

## Correlation between corticospinal excitability and rigidity in individuals with parkinson's disease

## Correlação entre excitabilidade corticoespinal e rigidez em indivíduos com doença de parkinson

Alexia de Deus Perruci<sup>1</sup> 

Rebeca Gomes Dias da Costa<sup>2</sup> 

Lívia Shirahige Gomes do Nascimento<sup>3</sup> 

Sérgio Rocha<sup>4</sup> 

Marília Austregésilo Saraiva da Silva<sup>5</sup> 

Amanda Bezerra da Silva<sup>6</sup> 

Thaynã Moura de Santana<sup>7</sup> 

Kátia Monte-Silva<sup>8</sup> 

<sup>1</sup>Corresponding author. Centro de Ciências da Saúde, Graduanda em Fisioterapia, Laboratório de Neurociência Aplicada, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco (Recife). Pernambuco, Brazil. alexia.perruci@gmail.com

<sup>2,3,5-8</sup>Centro de Ciências da Saúde. Laboratório de Neurociência Aplicada, Departamento de Fisioterapia. Universidade Federal de Pernambuco (Recife). Pernambuco, Brazil. rebecagdiascosta@gmail.com, livia.shirahige@gmail.com, mariliap997@gmail.com, amanda.piscies@gmail.com, thaynamoura15@gmail.com, monte.silvakk@gmail.com

<sup>4</sup>Centro de Ciências da Saúde, Laboratório de Neurociência Aplicada, Departamento de Fisioterapia. Universidade Federal de Pernambuco. NeuroReeducar – Fisioterapia Neurofuncional (Recife). Pernambuco, Brazil. srocha3105@gmail.com

**ABSTRACT | INTRODUCTION:** Parkinson's disease (PD) is a slow, chronic and degenerative pathology resulting from the reduction of dopaminergic synaptic efficacy in the nigrostriatal pathway, resulting from neuronal death of the cerebral black substance, with consequent movement disorders<sup>1</sup>. PD it can be characterized by three motor signals, including rigidity<sup>2</sup> that generates limitations in daily activities of life and reduced quality of life for patients<sup>3</sup>. In addition to clinical changes, PD alters the electrophysiological activity of the basal base cores and the cerebral cortex, with changes in the corticospinal excitability (CE) of the primary motor cortex (M1)<sup>4</sup> that can be measured by transcranial magnetic stimulation single pulse (p- TMS), a safe and non-invasive method able to promote depolarization of neurons<sup>5</sup>. Despite this, the relation between such changes and the motor dysfunction presented by the patient, in this case, the stiffness, is still not clear. Therefore, the objective of this study is to investigate whether there is a relation between

the rigidity and possible changes in cortical excitability (CE) in individuals with PD. **MATERIALS AND METHODS:** This is a transversal study (CAAE: 79597417.6.0000.5208; Clinical Trials: NCT03645538), which included 14 individuals, female and male, with PD, age  $\geq 40$  years old and a clinical diagnosis of PD provided by a neurologist, without cognitive decline (Montreal Cognitive Assessment (MoCA)  $\geq 27$  points), under regular antiparkinsonian pharmacological treatment and with staging from I to IV on the modified Hoehn & Yahr Scale (HY). Individuals with other neurological disorders, postural hypotension, vestibular, visual, cardiovascular or musculoskeletal disorders that affect the performance of the proposed tests were excluded; with other musculoskeletal or joint diseases in the lower limbs that interfere with the performance and the locomotion; submitted to previous surgical intervention for PD; or with contraindications for the application of TMS<sup>6</sup>. The rigidity of the hemibodies (right upper limb + right lower limb and left upper limb + left lower limb)

