

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

ESANSİYEL TREMOR HASTALIĞINDA SUBSTANSİA NİGRANIN
TRANSKRANİYAL SONOGRAFİ
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖZGÜR ÖZTOP ÇAKMAK

İstanbul - 2011

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
NÖROLOJİ KLİNİĞİ

ESANSİYEL TREMOR HASTALIĞINDA SUBSTANSİA NİGRANIN
TRANSKRANİYAL SONOGRAFİ
İLE DEĞERLENDİRİLMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. ÖZGÜR ÖZTOP ÇAKMAK

Danışman
Uzm. Dr. NİHAL IŞIK

İstanbul - 2011

TEŞEKKÜR

Hastanemizde sağladığı çalışma ortamı ve katkıları için Başhekim sayın Doç Dr Ali Rıza Odabaş ve eski başhekimimiz sayın Prof Dr Hamit Okur'a,

Tıp eğitiminin önemli bir süreci olan uzmanlık eğitimim boyunca çalışma disiplini, bilgi birikimi, deneyimleri ve hayata bakışıyla ilham kaynağı olan, yetişmemde büyük emeği olan değerli hocam, Klinik Şefi sayın Dr Nihal Işık'a,

Tezimin oluşmasında desteğinden dolayı SONOMED GÖRÜNTÜLEME MERKEZİ sorumlusu Radyoloji Uzmanı Dr Nahit Özcan'a, tüm samimiyeti ile zamanını ve emeğini esirgemeyen, tüm bu süreci keyifle tamamlamamı sağlayan Radyoloji Uzmanı sayın Dr Ufuk Saraçoğlu'na ve sevgili SONOMED ekibine,

Rotasyon eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım sayın Prof Dr Aytekin Oğuz'a, Prof Dr Mefkure Eraksoy'a, Doç Dr Zuhal Yapıcı'ya, Dr Mecit Çalışkan'a

Bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum Klinik Şef Yardımcısı sayın Dr Sevdâ Gökçe'er'e,

Asistanlığım boyunca her konuda ilgi ve desteğini üzerimde hissettiğim, tezimin oluşmasında yardımlarını esirgemeyen, tez çalışmam sırasında büyük katkıda bulunan, sabır ve özveriyle deneyimlerini paylaşan sayın Dr Fatma Candan'a,

Uzmanlık eğitimim süresince yardım ve desteğini esirgemeyen Başasistanımız sayın Dr İlknur Aydın Cantürk'e,

Renkli kişiliği, hayata yaklaşımı ile her zaman desteğini hissettim sayın Dr Cüneyt Başbuğu'na, bizlerle paylaştığı bilgi birikim, ve yaklaşımı ile örnek aldığım sayın Dr Taner Seleker'e,

Asistanlığım boyunca deneyimlerinden faydalandığım klinik uzman doktorlarımız sayın Dr Oya Ulusan Demirci ve Dr Evin Akyüz'e,

Tüm bu yorucu ve zahmetli süreci tamamlarken birlikte çalışmaktan güç aldığım ve eş kademli asistan arkadaşlarım sayın Dr Tuğrul Aydın, Dr Özge Arıcı Düz ve Dr Fatma Aykan Tüzün'e,

Eğitimim süresince birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum asistan arkadaşlarım, ve hastalarımın izlenmesinde yardımlarını esirgemeyen servis hemşirelerine,

Her zaman sevgi ve destekleri ile yanımda olan sevgili aileme ve canım kocama,

Teşekkür eder, saygılar sunarım.

Dr. Özgür ÖZTOP ÇAKMAK



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
KISALTMALAR.....	iv
TABLO LİSTESİ.....	v
ŞEKİL LİSTESİ	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	ix
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	4
TREMOR VE TREMOR TİPLERİ	4
ESANSİYEL TREMOR.....	5
ESANSİYEL TREMORUN AYIRICI TANISI	14
ESANSİYEL TREMORDA TEDAVİ	19
TRANSKRANİYAL SONOGRAFİ	23
ESANSİYEL TREMOR HASTALIĞINDA TRANSKRANİYAL SONOGRAFİ.....	27
GEREÇ ve YÖNTEM.....	30
BULGULAR	37
TARTIŞMA.....	52
SONUÇ	57
KAYNAKLAR.....	59

KISALTMALAR

ET	:	Esansiyel Tremor
İPH	:	İdiyopatik Parkinson Hastalığı
TKS	:	Transkraniyal sonografi
SN	:	Substansia Nigra
GABA	:	γ -Aminobutirik Asid
WHIGET	:	Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor
NIH	:	National Institutes of Health
PEMA	:	Feniletilmalonamid
AMPA	:	α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionat Reseptörü
NMDA	:	N-metil-D-aspartat
MB	:	Midbrain
VIM	:	Ventral İntermediate Nükleus
MRG	:	Manyetik Rezonans Görüntüleme
DBS	:	Derin Beyin Stimulasyonu
SPECT	:	Single foton emisyon tomografi
ROC	:	Reciever Operator Characteristic
AUC	:	Area under the curve
LR	:	Likelihood Ratio

TABLO LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 1: Tremorun Anatomik Dağılımı	11
Tablo 2: Fizyolojik Tremoru Arttıran Faktörler	15
Tablo 3: Tremora Neden Olan İlaçlar	16
Tablo 4: İdiyopatik Parkinson Hastalığı ve Esansiyel Tremor Farkları.....	17
Tablo 5: Yüksek son teknoloji TKS ayarları	24
Tablo 6: Tablo 6: Bir tanı testinin değerlendirilmesi	32
Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri.....	37
Tablo 8: Esansiyel Tremor grubunun TKS parametreleri	38
Tablo 9: Kontrol grubunun TKS parametrelerinin ortalamaları.....	38
Tablo 10: Hasta ve kontrol grubunun TKS parametrelerinin karşılaştırılması.....	39
Tablo 11: Esansiyel Tremor ve kontrol grubunda cinsiyetler arası TKS parametreleri karşılaştırması.....	40
Tablo 12: Hasta grubunda aile hikayesine göre TKS parametrelerinin karşılaştırılması	41
Tablo 13: Tremor dominant ekstremiteye göre gruplara ayrılmış ET hastalarının TKS parametreleri	42
Tablo 14: Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile sonografik bulgular arasındaki ilişki	43
Tablo 15: Tremor şiddeti ile sonografik bulgular arasındaki ilişki.....	44
Tablo 16: ET ön görmede her bir MB değerine karşılık gelen en güçlü kestirim değerinin saptanmasında kullanılan ROC analizi verileri.....	45
Tablo 17: ET ön görmede her bir SN değerine karşılık gelen en güçlü kestirim değerinin saptanmasında kullanılan ROC analizi verileri.....	47
Tablo 18: ET ön görmede her bir SN/MB değerine karşılık gelen en güçlü kestirim değerinin saptanmasında kullanılan ROC analizi verileri.....	49
Tablo 19: ET hastalarında ROC eğrisi altında kalan alan karşılaştırması.....	51

ŞEKİL LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 1: Guillain-Mollaret Üçgeni.....	8
Şekil 2: Esansiyel Tremorda Nöropatolojik Bulgular	9
Şekil 3: Hareket bozukluklarında TKS ile değerlendirilen görüntü planlarının TKS ve MRG imajlarının karşılaştırılması	25
Şekil 4: PH ve RLS olan hastaların aksiyel midbrain kesitlerinin TKS ve MRG görüntüleri	26
Şekil 5: İdeal ve kötü performans göstergesi olan ROC eğrileri	35
Şekil 6: Normal dağılım eğrileri, girişim bölgesi ve pozitiflik eşik seçenekleri	36
Şekil 7: Esansiyel tremor grubunun TKS parametrelerinin ortalamaları	38
Şekil 8: Kontrol grubunda TKS parametrelerinin karşılaştırılması	39
Şekil 9: ET ve kontrol grubunda TKS parametrelerinin karşılaştırılması.....	40
Şekil 10: Esansiyel Tremor ve kontrol grubunda cinsiyetler arası TKS parametreleri karşılaştırması	41
Şekil 11: Esansiyel tremor grubunda aile hikayesine göre TKS parametrelerinin karşılaştırılması.....	42
Şekil 12: Tremor dominant ekstremiteye göre ET hastalarının TKS parametrelerinin karşılaştırılması.....	43
Şekil 13: MB düzeylerinin ET ön gören kestirim değerinin saptanmasında kullanılan ROC alanı eğrisi ve AUC (area under the curve)	46
Şekil 14: SN düzeylerinin ET ön gören kestirim değerinin saptanmasında kullanılan ROC alanı eğrisi ve AUC (area under the curve)	48
Şekil 15: SN/MB düzeylerinin ET ön gören kestirim değerinin saptanmasında kullanılan ROC alanı eğrisi ve AUC (area under the curve)	50
Şekil 16: MB, SN, SN/MB düzeylerinin ET ön gören kestirim değerinin saptanmasında kullanılan ROC alanı eğrileri ve AUC (area under the curve)ler	50

ÖZET

Giriş ve Amaç: Esansiyel tremor (ET) erişkinlerde en sık görülen hareket bozukluğudur, ancak patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. Heterojen patofizyolojisinde beyinsapındaki nörodejenerasyonun da yer aldığı öne sürülmektedir. Bu çalışmada transkraniyal sonografi (TKS) kullanılarak ET hastalarının substansiya nigra bölgesindeki ekojeniteyi incelemeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya 01.07.2009 ve 01.06.2010 tarihleri arasında S.B. Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniği ve Hareket Bozukluğu Polikliniğinden takip edilen 'Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor' (WHIGET) tanı kriterleri esas alınarak kesin Esansiyel tremor tanısı almış 55 hasta ile yaş ve cinsiyet eşleştirilmiş kontrol grubu olarak 60 sağlıklı kişi dahil edildi. Her iki gruba TKS yapıldı. Tüm olgularda TKS ile midbrain (MB) ve subatansiya nigra (SN) bölgesindeki ekojenite araştırılarak SN/MB ortalamaları hesaplandı. Bu parametreler hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldı. Hasta grubunun demografik ve klinik özellikleri ile TKS parametreleri arasındaki ilişki incelendi. ROC analizi yapılarak ET hastalığını ön görmede TKS parametrelerinin kestirim değerleri ve TKS parametrelerinden en güçlü değişken araştırıldı.

Bulgular: Toplam 130 olgu incelendi. 15 olguda (%13) (10 hasta, 5 kontrol grubu) yetersiz temporal kemik pencere nedeni ile inceleme yapılamadı. ET hastalarında SN, SN/ MB ortlamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$). ET hastalarının yaş, cinsiyet, aile öyküsü, hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı, tremor şiddeti ve tremor dominant ekstremiteye lokalizasyonu ile SN ve SN/MB ortalamaları arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). ROC analizi ile ET hastalığını ön görmede kestirim değerleri SN için kestirim değeri $0,13\text{cm}^2$ (Duyarlılık %78,3, Özgüllük %70,9, PKD %68,4, NKD %80,2, LR(+) 2,69 ve AUC 0,753) idi. SN/MB oranı için kestirim değeri ise 0,046 (Duyarlılık %84,1, Özgüllük %72,2, PKD %71,9, NKD %84,3, LR(+) 3,02 ve

AUC 0,756) olarak bulundu. ET ön görmede TKS parametrelerinden SN ve SN/MB'nin daha iyi olduğu gözlendi.

Sonuç: ET hastalarında SN hiperekojenitesi bu bölgedeki nörodejenerasyona duyarlılığı işaret etmektedir. Hastalığın patofizyolojisinde beyinsapında daha yaygın bir bölgede nörodejenerasyon olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel Tremor, Transkraniyal Sonografi, SN hiperekojenitesi



ABSTRACT

Aim: Although Essential tremor (ET) is the most common adult movement disorder, the pathogenesis is still not clear. Neurodegeneration in brainstem is suggested to play a role in heterogeneous pathophysiology of the disease. In this study echogenicity of substantia nigra (SN) in ET patients is investigated by using transcranial sonography (TCS).

Material and Methods: We studied with fifty five patients who have defined certain ET according to Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor (WHIGET) criteria have been examined at the Göztepe Education and Research Hospital Neurology Department Movement Disorders Clinic between 2009- 2010 years and sixty healthy controls. TCS was performed in each group to measure midbrain (MB) and the area of the echogenicity in substantia nigra (SN). The mean SN/MB value was calculated. Relationship between demographic and clinical features of the patients and TCS parameters was investigated. The cut-off values of TCS parameters to predict ET were calculated with the ROC analysis and the impact variable was detected.

Results: In 150 subjects (13%), TCS was unsuccessful due to insufficient acoustic temporal bone windows. The mean SN and SN/MB were significantly higher in ET patients than in controls ($p=0,0001$). There was no association between age, sex, family history, duration of the disease, severity of tremor, localization of tremor and the means of SN, and SN/MB ($p>0,05$). The cut-off values of the area of echogenic SN were 0,13 (sensitivity 78,3%, specificity 70,9%, PPV 68,4%, NPV 80,2%, LR(+) 2,69, AUC 0,53) and 0,046 for SN/MB (sensitivity 84,2%, specificity 72,2%, PPV 71,9%, NPV 84,3%, LR(+) 3,02 and AUC 0,756). SN and SN/MB was better to predict ET.

Conclusion: SN hyperechogenicity in ET indicates vulnerability to neurodegeneration in this area, suggesting that neurodegeneration in ET might be widespread.

Key words: Essential Tremor, Transcranial Sonography, SN hyperchogenicity



GİRİŞ ve AMAÇ

Esansiyel Tremor (ET) postural ve/veya kinetik tremor ile karakterize erişkinlerde en sık görülen hareket bozukluğudur (1,2,3). Hemen hemen tüm olgularda tremor ellerde ortaya çıksa da baş, dil, gövde ve alt ekstremitte gibi vücudun diğer parçaları da etkilenebilir (4,5,6). Genellikle simetrik başlangıçlıdır. Hastalık başlangıç yaşı ikinci ve altıncı dekada görülmektedir. Prevelansı %0.01-%20.5 arasında değişmekte, yaşla birlikte prevelansı artmaktadır (2). ET hastalarında aile hikayesi %50 – 70 arasındadır (7). ET'de tremor ilerleyicidir ve gündelik hayatta disabiliteye neden olabilir (6,8,9). ET hastalarının kliniğinde; tremorun yanında hafif kognitif değişiklikler, depresyon, anksiyete, olfaktör ve işitme bozuklukları gibi nonmotor semptomlar da bildirilmiştir. ET hastalığının tanısı, anamnez ve nörolojik muayene ile konulur. Hastalığın tam bir tedavisi olmayıp, semptomlar azaltılmaya çalışılır. Hastanın fonksiyonelliği etkilendiğinde farmakolojik ajanlar ve cerrahi yöntemler tedavi seçenekleri arasında yer alır (10).

ET hastalığının patogenezi henüz tam olarak bilinmemektedir. Çalışmalarda beyin sapı ve inferior olivar nukleusta yerleşen Guillain Mollaret üçgeni, serebellum ve talamus yapılarındaki anormallikler gösterilmektedir. Tremorun inferior olive'den köken alıp olivoserebellar ağ ile intrinsik osilasyonlardan kaynaklandığı öne sürülmüştür (11). Son yıllarda ET hastalarının patogenezi aydınlatmaya yönelik postmortem çalışmalar dikkat çekmektedir. Otuzüç ET hastasının postmortem beyin patolojik incelemesinde; hastaların %24,22'sinde beyin sapında; daha çok locus cereleusta Lewy cisimciği saptanmıştır. Hastaların büyük bir kısmında (%75,8) serebellumda Purkinje hücre dejenerasyonu gösterilmiştir. Serebellar ET ve Lewy

cisimcikli ET varyantlarının yanında postmortem çalışmalarda üçüncü bir patern olarak ubiquitinize nükleer inklüzyon içeren Purkinje hücreli serebellar patoloji varlığı bildirilmiştir (12). Her üç paterndeki değişiklikler de dejeneratif natürdedir. Bu bulgular ET hastalarının beyinlerindeki patolojinin heterojen olduğunu düşündürmektedir (13).

İlk kez 1990'lı yıllarda Becker ve arkadaşları; İdyopatik Parkinson Hastalığında (İPH) transkraniyal sonografi (TKS) ile Substansia Nigra (SN) hiperekojenitesini göstermişlerdir (14). TKS son zamanlarda özellikle hareket bozuklukları olmak üzere çeşitli nörodejeneratif süreçlerde tamamlayıcı görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır. Daha çok Parkinson hastalarında SN hiperekojenitesinin gösterilmesinin yanında asemptomatik Parkin taşıyıcılarında, Parkinson hastalarının yaklaşık yarısında da SN ekojenitesinin artmış olduğu gösterilmiştir (14,15).

SN hiperekojenitesinin nedeni tam olarak aydınlatılamamakla birlikte hayvan ve postmortem beyin çalışmalarında, SN hiperekojenitesi artmış doku, demir konsantrasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Demir içeriğinin artması, nöromelaninin azalması ve mikrogliya aktivasyonunun artması; hücrel stresin arttığına işaret etmektedir. Oksidatif stres, inflamasyon, apoptozis ve hipoksi gibi durumların hücrel stresi arttırdığı bilinmektedir (16,17). SN hiperekojenitesinin nörodejenerasyona karşı nigral duyarlılığının belirteci olabileceği ileri sürülmüştür (18,19,20).

ET ve İPH arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılamamıştır. Yapılan çalışmalarda Parkinson hastalarının özgeçmişlerinde, Parkinson plus tanısı olan hastalardan daha fazla ET tanısı olduğu bulunmuştur (21). Ayrıca ET hastalarının birinci derece yakınlarında İPH riskinin arttığı da bildirilmiştir (21,22). Bu klinik bulguların yanında ET hastalarının patogenezinde sorumlu olan red nükleusun, substansiya nigraya anatomik olarak yakınlığı ve ET hastalarının beyinsapında locus cereleusa yerleşimli Lewy cisimciklerinin varlığı, her iki hastalıkta da benzer nörodejeneratif süreçlerin rol alabileceğini düşündürmektedir.

Esansiyel tremor olgularında Niehaus ve arkadaşları tarafından yapılan ilk TKS çalışmasında, SN hiperekojenitesi 20 esansiyel tremor hastasında %20 oranında saptanırken, 30 tremor dominant Parkinson hastasında %93 oranında bulunmuştur . ET hastalarındaki SN hiperekojenitesi ile kontrol grubu arasında anlamlı fark

saptanmamıştır (23). Daha sonra yapılan çalışmalarda da ET hastalarındaki SN hiperekojenitesinin kontrol gruplarından anlamlı farklı olmadığını desteklenmiş ve TKS'nin ET ve İPH ayırıcı tanısı için güvenilir olduğunu öne sürmüşlerdir (21,22,23,24). Ancak Stockner ve arkadaşlarının 2007 yılında 44 ET hastası, 100 Parkinson hastası ve 100 kontrolle yaptıkları TKS çalışmasında, SN hiperekojenitesi Parkinson hastalarında %75, ET hastalarında %16 ve kontrol grubunda %3 oranında bulunmuştur. Diğer çalışmaların aksine ET grubu ile kontrol grubu arasında SN hiperekojenitesi anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Bu durum ET hastalarında artmış İPH gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir (23,24).

