

İDYOPATİK PARKİNSON HASTALIĞINDA YAVAŞ NEGATİF POTANSİYELLER

Ümmühan İŞOĞLU ALKAÇ, Sacit KARAMÜRSEL, İbrahim ÖRNEK*

ÖZET

Negatif Bağlı Değişken (Contingent Negative Variation-CNV) yanıtının oluştuğu deneysel paradigmda, dikkat uyandıran S1 uyarısını takiben motor cevap gerektiren emredici S2 uyarısı bulunmaktadır. Beklenti ile ilişkili olduğu düşünülen CNV yanıtı, S2 uyarısını takiben yavaş bir negatif potansiyel kayması şeklinde oluşmaktadır. Bu çalışmada İdyopatik Parkinson Hastalığındaki CNV yanıtları sağlıklı grupla kıyaslandı. Orta hatta frontal (Fz), verteks (Cz), pariyetal (Pz) ile sol pariyetal (P3) ve sağ pariyetal (P4) bölgelerinden kaydedilen CNV yanıtı, kontrol grubunda $-19.771 \pm 6.981 \mu V$, İdyopatik Parkinson hasta grubunda $-13.130 \pm 6.751 \mu V$ olarak ölçülmüştür ($p < 0.05$). İdyopatik Parkinson hasta grubunda CNV yanıtının anlamlı derecede düşük bulunması, CNV nin yürütücüsü işlev bozukluklarının değerlendirilmesinde non-invazif bir metod olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: İdyopatik Parkinson Hastalığı, Negatif Bağlı Değişken, Olaya İlişkin Potansiyeller-OİP

SUMMARY

Slow negative potentials in Idiopathic Parkinson Disease. In the CNV paradigm, the imperative stimulus requiring motor response (S2) follows the warning stimulus (S1). CNV response that is related to expectation appears as a slow negative potential shift following S2. In this study, CNV responses in idiopathic Parkinson disease were compared with a control group. CNV responses were recorded from the midline frontal (Fz), central (Cz), parietal (Pz), left (P3), right (P4) parietal regions. CNV responses were measured as $-19.771 \pm 6.981 \mu v$ in the idiopathic Parkinson disease ($p < 0.05$). CNV may be use a non-invasive method to evaluate executive functions disorders since its amplitude was found significantly low in idiopathic Parkinson disease.

Key Words: Idiopathic Parkinson Disease, Contingent Negative Variation-CNV, Event-Related Potentials-ERP

GİRİŞ

İdyopatik Parkinson hastalığı motor sistem hastalığı olmakla beraber, bilişsel, affektif ve davranışsal semptomatolojinin de sıklıkla eşlik ettiği bir klinik tablo gösterir (1). Demans ve depresyon, İdyopatik Parkinson Hastalığının nöropatolojisinin neden olabileceği iyi bilinen eşlikçi tablolardır. Demans ve depresyon gibi global sendromların yanı sıra, prefrontal sistem ile ilgili kabul edilen yürütücü (executive) işlevlere ait bozukluklar da izole bilişsel eksiklikler olarak öteden beri araştırılmıştır. Fuster, prefrontal korteksin temel işlevini amaca yönelik davranışın zaman boyutu içinde organizasyonu olarak

tanımlamıştır (2). Prefrontal korteksin, davranışın başlatılması, sürdürülmesi ve sonlandırılması sırasında diğer algısal, bilişsel ve motor sistemler üzerinde yürütücü işlevlerde rol oynadığı düşünülmektedir (3,4). 1967 yılında ilk kez, primat ve insanlarda prefrontal korteks üzerinde en yüksek genlikli olarak ortaya çıkan, öğrenme ile organizma için davranışsal anlamlılık kazanan bir uyarının ardından oluşan negatif yavaş bir potansiyel kaydedildi (5). Eğer bir uyarın kendinden sonra gelen ve motor bir yanıtı neden olacak ikinci bir uyarını ikaz edici bir konuma gelirse, birinci ve ikinci uyarınlar arasında, bu iki uyarını birbirine gecikme süresi boyunca

ca, bağlayan davranışsal ilişki dolayısıyla oluşan negatif potansiyele Negatif Bağlı Değişken (Contingent Negative Variation-CNV) denir. İki bileşeni vardır: Hareket öncesi santral bölgede hızla beliren hazırlık potansiyeli (BP; Bereitschaftspotential), hareketin istemli başlangıcı ile ilişkilidir. Diğeri, daha çok fronto-anterior bölgede ilk uyaran sonrası oluşan negatif dalgadır. Dorsolateral prefrontal bölgede belirginleşen bu dalganın organize hareketin plan ve programlanması ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Klinik gözlem ve tarama testleri kullanılarak, demans ve depresyonun dışlandığı, motor ve bilişsel kaybı en az düzeyde olan idyopatik Parkinson hasta grubunda bilişsel eksikliğin varlığını araştırmak amacıyla olaya ilişkin potansiyelleri (OİP) elektrofizyolojik yöntemler ile araştırabilmek için CNV paradigması uygulanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Deneklerin özellikleri:

Kısa Mental Durum Değerlendirmesi (Mini Mental State Examination-MMSE) (Tablo 1) ile demans ve Hamilton Depresyon Skalası (HDRS) (Tablo 2) kullanılarak depresyonun dışlandığı 20 kişilik idyopatik Parkinson hasta grubu herhangi bir psikiyatrik ve nörolojik hastalığı olmayan 20 kontrol grubu ile yaş ve eğitim açısından eşleştirildi (Tablo 3). İdyopatik Parkinson hastalarının hastalık süreleri ortalama 1.7 yıl, Modifiye Hoehn Yahr Evrelemesine göre evreleri 1.5 idi. Deneklerin tümü sağ elini kullanmaktaydı.

Uyaran paradigması

İkaz edici (S1; warning stimulus) uyarını, 80 ms süreli, 1000 Hz frekans ve 70 dB şiddetinde,

Tablo 1. Kısa Mental Durum Değerlendirilmesi

	Ortalama	S.D.	P değeri
Parkinson hasta grubu	1.20	97 (3.7)	1872 (72.8)
Kontrol grubu	1327	21	1168

Tablo 2. Hamilton Depresyon Skalası

	Ortalama	S.D.	P değeri
Parkinson hasta grubu	29.15	1.62	Anlamlı değil
Kontrol grubu	29.22	1.12	Anlamlı değil

detinde, 7 ila 11 saniyede bir düzensiz olarak, emredici (S2; imperative stimulus) uyarını ise S1 den bir saniye sonra 200 ms süreli, 2000 Hz frekans ve 70 dB şiddetinde saf sesler olarak uygulanmıştır. S1 uyarısından önceki 1000 ms ve sonraki 5000 ms kaydedilmiştir (Şekil 1) (5).

Uluslararası 10/20 sisteminin ölçütleri esas alınarak, orta hatta frontal (Fz), verteks (Cz), pariyetal (Pz) ile sol pariyetal (P3) ve sağ pariyetal (P4) bölgelere Ag-AgCl köprü elektrodlar her iki kulak memesi referans alınarak yerleştirildi. Kaydedilen sinayaller 0.1-70 Hz analog band geçiren filtreden geçirilerek, 250 Hz örnekleme hızı ile bilgisayara aktarıldı. Her denek için kaydedilen 30 dilimin ortalaması alınarak, S1 ve S2 uyarını arasındaki negatif sapmanın genlik değeri ölçüldü.

BULGULAR

İdyopatik Parkinson hasta grubu ve kontrol grubuna ait ortalama CNV genlik değerleri karşılaştırıldığında (tek yönlü ANOVA) anlamlı derecede farklılık olduğu ($p < 0.05$), post-hoc analizlerle (Tukey's honestly significance test) bunun Cz kanalından kaynaklandığı bulunmuştur. Cz kanalına ait genlik değerleri aşağıdaki gibidir:

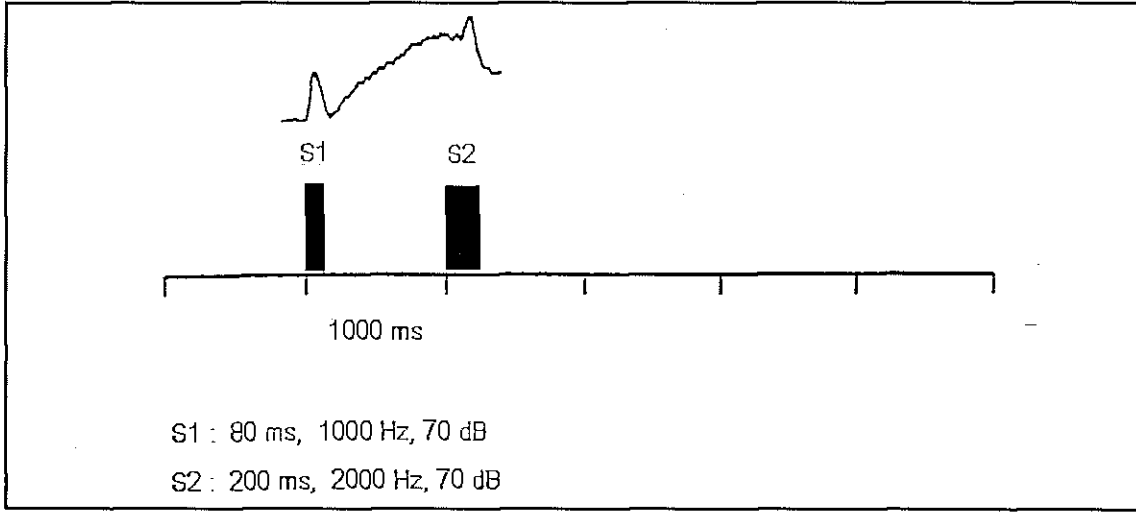
İdyopatik Parkinson hasta grubu : $-13.130 \pm 6.751 \mu V$
Kontrol grubu : $-19.771 \pm 6.981 \mu V$

Fz, Cz, Pz, P3 ve P4 bölgelerinden elde edilen hasta ve kontrol grubuna ait ortalama sinyaller üstüste getirilerek çizdirildiğinde, vertekste en belirgin olmak üzere idyopatik

Tablo 3. Deneklerin özellikleri

	YAŞ	CİNSİYET		ÖĞRENİM DÜZEYİ		
		Kadın	Erkek	İlkokul	Lise	Üniversite
Parkinson hasta grubu	65.15	7 (%45)	13 (%65)	8 (%40)	8 (%40)	4 (%20)
Kontrol grubu	64.30	9 (%45)	11 (%55)	6 (%30)	10 (%30)	4 (%20)

Şekil 1. CNV uyarısı şeması. Kayıt 6 saniyelik dilimlerde alındı. S1 uyarısı 1 saniyelik prestimulus döneminden sonra yer aldı. S1'i 1 saniye ara ile S2 uyarısı izledi. Uyarılar 7 ila 11 saniyede bir rastlantısal olarak tekrar etti.



Parkinson hasta grubunda, tüm kanallarda CNV genliğinin kontrol grubuna kıyasla küçük genlikli olduğu izlenmektedir (Şekil 2).