was measured in the OFF state (without medication effect) through the score obtained in item 22 of session III of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). In the beginning, magnetic pulses were administered over the motor cortex to determine the hot spot, the cortical representation area, a region in which the TMS evoke greater amplitudes of motor evoked potential (MEP), of the first interosseous dorsal muscle (FID). The evaluation of CE, also in the OFF state was given by the motor resting threshold (MRT), using the Motor Threshold Assessment Software, version 2.0 ( <http://www.clinicalresearcher.org/software> ), using as criteria for decision a motor evoked potential greater than or equal to 50 $\mu$ V. For the measurement of MRT, transcranial magnetic stimulation single pulse (p-TMS) of model 200<sup>2</sup> (Magstim, UK) was used, administered over the primary motor cortex of both hemispheres. Data analysis was performed considering both the most affected hemisphere and the least affected hemisphere, with the corresponding hemibody rigidity, so the sample was doubled. The normality of the data was verified using the Shapiro-Wilk test and the correlation analysis using the Spearman test, using a p-value <0.05. For the measurement of the correlation degree between the variables, the following values of correlation coefficient (r) will be taken into account: 0,26-0,49 = weak; 0,5-0,69 – moderate; 0,7-0,89 = strong; and 0,9-1,0 = very strong<sup>7</sup>. In addition, still in the correlation between rigidity and excitability, some control analyzes were done, dividing patients according to the factors (i) gender (male and female); (ii) age ( $\leq$ 60 and >60 years); (iii) time of diagnosis ( $\leq$ 5 and >5 years); and (iv) disease severity (mild and moderate to severe). For statistical analysis, SPSS software version 23.0 was used for Windows. **RESULTS / DISCUSSION:** The demographic and clinical characteristics of the 14 patients included in the sample are detailed in table 1. The Shapiro-Wilk test was used, and part of the data was found to be not normal. The Spearman test showed a significant correlation (p = 0.017) moderate and inversely proportional (r = -0.446) between the variables (figure 1)<sup>8</sup>. The control analysis showed a difference for the gender (male), age ( $\leq$ 60 years), and disease severity (moderate/severe) factors (table 2). Our findings suggest that patients with higher levels of rigidity have a lower motor threshold when compared to patients who have lower levels of stiffness, but a higher motor threshold. McKay identified that lower limb stiffness, even with common risk factors, such as age, sex, and controlled UPDRS, is associated with patients' history of falls, negatively impacting their life quality<sup>2</sup>. A study also identified that rigidity is also one of the factors that impose limitations on the activities of daily living of these patients, with a consequent reduction in quality of life<sup>3</sup>. Although stiffness is a clinically relevant variable for the patient, so far, no other study has proposed to assess the relationship between cortical excitability and stiffness. The understanding of the relation between the clinical and electrophysiological findings of PD is essential both for the patient's assessment to be as detailed and assertive as possible and for the more targeted and effective use of neuromodulation in the treatment of PD.

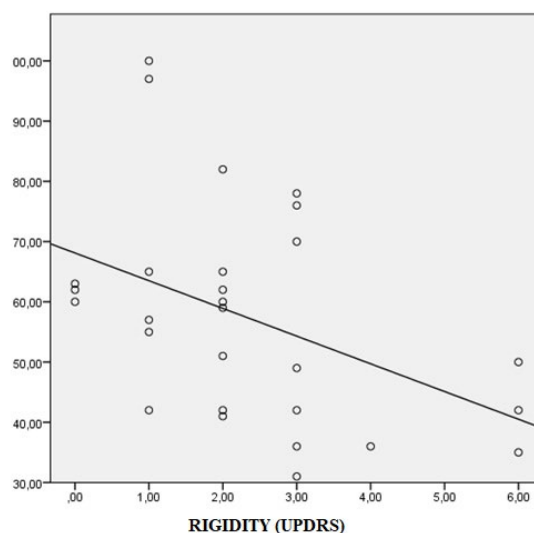
**Table 1.** Characterization of the sample. SD: standard deviation

<b>Age</b> (average ± SD)		62,21±6,0 years
<b>Gender</b> (men)		71,43%
<b>Hoehn &amp; Yahr Staging</b> (%)		
	1	14,28
	1,5	7,14
	2	21,42
	2,5	28,57
	3	21,42
	4	7,14
<b>Total UPDRS</b> (average ± SD)		29,4±11,62
<b>Time of diagnosis of the disease</b> (average ± SD)		67,92±64,12 months
<b>Equivalent medication dosage</b> (average ± SD)		727,1±245,7