Bu çalışmanın amacı Esansiyel tremor hastalarında ve sağlıklı kontrollerde TKS ile SN ekojenitesini saptamak, SN ekojenitesi ile klinik ve demografik özellikler arasındaki ilişkiyi inceleyerek, beyinsapındaki nigral bölgenin nörodejenerasyona yatkınlığını araştırmaktır.

GENEL BİLGİLER

TREMOR VE TREMOR TİPLERİ

Tremor, resiprokal innerve olan kasların alterne ve düzensiz senkron kasılmaları sonucu ortaya çıkan istemsiz ve ritmik osilatuar bir hareket olarak tanımlanabilir (25). Tremor ritmik olması nedeniyle diğer istemsiz hareketlerden; ve agonist ve antagonist kasların etkilenmesi ile de klonusdan ayırt edilir (25,26). İki genel katagori tanımlanmıştır; fizyolojik ve patolojik tremor. Fizyolojik tremor kasılan kas gruplarının hepsinde görülen uyanıklıkta ve uykunun bazı evrelerinde devamlılık gösteren postür ve aksiyon sırasında ortaya çıkar. Çıplak gözle güçlükle görülür. Kollar öne uzatılıp parmaklar dışa açıldığında farkedilebilir. Amplitüdü düşüktür. Frekans aralığı 8 ile 13 Hz'dir. Erişkinde 10 Hz iken, çocuk ve yaşlılarda daha düşüktür (25,27). Bazı durumlar fizyolojik tremoru attırabilir. Metabolik bozukluklar (hipertiroidizm, hiperkortizolizm, hipoglisemi), feokromasitoma, alkol ve diğer sedatif ilaçların geri çekilmesi, lityum, nikotinik asit, ksantin (kahve, çay, aminofilin, kola) ve kortikosteroid gibi bazı ilaçların toksik etkisi, aşırı fiziksel egzersiz, yoğun korku ve endişe gibi durumlarda ortaya çıkan tremor artmış fizyolojik tremordur. ET ile en sık karıştırılan tremor tipidir (4,25).

Tremor terimi klinikte kullanıldığında aslında anormal veya patolojik tremordan bahsedilmektedir. Bu tipteki tremor belli kas gruplarında görülür. Sadece uyanıklık durumunda mevcuttur. Çoğu tipinde frekansı 4–7 Hz' dir veya fizyolojik tremorun yarısı hızındadır. Tremor değerlendirmesi ritmisite, amplitüd, frekans,

hareket, postür ve gevşeme ile ilişkisi göz önünde bulundurularak yapılır (25). Tremorların sınıflandırılması fenomenolojiye, dağılıma, hızı ve etyolojiye göre yapılabilir (28). Fenomenolojik olarak tremorlar iki ana gruba ayrılabilir; istirahat tremoru ve aksiyon tremoru.

İstirahat tremoru: Bir vücut parçası tamamen yerçekimine karşı desteklendiğinde ve istemli kas kasılması olmadığı durumda mevcut olan 3-6 Hz freansında kaba ve ritmik tremordur. Genelde oturan bir kişide kucakta yer alan üst ekstremitelerde gözlenir. Daha az sıklıkla ayaklarda dudaklarda ya da dilde görülür. Etkilenen vücut parçasının istemli hareketiyle kaybolur.

Aksiyon tremoru: İstemli kas kasılması esnasında ortaya çıkan tremordur. Üç bileşeni mevcuttur.

a- Postural tremor: Yerçekimine karşı bir postürü devam ettirme esnasında ortaya çıkan 4- 12 Hz frekansındaki tremordur (örneğin kollar gergin olarak eller öne uzatıldığında).

b- Kinetik tremor: Hareket esnasında ortaya çıkan tremordur. Hareketin başlangıcında (inisiyal), hareket boyunca (dinamik) veya sonuna doğru (intansiyonel) ortaya çıkabilir ya da belli görevler esnasında görülür. Postural tremor'dan daha fazla özürülülük ortaya çıkarır. Bu yüzden varlığını ortaya koymak oldukça önem taşır. Muayenede bir bardaktan diğerine su aktarma, dörtte üçü su dolu bir bardaktan su içme, kaşıkla su içme, parmak burun testi, spiral çizme, isim yazma gibi yöntemler kullanılabilir. Bunlar her iki kola da uygulanmalıdır (29). İntansiyonel tremor kinetik tremorun özel bir şeklidir. Hareketin sonuna doğru tremorun amplitütü artar. Multiple skleroz ve alkole bağlı serebellar dejenerasyon durumlarında görülebilir. Görev spesifik tremor ise oldukça spesifik olan beceriler esnasında ortaya çıkar (örneğin piyano çalma).

c- İzometrik tremor: Sabit bir objeye karşı kas kontraksiyonu sonucu ortaya çıkan tremordur (örneğin eller yumruk yapıldığında, duvar itilirken).

ESANSİYEL TREMOR

Esansiyel Tremor (ET) 4- 12 Hz frekansında postural ve/veya kinetik tremorözelliklerine sahip ve erişkinde en sık görülen hareket bozukluklarından (1,2,3). Hemen hemen tüm olgularda eller etkilenirken baş (%34), dil (%30), gövde

(%5) ve alt ekstremitte (%30) gibi vücudun diğer parçaları da etkilenebilir (4,5,6). Simetrik başlangıçlıdır. ET terimi 20. yüzyıl ikinci yarısında kullanılmaya başlanmıştır. Monosemptomatik bir hastalığın ötesinde kompleks ve progresif heterojen bir antite olduğu düşünülmektedir (8). Sporadik veya herediter olabilir.

Tarihçe

Binlerce yıl önceki eski Hindistan, Mısır, İsrail ve Yunan metinlerinde tremor ile ilgili kayıtlara rastlanmıştır. Bergamalı Galen'in (milattan sonra 130-200) yazılarında hekimlerin istirahat ve kinetik tremoru olan hastalarla ilgilendiği görülmektedir. Kinetik tremor ve istirahat tremorunun birbirinden ayırt edilmesi ise Sylvius de la Boe (1680), Van Swieten (1745) ve Sauvages'in (1768) yazılarında görülmektedir (8). Esansiyel tremor terimi 1874 yılında İtalyan nörolog Pietro Buresi tarafından 'tremore semplice essenziale' şeklinde kullanılmış. Beş yıl sonra Edoardo Maragaliano ET hastalarını 'tremore essenziale congenito' olarak tanımlamış. Anton Nagy geniş bir tremor ailesini inceleyerek 'essentieller tremor' terimini önermiş, Raymond 'tremblent essential hereditaire' olarak kullanmıştır (30). ET'nin ilk ayrıntılı tanımlanması New York'da pek çok geniş ailede tremoru inceleyen Charles Dana tarafından yapılmıştır. 20.ci yüzyıl ortalarında 'esansiyel tremor' terimi tıbbi yaynlarda sıklıkla ailesel ve nedeni bilinmeyen kinetik tremoru tanımlamak için kullanılmaya başlanmıştır (8).

Epidemiyoloji

ET yetişkinlerde en sık görülen hareket bozukluğudur. Çalışmaların çoğunluğunda kadın ve erkek cinsiyeti eşit etkilediği saptanmışsa da kimi çalışmada kadın (kadın:erkek = 1:0,39) kimi çalışmada ise erkeklerde (kadın:erkek = 1:1,65) sık görüldüğü gösterilmiştir (2,31,32,33). Tremor başlangıcı ikinci veya altıncı dekatta görülmektedir. ET çocuklarda nadir olarak görülür (34). Prevelansı %0.01-%20.5 arasında değişmektedir. Prevalanstaki çeşitlilik hastaneye başvuruadaki kısıtlılık ve tanı kriterlerinin farklılığına bağlanmıştır. Yaşla birlikte prevelans artmaktadır (2). Tüm yaş gruplarında prevelansı %0.4 iken 65 yaş üzerinde %6.3 olarak bulunmuştur (2,33). Hastalığın prevelansı ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Türkiye'de Mersin ilinde 40 yaş ve üzeri bireylerde kapı kapı yapılan epidemiyolojik çalışmada ET prevelansı %4, Şile ilçesinde 18 yaş ve üzeri bireylerde kapı kapı yapılan epidemiyolojik çalışmada %3.1 olarak bulunmuştur (35,36).

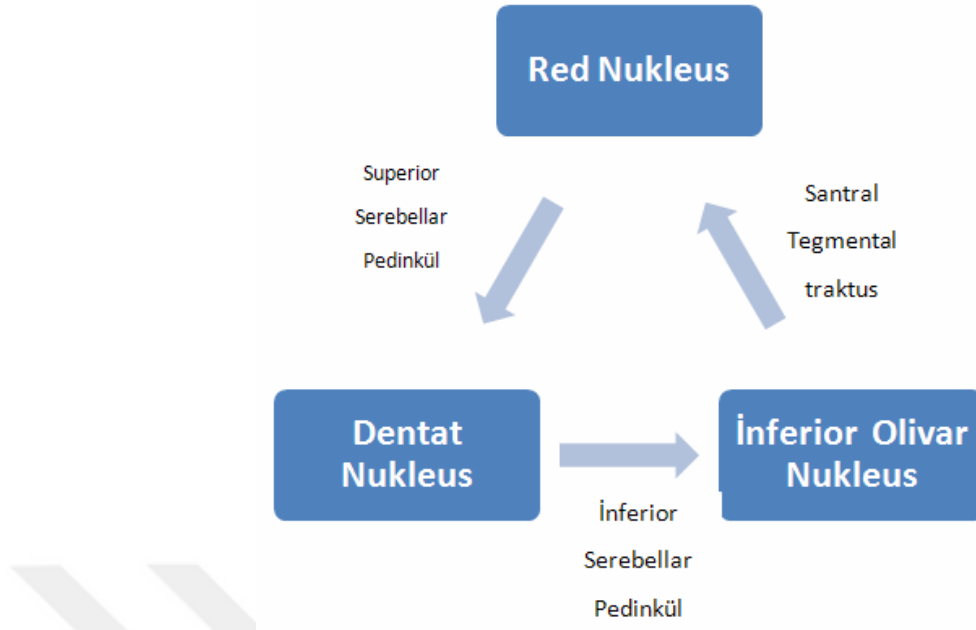
Etyoloji

Epidemiyolojik çalışmalar ET için çeşitli risk faktörleri tanımlamıştır. Yaş ET için kesin bir risk faktörüdür. Çalışmalarda yaşla ilişkili ET prevelans ve insidansında artış gösterilmiştir (2,8,35). Etnik kökenin risk faktörü olabileceğini gösteren toplum tabanlı araştırmalar sunulmuştur. Bu çalışmalarda beyaz ırkta, Afro-Amerikanlardan daha yüksek prevelans bildirilmiştir (8,37). Epidemiyolojik çalışmalarda beta karbolin alkaloidleri ve kurşun gibi çevresel faktörlere dikkat çekilmiştir. Harman ve harmin içeren beta karbolin alkaloidleri güçlü tremorojenik kimyasal maddelerdir (8). Vücutta endojen bulunabildiği gibi yüksek ısıda uzun süre pişirilen etler gibi besinlerden ekzojen olarak alınabilir (7,8). Çevresel faktörlerin genetik yatkınlığı modifiye edebileceği vurgulanmıştır (8).

ET'de aile hikayesi %17-100 arasında farklı oranlarda bildirilmiştir ama çoğu çalışmada %50-70 oranı verilmektedir. Hastalık başlangıç yaşı ve aile öyküsü ters orantılı bulunmuştur (7). ET olgularının yaklaşık %50'sinde birinci derece akraba bireyler etkilenmiştir ve birinci derece akrabalarda kontrol gruplarından 5 kat daha fazla ET gelişmektedir (3). ET genetiği tam olarak anlaşılamamıştır. Üç kromozomal lokus ilişkili bulunmuştur; 3q13 (ETM1), 2p22-25(ETM2) ve 6p23, ancak ETM1 ve ETM2 lokusları bazı replikasyon çalışmalarında doğrulanamamıştır (38) .

Patogenezi

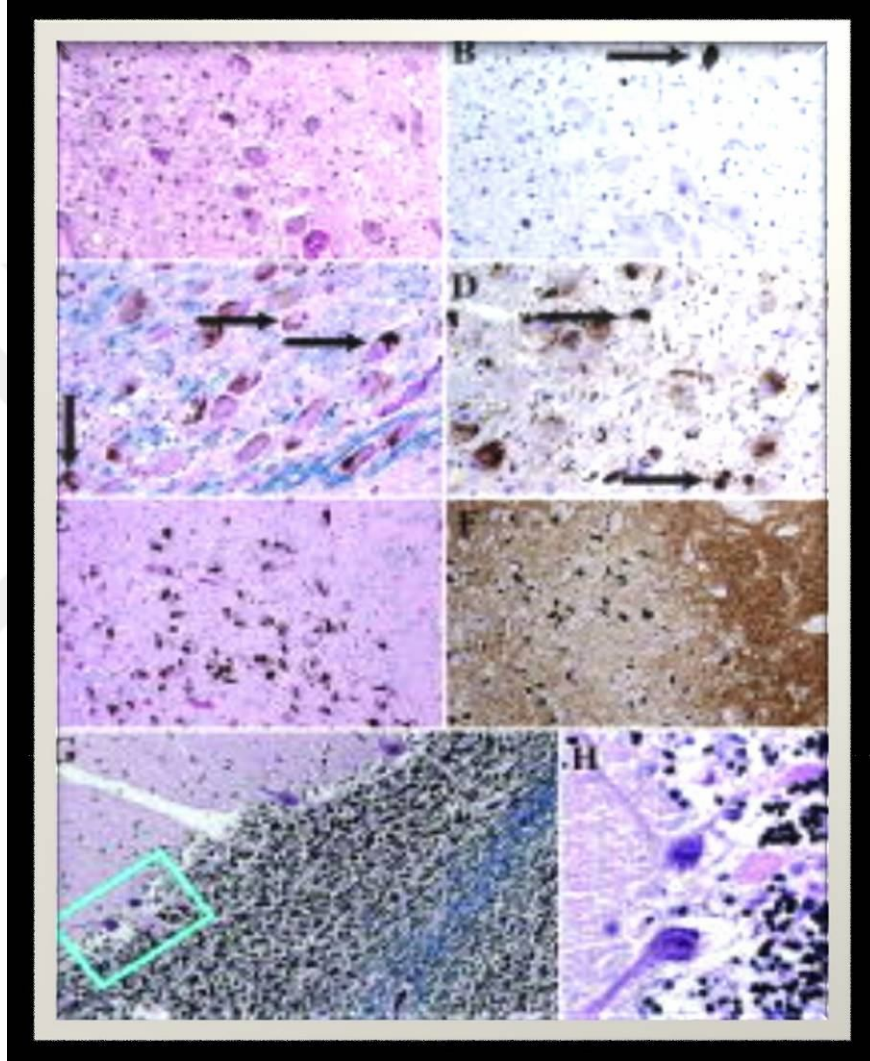
ET patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Çalışmalarda beyin sapı ve inferior olivar nukleusta yerleşen Guillan Mollaret üçgeni serebellum ve talamus yapılarındaki anormallikler işaret edilmektedir. ET'nin Guillain-Mollaret üçgeninde (Şekil 1) oluşan anormallikler nedeniyle ortaya çıktığına dair destekleyici veriler ışığında tremorun inferior olive'den köken alıp olivoserebellar ağ ile yayılan intrinsik osilasyonlardan kaynaklandığı öne sürülmüştür (11).



Şekil 1: Guillain-Mollaret Üçgeni

Son yıllarda ET patogenezi aydınlatmaya yönelik postmortem çalışmalar dikkat çekmektedir. ET hastalarının beyinlerindeki yapısal değişikliklerin uniform değil, patolojik anatominin aksine heterojen olduğu sonucuna varılmıştır (13). Otuzüç ET hastasının postmortem beyin patolojik incelemesinde hastaların %24.22'sinde beyin sapında, daha çok locus ceruleusda Lewy cisimciği saptanmıştır. Hastaların büyük bir kısmında (%75.8) serebellumda Purkinje hücre sayısında azalma, torpido hücreleri (şişmiş Purkinje hücresi), Purkinje hücrelerinde heterotopi ve dendritik şişme gösterilmiştir (13,39). Torpido hücrelerinin varlığı Purkinje hücre dejenerasyonunun göstergesidir. ET'deki kadar yüksek oranda olmamakla birlikte Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda da bulunmaktadır. Lewy cisimciği içeren ET beyinlerinde aşırı torpido hücresi veya Purkinje hücre kaybı gözlenmemiştir. Buna göre serebellar ET ve Lewy cisimcikli ET olarak iki patern olduğu öne sürülmüştür (39,40). Serebellar ET hastalarının beyinlerinin %25'inde serebellar kortikal kesitlerde Purkinje hücre gövdeleri etrafında sık ve karışık görünümde sepet hücreleri saptanmıştır. Sepet hücreleri GABAerjik inhibitör nöronlardır ve aksonal kollaterelleri Purkinje hücresi etrafında ağ oluşturur (13). Lewy cisimciği içeren ET olguları daha yaşlı hastalarken Lewy cisimciği içermeyen ET hastalarında aile öyküsü ve yürüme güçlüğü daha fazla saptanmış, tremorun daha erken yaşta başlamış olduğu dikkat çekmiştir (13,39,41).

Serebellar ET ve Lewy cisimcikli ET varyantlarının yanında postmortem çalışmalarda üçüncü bir patern olarak ubiquitinize nükleer inklizyon içeren Purkinje hücreli sereballar patoloji varlığı bildirilmiştir (12). Bu üçüncü patern nadir görülmesine karşın patolojideki heterojeniteyi desteklemesi bakımından önemlidir. Her üç paternde de değişiklikler dejeneratif natürdedir. Bu bulgular ET'nin nörodejeneratif bir hastalık olduğunu desteklemektedir (12,13,39,40,).



