında aktive olan bir çok sinir elementinin, motor sistem içersinde farklı seviyelerde hem inhibitör, hem de eksitatör etkilere yol açabilmesi gerçeği ile daha komplike hale gelir (26). Fakat, Deletis ve arkadaşları, daha çok la afferentlerini aktive eden submaksimal uyarıları kullanarak, istirahat sırasında çift uyarı koşulunda 20 msn intervalde MUP inhibisyonu bulmuştur (27). Benzer deneysel koşullarda Komori ve arkadaşları MUP amplitüdünde bir değişiklik bulamamıştır (28). Bu çalışmaların sonuçları değerlendirildiğinde, istemli kası sırasında periferik sinir uyarımı, istirahattaki uyarıma göre homolog motor nöron eksitabilitesi üzerine farklı etkiler gösterebilir. Bir açıklama da, antidromik invasyon ve ardından spinal motor nöronların rekkürrent inhibisyonunun istirahattaki kişilerde daha fazla olmasıdır; çünkü istemli kası sırasında, antidromik ve ortodromik uyarılar kollizyona uğrar. Aynı şekilde, akla yakın bir açıklama da kontraksiyon sırasında spinal motor nöron havuzu, supraspinal eksitatör projeksiyonlar ile (periferik sinir uyarımının tahmini inhibitör etkilerine eklenerek) etkilenmeye devam etmesidir. Alternatif olarak afferent uyarıların istirahat sırasında olana göre, kontraksiyon sırasında kortikal motor eksitabilite üzerinde daha

fazla etki yaptığını gösterebilir ve ya motor korteks eksitabilitesi istemli kontraksiyon sırasında artmış olabilir (26).

Yine Young ve arkadaşlarının bulduğu, kontraksiyon sırasında çift uyarı ile kayıtlanan F dalgası parametrelerinin tek uyarı koşullarına göre değişmemesi, çift uyarı sırasındaki MUP fasilitasyonunun kortikal seviyede oluştuğuna bir diğer kanıt olarak gösterilmiştir.

Bizim çalışmamızda tek ve çift uyarı koşulunda oluşan MUP amplitüdlerinin istirahat ve kontraksiyon durumlarındaki değişimi kontrol grubu ile Parkinson hastalarında karşılaştırılmıştır (Tablo 8,9,10,11). Hem hasta hem de kontrol grubunda, kontraksiyon durumunda MUP'lerin fasilite olduğu gözlenmiştir. Fakat MUP fasilitasyonu Parkinsonlu hastalarda biraz daha belirgindi. Bu bulgumuz Parkinson hastalarında görülen kortikal inhibisyon artışının kontraksiyon sırasında da var olduğunu göstermiştir. Ayrıca çalışmamızda uyguladığımız çift uyarı yöntemi, Parkinson hastalarında kortikal inhibisyon azalmasını diğer yöntemlere göre daha erken evrede bulgu vermiştir.

Sonuç olarak, kontrol grubunda periferik uyarının oluşturduğu kortikal inhibisyon Parkinson hastalarında azalmıştır. Bu kortikal inhibisyon azalması hem istirahat hem de kontraksiyon sırasında gözlenmiştir. Çalışmamız, Parkinson hastalarında TMU ile yapılan önceki çalışmalarda bulunan kortikal inhibisyon azalmasını destekleyen bir diğer yöntem olmuştur. Bu yöntemin uygulanmasıyla elde edilen bulguların, hastalığın bradikinezi semptomu ile korelasyon

gösterip göstermediği, bu semptomun ön planda olduğu hastalarla diğer semptomları daha belirgin olan hastaların karşılaştırılması ile daha sonraki araştırmalarda incelenebilir. Ayrıca bu yöntem antiparkinsoniyen tedavi monitorizasyonunda da faydalı olabilir.

ÖZET

Bu çalışmada, 12 Parkinson hastası ile 17 normal kontrol grubunda M yanıtı amplitüdü, MUP amplitüdü, MUP/M yanıtı amplitüd oranı, PSE, KSE ile periferik sinir uyarımı ve TMU kullanarak, TMU'dan 40 msn önce verilen periferik sinir uyarımının istirahat ve kontraksiyon durumunda MUP amplitüdüleri üzerine etkisi araştırılmıştır.

Kontrol grubuyla Parkinson hastalarının; M yanıtı amplitüdü, MUP amplitüdü, MUP/M yanıtı amplitüd oranı, PSE, KSE ölçüm sonuçlarında istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır. Bu durum, Parkinson hastalarının hastalık süresi ve evresiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür. İstirahat durumunda, periferik uyarıdan 40 msn sonra verilen TMU (Çift Uyarı Koşulu), kontrol grubunda tek başına verilen TMU (Tek Uyarı Koşulu)'ya göre MUP amplitüdlerinde düşme gösterirken, ($p=0,003$), Parkinson hastalarında bu amplitüd düşüklüğü saptanmamıştır. Kontraksiyon durumunda ise kontrol grubunda tek uyarı koşulu ile çift uyarı koşulunda oluşan MUP amplitüdlerinde fark gözlenmezken, Parkinson hastalarında çift uyarı koşulundaki MUP

amplitüdlerinde bir artış gözlenmiştir ($p=0,003$). Ayrıca, çift uyarı koşulunda oluşan MUP amplitüdlerinin istirahat ve kontraksiyon durumlarındaki değişimi kontrol grubuyla Parkinson hastalarında karşılaştırılmıştır. Hem hasta hem de kontrol grubunda kontraksiyon durumunda MUP'lerin fasilite olduğu gözlenmiştir.