**Table 2.** Factors considered in the control analysis. r: correlation coefficient

<b>Factors</b>	<b>p-value</b>	<b>r</b>
Age (≤60 years)	0,043	- 0,548
Gender (male)	0,002	- 0,649
Disease severity (moderate/severe)	0,023	- 0,778

**Figure 1.** Negative correlation between MRT and RIGIDITY (UPDRS). MRT = motor resting threshold



**CONCLUSION:** Cortical-spinal excitability is correlated with the degree of stiffness in patients with PD, since the results of the study suggests that the higher the MRT, the lower the stiffness score. This can be an important finding for whenever a clinical decision has to be taken in neuromodulation in the treatment of patients with PD.

**KEYWORDS:** Parkinson disease. Transcranial magnetic. Stimulation. Muscle rigidity. Cortical excitability.

**RESUMO | INTRODUÇÃO:** A Doença de Parkinson (DP) é uma afecção lenta, crônica e degenerativa decorrente da redução da eficácia sináptica dopaminérgica na via nigroestriatal, resultante da morte neuronal da substância negra cerebral, com consequentes desordens do movimento<sup>1</sup>. Clinicamente, a DP pode ser caracterizada por três sinais motores, dentre eles a rigidez<sup>2</sup> que gera limitações das atividades de vida diária, bem como redução da qualidade de vida desses pacientes<sup>3</sup>. Além de alterações clínicas, a DP altera a atividade eletrofisiológica dos núcleos da base e do córtex cerebral, com mudanças na excitabilidade corticoespinal (EC) do córtex motor primário (M1)<sup>4</sup>, podendo ser avaliado através da estimulação magnética transcraniana por pulso único (p-TMS), um método seguro e não invasivo capaz de promover a despolarização dos neurônios<sup>5</sup>. Apesar das evidências mostrando alterações clínicas e eletrofisiológicas, a relação entre a rigidez e a excitabilidade corticoespinal, ainda não é elucidada. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi investigar se há relação entre a rigidez e possíveis alterações na EC de indivíduos com DP. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Este é um estudo transversal (CAAE: 79597417.6.0000.5208; *ClinicalTrials*: NCT03645538), que incluiu 14 indivíduos de ambos os sexos com DP, com faixa etária maior ou igual a 40 anos e diagnóstico clínico de DP fornecido por neurologista, sem declínio cognitivo (*Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)  $\geq 27$  pontos), em tratamento farmacológico antiparkinsoniano regular e com estadiamento de I a IV na Escala Hoehn&Yahr modificada (HY). Foram excluídos indivíduos com outros distúrbios neurológicos, hipotensão postural, distúrbios vestibulares, visuais, cardiovasculares ou musculoesqueléticos que afetem o desempenho dos testes propostos; com outras doenças osteomioarticulares em membros inferiores que interfirisse no desempenho e locomoção; submetidos à intervenção cirúrgica prévia para DP; ou com contraindicações para a aplicação da TMS<sup>6</sup>. A rigidez de cada hemicorpo (membro superior direito + membro inferior direito e membro superior esquerdo + membro inferior esquerdo) foi avaliada no estado OFF (sem efeito da medicação) através da pontuação obtida no item 22 da seção III da Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS). Inicialmente pulsos magnéticos foram administrados sobre o córtex motor para determinação do hot-spot, da área de representação cortical, região em que a TMS evocava maiores amplitudes de potencial evocado motor (PEM), do músculo primeiro interósseo dorsal (PID). A avaliação da EC, também no estado OFF, deu-se pelo limiar motor de repouso (LMR), através do software *Motor Threshold Assessment Tool*, versão 2.0 (<http://www.clinicalresearcher.org/software>), utilizando como critério para decisão, um potencial evocado motor superior ou igual a 50 $\mu$ V. Para a medida de LMR foi utilizada a estimulação magnética transcraniana por pulso único (p-TMS) de modelo Magstim 200<sup>2</sup> (Magstim, UK), administrada sobre o córtex motor primário de ambos os hemisférios.