(A à F=1. vaka ve G ve H = 2.vaka). (A) Luxol fast-blue ve hematoxylin-eosin (LH&E) Dorsal vagal nükleus'dan hazırlanan preparatlarda Lewy cisimcikleri (200×). (B) Alfa-sinüklein ile hazırlanan dorsal vagal nükleus kesitlerinde tek Lewy cisimciği (ok) (200×). (C) LH&E ile lokus ceruleus(LC)'dan hazırlanan preparatlarda çok sayıda Lewy cisimcikleri (ok) (200×). (D) Alfa-sinüklein ile lokus ceruleus'tan hazırlanan preparatta çok sayıda Lewy cisimcikleri (200×). Lewy cisimcikleri oklarla işaretlenmiştir. (E) Substantia nigra pars kompakta'dan LH&E ile hazırlanan preparatta Lewy cisimciği gözlenmemektedir. (100×). (F)Substantia nigra pars kompakta'dan alfa-sinüklein ile hazırlanan preparatta Lewy cisimciği gözlenmemektedir. (100×). (G) Serebellar folyo'dan LH&E ile hazırlanan preparatta torpedo'lar gözlenmektedir. (kutuda 2 tane) (100×). (H) 2 adet torpedo (G kutucuğu) (400×). **Louis, et al. Neuropathologic findings in essential tremor. Neurology 2006; 66:1756-1759**

Şekil 2: Esansiyel Tremorda Nöropatolojik Bulgular

Klinik

ET en sık görülen hareket bozukluğudur. İkinci ve altıncı dekada görülme sıklığı artar ancak her yaşta görülebilir (2,4).

ET'nin kliniğinde baskın olan bulgu ellerde genellikle simetrik olan postural ve kinetik tremordur. Ellerde görülen tremor fleksiyon ekstansiyon şeklindedir. Tremor frekansı 4-12 Hz arasındadır ve yaş ile tremor frekansı ters ilişkilidir. Tremor emosyonel durum, yorgunluk ve eforla kötüleşir. Tremor amplitüdünü heyecan, açlık, yorgunluk ile artırır; uykuda ve ekstremitelerin tam istirahat halinde kaybolur. Olguların 2/3'ünde anksiyete kötüleştirirken etil alkolün iyileştirici etkisi tanımlanmıştır. Kinetik tremor istemli hareket, yazı yazma, yemek yeme, bardaktan su içme gibi gündelik işlevlerde ortaya çıkabilir (6,8). Postural tremor kollar öne uzatıldığında görülebilir. ET'de tremor ilerleyicidir ve gündelik hayatta disabiliteye neden olabilir (6,8,9). ET'de hastalık süresi uzun ve şiddeti ağır olan olgularda istirahat tremoru görülebilir. Eşlik eden bradikinezi ve rijidite gibi klinik bulguları olmamasına rağmen elektrofizyolojik çalışmalarda hafif parkinsonizmin elektrofizyolojik özellikleri bulunmuştur (6,42). ET'de görülen tremorun eklem hareketlerine yansımaları ile ortaya çıkan dişli çark bulgusu, rijidite ile karıştırılmamalıdır. ET'de istirahat tremorunun nedeni açık değildir. Uzun süreli ve ağır ET olgularında patolojik sürecin bazal ganglion ve bağlantılarına ilerleyebildiği düşünülmüştür (8).

Tremor dağılımı zaman içinde somatotropiktir. Kollardaki tremora yıllar içinde baş tremoru da eşlik eder. Baş tremoru horizontal (no-no tremor) ya da vertikal (yes-yes tremor) şeklinde olabilir. Ekstremitte tremoru olmadan baş tremoru nadirdir (43). İzole baş tremoru durumunda boyun ağrısı eşlik ediyorsa spazmodik tortikollis ile ilişkili distonik tremor olabileceği düşünülmelidir (8). ET'de ilerlemiş olgularda ses, bacak, çene, gövde tremoru görülebilir. Tremorun anatomik dağılım bölgelerine göre sınıflaması Tablo 1' de gösterilmiştir.

Tablo 1: Tremorun Anatomik Dağılımı

Vücut Bölümü	%
Kollar	89,7
Baş	40,8
Ses	17,4
Bacak	13,7
Çene	7,1
Yüz	2,9
Gövde	1,7
Dil	1,4

ET hastalarında postural instabilite ve ataksik yürüyüş varlığını gösteren çalışmalar vardır (44,45). Ağır tremor ve ataksik yürüyüş olan ET olgularının spinoserebellar ataksiden farkı nistagmus veya disartrik konuşma olmamasıdır (8).

Son dönemde yapılan çalışmalarda ET hastalarında hafif kognitif değişiklikler, depresyon, anksiyete, sosyal fobi, olfaktör ve işitme bozuklukları gibi nonmotor semptomların yaş uyumlu sağlıklı kontrol gruplarına göre daha sık görüldüğünü göstermiştir (3, 46).

Ayrıca günlük kalori alımı, yaş, cinsiyet ve sosyoekonomik durum farklı olmamasına rağmen kontrol gruplarına göre ET olgularında vücut kitle indeksinin yaklaşık %6 oranında düşük olduğu gösterilmiştir. Bu durum ET'de artmış kalori kullanımına bağlanmıştır (8,47).

Tanı

Esansiyel tremor tanısı öykü ve nörolojik muayene ile konur. Tanı koydurucu özgül test ya da görüntüleme yöntemi yoktur. Laboratuvar testleri veya görüntüleme yöntemleri ayırıcı tanıda önemlidir.

Tanı Kriterleri

Esansiyel tremorun tanı kriterleri hakkında halen tartışma sürmektedir. Bunda hastalığa özgü belirteçlerin olmamasının etkisi büyüktür. Çalışmalarda çeşitli tanı kriterleri kullanılmasına karşın 'Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor' (WHIGET), National Institutes of Health (NIH) ve Movement Disorder Society konsensus kriterleri en sık kullanılan tanı ölçütlerindendir (28,48). Bizim çalışmamızda hastalar WHIGET tanı kriterlerine göre değerlendirildi.

WHIGET Esansiyel Tremor Tanı Kriterleri

A. Kesin ET

1. Muayenede en az 1 kolda +2 şiddetinde postural tremor bulunmalı (baş tremoru da bulunabilir ancak tanı için yeterli değildir).
2. Muayenede;
 - a. En az 4 görevde +2 şiddetinde kinetik tremor bulunmalı veya
 - b. Bir görevde +2 ve ikincide +3 şiddetinde kinetik tremor bulunmalı (Görevler: bardaktan bardağa su aktarma, bardaktan kaşıkla su içme, bardaktan su içme, parmak burun manevrası ve spiral çizimi)
3. Eğer muayenede baskın elde tremor varsa en az bir günlük yaşam aktivitesini (yemek yeme, içme, yazma veya elleri kullanma) etkilenmeli (muayenede baskın elde tremor yoksa bu madde geçersizdir)
4. İlaçlar, hipertroidizm, alkol, distoni olası etyolojik faktörler olmamalı
5. Semptomlar psikojen olmamalı

B. Çok olası ET

(1a veya 1b mutlaka var olmalı ek olarak 2 ve 3 mutlaka olmalı)

1. a. Kesin ET'deki 2. maddenin aynısı.
b. Muayenede baş tremoru varlığı.
2. İlaç kullanımı, hipertirodizm, distoni, diğer bazal gangliyon bozuklukları. potansiyel etyolojik faktör olmamalı
3. Psikojenik olmamalı

C. Olası ET

1. Muayenede 3 görevde +2 kinetik tremor bulunmalı

Tremor Ölçümü

0 = yok

+1 = Düşük amplitüdlü, güçlkle görülen tremor veya intermittan tremor

+2 = Tremor orta amplitüde sahip (1-2 cm) ve sürekli; açıkça osilatuar

+3 = Geniş amplitüdlü (>2cm), şiddetli, sıçrayıcı tremor, görevleri tamamlamakta güçlük çekiyor (döküyor veya kalemi tutamıyor).

Değerlendirme (postüral 1, kinetik 5 görev ile değerlendirilir.)

1. Postüral tremor: kollar öne uzatılmış halde iken değerlendirilir.

2. Kinetik tremor

Su aktarma;

Bardaktan su içme;

Kaşıkla su içme;

Parmak burun testi.

Spirogram

Esansiyel Tremor Tanı Kriterleri (The Consensus Criteria of the Movement Disorders Society)

A. Kesin ET

1. Dahil etme kriterleri:

- a. Eller veya önkollarda kinetik tremor olsun olmasın bilateral postural tremor; bariz, sürekli ve uzun süreli (> 5 yıl) bulunan
- b. Üst ekstremiteler dışında diğer vücut bölümlerinde tremor bulunabilir, tremor asimetrik olabilir, amplitüdü dalgalanabilir ve tremor özürllük oluşturabilir ya da oluşturmayabilir

2. Dışlama kriterleri

- a. Froment belirtisi (karşı uzvun istemli hareketi esnasında etkilenen uzvun pasif hareketlerinde "dişli çark" fenomeni) dışında nörolojik belirtiler
- b. Artmış fizyolojik tremor nedenleri
- c. Halen veya öncesinde tremorjenik ilaçlara maruziyet
- d. Santral ve periferik sinir sistemine direkt ya da indirekt travma
- e. Psikojenik tremora ait öykü ya da klinik kanıt
- f. Ani başlangı veya basamaklı kötüleşme anamnezi

B. Çok olası ET

1. Dahil etme kriterleri: kesin ET için geçerli olanların aynısı, ancak tremor eller dışında diğer vücut bölümlerine sınırlı olabilir
2. Dışlama kriterleri
 - a. Primer ortostatik tremor: izole, yüksek frekanslı (14-18 Hz), ayakta durma veya bacak kaslarının istemli kasılmasıyla bilateral senkron bacak tremoru
 - b. İzole ses, dil veya çene tremorları
 - c. Pozisyon ve işe özgü tremorlar

C. Olası ET

1. Dahil etme kriterleri
 - a. Tip 1. Kesin veya çok muhtemel ET kriterlerini karşılar ama diğer bilinen nörolojik hastalıklar vardır
 - 1) Parkinsonizm, distoni, myoklonus, periferik nöropati veya huzursuz bacak sendromu
 - 2) Bilinen bir nörolojik hastalık tanısı koymak için yeterli olmayan belirsiz, hafif ekstrapramidal belirtiler (hipomimi, azalmış kol salınımı ve hafif bradikinezi) gibi diğer nörolojik belirtiler.
 - b. Tip 2. ET ile ilişkisi belirsiz monosemptomatik ve izole tremorlar. Mesleki tremorlar gibi pozisyon ve işe özgü tremorlar; primer ortostatik tremor; izole ses, çene, dil ve bacak tremoru.
2. Dışlama kriterleri: kesin ET'de f maddesinde belirtilenlerin aynısı

ESANSİYEL TREMORUN AYIRICI TANISI

1- Fizyolojik Tremor

Fizyolojik tremor aşırı dikkat gerektiren işler sırasında seçilebilen düşük amplitüdü, yüksek frekanslı postural ve aksiyon tremorudur. Mekanik refleks ve 8-12 Hz'lik santral nörojenik olmak üzere iki komponenti vardır (4).

Mekanik refleks komponenti pasif mekanik osilasyondur. Tremor ya germe refleksinin dinamik özelliklerinin sonucudur ya da germe refleksi sinir sisteminde herhangi bir yerden kaynaklanan tremorun sürdürülmesine yardımcı olur.

Santral nörojenik komponenti motor ünit aktivitenin 8-12Hz'lik ritmik boşalımları ile oluşur. Olivocerebellotalamokortikal yollardan köken aldığı düşünülür (4, 49).

Fizyolojik tremoru arttıran durumlar vardır (Tablo 2). Metabolik sendromlar, stres ya da ilaçlarla ilişkili artmış tremor geri dönüşümlüdür. Elektrofizyolojik incelemelerde hafif olgularda interferans paternine benzer boşalımlar görülürken, daha ciddi olgularda genellikle postural ve antagonistik kaslarda senkron görüntü veren boşalımlar izlenir (4,50)

Tablo 2: Fizyolojik Tremoru Arttıran Faktörler

Stres	Epinefrin
Anksiyete	Metilksantinler
Yorgunluk	İlaç kesilmesi
Hipoglisemi	Alkol
Tirotoksikoz	Alkol kesilmesi
Feokromositoma	

2- İlaça bağlı tremor

İlaça ve kişinin yatkınlık durumuna bağlı istirahat ya da aksiyon tremoru şeklinde ortaya çıkabilir. En sık semptomatikler ya da antidepresanlar nedeniyle ortaya çıkan artmış fizyolojik tremor şeklinde olabilir (Tablo 3). Nöroleptik veya antidopaminerjikleri (dopamin reseptör blokerleri, rezerpin, flunarizin gibi dopamin azalmasına yol açan ilaçlar) takiben Parkinsona özgü tremor görülebilir. İntansiyonel tremor lityum intoksikasyonu sonucu olabilir.

Alkol veya diğer ilaçlardan kesilme tremorunun özelliği 6 Hz üzerinde artmış tremordur ancak kronik alkolizmde alkol alımıyla serebellar hasara bağlı intansiyonel tremor ortaya çıkar (51).

Uzun süre nöroleptik kullanımına bağlı tardif tremor 3-5 Hz frekansında sıklıkla postural tremordur ancak istirahatte ve hedefe yönelik hareketlerde de görülebilir.

Genellikle ilacın kesilmesi ile tremor düzelir. Tardif tremor için triheksifenidin ve klozapin kısmen fayda sağlamaktadır (51).

Tablo 3: Tremora Neden Olan İlaçlar

Antipsikotikler (nöroleptikler)	Valproik asit
Lityum	Teofilin
Adrenokortikosteroidler	Kafein
Kalsiyum kanal blokerleri	Tiroid hormonu
Etanol	Kardiyak antiaritmikler
Beta-adrenerjik agonistler	Nikotin
Trisiklik antidepresanlar	Rezerpin
Tetrabenazin	Metoklopromid
Dopamin	İmmunsupresanlar (siklosporin A)

3- İdiyopatik Parkinson Hastalığında Tremor

En belirgin özelliği üst veya alt ekstremitelerdeki istirahat tremorudur. Sıklıkla 4-6 Hz istirahat tremoru görülür ancak daha hızlı frekanslı (5-8Hz) postural-kinetik tremor da görülebilir (1,4). Tremor parmaklar ya da ellerde fleksiyon-ekstansiyon, abduksiyon –adduksiyon formundadır. El ve önkolun pronasyon-supinasyonu da görülebilir. Postural tremorun özelliği; kolların ileriye uzatılması ile tremorun ortaya çıkması arasında saniyeler ile bir dakikaya kadar süren bir latent evrenin olmasıdır (re-emergent tremor) (52). Mental stres ya da kontrateral ekstremitte hareketi ile tremor artar (51,52).

İPH'da tremora eşlik eden bradikinezi, rijidite gibi diğer ekstrapramidal bulgular mevcuttur. Nigrostriatal hücre kaybının motor kortekste, ventrolateral talamus, globus pallidum ve subtalamik nukleusta tremorojenik nöronal osilasyona neden olduğu ve Parkinson tremorun ortaya çıktığı düşünülmektedir (51,53). İleri olgularda L-dopa, dopamin agonistleri gibi farmakolojik ajanların yanında, ventral intermediate nukleus (VIM) veya Subtalamik nukleusa yönelik derin beyin stimülasyonu (DBS) ya da talamotomi, pallidotomi gibi cerrahi yöntemler tedavide kullanılır (51). İPH tremoru ve Esansiyel tremor arasındaki farklar Tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4: İdiyopatik Parkinson Hastalığı ve Esansiyel Tremor Farkları

Özellikler	İPH	ET
Aile hikayesi	Genellikle (-)	%50 (+)
Alkol	Postural tremoru azaltır	Belirgin azaltır
Başlangıç yaşı	Orta yaş üzeri	Her yaş
Tremor tipi	İstirahat ve postüral	Postüral, kinetik ve nadiren istirahat
Lokalizasyon	Eller, bacaklar	Eller, baş, ses
Hastalık seyri	Progresif	Yavaş progresif
Bradikinezi	Var	Yok
Rijidite	Var	Yok
Postür	Var	Yok
Hastalık seyri	Progresif	Yavaş progresif
Tedavi		
L-Dopa	Etkili	Etkisiz
Propranolol	Düşük etkili	Etkili
Primidon	Etkisiz	Etkili

4- Wilson Hastalığında Tremor

Hepatik, nörolojik, psikiyatrik bulgular ya da bunların kombinasyonu şeklinde ortaya çıkan otozomal resesif geçişli bir hastalıktır (1,51). Nedeni saptanamayan ekstrapiramidal ve serebellar bozuklukluluklarda özellikle 50 yaşın altındaki genç hastalarda akla gelmelidir. En sık görülen nörolojik bulgu tremordur (54). Tremor istirahat, postural veya kinetik özellikte, sürekli veya paroksizmal olabilir, ekstremiteler ve baş etkilenir. Kanat çırpma şeklinde paroksizmal tutulumlu tremor da görülebilir. Diğer nörolojik ve sistemik bulguları, bakır metabolizmasına yönelik laboratuvar testleri ile ayırt edilebilir.

5- Serebellar Tremor

Serebellum ve afferent, efferent yolları etkileyen her türlü lezyon, serebellar tremora neden olur. Serebellar tremor genellikle intansiyonel tremor ile eş anlamlı kullanılır fakat serebellar hastalıklarda çeşitli tremor tipleri tanımlanmıştır. Serebellar tremor tek başına ya da daha belirgin olarak intansiyonel tremor şeklindedir. Frekansı 5 Hz'den düşüktür. Postural tremor olabilir ama istirahat tremoru olmaz. Bu bölge ve yolların patolojisine bağlı olarak ortaya çıkan diğer bir tremor tipi

titubasyondur. Tüm vücut ya da başın postural innervasyonuna bağlı yavaş frekanslı osilasyondur. Hareket sırasında artar, gündelik hayatı etkiler. Tedavisi zordur (51,55).

6- Holmes Tremoru (Rubral Tremor)

Mezensefalon lezyonlarında ortaya çıkar. Hem istirahat hem intansiyonel tremor, hem de postural tremor özellikleri görülür. Genellikle tek taraflı ve proksimal tutulumludur. Ritmi diğer tremorlara göre daha düzensiz, sıçrayıcı görünümündedir. Frekansı genellikle 4,5 Hz altındadır. Lezyon ve tremor ortaya çıkışı arasında 2 ay-2 yıl gibi bir süre vardır. Genellikle tedavisi yoktur (51).

7- Periferik Nöropatide Tremor

Hereditör ya da edinilmiş periferik nöropatilerde 3-10 Hz arası frekansta tremor görülebilir (4). Disgamaglobulinemik nöropatiler ve Guillain Barré sendromu gibi polinöropatiler tremorun en sık görüldüğü nöropatilerdendir. Çoğunlukla postural ve kinetik tremordur. El kaslarındaki frekansı proksimal kol kaslarındakinden düşük olabilir. Fiziopatolojisinde periferik ve santral faktörler arasındaki anormal ilişki olduğuna inanılmaktadır. Nöropatinin tedavisi tremor tedavisinde kısmen etkilidir (51,56).