İstirahatde kontrol grubunda periferik uyarı MUP amplitüdlerinde azaltma yapmasına rağmen, bu durumun Parkinson hastalarında görülmemesi , Parkinson hastalarındaki diğer TMU çalışmaları ile (motor eşik, MUP amplitüdları, KSE) gösterilen kortikal inhibisyon azalmasını desteklemiştir. Kontraksiyon durumunda da, Parkinson hastalarında çift uyarı koşulu ile oluşan MUP amplitüdlerinin artışı yine bu sırada bir eksitabilite artışı olduğu, yani inhibisyon azalmasının kontraksiyon sırasında da devam ettiğini göstermiştir.

Çalışmamızda uyguladığımız çift uyarı yöntemi, Parkinson hastalarında kortikal inhibisyon değişikliğini diğer TMU yöntemlerine göre daha erken evrede gösterebildiğinden, klinik araştırmalarda faydalı olacağı düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

- 1- Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD,. Neurology in Clinical Practice, 2000; 75: 1891-1896.
- 2- Rowland LP. Merritt's Textbook of Neurology, 1995; 15: 716-718
- 3- Zenbilci N. Sinir Sistemi Hastalıkları, 1995; 384-394.
- 4- Önal Z, Özkaynak S, Yaltkaya K. Transkraniyal Manyetik Uyarım, Düşünen Adam, 1997; 8: 48-55.
- 5- Özkaynak S. Hareket Bozukluklarında Transkraniyal Manyetik Uyarım , Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Dergisi, 1999 2 (2): 46-51.
- 6- Priori A, Berardelli A, Inghilleri M, Accornero N, Manfredi M. Motor cortical inhibition and dopaminergic system, Brain ,1994; 117: 317-323.
- 7- Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell C. Changes in Excitability of Motor Cortical Circuitry in Patients with Parkinson's Disease, Annals of Neurology, 1995; 37: 181-188.
- 8- Priori A. Clinical Applications of Silent Period Measurements, Advances in Occupational Medicine and Rehabilitation, 1996; 2 (2) : 91-97.

- 9- Berardelli A, Inghilleri M, Priori A, Marchetti P, Curra A, Rona S, Manfredi M. Inhibitory cortical phenomena studied with the technique of transcranial stimulation, *Functional Neuroscience (EEG Suppl. 46)*, 1996; 343-349.
- 10- Kailash PB, Marsden CD. The behavioural and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man, *Brain*, 1994; 117: 859-876.
- 11- Alexander GE, Mahlon RD, Strick PL. Parallel organization functionally segregated circuits linking basal ganglia and kortex. *Annu Rev Neuroscience*, 1986; 357-381.
- 12- Mahlon RD. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *TINS*, 1990; 13(7).
- 13- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. " Mini-Mental State ":A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12:189-198.
- 14- Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). *Parkinson Hast. ve Hareket Boz. Der.* 1998;1(2):71-74.
- 15- " Hoehn-Yahr Skalasına " Göre Hastalık Evresi. *Parkinson Hast. ve Hareket Boz. Der.* 1998;1(2):71-74.
- 16- Valls-Solé J, Pascual-Leone A, Brasil-Neto J.P, Caamorrota A, McShane L, Hallet M. Abnormal facilitation of the response to

transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease, *Neurology*. 1994; 44: 735-741

- 17- Hess CW, Mills KR, Murray NMF. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain, *J. Physiol*. 1987; 388:397-419.
- 18- Berardelli A, Cowen JMA, Day BL, Dick J, Rotwell JL, The side of facilitation of the response to cortical stimulation during voluntary contraction in man (Abstract) *J. Physiol*. 1985; 360:520-528.
- 19- Cantello R, Gianelli M, Bettucci D, Civardi C, De Angelis M.S, Mutani R. Parkinson's disease rigidity, *Neurology*. 1991; 41:1449-1456
- 20- Maertens de Noordhout A, Pepin JL, Delwaide PJ. Motor cortex hyperexcitability in Parkinson's disease. *Neurology*. 1992; 42(suppl 3): 285 (Abstract)
- 21- Davey NJ, Dick JPR, Ellaway PH, Maskill DW, Raised motor cortical threshold associated with bradykinesia as revealed by transcranial magnetic stimulation in normal man and Parkinson's disease (abstract). *J. Physiol*. 1991; 438:35
- 22- Uozumi T, Tsuji S, Murai Y. Motor potentials evoked by magnetic stimulation of the motor cortex in normal subjects and patients

- with motor disorders. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 1991; 81: 251-256.
- 23- Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R., Magnetic brain stimulation, *Neurology* 1992; 42: 1951-1959
- 24- Gaspar P, Duyckaerts C, Alvarez C, Javoy-Agid F, Berger B. Alterations of dopaminergic and noradrenergic innervations in motor cortex in Parkinson's disease. *Neurology* , 1991; 30: 365-374
- 25- DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. (Review) *Trends Neuroscience*. 1990; 13; 281
- 26- Young MS, Triggs WJ, Gerstle G. Facilitation of magnetic motor evoked potentials during the mixed nerve silent period. *Muscle & Nerve* 1995; 18: 1285-1291
- 27- Deletis V, Schild JH, Dimitrijevic MR. Facilitation of motor evoked potentials by somatosensory afferent stimulation. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 1992; 85: 302-310.
- 28- Komori T, Watson BV, Brown WF. Influence of peripheral afferents on cortical and spinal motoneuron excitability. *Muscle & Nerve* 1992; 15: 48-51