A análise dos dados foi realizada considerando tanto o hemisfério mais acometido, quanto o menos acometido, com a rigidez do hemicorpo correspondente, logo, a amostra foi duplicada. A normalidade dos dados foi verificada através do teste de Shapiro-Wilk e a análise de correlação pelo teste de Spearman, utilizando um p-valor <0,05. Para a mensuração do grau de correlação entre as variáveis, serão levados em consideração os seguintes valores de coeficiente de correlação (r): 0,26–0,49 = fraco; 0,5–0,69 = moderado; 0,7–0,89 = forte; e 0,9–1,0 = muito forte<sup>7</sup>. Além disso, ainda na correlação entre rigidez e excitabilidade, foram realizadas algumas análises de controle, dividindo os pacientes de acordo com os fatores: (i) sexo (masculino e feminino); (ii) idade ( $\leq 60$  e  $> 60$  anos); (iii) tempo de diagnóstico ( $\leq 5$  e  $> 5$  anos); e, (iv) gravidade da doença (leve e moderada a grave). Para a análise estatística foi utilizado o software SPSS versão 23.0, para Windows.

**RESULTADOS/DISCUSSÃO:** As características demográficas e clínicas dos 14 pacientes incluídos na amostra encontram-se detalhadas na tabela 1. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado e parte dos dados se mostraram não normais. O teste de Spearman apresentou uma correlação significativa ( $p = 0,017$ ) moderada e inversamente proporcional ( $r = -0,446$ ) entre as variáveis (figura 1)<sup>8</sup>. A análise de controle mostrou diferença nos fatores sexo, idade e gravidade da doença (tabela 2). Nossos achados sugerem que pacientes com níveis maiores de rigidez apresentam limiar motor menor, quando comparados a pacientes que possuem níveis menores de rigidez, porém limiar motor maior. McKay identificou que a rigidez do membro inferior, mesmo com os fatores de risco comuns, como idade, sexo e UPDRS controlados, está associada com o histórico de quedas dos pacientes, repercutindo negativamente na qualidade deles<sup>9</sup>. Um estudo identificou ainda que a rigidez também é um dos fatores que impõe limitações às atividades de vida diária desses pacientes com consequente redução da qualidade de vida<sup>3</sup>. Apesar da rigidez ser uma variável clinicamente relevante para o paciente, até o momento, nenhum outro estudo se propôs a avaliar a relação entre a excitabilidade cortical e a rigidez. A compreensão sobre a relação entre os achados clínicos e eletrofisiológicos da DP é fundamental tanto para que a avaliação do paciente seja a mais detalhada e assertiva possível, quanto para o uso mais direcionado e eficaz da neuromodulação no tratamento da DP.

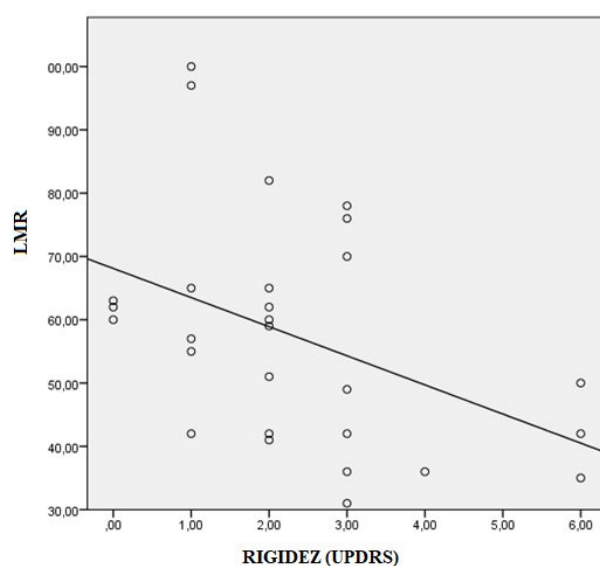
**Tabela 1.** Caracterização da amostra. DP: desvio padrão