8- Distonik Tremor

Distoni görülen bölgede fokal tremordur. Frekansı 7 Hz'dir. Çoğunlukla etkilenen kasta hipertrofi, ağrı, duysal şaşkırtma (trick) ile düzelme vardır (57).

9- Ortostatik Tremor

Orta ve ileri yaşta nadir görülen ritmik, 13-18 Hz arasında postural tremordur. Kişi ayağa kalkmaya çalıştığında dengesizlik hiseder. Yürüyüş normaldir, tremorun farkına varılmaz. Sıklıkla alt ekstremiteler etkiler ama üst ekstremiteler boyun ve baş tutulumu olabilir. Elektrofizyolojik incelemede ritmik 13-18 Hz çok yoğun motor ünit aktivitesi ve vücut kaslarının tümünde benzersiz uyum görülür. Tedavide klonazepam, primidon gabapentin ve dopaminerjik ilaçlar kullanılmaktadır (4).

10- Psikojen Tremor

Başlangıç genellikle anidir. Aniden düzelebilir. İstirahat, postural, intansiyonel tremor özelliklerinde ya da bunların kombinasyonu şeklinde görülebilir. Tremorun frekansı ve amplitüdü değişkendir. Hastanın dikkati dağıtıldığında kaybolur.

Psikojen tremor tanısında en tutarlı bulgu koaktivasyon belirtisi, pozitif sürüklenme manevrası ya da ikisinin birlikte bulunmasıdır. Dikkatin dağıtılması ya da karşı ekstremiteye dışarıdan verilen bir frekansla hareket sırasında tremor frekansın değişmesine 'sürüklenme' denir. Koaktivasyon bulgusu; el bileğinde değişken istemli benzeri güç hareketin her iki yönünde de hissedilmesidir. Antagonist kasların beraber kasılmasına bağlı ritmik klonus benzeri hareketler koaktivasyon bulgusu ile belirlenebilir. Özgeçmişte genellikle somatizasyon öyküsü vardır. Sekonder kazanç olabilir (51). Elektrofizyolojik incelemede en sık antagonist kaslarda alternan aktivite ile giden aksiyon tremoru bulunur (58). Antitremor ilaçlara yanıt vermez.

ESANSİYEL TREMORDA TEDAVİ

ET tedavisi hastanın gündelik hayatı etkilenmeye başladığında düşünülmelidir (3,8). Tedavi seçenekleri arasında farmakolojik ajanlar, cerrahi ve diğer modaliteler bulunmaktadır. Tedaviye yanıt konusunda hastalar bilgilendirilmeli gerçekçi beklentiler sağlanmalıdır. Tedavinin hastalığı değil semptomu düzelteceği anlatılmalıdır. ET'de; %30-50 olgu farmakolojik tedaviye yanıtıdır (3). Kişinin yaşı, mesleği, eşlik eden hastalıkları gibi faktörler tedavi seçiminde önemlidir. Hafif olgularda tremoru arttırdığı bilinen ajanlardan (kahve, çay, sigara..) arındırarak şekilde hayat tarzı değişiklikleri yeterli olabilir. Bazı özel durumlarda, stres ile tremor disabiliteye yol açıyorsa sadece bu durumlarda propranol ya da benzodiyazepin etkili olabilir. Ağır disabiliteye neden olan ve farmakolojik tedaviye dirençli olgularda cerrahi düşünülebilir. Farmakolojik tedavide ilk planda kullanılan ilaçlar propranol ve primidondur. Sotalol, atenolol, alprozolam ve topiramatin da tremoru azaltmakta etkili olduğu bilinmektedir (57). Farmakolojik tedaviye dirençli olgularda talamusa uygulanan DBS etkilidir (3).

I- İlk basamak tedaviler

Beta reseptör antagonistleri

Propranolol en etkili beta adrenerjik blokerdir. Periferik duysal reseptörlerin duyarlılığını azaltarak etki gösterir (4). Tremor amplitüdünü azaltır ancak frekansını azaltmaz. %40-50 olguda semptomatik fayda sağlar. Başlangıç dozu 40 mg/gündür, haftalık doz artışı ile 160-320 mg'a çıkılabilir. Etkin doz kişiden kişiye değişebilir (59). Diğer beta blokerler arasında metoprolol (100-200 mg/gün), nadolol (120-240

mg/gün), atenolol (50-150 mg/gün) ve sotalol (80-160 mg/gün) bulunur. Propranolol'ün yan etkileri bradiaritmi, yorgunluk, bulantı, kusma, soğuk ekstremiteler, impotans, hipotansiyon ve depresyondur. Orta ve ciddi astım, atrioventriküler blok, unstabil anjina, eş zamanlı kalsiyum kanal blokleri kullanımı ve ciddi sinus bradikardisinde kontrendikedir. Hipogliseminin semptomlarını azalttığı için diyabetes mellitusta göreceli olarak kontrendikedir (3, 4, 8, 59).

Primidon

ET tedavisinde etkin bir antiepileptiktir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Metabolitleri olan fenobarbital ve feniletilmalonamid (PEMA) ayrı ayrı verildiğinde ET üzerine etkisi bulunamamıştır (59). Tedavi başlangıç döneminde görülen sedasyon, konfüzyon, bulantı, vertigo, güçsüzlük gibi yan etkiler nedeniyle tolere edilemeyebilir. Gün sonunda alınacak 12,5 mg/gün ya da 25 mg/gün gibi düşük dozlarda başlanması ve haftalar içinde yavaşça arttırılması yan etkileri azaltabilir. Kullanımın sürmesi ile tolerans artar. Günlük doz 50-350 mg arasında önerilmektedir (4). Propranol ile kombine tedavi her iki ilacın tek başına olan etkisinden daha güçlüdür (59).

II-İkinci Basamak Tedaviler

Benzodiyazepinler

Alprozolamın klinik olarak tremoru azalttığını gösteren çalışmalar vardır. Doz aralığı 0,75-2,75 mg/gün'dür. ET'de etkili olsa da kötü kullanım riski yüksek olduğu için kullanımı sınırlıdır. Benzodiazepinlerin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Yan etkileri arasında ise somnolans, sersemlik, depresyon, sedasyon ve bitkinlik bulunmaktadır (3, 60). Klonazepamın tremorda etkili olduğunu gösteren kontrollü çalışmaların yanında tremorda etkisiz bulan çalışmalar da vardır (3, 61, 62).

Topiramate

Topiramate sodyum kanallarını bloke eder ve GABA aktivitesini güçlendirir. Asetolozamide benzer bir yolla karbonik anhidrazı inhibe eder. Glutamat reseptör alt tiplerinden olan AMPA ve KAINAT reseptör antagonistidir. NMDA reseptörleri üzerinde etkisi bulunmamaktadır (63). Topiramate ile yapılan randomize, plasebo kontrollü çok merkezli bir çalışmada ilaç plasebodan üstün bulunmuştur (64). İlacın

yan etkileri arasında sersemlik, yorgunluk, ataksi, konfüzyon, somnolans, nefrolityazis, parestezi, tat bozuklukları ve kilo kaybı sayılabilir.

Zonizamid

Zonizamid antitremmor etkisi olabileceği düşünülen antiepileptiktir, ancak bu konuda yapılan çalışmalar çelişkilidir (3). Yan etkileri arasında yorgunluk, diyare, baş ağrısı vardır.

Levetiracetam

Serebellar reseptörlere spesifik olarak güçlü bir şekilde bağlanabilen prolidin derivativesidir. Kontrollü çalışmalarda plaseboya karşı tremoru anlamlı ölçüde azalttığı gösterilememiştir (3, 66, 67).

Pregabalin

Pregabalinin ET'deki etkisi kesin değildir. Çift kör randomize plasebo kontrollü 22 hastalık bir çalışmada 286 mg/gün ortalama doz pregabalin ile tremor amplitüdünde belirgin düzelme gösterilmiş (67). Ancak 20 ET hastalık kontrollü başka bir çalışmada pregabalin etkisiz bulunmuştur (68).

İzoniyaizid

İzoniyaizid, çift kör, randomize, plasebo kontrollü 11 hastalık bir çalışmada değerlendirilmiş. 4 haftalık tedavi sonunda sadece 2 hastada objektif veya subjektif değişiklik görülmüş (69).

Antidepresanlar

ET'de antidepresanların kullanımı başarılı değildir. Küçük bir çalışmada alfa-2, 5 hidroksitriptamin (5-HT)₂ ve 5-HT₃ reseptör antagonisti olan mirtazapinin tremora etkisi olduğu gösterilmiştir (70). Serotoninerjik agonist olan trazadon yapılan iki çift kör randomize plasebo kontrollü çalışma ile değerlendirilmiştir (71, 72). Her iki çalışmada da tremorun azaldığı gösterilememiştir.

Antipsikotikler

Klozapin ekstrapiramidal yan etkisi en az olan antipsikotiklerdendir. Tremoru %45-50 oranında azalttığını gösteren iki kontrollü çalışma vardır (73, 74). Ancak %1 oranında da olsa agranülositoz gibi çok ciddi yan etkisi nedeniyle kullanımı dirençli

olgulara saklanmalıdır. Kullanımının ilk 6 ayında haftalık beyaz küre takibi gereklidir. Olanzapin ve ketiapinin ET'de kullanımı konusunda kanıtlar kısıtlıdır (3).

Antiviraller

Amantadin İPH'da kullanılan antiviral ilaçtır. Amantadin 200mg/gün dozu ile 16 ET hastasında yapılan çift kör, kesitsel, plasebo kontrollü çalışmada amantadin kullanan grupta tremor ölçümleri bazal değerlere göre azalmamış ve üçte bir hasta da postural tremorun artışı gözlenmiştir (75).

Karbonik anhidraz inhibitörleri

Asetolazamid, metazolamid gibi karbonik anhidraz inhibitörlerinin ET üzerindeki anlamlı etki göstermediği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (76).

Botulinum toksin

Botulinum toksin - Tip A enjeksiyonu diğer bir tedavi seçeneğidir. El tremoru belirgin olan hastalarda bilek fleksörlerine ve baş tremoru olan hastalarda da servikal kaslara botulinum toksin enjeksiyonu geçici olarak tremor amplitüdünü azaltabilmektedir (59).

II-Esansiyel tremorun cerrahi tedavisi

Medikal olarak tedaviye dirençli olgularda cerrahi tedavi düşünülebilir. Stereotaksik talamotomi ve ventrolateral talamusun derin beyin stimülasyonu (DBS) esansiyel tremorda en etkili tedavilerdendir. Herzog ve arkadaşları tarafından stereotaksik hedefin değerlendirildiği çalışmada subtalamik nukleusun stimülasyonu VIM stimülasyonuna göre daha etkili bulunmuştur. Subtalamik DBS hem ET hem de İPH tremorunda etkili bulunmuştur. Ventrolateral talamusa serebellar ve somatosensoriel afferentleri taşıyan subtalamik nukleus, zona incerta veya prelemniskal radyasyon uygulama hedef alanları olabilir (4). DBS'de talamotomide olduğu gibi dizatri, disfaji, somatosensoriel kayıp, parestezi, kognitif bozukluk, ataksi, enfeksiyon, intrakraniyel kanama ve nadiren de ölüm gibi yan etkiler görülebilir. Unilateral DBS uygulanan hastaların yaklaşık %20'sinde bir veya fazla yan etki görülebilir. Bilateral talamotomi komplikasyon riski fazla olduğu için kontrendikedir, fakat bilateral DBS'de tüm komplikasyonların oranı yaklaşık %30 oranında görülür. Dizatri ve denge bozukluğu en yaygın görülenlerdir (4).

TRANSKRANİYAL SONOGRAFİ

Beyin parankimi ve intraserebral damarların görüntülenmesi, kafatasına penetrasyon gücüyle 1980'li yıllarının sonlarına dek imkansız olarak düşünülüyordu. Transkraniyal renkli mod sonografi artarak tanınması ve kullanım yaygınlığı ile serebrovasküler hastalıkların tanısında bir araç haline gelmiştir. Sonografi tekniği geliştirildikçe tanısal kullanım yelpazesi genişlemiştir (18).

Sonografi tekniğinde gelişmelerle parankim görüntülenmesi sağlanabilmiştir. 1990'lı yılların başlarında, transkraniyal B-mod sonografi ile ana parankimal yapılar ve parietal loba kadar yerleşebilen tümör hematom gibi lezyonlar görüntülenebilmiştir (77-81). Tüm ventriküler sistemin tekrarlanabilir ölçümüne olanak sağlanmıştır (82). Hareket bozukluklarına spesifik olarak tanımlanan ilk ultrason patoloji bulgusu İPH'da SN hiperekojenitesidir (83). Berg ve arkadaşlarının ilk kez tanımladığı bu bulgu çeşitli çalışmacılar tarafından doğrulanmış ve çeşitli hareket bozukluklarının tanısında ve ayırıcı tanısında kullanılması sağlanmıştır (18, 22, 23, 24, 84-90). TKS hızlı, kolaylıkla uygulanabilen, zararsız, kolay ulaşılabilir ve ucuz bir yöntemdir. Bu özellikleriyle, hareket bozuklukları alanında tamamlayıcı bir nörogörüntüleme yöntemi olarak kullanışlıdır (18).

SN ekojenitesinin nedeni tam olarak aydınlatılamamıştır. Hem hayvanlarda hem de insanlarda yapılmış postmortem çalışmalarda, artmış hücrel demir içeriğinin artmış SN ekojenitesi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (16, 19, 20, 91). Ayrıca demir bağlayan nöromelanin ve SN ekojenitesi arasında küçük ama anlamlı negatif korelasyon olduğu bulunmuştur (16, 19, 92). Ayrıca son zamanlarda yapılan sağlıklı bireylerin postmortem beyin incelemesinde artmış mikrogliya aktivasyonu ve SN ekojenitesi arasında ilişki saptanmıştır (16). Sağlıklı beyin dokusunda mikrogliya aktivasyonunun nedeni tam olarak bilinmemektedir. Artmış demir içeriği, azalmış nöromelanin ve artmış mikrogliya aktivasyonunun oksidatif stres, inflamasyon, apoptozis ve hipoksi gibi durumlardan kaynaklanan artmış hücrel stresin işareti olabileceği düşünülmüştür (16, 17). SN ekojenitesinin nörodejenerasyona karşı nigral duyarlılığın belirteci olabileceği ileri sürülmüştür (18, 19, 20).

Ultrason Teknikleri

SN, mezensefalon raphe gibi küçük derin beyin yapılarını değerlendirmek ve temiz görüntü çözünürlüğü sağlamak başlangıçta güç olmuştur (93). Ancak prob

teknolojisinde ve sinyal prosesindeki gelişmelerle görüntü kalitesi artmıştır (87, 94, 95, 96). Temporal kemikte yeterli akustik pencere, hedef yapının artmış ekojenitesi, hedef yapının kafatasında orta hatta yakın bölgede yerleşimi gibi durumlar söz konusu olduğunda, bugünkü teknikle TKS kullanımı ile erken dönemde kullanılan TKS ve hatta MR ile elde edilmiş görüntülerden bile yüksek çözünürlüklü görüntüler sağlanabilir (97).

TKS sistem ayarları ve görüntüleme prosedürü

Sistem ayarları ve parametreler Tablo 5'de verilmiştir (18).

Tablo 5: Yüksek son teknoloji TKS ayarları

Prob	2.0-3.5MHz
Penetrasyon derinliği	14-16cm
Dinamik aralık	45-55 dB
Kontör amplifikasyonu	orta-yüksek
İmaj parlaklığı	ihtiyaca göre ayarlanır
Time gain kompensasyonu	ihtiyaca göre ayarlanır
Post-proses parametreleri	düşük ekojenik sinyallerin ılımlı supresyonu

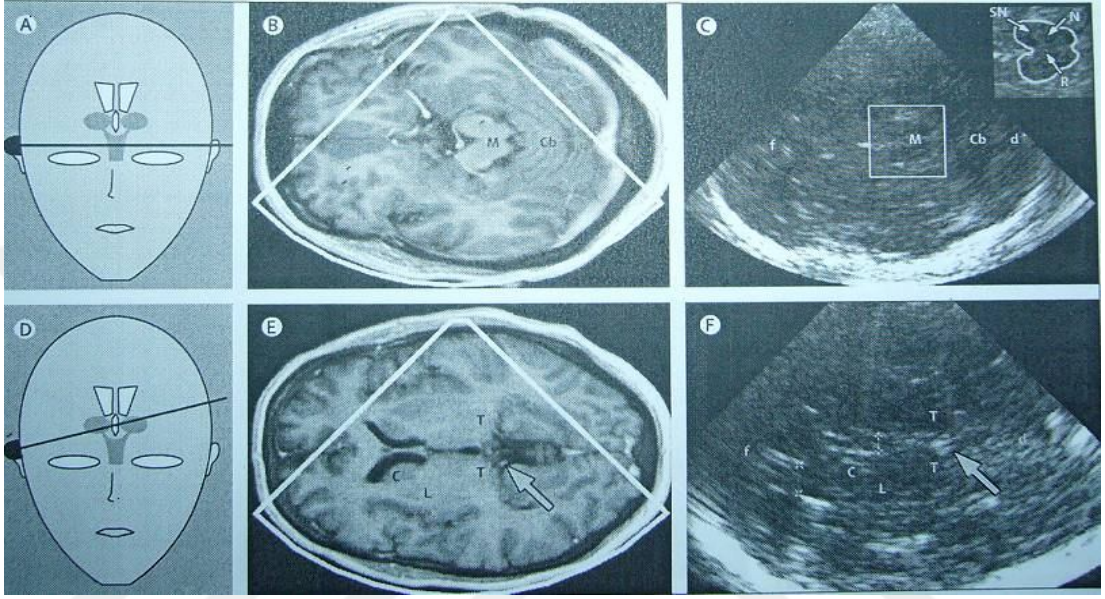
TKS için 2-3,5 MHz faz dizili prob kullanılmaktadır. Düşük frekanslı problemler kafa kemiğini daha iyi geçebilir. TKS için sıklıkla seçilen sistem parametreleri Tablo 5'de de verildiği gibi, 14-16 cm lik görüntü penetrasyon derinliği ve 45-55 dB lik dinamik aralıktır. Her değerlendirme için görüntü parlaklığı ve zaman-kazanım kompensasyonu (time-gain compensation) ihtiyaca göre ayarlanır. Kontör amplifikasyonu ortadan yükseğe kadar ayarlanabilir. Postprosesing parametreleri düşük eko sinyallerinin ılımlı supresyonu şeklinde olmalıdır. İnceleme probun periauriküler pozisyonunda transtemporal yaklaşımla yapılmalıdır. Beyin parankiminin kantitatif ve semi kantitatif değerlendirilmesinde konvansiyonel ultrason teknikleri tercih edilmektedir (18).