TARTIŞMA

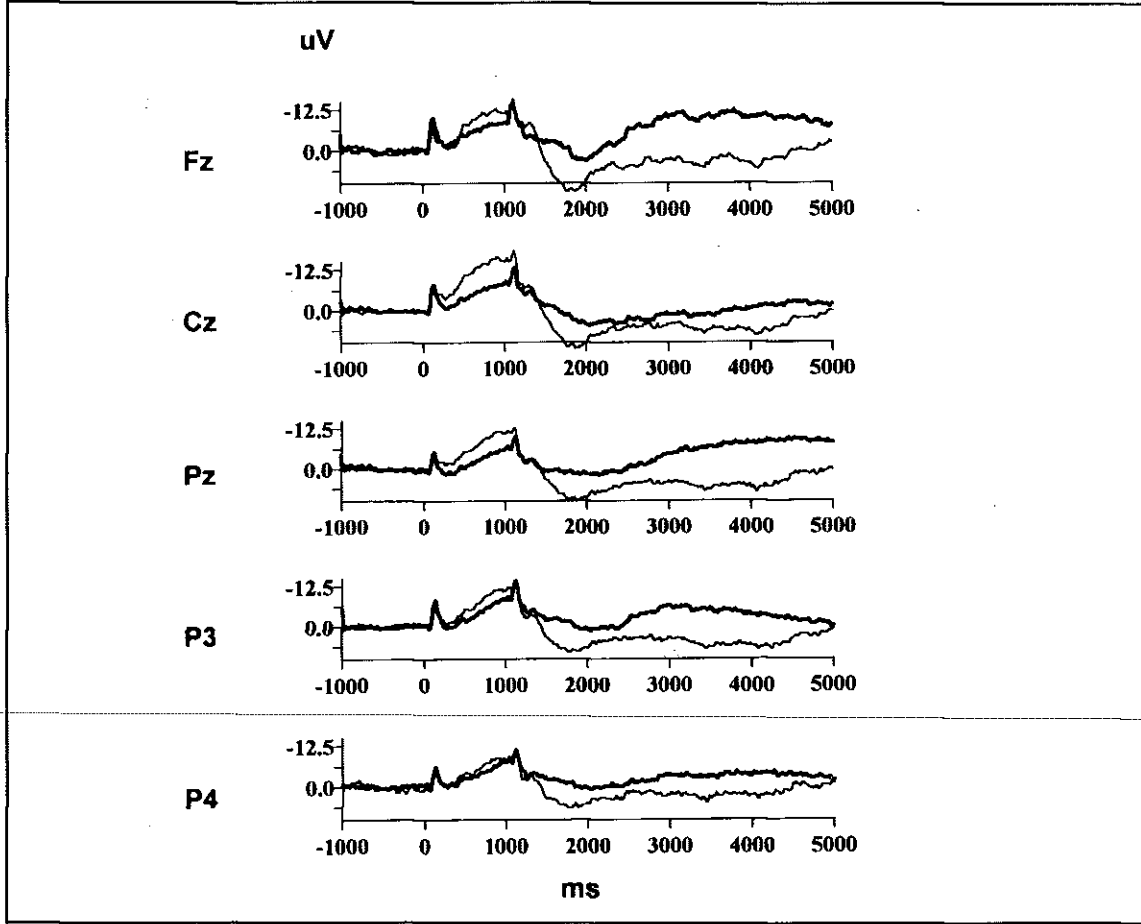
Sinirbilimcilerin çeşitli alanlarda yaptıkları çalışmaların ortak sonucu olarak, yürütücü işlevlerden sorumlu olan prefrontal korteks, anatomik ve fonksiyonel olarak dorsolateral ve orbitofrontal olarak ikiye ayrılmaktadır. Frontal korteksin işlevleri; 1) Programlama, düzenleme, süregiden aktiviteleri kontrol etme ve onaylama kısacası, zihinsel fonksiyonların amaca uygun yürütülmesi 2) İç dünyadan gelen dürtüler ile dış dünyanın sürekli değişen uyarılarına arasında bir denge oluşturacak şekilde davranışların düzenlenmesidir. Bu işlevlerini limbik, duysal ve motor alanlarla karşılıklı yoğun ilişkileri sayesinde yürütür (2,3,4).

Normal deneklerde yapılan çalışmalar, beyindeki dopaminerjik mekanizmaların CNV yi değiştirdiğini göstermektedir (5). Bu paradigmanın duysal-motor ilişkisinin en basit biçimi olarak prefrontal korteksin işlevini yansıttığı da hayvan ve insan deneyleriyle desteklenmiştir (5).

Parkinson hasta grubunda CNV nin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunması nörokimyasal işlevlerin, özellikle dopaminerjik etkinliğin CNV oluşumunda rol oynadığını doğrulamaktadır.

Elde edilen sonuçlardan yola çıkarak, CNV, motor ve bilişsel kayıpları önemsenmeyecek düzeyde olan Parkinson hasta grubunda yürütücü işlev bozukluklarının nesnel ve nitel olarak ortaya konabilmesi ve takibinde, dopaminerjik dengesizliğin non-invazif değerlendirilmesinde kullanılabilecek bir elektrofizyolojik ölçüt olarak gözükmektedir.

Şekil 2. Kontrol ve Parkinson Hasta (kalın çizgi) gruplarından, 5 bölgeden elde edilen büyük ortalama yanıtlar. S1 uyararı "0" anında verilmiştir. S1-S2 uyarıları arasındaki yavaş negatif potansiyelin genliğinin Parkinson Hasta grubunda düşük oluşuna dikkat ediniz.



KAYNAKLAR

1. Pereira JS, Pimental ML, Gomes PL: Cognitive disorders in Parkinson disease. Electroencephalographic correlations. Arq Neuropsiquiatr 53:11 (1995).
2. Fuster JM: Behavioral electrophysiology of the prefrontal cortex. Trends Neurosci 7:408 (1984).
3. Malloy P, Duffy J: The frontallobes in neuropsychiatric disorders, "Handbook of Neuropsychology, editör: Boller F, Grafman J, Amsterdam: Elsevier (1994) sf.203.
4. Wang HC, Lees AJ, Brown P: Impairment of EEG desynchronization before and during movement and its relation to bradykinesia in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 66:442 (1999).
5. Walter WG: The analysis, synthesis and identification of evoked responses and contingent negative variation (CNV). Electroencephalogr Clin Neurophysiol 23:489 (1967).