<b>Idade</b> (média $\pm$ DP)	62,21 $\pm$ 6,0 anos
<b>Sexo (%)</b> homens	71,43%
<b>Estadiamento Hoehn &amp; Yahr</b> (%):	
1	14,28
1,5	7,14
2	21,42
2,5	28,57
3	21,42
4	7,14
<b>UPDRS total</b> (média $\pm$ DP)	29,4 $\pm$ 11,62
<b>Tempo de diagnóstico da doença</b> (média $\pm$ DP)	67,92 $\pm$ 64,12 meses
<b>Dosagem equivalente da medicação</b> (média $\pm$ DP)	727,1 $\pm$ 245,7

**Tabela 2.** Fatores considerados na análise de controle. r: coeficiente de correlação

Fatores	p-valor	r
Idade (≤60 anos)	0,043	- 0,548
Sexo (masculino)	0,002	- 0,649
Gravidade da doença (moderada/grave)	0,023	- 0,778

**Figura 1.** Correlação negativa entre LMR e RIGIDEZ (UPDRS). LMR = limiar motor de repouso



**CONCLUSÃO:** A excitabilidade corticoespinal está correlacionada com o grau de rigidez de pacientes com DP, uma vez que os resultados do estudo sugerem que quanto maior o LMR, menor o escore de rigidez. Esse pode ser um importante achado para a tomada de decisão clínica em neuromodulação no tratamento de pacientes com DP.

**PALAVRAS-CHAVE:** Parkinson disease. Estimulação magnética transcraniana. Rigidez muscular. Excitabilidade cortical.

## Authors 'contributions

Perruci AD, Silva MAS, Silva AB and Santana TM participated in the preparation of the summary. Costa RGD was responsible for data collection and summary preparation. Nascimento LSG participated in data collection and analysis of results. Rocha S participated in the data collection. Monte-Silva K participated in the idealization and final review of the abstract.

## Competing interests

No financial, legal or political competing interests with third parties (government, commercial, private foundation, etc.) were disclosed for any aspect of the submitted work (including but not limited to grants, data monitoring board, study design, manuscript preparation, statistical analysis, etc.).

## References

1. McNamara P, Stavitsky K, Harris E, Szent-Imrey O, Durso R. Mood, side of motor symptom onset and pain complaints in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010;25(5):519–24. <https://doi.org/10.1002/gps.2374>
2. Draoui A, El Hiba O, Aimrane A, El Khiat A, Gamrani H. Parkinson's disease: From bench to bedside. *Rev Neurol*. 2020;176(7-8):1–17. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.11.002>
3. Moreira RC, Zonta MB, Araújo APS, Israel VL, Teive HAG. Quality of life in Parkinson's disease patients: progression markers of mild to moderate stages. *Arq Neuro-psiquiatr*. 2017;75(8):497–502. <https://doi.org/10.1590/0004-282x20170091>
4. Bologna M, Suppa A, Conte A, Latorre A, Rothwell JC, Berardelli A. Are studies of motor cortex plasticity relevant in human patients with Parkinson's disease? *Clin Neurophysiol*. 2016;127(1):50–9. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.009>
5. Valero-Cabré A, Amengual JL, Stengel C, Pascual-Leone A, Coubard OA. Transcranial magnetic stimulation in basic and clinical neuroscience: A comprehensive review of fundamental principles and novel insights. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;83:381–404. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.10.006>
6. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Avanzini G, Bestmann S, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120(12):2008–39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016>
7. Schiefelbein ML, Salazar AP, Marchese RR, Rech KD, Schifino GP, Figueiredo CS, et al. Upper-limb movement smoothness after stroke and its relationship with measures of body function/structure and activity - A cross-sectional study. *J Neurol Sci*. 2019;401:75–8. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2019.04.017>
8. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. New York: Laurence Erlbaum Associates; 1988.
9. McKay JL, Hackney ME, Factor SA, Ting LH. Lower Limb Rigidity Is Associated with Frequent Falls in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract*. 2019;6(6):446–51. <https://dx.doi.org/10.1002%2Fmdc3.12784>