Uygulama

Uygulama sırasında hasta supin pozisyonunda yatırılır. Klinisyen genellikle muayene masanın başına oturur. Transtemporal yaklaşımla görüntü alınır. Prob preauriküler alana yerleştirilir. Aksiyal planda beyinsapı, bazal gangliyon ve ventriküller görüntülenir (Şekil 3). Görüntülenebilen beyin yapıları ve 'sonografik nirengi noktaları' probun farklı açıları ve düzlemleri için önceden tanımlanmıştır (18,

86, 87, 88). Beyinsapı ya da bazal gangliyon içindeki bir yapının hiperekojen diye tanımlanabilmesi için ya o alanın (örneğin SN) planimetrik olarak ölçülen alanı normal popülasyondan büyük olmalı ya da o alanın ölçülen ultrason sinyal yoğunluğu çevre beyin dokularıyla kıyaslandığında artmış olmalıdır (Şekil 4)(18).

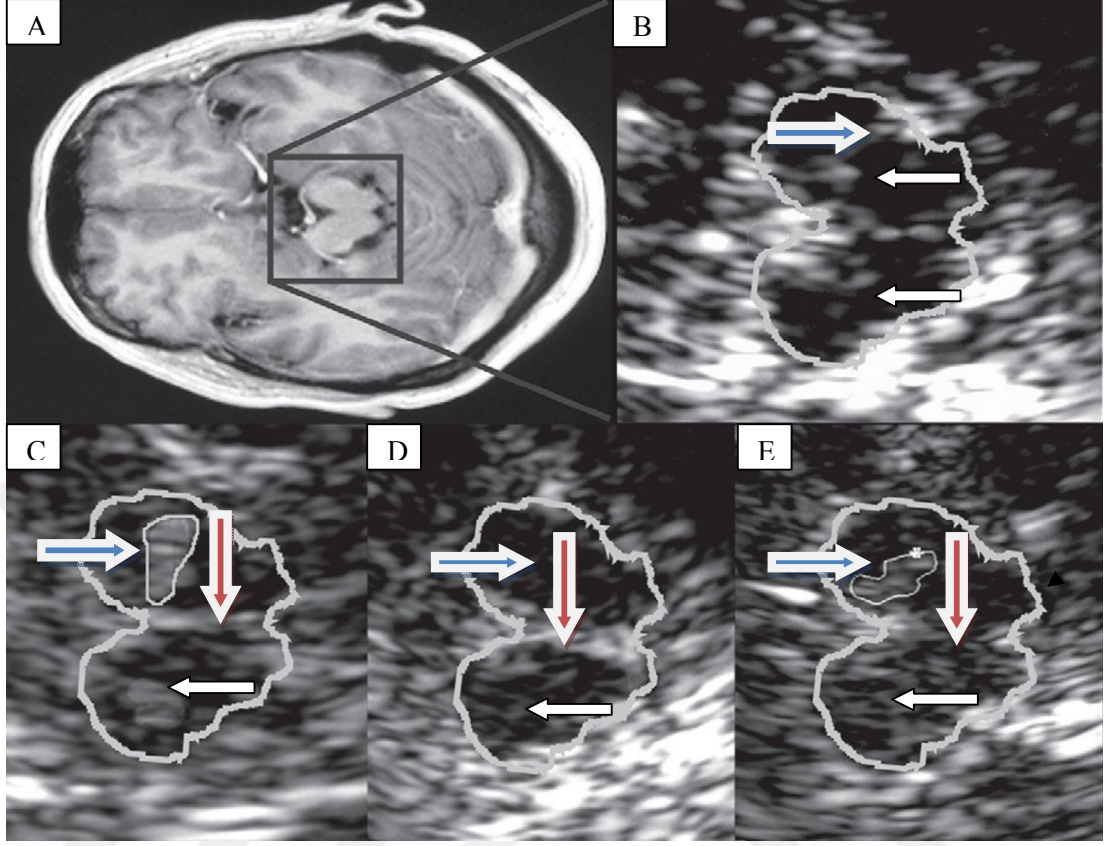
Şekil 3 Hareket bozukluklarında kullanılan TKS görüntülerinin düzlemlerini göstermektedir.



A: midbrain seviyesinde aksiyel görüntü planının şematik şekli, B: midbrain seviyesinde aksiyel planda MRG imajı, C: B ye karşılık gelen TKS görüntüsü, D: talamus seviyesinde aksiyel görüntünün şematik şekli, E: talamus seviyesinde aksiyel planda MRG imajı, F: E ye karşılık gelen TKS görüntüsü, E ve F deki oklar, TKS de düzenli olarak gösterilebilen, kalsifikasyon nedeni ile yüksek ekojenitenin 'sonografik nirengi noktası' olan pineal gland, C: kaudat nukleus başı, Cb: serebellum, d: dorsal, f: frontal, L: lentiküler nukleus, M: mezensefalon, N: red nukleus, R: raphe, T: talamus, *: lateral ventriküllerin frontal hornları, +: 3. ventrikül genişliğinin ölçüm noktaları, x: frontal horn genişliğinin ölçüm noktaları

Şekil 3: Hareket bozukluklarında TKS ile değerlendirilen görüntü planlarının TKS ve MRG imajlarının karşılaştırılması (18)

Şekil 4 PH ve RLS olan hastaların aksiyel midbrain kesitlerinin TKS ve MRG görüntüleri



(A) Midbrain aksiyel MRG kesiti. Kare içindeki alan, B de gösterilen TKS görüntülerine karşılık gelmektedir. (B) SN nin ve raphe çekirdeğinin ekojenitesini gösteren orta beyin yapısının aksiyel TKS görüntüsü. SN nin anatomik alanında, sadece ince bant şeklinde artmış ekojenik sinyal görülebilmekte. Raphe çekirdeği ise çizgi halinde devam eden ekojenik sinyal şeklinde seçilmekte. Beyin sapını çevreleyen parlak eko (okların başı), bazal sisternleri işaret etmekte. (C) SN'si hiperekojen olan bir hastanın görüntüsü ve normal ekojenitedeki raphe çekirdeği. Ekojenik sağ SN, bilgisayarlı ölçüm için çevrelenmiş. SN'nin hiperekojenitesi PH için tipik bir bulgu. (D) SN nin hipoekojenik, red nukleusun ise net olarak görüldüğü ve normal ekojenitedeki raphe çekirdeği görüntüsü. Bu bulgu, RLS için genel bir bulgu. (E) Hipoekojenik (invisible) raphe ile birlikte, ılımlı SN ve red nukleus hiperekojenitesi, depresif bozukluklar için tipik. Raphenin hipoekojenitesi, santral serotonerjik sistemdeki değişikliklere işaret etmektedir. Vi oklar SN, kırmızı oklar raphe, beyaz oklar red nukleusu göstermekte. R=raphe

Şekil 4: PH ve RLS olan hastaların aksiyel midbrain kesitlerinin TKS ve MRG görüntüleri (18)

Mezensefalon yapılarının değerlendirilmesi

Değerlendirme orbito-meatal çizgiye paralel aksiyel düzlemde yapılır. Kelebek şeklindeki mezensefalon etrafı bazal sisternin ekojenitesi ile çevrelenmiş olarak görülebilir. İpsilateral substansiya nigra, ipsilateral red nukleus ve median midbrain raphe değerlendirilebilir. SN'deki yama ya da bant şeklinde ekojenik sinyaller en iyi

şekilde görüntülenmelidir. SN ekojenitesi iki yöntemle değerlendirilebilir; semikantitatif ölçüm ya da planimetrik ölçüm. Semikantitatif ölçümde 1-3 arasında skorlama kullanılarak görülen ekojenite değerlendirilir. Planimetrik ölçümde ekojenite alanı ölçülür. Mezensefalik beyin sapı görüntüsü dondurulduktan sonra iki üç kez büyütülür, imleç ile manuel olarak SN'nin ekojenik alanı çevrelenir ve bu alanın büyüklüğü ölçülür (18). SN ekojenite alanı kontrol gruplarındaki ekojenite alanı ile karşılaştırılarak hiperekojen ya da hipoekojen olarak değerlendirilir.

Yapılan çalışmalarda sıklıkla Siemens Sonoline Elegra ultrason sistemi kullanılmıştır. Bir taraftaki hiperekojenik alan 0.20 cm^2 'den küçükse normal ekojenik alan, 0.20 cm^2 - 0.25 cm^2 arasında ise ılımlı hiperekojenik alan, 0.25 cm^2 üzerinde ise belirgin hiperekojenik alan olarak sınıflandırılmıştır (15, 18, 98).

SN hipo ve hiperekojenitesi için özgün kestirim değerleri, kullanılan ultrason tekniklerine göre değişebilir (18). Her laboratuvarın normal ve anormal ekojenite için kendi standart değerlerini tespit etmesi gerekmektedir (18, 88).

ESANSİYEL TREMOR HASTALIĞINDA TRANSKRANİYAL SONOGRAFİ

ET erişkinlerde en sık görülen hareket bozuklukluğudur. Özellikle erken evrelerde esansiyel tremor ve Parkinsonyen tremorun klinik olarak ayırıcı tanısında güçlük olabilir (24). Son zamanlarda TKS kullanılarak Parkinson hastalarında yapılan çalışmalarda hastaların %90'ında SN alanında hiperekojenik değişiklikler bulunmuştur (24, 83). Normal popülasyonda 60 yaş üzerindeki bireylerin sadece %1-2'sinde hayatları boyunca İPH ortaya çıkması söz konusudur. Ancak nöropatolojik bulgular, 60 yaş üzerindeki kişilerin yaklaşık %10'unda İPH'nın presemptomatik özelliklerini gösterdiklerini (lewy cisimcikleri ve SN'de nörodejenerasyona ilişkin işaretler) düşündürmektedir (99). Sağlıklı kontrollerde %10 oranında SN hiperekojenitesi görülmesi bu olgularda potansiyel İPH gelişme riskiyle orantılı olduğunu düşündürmüştür. Örneğin TKS ile SN hiperekojenitesi saptanan sağlıklı kişilerde, SN hiperekojenitesi saptanmayan sağlıklı kişilere göre PET ile 18F-Dopa uptake ölçümü düşük bulunmuştur (24, 100). Ayrıca yapılan çalışmalarda, asemptomatik Parkin gen mutasyon taşıyıcılarında midbrain hiperekojenitesi saptanmıştır. Bu olgularda midbrain ekojenitesi ile İPH ortaya çıkma riskinin ilişkili olabileceği öne sürülmüştür (24, 101).

Şimdiye kadar ET hastalarında TKS ile SN ekojenitesini Parkinson ve kontrol gruplarında karşılaştıran beş çalışma yapılmıştır.

Niehaus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 20 ET hastasının %10'unda, 30 tremor dominant Parkinson hastasının %93'ünde SN hiperekojenitesi saptanmış ve TKS'nin İPH tanısında iyi bir prediktör olabileceğini öne sürülmüştür. ET hastalarındaki SN hiperekojenitesi kontrol gruplarına göre anlamlı farklılık göstermemiştir. (24, 102).

Budisic ve arkadaşları 2009 yılında yaptıkları çalışmada ET ve İPH ayırıcı tanısında TKS'nin kullanışlılığını araştırmış. 80 İPH, 30 ET ve 80 kontrol olgu çalışılmış, SN hiperekojenitesi İPH'da %91, sağlıklı grupta %10 ve ET hastalarında %13 oranında saptanmıştır. Bu sonuçlarla SN hiperekojenitesinin İPH ve ET ayırımında önemli bir bulgu olduğu sonucuna varılmıştır (22).

Doepp ve arkadaşları İPH ve ET ayırımında TKS kullanımını (123) I-N- ω -fluoro-propyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl) nortropane ([123] I) FP-CIT) SPECT ile karşılaştırarak araştırmışlardır. 46 İPH, 25 ET olmak üzere 71 hastaya TKS ve (123)I-FP-CIT SPECT yapmışlar; anormal (123)I-FP-CIT SPECT bulgusu olan 42 hastanın 36'sında SN hiperekojenitesi bulunmuşken, (123)I-FP-CIT SPECT bulgusu normal olan 29 hastanın 27'sinde normal SN gösterilmiştir. İPH tanısı için TKS'nin sensitivitesi %86, spesifisitesi %93; pozitif prediktif değeri %95, negatif prediktif değeri %82 saptanmıştır. İPH'da daha önce yapılmış SPECT çalışmalarıyla paralel şekilde bu çalışmada da SN hiperekojenitesinin genişliği dopamin transporter bağlanmasındaki azalma ile korele bulunmamış. Doepp ve arkadaşları çalışmalarını yorumlarken ET ve İPH ayırımı için TKS'nin güvenilir olduğunu öne sürmüşlerdir (21).

Japonya'da Okawa ve arkadaşları, 98 Parkinson hastası, 17 progresif supranukleer palsi hastası, 14 multisistem atrofi hastası, 19 ET hastası ve 30 yaş uyumlu sağlıklı kontrollerle gerçekleştirdikleri çalışmalarında, SN hiperekojenitesini diğer çalışmalardan farklı olarak semikantitatif olarak değerlendirmişlerdir (I: ekojenite zayıf, II: izoekojen, III: hiperekojen, IV: belirgin hiperekojen). İPH hastalarının %83'ünde hiperekojen ya da belirgin hiperekojen SN görülürken, ET hastalarında SN hiperekojenitesi görülmemiş. TKS'nin İPH ve ET ayırıcı tanısında

kullanılabileceğini desteklemişlerdir. Ayrıca bu çalışmada yetersiz akustik pencere nedeniyle Japanlarda TKS kullanımının sınırlı olabileceği vurgulanmıştır (103).

Stockner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağlıklı kontrollerde SN hiperekojenite prevalansı %3, İPH'da %75 ve ET hastalarında %16 oranında saptanmış. Bu çalışmadaki ET hastalarının %14'ünde ek olarak istirahat tremoru bulunmuştur. İstirahat tremorunun varlığı bu olgularda olasılıkla tremor dominant İPH tanısını düşündürmektedir. Ancak SN hiperekojenitesi bulunan ET hastaları incelendiğinde, bu olguların istirahat tremoru olan ET hastalarından farklı olduğu gözlenmiştir (23).

ET hastalarında SN hiperekojenitesinin sağlıklı kontrollerden farklı olarak bulunması, SN hiperekojenitesi olan ET hastalarında İPH gelişme riskinin yüksek olabileceğini düşündürmektedir ancak bu konuda daha fazla longitudinal çalışmaya gereksinim vardır (24).

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya 01.07.2009 ve 10.06.2010 tarihleri arasında S.B Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Polikliniği ve Hareket Bozukluğu Polikliniği'nden WHIGET Esansiyel tremor tanı kriterleri esas alınarak kesin Esansiyel tremor tanısı ile takip edilen 55 hasta alındı. Öyküsünde geçirilmiş serebrovasküler olay, kafa travması, intraserebral kitle, metabolik bozukluklar (hipo-hipertiroidi, hipoglisemi), Wilson Hastalığı veya tremora neden olabilecek ilaç kullanımı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Kontrol grubu olarak; Nöroloji polikliniğine gerilim baş ağrısı yakınması ile takip edilen, nörolojik ve sistemik hastalık ya da ilaç kullanım öyküsü bulunmayan 60 sağlıklı kişi değerlendirildi. Çalışmaya dahil edilen tüm olgular çalışma konusunda bilgilendirilerek onamları alındı.

Hasta ve kontrol grubunun rutin fizik ve nörolojik muayeneleri yapıldı. Tüm olgulara laboratuvar tetkiki olarak; tam kan sayımı, sedimentasyon, rutin biyokimya (glukoz, üre, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolitleri ve tiroid fonksiyon testleri) tahlilleri yapıldı. Hasta grubunun ayrıntılı öyküleri, özgeçmişleri ve aile öyküsü sorgulandı. WHIGET tanı kriterlerine göre, ET tanısı olan vakalarımızın tremor muayeneleri yapıldı, ve bu kriterlere göre tremor seviyesi klinik değerlendirme ölçütü esas alınarak tremor şiddeti seviyeleri tespit edildi. Postural tremor kollar öne doğru uzatılmış halde iken, kinetik tremor ise 5 farklı iş uygulatarak değerlendirildi. Bu ölçeğe göre postural ve kinetik tremor 0-3 üzerinden ölçüldü ve tremor seviyesi hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç ayrı

grupta değerlendirildi. Hastaların tremorları, tremor dominant ekstremité göz önüne alınarak sağ, sol ve bilateral tremor dominansı olarak ayrıntılı kaydedildi.

Tüm olgulara kraniyal MR yapıldı. Hasta ve kontrol grubuna, transkraniyal sonografi Sonomed Tıbbi Laboratuvar ve Görüntüleme Merkezi'nde kontrol ve hastaların kliniğinden habersiz olarak Radyoloji uzmanı Dr. Ufuk Saraçoğlu tarafından midbrain (MB) ve substansiya nigra (SN) bakılarak ekojenite alanları değerlendirildi.

- Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet açısından demografik özellikleri karşılaştırıldı.
- Hasta ve kontrol grubunun midbrain (MB) ve substansiya nigra (SN) ekojenite ortalamaları ile SN/MB oranının ortalamaları karşılaştırıldı.
- Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile MB, SN ekojenitesi ve SN/MB oranları arasındaki ilişki incelendi.
- Hastalığı ön görmede en güçlü değişkeni ve bunun kestirim değerini bulmak amacı ile ROC eğrisi analizi kullanıldı. Hasta ve kontrol grubuna ait MB, SN ve SN/MB değerleri kullanılarak bu değişkenlere ait kestirim noktaları belirlendi. Kestirim noktalarına göre testin prediktif değerleri hesaplandı.

TRANSKRANİAL SONOGRAFİ TEKNİĞİ

TKS için, 1-4 MHz aralığında prob kullanılan renkli mod, phased-array ultrason sistemi kullanıldı (Siemens Antares Medical System). İşlem, preaurikular akustik kemik pencereden 16 cm'lik penetrasyonda ve 45dB dinamik aralıkta uygulandı. Daha önce de tanımlandığı gibi (86-88) probun transtemporal aksiyel planda sıkıca yerleştirilmesi ile hiperekojen bazal sisterna tarafından çevrilen hipoekojen-kelebek şekilli midbrain tespit edilmeye çalışıldı.

Midbrainin görülmesinden sonra manuel olarak midbrain alanı çevrelendi ve içindeki hiperekojen SN'nın, görüntünün dondurulması ile ultrasonik eko alan ölçümü yapıldı. Her bir SN ve ipsilateral midbrain bilateral olarak ayrı ayrı ölçüldü. Ayrıca midbraindeki hem yaşa bağlı atrofik değişimler hem de, hasta pozisyonundaki ve prob açısındaki kaymalar nedeni ile midbrainin kesitsel görüntülenmesi ardışık çalışmalarda değişkenlik gösterebileceği için, bu çalışmada internal kontrol

parametresi olarak eş zamanlı ipsilateral midbrain kullanıldı ve hiperekojen SN/ipsilateral midbrain (SN/MB) oranı hesaplandı.

İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS 2007 paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. MB, SN, SN/MB değişkenleri için kestirim noktalarını belirlemede duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri, LR hesaplanmış ve ROC eğrisi altında kalan alanlar karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde, %95 lik güven aralığında değerlendirilmiştir.

İSTATİSTİKSEL ANALİZDE KULLANILAN TERMİNOLOJİLER

A) ÖZGÜN ORANLAR

Tanı testinin denetimi ya gerçek hasta ve sağlamlar üzerinde ya da gerçeği yansıttığı yönünden kuşku bulunmayan bir ana tanı testi (Altın standart) sonucuna göre yapılır. Bir tanı testinin değerlendirilmesi, aşağıdaki tablo (2x2) tipi çerçevesinde; üstte gerçek sonuç, yanda ise tanı testi olmak üzere gözlere verilen adlar belirlidir ve bundan sonraki açıklamalarda bu adlar kullanılacaktır (Tablo 6).

Tablo 6: Tablo 6: Bir tanı testinin değerlendirilmesi

		Gerçek Sonuç (Altın Standart)		
		H+	H-	Toplam
Tanı Testi Sonucu	H+	A (GP)	B (YP)	A+B
	H-	C (YN)	D (GN)	C+D
	Toplam	A+C	B+D	A+B+C+D

Gerçek hastalara konan tanı açısından; 'A'gözü, gerçek tanıya uygun olarak tanı testinin de hasta dediği olgular yani gerçek pozitifler (GP) olarak adlandırılır. Buna karşılık 'C' gözündeki olgular, gerçekte hasta olup, tanı testinin hatalı olarak sağlam dediği yani yanlış negatif (YN) olgulardır. Bu çerçevede testin geneli için;

1) Duyarlılık (Sensitivity): Testin, gerçek hastalar içinden hastaları ayırma yeteneğidir.

$$\text{DUYARLILIK} = A / (A+C) = GP / (GP + YN)$$

Gerçek sağlamlara konan tanılar açısından; 'D' gözü, gerçek tanı sonucuna uygun olarak testinde sağlam dediği gerçek negatif (GN) olgulardır. 'B' gözü, ise gerçekte sağlam oldukları halde testin hatalı olarak hasta dediği yanlış pozitif (YP) olgulardır.

2) Özgüllük (Specificity) testin, gerçek sağlamlar içinden sağlamları ayırma yeteneğidir.

$$\text{ÖZGÜLLÜK} = D / (D + B) = GN / (GN + YP)$$

Duyarlılık ve özgüllük oranlarının tersi olan, testin hatalı yargıları da hesaplanabilir.

3) Yanlış negatif oranı: Gerçek hastaların içinden testin hatalı olarak sağlam dediği olgulardır. $YN = (1-\text{DUYARLILIK}) = C / (A + C) = YN / (YN + GP)$

Testin hatalı olarak hasta bulduğu olguların oranı da, 'yanlış pozitif oranı' adını alır.

4) Yanlış pozitif oranı: Gerçek sağlamlar içinden testin hatalı olarak hasta dediği olgulardır.

$$YP = (1-\text{ÖZGÜLLÜK}) = B / (B+D) = YP / (YP+GN)$$

Bu oranların yanı sıra çok önem taşıyan bir başka oran ise '**test sonucu olasılık oranı (LIKELIHOOD RATIO)**' dır.

5) Pozitif test sonucu olasılık oranı (L+): Testin, hastalığa var dediği zaman doğruyu bildirmesinin yanılmasına oranıdır. (hastalık tanısı koymanın doğruluk oranı)

$$L+ = \text{DUYARLILIK} / (1-\text{ÖZGÜLLÜK}) = A / (B+D) \cdot B / (A+C) = GP / (YP+GN) \cdot YP / (GP+YN)$$

Bu oran ne kadar yüksek olursa, gerçek hastalar o derecede iyi ayrıdedilmektedir.

6) Negatif test sonucu olasılık oranı (L -): Sağlam tanısının doğruluk oranıdır.

$$L- = (1 - \text{DUYARLILIK}) / (\div ZG \langle LL \rangle K) = C(B+D) / D (A+C) = YN (YP+GN) / GN (GP+YN)$$

Bu oran ne kadar küçük olursa, gerçek sağlamlar o kadar iyi ayrılmaktadır.

7) Doğruluk (Accuracy): Gerçekte testin hasta ve sağlam olarak toplam doğru tanı oranına 'doğruluk'denir.

$$\text{DOĞRULUK} = (A+D)/(A+B+C+D) = (GP+GN) / (GP+YP+YN+GN)$$

B) KESTİRİM GÜCÜ

Gerçekte araştırmacıların yanıt aradığı en önemli soru; 'Tanı testi sonucu pozitif olanın, gerçek bir hasta olma olasılığı nedir? (veya Tanı testi sonucu negatif olanın gerçekten sağlam olma olasılığı nedir ?)' sorusudur. Bu kavram 'KESTİRİM DEĞERİ' adını alır ve Bayes kuramı çerçevesinde çözümlenir.

1) Pozitif sonucun kestirim değeri (PKD): Tanı testi hasta yargısı verdiğinde, gerçekten hasta olma olasılığıdır.

$$PKD = P(H+/T+) = A / (A+B) = GP / (GP+YP)$$

2) Negatif sonucun kestirim değeri (NKD): Tanı Testi sağlam dediğinde gerçekten sağlam olma olasılığıdır.

$$NKD = P(H-/T+) = D / (D+C) = GN / (GN+YN)$$

Tanı Testi performanslarının değerlendirilmesi ve kıyaslanması için en yaygın kullanıma sahip olan yöntem ROC eğrisidir. Klinik çalışmalarda sürekli sayıların kullanıldığı ölçümlerde olguları ayırma (hasta/sağlam), çözümlemeyi karmaşık hale getirir ve hata olasılığını yükseltir. Sonuçta, klinik şartlara bağlı olarak tanı testinin optimum etki noktası değişmektedir.

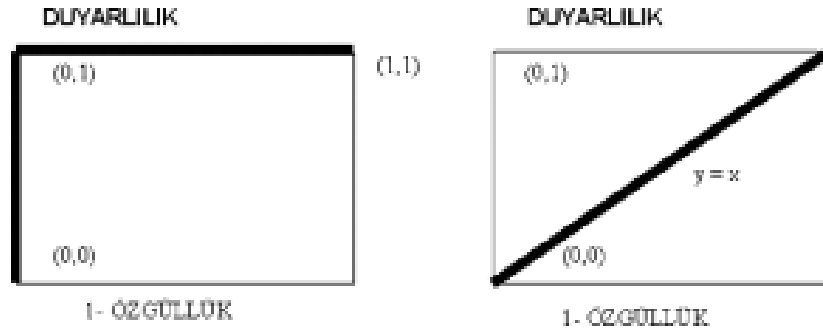
Bu çerçevede seçilen farklı eşik değerleri için bulunan farklı duyarlılık-özellik karakterlerine bağlı olarak ara seçenekler belirlenerek, ROC eğrileri (Receiver operating characteristic curves) oluşturulmuştur.

ROC eğrisi yöntemi;

1) Testin ayırt etme gücünün belirlenmesine,

- 2) Çeşitli testlerin etkinliklerinin kıyaslanmasına,
- 3) Uygun pozitiflik eşliğinin belirlenmesine,
- 4) Laboratuvar sonuçlarının kalitesinin izlenmesine,
- 5) Uygulayıcının gelişiminin izlenmesine ve
- 6) Farklı uygulayıcıların etkinliklerinin kıyaslanmasına olanak sağlar.

ROC eğrisinin oluşturulacağı koordinat sisteminin ordinatında tanı testinin gerçek pozitif değeri (duyarlılık), absisinde ise yanlış pozitif değeri (1-özgüllük) yer alır. Tanı testi ne kadar iyi ise eğri o kadar yukarıya (yüksek duyarlılık bölgesi) ve sola (düşük yanlış pozitif oranı bölgesi) doğru kayar. Yanlış değerlere sahip olmayan ideal bir testte ROC eğrisi (0,0)-(0,1)-(1,1) noktalarını birleştirmektedir. Buna karşın ROC çizimi $y=x$ fonksiyonuna yaklaştıkça başarısız bir test ortaya çıkar. Çünkü, bu testte yanlış değerlerin oranı en yüksektir. Bu fonksiyonun altındaki ROC eğrisine sahip test başarısızdır.



Şekil 5: İdeal ve kötü performans göstergesi olan ROC eğrileri

Böylece, bir tanı testi için ROC altında kalan alan etkinlik düzeyine bağlı olarak 0.50 ile 1.00 arasında değerler alabilecektir. Bu alan ne kadar büyükse, tanı testi o denli ayırım yeteneğine sahip olacaktır. Bu alan 0.975 ve daha üzerinde ise mükemmel sayılmaktadır.

Uygulamada karışık (hasta/sağlam) olgular ele alınarak, tanıları belirlenir ve iki ayrı grup meydana getirirler. Teorik olarak çalışma grubundaki sağlam ve hasta olguların normal dağılıma uygun olduğu kabul edilirse, ordinatta frekans, apsiste ise popülasyon standart sapmaları olduğu halde gruplara ait normal dağılım eğrileri çizilerek, eşik seçimi ve ROC eğrisinin fonksiyonunu daha basit bir şekilde açıklayabiliriz.

BULGULAR

Çalışmaya hasta grubunda 55 ve kontrol grubunda 60 olmak üzere toplam 115 olgu alındı. 15 olguda (%13) yetersiz temporal kemik pencere nedeniyle inceleme yapılamadı (10 hasta, 5 kontrol).

En az bir SN görüntülemesi yapılabilen 55 ET hastasının 36'sı erkek, 19'u ise kadındı. Ortalama yaş ise 61.62 ± 8.72 idi (45-82) (Tablo 7). Toplam 60 kontrol olgusunun 32'si erkek, 28'i kadın idi ve ortalama yaş 60.04 ± 7.54 idi (45-76) (Tablo 7). Hasta ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0.281$) (Tablo 7). Hasta ve kontrol gruplarının cinsiyet dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0.187$) (Tablo 7). Demografik bilgiler Tablo 7'de özetlenmiştir.

Tablo 7: Hasta ve kontrol grubunun demografik verileri

		Hasta Grubu		Kontrol Grubu		
Yaş		62.52 ± 6.23		65.05 ± 9.49		$t: -1.71$ $p=0.09$
Cinsiyet	Erkek	36	65,5%	32	53,3%	$\chi^2: 1.74$
	Kadın	19	34,5%	28	46,7%	$p=0.187$

Esansiyel tremor hastalarının sağ ve sol MB ortalamaları, SN ortalamaları ve SN/MB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi (sırası ile $p=0.095$ $p=0.068$ ve $p=0.814$) (Tablo 8, Şekil 7).

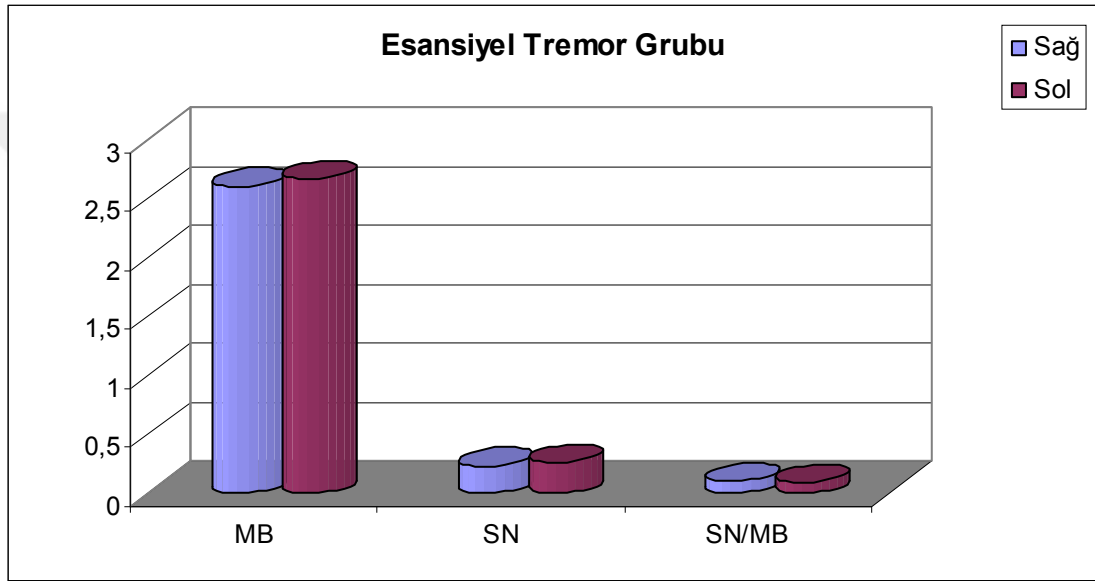
Tablo 8: Esansiyel Tremor grubunun TKS parametreleri

		Sağ	Sol	t	p
Esansiyel Tremor Grubu	MB	2,6±0,42	2,66±0,41	-1,70	0,095
	SN	0,23±0,14	0,25±0,17	-1,89	0,068
	SN/MB	0,1±0,08	0,1±0,06	0,24	0,814

SN: Substantia nigradaki ekojen alanın boyutu (cm²)

MB: Midbrain alanının boyut (cm²)

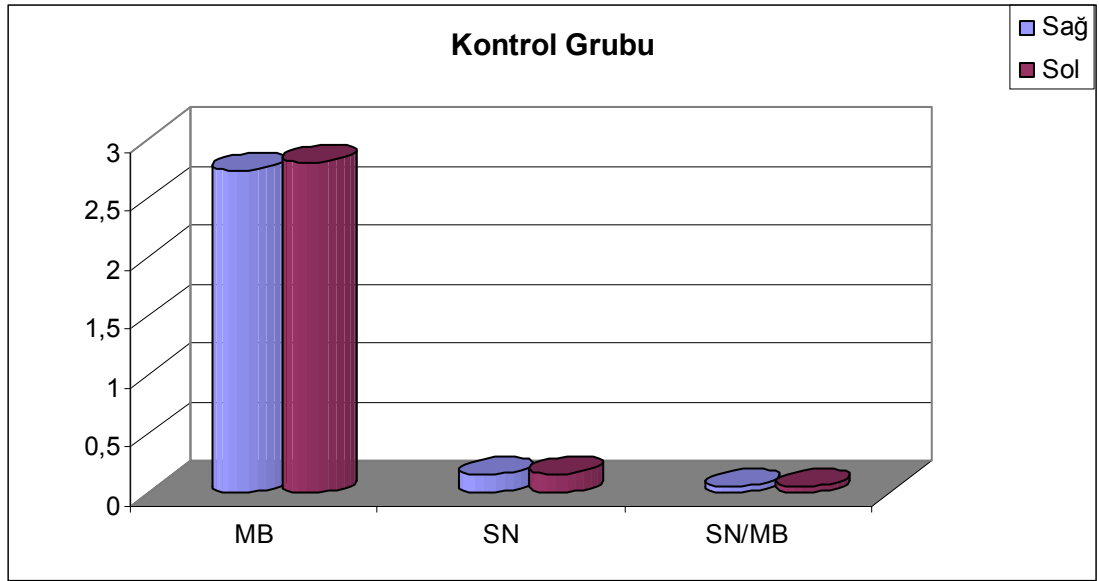
SN/MB: Substantia nigran/Midbrain alan

**Şekil 7:** Esansiyel tremor grubunun TKS parametrelerinin ortalamaları

Kontrol grubunun sağ ve sol MB ortalamaları, sağ ve sol SN ortalamaları ve sağ ve sol SN/MB oranı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,216$, $p=0,522$ ve $p=0,937$). (Tablo 9, Şekil 8)

Tablo 9: Kontrol grubunun TKS parametrelerinin ortalamaları

		Sağ	Sol	t	p
Kontrol Grubu	MB	2,73±0,56	2,8±0,5	-1,25	0,216
	SN	0,15±0,16	0,16±0,16	-0,65	0,522
	SN/MB	0,05±0,06	0,05±0,06	0,08	0,937



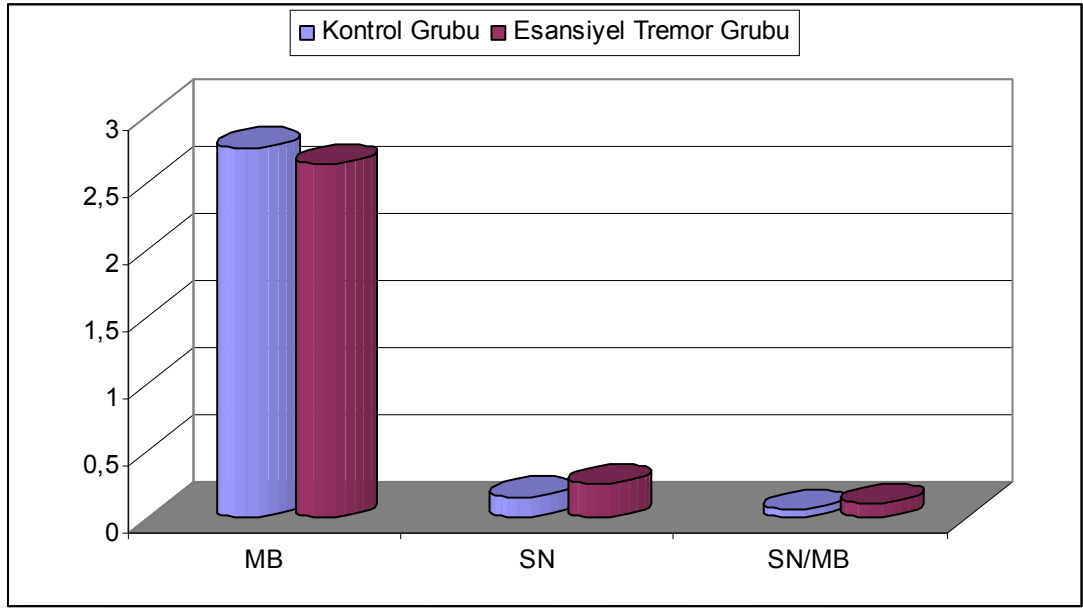
Şekil 8: Kontrol grubunda TKS parametrelerinin karşılaştırılması

Hasta ve kontrol gruplarının MB ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,052$). (Tablo 10, Şekil 9)

Hasta grubunun SN ortalaması ve SN/MB oranı kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0001$ ve $p=0,0001$) (Tablo 10, Şekil 9).

Tablo 10: Hasta ve kontrol grubunun TKS parametrelerinin karşılaştırılması

	Hasta Grubu	Kontrol grubu	t	p
MB	2,63±0,41	2,76±0,53	1,95	0,052
SN	0,25±0,15	0,15±0,16	-3,96	0,0001
SN/MB	0,1±0,07	0,05±0,06	-4,50	0,0001

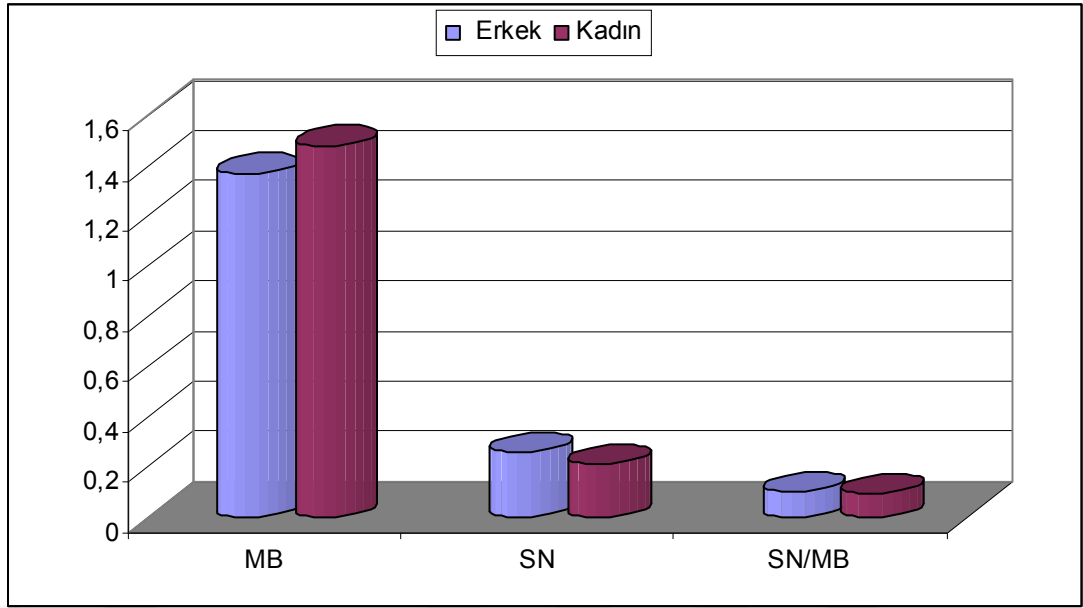


Şekil 9: ET ve kontrol grubunda TKS parametrelerinin karşılaştırılması

Hasta ve kontrol grubunda erkek ve kadın hastaların MB, SN ve SN/MB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,667$, $p=0,165$ ve $p=0,335$) (Tablo 11, Şekil10).

Tablo 11: Esansiyel Tremor ve kontrol grubunda cinsiyetler arası TKS parametreleri karşılaştırması

	Erkek	Kadın	t	p
MB	1,37±1,27	1,48±1,38	-0,43	0,667
SN	0,26±0,16	0,21±0,15	1,40	0,165
SN/MB	0,1±0,07	0,09±0,09	0,97	0,335



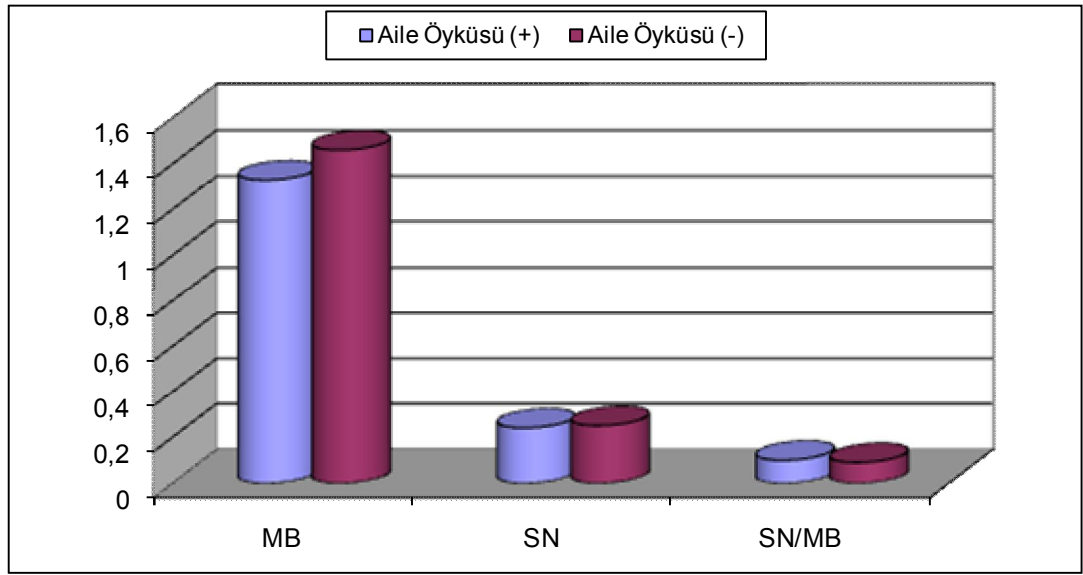
Şekil 10: Esansiyel Tremor ve kontrol grubunda cinsiyetler arası TKS parametreleri karşılaştırması

Hasta grubunun ET açısından aile hikayesi olması ve aile hikayesi olmaması durumuna göre, MB, SN ve SN/MB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,593$, $p=0,729$ ve $p=0,621$). (Tablo 12, Şekil 11)

Tablo 12: Hasta grubunda aile hikayesine göre TKS parametrelerinin karşılaştırılması

	AH (+)	AH (-)	t	p
MB	1,33±1,32	1,46±1,3	-0,54	0,593
SN	0,24±0,14	0,25±0,16	-0,35	0,729
SN/MB	0,1±0,08	0,09±0,07	0,50	0,621

AH: Aile hikayesi

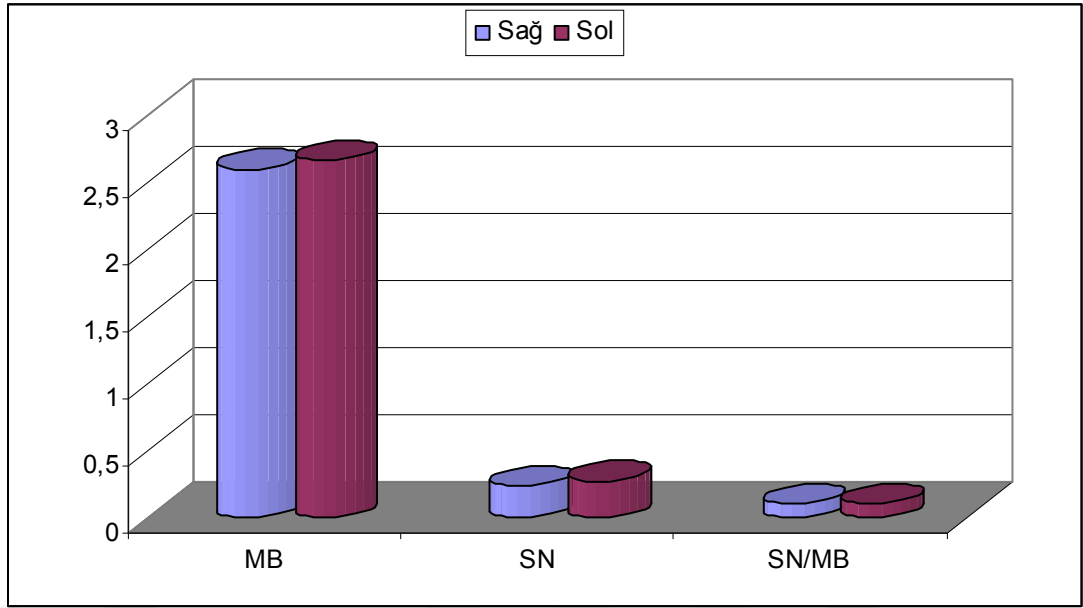


Şekil 11: Esansiyel tremor grubunda aile hikayesine göre TKS parametrelerinin karşılaştırılması

Esansiyel tremor grubunda tremor dominant ekstremiteye göre sağ, sol ve bilateral dominat tremoru olan hasta gruplarının MB, SN ve SN/MB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi. ($p=0,795$, $p=0,36$ ve $p=0,116$) (Tablo 13, Şekil 12)

Tablo 13: Tremor dominant ekstremiteye göre gruplara ayrılmış ET hastalarının TKS parametreleri

Taraf	Sağ	Sol	Bilateral	F	p
MB	1,31±1,3	1,49±1,34	1,43±1,21	0,229	0,795
SN	0,26±0,13	0,25±0,18	0,17±0,12	1,034	0,36
SN/MB	0,11±0,07	0,09±0,07	0,06±0,04	2,216	0,116



Şekil 12: Tremor dominant ekstremiteye göre ET hastalarının TKS parametrelerinin karşılaştırılması

ET hastalarının yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi ile MB, SN, SN/MB ortalamaları değerlendirildiğinde herhangi bir ilişki bulunamadı (Tablo 14).

Tablo 14: Hastaların demografik ve klinik özellikleri ile sonografik bulgular arasındaki ilişki

		MB	SN	SN/MB
Yaş	r	0,003	0,01	-0,138
	p	0,974	0,931	0,216
Başlangıç Yaşı	r	-0,035	0,15	0,035
	p	0,722	0,177	0,755
Süre	r	0,058	-0,204	-0,193
	p	0,55	0,064	0,083

Hasta grubunda tremor şiddeti ile MB, SN, SN/MB ortalamaları karşılaştırıldı ve herhangi bir ilişki saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15: Tremor şiddeti ile sonografik bulgular arasındaki ilişki

Tremor	Hafif	Orta	Şiddetli	F	p
MB	1,11±1,3	1,37±1,33	1,6±1,26	1,14	0,324
SN	0,28±0,19	0,25±0,17	0,21±0,09	1,12	0,322
SN/MB	0,11±0,08	0,09±0,06	0,098±0,081	0,69	0,505

Transkraniyal Sonografi'nin hastalığı ön görmedeki istatistiksel değerlendirilmesi için ROC analizi kullanıldı.

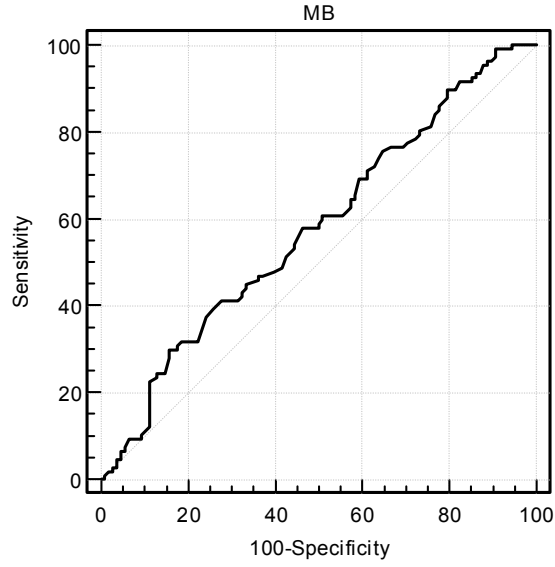
TKS yöntemi ile esansiyel tremoru ön görmede en güçlü değişkeni ve bunun kestirim değerini bulmak amacı ile hasta ve kontrol grubuna ait MB, SN ve SN/MB değerleri kullanılarak bu değişkenlere ait kestirim noktaları belirlendi.

Esansiyel tremoru ön görmede **en güçlü MB kestirim değerini** bulmak amacıyla ROC analizi yapıldı. Her bir MB değerine karşılık gelen duyarlılık, özgüllük LH(+) ve LH(-) değerleri hesaplandı. MB değişkeni için duyarlılık; 29,9, özgüllük; 84,3, pozitif kestirim değeri; 65,3, negatif kestirim değeri; 54,8, LR değeri; 1,9 olan değer 2,37 nin ET için kestirim değeri olduğu belirlendi. (Tablo 16, Şekil 13)

Tablo 16: ET ön görmede her bir MB değerine karşılık gelen en güçlü kestirim değerinin saptanmasında kullanılan ROC analizi verileri

Kriter	Duyarlılık (95%GA)		Özgüllük (95% C.I.)		+LR	-LR	PKD	NKD
<=0,86	0,0	(0,0-3,4)	99,1	(94,9-99,8)	0,00	1,01	0,0	50,0
<=1,76	1,9	(0,3-6,6)	97,2	(92,1-99,4)	0,67	1,01	40,0	50,0
<=1,9	4,7	(1,6-10,6)	96,3	(90,8-99,0)	1,26	0,99	55,6	50,5
<=2,06	6,5	(2,7-13,0)	94,4	(88,3-97,9)	1,18	0,99	53,8	50,5
<=2,12	9,3	(4,6-16,5)	90,7	(83,6-95,5)	1,01	1,00	50,0	50,3
<=2,16	12,1	(6,6-19,9)	88,9	(81,4-94,1)	1,09	0,99	52,0	50,5
<=2,2	15,0	(8,8-23,1)	88,9	(81,4-94,1)	1,35	0,96	57,1	51,3
<=2,25	17,8	(11,0-26,3)	88,9	(81,4-94,1)	1,60	0,93	61,3	52,2
<=2,29	22,4	(14,9-31,5)	88,9	(81,4-94,1)	2,02	0,87	66,7	53,6
<=2,33	24,3	(16,5-33,5)	85,2	(81,4-94,1)	1,64	0,89	61,9	53,2
<=2,34	28,0	(19,8-37,5)	84,3	(76,0-90,6)	1,78	0,85	63,8	54,2
<=2,35	29,0	(20,6-38,5)	84,3	(76,0-90,6)	1,84	0,84	64,6	54,5
<=2,37*	29,9	(21,4-39,5)	84,3	(76,0-90,6)	1,90	0,83	65,3	54,8
<=2,38	29,9	(21,4-39,5)	82,4	(73,9-89,1)	1,70	0,85	62,7	54,3
<=2,4	30,8	(22,3-40,5)	82,4	(73,9-89,1)	1,75	0,84	63,5	54,6
<=2,42	31,8	(23,1-41,5)	81,5	(72,9-88,3)	1,72	0,84	63,0	54,7
<=2,43	31,8	(23,1-41,5)	78,7	(69,8-86,0)	1,49	0,87	59,6	53,8
<=2,45	37,4	(28,2-47,3)	75,9	(66,7-83,6)	1,55	0,82	60,6	55,0
<=2,47	40,2	(30,8-50,1)	73,1	(63,8-81,2)	1,50	0,82	59,7	55,2
<=2,52	43,0	(33,5-52,9)	67,6	(57,9-76,3)	1,33	0,84	56,8	54,5
<=2,56	45,8	(36,1-55,7)	63,9	(54,1-72,9)	1,27	0,85	55,7	54,3
<=2,59	47,7	(37,9-57,5)	60,2	(50,3-69,5)	1,20	0,87	54,3	53,7
<=2,63	53,3	(43,4-63,0)	55,6	(45,7-65,1)	1,20	0,84	54,3	54,5
<=2,66	57,9	(48,0-67,4)	53,7	(43,8-63,3)	1,25	0,78	55,4	56,3
<=2,7	58,9	(49,0-68,3)	50,0	(40,2-59,8)	1,18	0,82	53,8	55,1
<=2,73	60,7	(50,8-70,0)	48,1	(38,4-58,0)	1,17	0,82	53,7	55,3
<=2,77	61,7	(51,8-70,9)	43,5	(34,0-53,4)	1,09	0,88	52,0	53,4
<=2,8	64,5	(54,6-73,5)	41,7	(32,3-51,5)	1,11	0,85	52,3	54,2
<=2,84	69,2	(59,5-77,7)	38,9	(29,7-48,7)	1,13	0,79	52,9	56,0
<=2,88	72,0	(62,5-80,2)	37,0	(27,9-46,9)	1,14	0,76	53,1	57,1
<=2,91	76,6	(67,5-84,3)	33,3	(24,6-43,1)	1,15	0,70	53,2	59,0
<=2,95	77,6	(68,5-85,1)	29,6	(21,2-39,2)	1,10	0,76	52,2	57,1
<=2,99	81,3	(72,6-88,2)	24,1	(16,4-33,3)	1,07	0,78	51,5	56,5
<=3,03	85,0	(76,9-91,2)	22,2	(14,8-31,2)	1,09	0,67	52,0	60,0
<=3,07	87,9	(80,1-93,4)	20,4	(13,2-29,2)	1,10	0,60	52,2	62,9
<=3,13	89,7	(82,3-94,7)	19,4	(12,5-28,2)	1,11	0,53	52,5	65,6
<=3,2	91,6	(84,6-96,1)	16,7	(10,2-25,1)	1,10	0,50	52,1	66,7
<=3,53	98,1	(93,4-99,7)	9,3	(4,5-16,4)	1,08	0,20	51,7	83,3
<=3,63	99,1	(94,9-99,8)	6,5	(2,7-12,9)	1,06	0,14	51,2	87,5
<=3,74	100,0	(96,6-100,0)	4,6	(1,5-10,5)	1,05	0,00	51,0	100,0
<=4,04	100,0	(96,6-100,0)	1,9	(0,3-6,5)	1,02	0,00	50,2	100,0

ROC eğrisi



Şekil 13: MB düzeylerinin ET ön gören kestirim değerinin saptanmasında kullanılan ROC alanı eğrisi ve AUC (area under the curve)

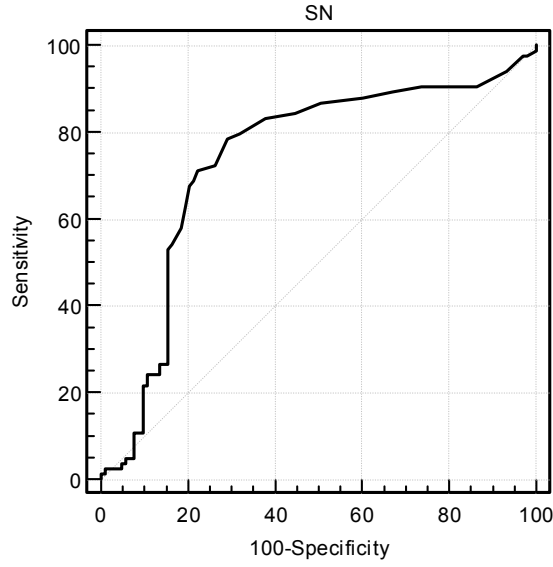
MB ROC Eğrisi Altında Kalan Alan = $0,630 \pm 0,041$ (0,555 - 0,701)

ET'yi ön görmede **en güçlü SN kestirim değerini** bulmak amacıyla ROC analizi yapıldı. Her bir SN değerine karşılık gelen duyarlılık, özgüllük LH(+) ve LH(-) değerleri hesaplandı. SN değişkeni için duyarlılık; 78,3, özgüllük; 70,9, pozitif kestirim değeri; 68,4, negatif kestirim değeri; 80,2, LR değeri; 2,69 olan değer 0,13 ün ET için kestirim değeri olduğu belirlendi (Tablo 17, Şekil 14).

Tablo 17: ET ön görmede her bir SN değerine karşılık gelen en güçlü kestirim değerinin saptanmasında kullanılan ROC analizi verileri

Kriter	Duyarlılık (95%GA)		Özgüllük (95% C.I.)		+LR	-LR	PKD	NKD
>0,02	97,6	(91,5-99,6)	1,9	(0,3-6,9)	1,00	1,24	44,5	50,0
>0,05	90,4	(81,9-95,7)	13,6	(7,6-21,8)	1,05	0,71	45,7	63,6
>0,08	88,0	(79,0-94,1)	39,8	(30,3-49,9)	1,46	0,30	54,1	80,4
>0,1	84,3	(74,7-91,4)	55,3	(45,2-65,1)	1,89	0,28	60,3	81,4
>0,12	79,5	(69,2-87,6)	68,0	(58,0-76,8)	2,48	0,30	66,7	80,5
>0,13*	78,3	(67,9-86,6)	70,9	(61,1-79,4)	2,69	0,31	68,4	80,2
>0,14	72,3	(61,4-81,6)	73,8	(64,2-82,0)	2,76	0,38	69,0	76,8
>0,16	68,7	(57,6-78,4)	78,6	(69,5-86,1)	3,22	0,40	72,2	75,7
>0,18	62,7	(51,3-73,0)	80,6	(71,6-87,7)	3,23	0,46	72,2	72,8
>0,2	54,2	(42,9-65,2)	83,5	(74,9-90,1)	3,28	0,55	72,6	69,4
>0,22	50,6	(39,4-61,8)	84,5	(76,0-90,8)	3,26	0,58	72,4	68,0
>0,24	43,4	(32,5-54,7)	84,5	(76,0-90,8)	2,79	0,67	69,2	64,9
>0,26	33,7	(23,7-45,0)	84,5	(76,0-90,8)	2,17	0,78	63,6	61,3
>0,28	26,5	(17,4-37,3)	84,5	(76,0-90,8)	1,71	0,87	58,9	58,8
>0,3	24,1	(15,4-34,7)	86,4	(78,2-92,4)	1,77	0,88	58,8	58,6
>0,32	24,1	(15,4-34,7)	89,3	(81,7-94,5)	2,26	0,85	64,5	59,4
>0,34	21,7	(13,4-32,1)	89,3	(81,7-94,5)	2,03	0,88	62,1	58,6
>0,36	19,3	(11,4-29,4)	90,3	(82,9-95,2)	1,99	0,89	61,5	58,1
>0,4	13,3	(6,8-22,5)	90,3	(82,9-95,2)	1,37	0,96	52,4	56,4
>0,45	9,6	(4,3-18,1)	92,2	(85,3-96,6)	1,24	0,98	50,0	55,9
>0,47	7,2	(2,7-15,1)	92,2	(85,3-96,6)	0,93	1,01	42,9	55,2
>0,51	4,8	(1,4-11,9)	92,2	(85,3-96,6)	0,62	1,03	33,3	54,6
>0,53	4,8	(1,4-11,9)	94,2	(87,7-97,8)	0,83	1,01	40,0	55,1
>0,55	3,6	(0,8-10,2)	95,1	(89,0-98,4)	0,74	1,01	37,5	55,1
>0,62	2,4	(0,4-8,5)	96,1	(90,3-98,9)	0,62	1,02	33,3	55,0
>0,68	2,4	(0,4-8,5)	99,0	(94,7-99,8)	2,48	0,99	66,7	55,7
>0,75	1,2	(0,2-6,6)	100,0	(96,4-100,0)		0,99	10,00	55,7

ROC eğrisi



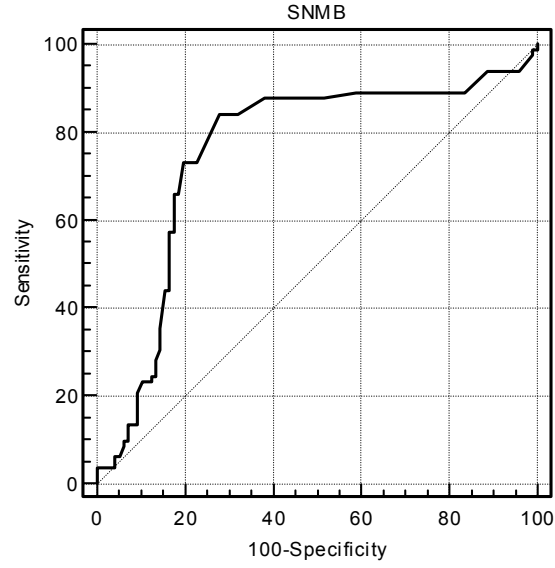
Şekil 14: SN düzeylerinin ET ön gören kestirim değerinin saptanmasında kullanılan ROC alanı eğrisi ve AUC (area under the curve)

SN ROC Eğrisi Altında Kalan Alan = $0,753 \pm 0,037$ (0,683 – 0,815)

ET ön görmede **en güçlü SN/MB kestirim değerini** bulmak amacıyla ROC analizi yapıldı. Her bir SN/MB değerine karşılık gelen duyarlılık, özgüllük LH(+) ve LH(-) değerleri hesaplandı. SN/MB değişkeni için duyarlılık; 84,1, özgüllük; 72,2 pozitif kestirim değeri; 71,9 negatif kestirim değeri; 84,3, LR değeri; 3,02 olan değer 0,046 nın ET için kestirim değeri olduğu belirlendi (Tablo 18, Şekil15).

Tablo 18: ET ön görmede her bir SN/MB değerine karşılık gelen en güçlü kestirim değerinin saptanmasında kullanılan ROC analizi verileri

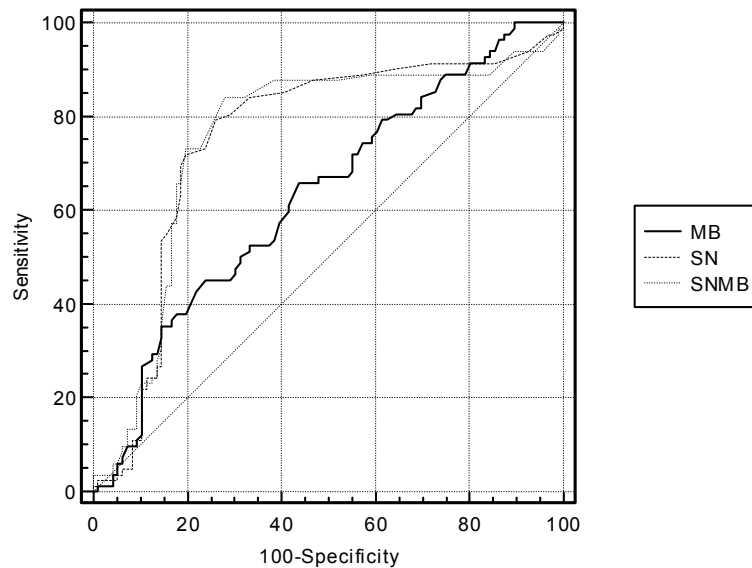
Kriter	Duyarlılık (95%GA)		Özgüllük (95% C.I.)		+LR	-LR	PKD	NKD
>0,004	98,8	(93,4-99,8)	0,0	(0,0-3,8)	0,99		45,5	0,0
>0,008	97,6	(91,4-99,6)	1,0	(0,2-5,6)	0,99	2,37	45,5	33,3
>0,013	93,9	(86,3-98,0)	5,2	(1,7-11,6)	0,99	1,18	45,6	50,0
>0,016	93,9	(86,3-98,0)	7,2	(3,0-14,3)	1,01	0,84	46,1	58,3
>0,018	93,9	(86,3-98,0)	11,3	(5,8-19,4)	1,06	0,54	47,2	68,7
>0,021	89,0	(80,2-94,8)	17,5	(10,6-26,6)	1,08	0,63	47,7	65,4
>0,023	89,0	(80,2-94,8)	22,7	(14,8-32,3)	1,15	0,48	49,3	71,0
>0,026	89,0	(80,2-94,8)	34,0	(24,7-44,3)	1,35	0,32	53,3	78,6
>0,028	89,0	(80,2-94,8)	39,2	(29,4-49,6)	1,45	0,28	55,3	80,9
>0,03	87,8	(78,7-94,0)	48,5	(38,2-58,8)	1,70	0,25	59,0	82,5
>0,032	87,8	(78,7-94,0)	51,5	(41,2-61,8)	1,81	0,24	60,5	83,3
>0,034	87,8	(78,7-94,0)	56,7	(46,3-66,7)	2,03	0,22	63,2	84,6
>0,038	87,8	(78,7-94,0)	60,8	(50,4-70,6)	2,24	0,20	65,5	85,5
>0,04	84,1	(74,4-91,3)	68,0	(57,8-77,1)	2,63	0,23	69,0	83,5
>0,044	84,1	(74,4-91,3)	70,1	(60,0-79,0)	2,81	0,23	70,4	84,0
>0,045	84,1	(74,4-91,3)	71,1	(61,0-79,9)	2,92	0,22	71,1	84,1
>0,046*	84,1	(74,4-91,3)	72,2	(62,1-80,8)	3,02	0,22	71,9	84,3
>0,05	73,2	(62,2-82,4)	77,3	(67,7-85,2)	3,23	0,35	73,2	77,3
>0,055	73,2	(62,2-82,4)	79,4	(70,0-86,9)	3,55	0,34	75,0	77,8
>0,06	65,9	(54,6-76,0)	81,4	(72,3-88,6)	3,55	0,42	75,0	73,8
>0,07	57,3	(45,9-68,2)	82,5	(73,4-89,4)	3,27	0,52	73,4	69,6
>0,08	43,9	(33,0-55,3)	83,5	(74,6-90,3)	2,66	0,67	69,2	63,8
>0,09	35,4	(25,1-46,7)	85,6	(77,0-91,9)	2,45	0,76	67,4	61,0
>0,11	28,0	(18,7-39,1)	86,6	(78,2-92,7)	2,09	0,83	63,9	58,7
>0,128	24,4	(15,6-35,1)	87,6	(79,4-93,4)	1,97	0,86	62,5	57,8
>0,136	23,2	(14,6-33,8)	88,7	(80,6-94,2)	2,04	0,87	63,3	57,7
>0,14	20,7	(12,6-31,1)	90,7	(83,1-95,7)	2,23	0,87	65,4	57,5
>0,16	13,4	(6,9-22,7)	90,7	(83,1-95,7)	1,45	0,95	55,0	55,3
>0,163	13,4	(6,9-22,7)	91,8	(84,4-96,4)	1,63	0,94	57,9	55,6
>0,18	9,8	(4,3-18,3)	92,8	(85,7-97,0)	1,35	0,97	53,3	54,9
>0,19	8,5	(3,5-16,8)	93,8	(87,0-97,7)	1,38	0,97	53,8	54,8
>0,205	6,1	(2,0-13,7)	95,9	(89,8-98,8)	1,48	0,98	55,6	54,7
>0,214	3,7	(0,8-10,3)	96,9	(91,2-99,3)	1,18	0,99	50,0	54,3
>0,24	3,7	(0,8-10,3)	99,0	(94,4-99,8)	3,55	0,97	75,0	54,9
>0,28	2,4	(0,4-8,6)	100,0	(96,2-100,0)		0,98	100,0	54,8
>0,43	0,0	(0,0-4,4)	100,0	(96,2-100,0)		1,00		54,2



Şekil 15: SN/MB düzeylerinin ET ön gören kestirim değerinin saptanmasında kullanılan ROC alanı eğrisi ve AUC (area under the curve)

SN/MB ROC Eğrisi Altında Kalan Alan = $0,756 \pm 0,037$ (0,686 - 0,817)

ET'yi ön görmede MB, SN, SN/MB parametrelerini karşılaştırmak amacıyla her bir parametrenin ROC eğrisi altında kalan alanları karşılaştırıldı. Şekil16'de ET hastalarını ön görmede MB, SN, SN/MB parametrelerinin ROC eğrisi altında kalan alanları gösterilmiştir.



Şekil 16: MB, SN, SN/MB düzeylerinin ET ön gören kestirim değerinin saptanmasında kullanılan ROC alanı eğrileri ve AUC (area under the curve)ler

MB ROC Eğrisi Altında Kalan Alan = $0,630 \pm 0,041$ (0,555 - 0,701)

SN ROC Eğrisi Altında Kalan Alan = $0,753 \pm 0,037$ (0,683 - 0,815)

SN/MB ROC Eğrisi Altında Kalan Alan = $0,756 \pm 0,037$ (0,686 – 0,817)

Tablo 19: ET hastalarında ROC eğrisi altında kalan alan karşılaştırması

ROC Alan Karşılaştırması	p
MB/SNMB	0,015
MB/SN	0,025
SNMB/SN	0,991

ROC eğrisi altında kalan alanlar karşılaştırıldığında MB alanının SN ve SN/MB alanlarından istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu gözlemlendi ($p=0,015$, $p=0,025$)(Tablo 19).

TARTIŞMA

Esansiyel tremor postural ve kinetik tremorla karakterize erişkinlerde en sık görülen hareket bozukluğudur (1,2,3). Eller ön planda olmak üzere baş, dil, gövde gibi çeşitli vücut parçalarında etkilenme görülebilir (4,5). Tremorun yanında hafif kognitif değişiklikler, anksiyete, olfaktör ve işitme bozuklukları gibi nonmotor semptomlarla birlikte progresif ve heterojen bir hastalık olduğu düşünülmektedir (8).

ET patogenezi tam olarak aydınlatılmamıştır. Çalışmalarda; beyin sapı ve inferior olivar nukleusta yerleşen Guillan Mollaret üçgeni, serebellum ve talamus yapılarındaki anormallikler işaret edilmektedir. ET' nin Guillain-Mollaret üçgeninde (şekil1) oluşan anormallikler nedeniyle ortaya çıktığına dair destekleyici veriler ışığında tremorun inferior olive'den köken alıp olivoserebellar ağ ile yayılan intrinsik osilasyonlardan kaynaklandığı öne sürülmüştür (11).

Son yıllarda ET patogenezi aydınlatmaya yönelik postmortem çalışmalar dikkat çekmektedir. ET hastalarının beyinlerindeki yapısal değişikliklerin uniform değil, aksine heterojen olduğu sonucuna varılmıştır (13). Otuz üç ET hastasının postmortem beyin patolojik incelemesinde; hastaların %24.22'sinin beyin sapında; daha çok locus ceruleusda Lewy cisimciği saptanmıştır. Hastaların büyük bir kısmında (%75.8) serebellumda Purkinje hücre sayısında azalma, torpido hücreleri (şişmiş Purkinje hücresi), Purkinje hücrelerinde heterotopi ve dendritik şişme gösterilmiştir (13,39). Torpido hücrelerinin varlığı Purkinje hücre dejenerasyonunun göstergesidir. Bu dejenerasyon ET'deki kadar yüksek oranda olmamakla birlikte Alzheimer hastalığı ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıklarda da

bulunmaktadır. Lewy cisimciği içeren ET beyinlerinde torpido hücresinde artış veya Purkinje hücre kaybı gözlenmemiştir. Buna göre serebellar ET ve Lewy cisimcikli ET olarak iki patern olduğu öne sürülmüştür (39,40). Serebellar ET hastalarının beyinlerinin %25'inde serebellar kortikal kesitlerde Purkinje hücre gövdeleri etrafında sık ve karışık görünümde sepet hücreleri saptanmıştır. Sepet hücreleri GABAerjik inhibitör nöronlardır ve aksonal kollaterelleri Purkinje hücresi etrafında ağ oluşturur (13). Lewy cisimciği içeren ET olguları daha yaşlı hastalarken; Lewy cisimciği içermeyen ET hastalarında aile öyküsü ve yürüme güçlüğü daha fazla saptanmış, tremorun daha erken yaşta başlamış olduğu dikkat çekmiştir (13,39,41).

Serebellar ET ve Lewy cisimcikli ET varyantlarının yanında postmortem çalışmalarda, üçüncü bir patern olarak ubiquitinize nükleer inklizyon içeren Purkinje hücreli serebellar patoloji varlığı bildirilmiştir (12). Bu üçüncü patern nadir görülmesine karşın patolojideki heterojeniteyi desteklemesi bakımından önemlidir. Her üç paternde de değişiklikler dejeneratif natürdedir. Bu bulgular ET'nin nörodejeneratif bir hastalık olduğunu desteklemektedir (12,13,39,41).

TKS, son zamanlarda özellikle hareket bozuklukları olmak üzere çeşitli nörodejeneratif süreçlerde tamamlayıcı görüntüleme yöntemi olarak kullanılmaktadır (18,22,23,89). İPH ve atipik Parkinson sendromları olan hasta gruplarında TKS ile SN incelemelerinde; SN hiperekojenitesi İPH'da %89-96 oranında bulunurken, multisistem atrofi hastalarında %6-16, progresif supranükleer palsi hastalarında %0-39, kortikobazal dejenerasyon hastalarında %88 oranında bulunmuştur (21). Daha çok İPH'da SN hiperekojenitesinin gösterilmesinin yanında asemptomatik Parkinson taşıyıcılarında, Parkinson hastalarının birinci derece yakınlarının yaklaşık yarısında da SN ekojenitesinde artış olduğu gösterilmiştir (14,15).

SN ekojenitesinin nedeni tam olarak bilinmemektedir. SN ekojenitesi artmış hücrel demir içeriği ile ilişkilendirilmiştir (16,19,20,91). Artmış demir içeriğinin, azalmış nöromelanin ve artmış mikrogliya aktivasyonu, oksidatif stres, inflamasyon, apoptozis ve hipoksi gibi durumlardan kaynaklanan artmış hücrel stresin işareti olabileceği düşünülmüştür (16,17). SN ekojenitesinin nörodejenerasyona karşı nigral duyarlılığın belirteci olabileceği öne sürülmüştür (18,19,20).

ET ve İPH arasındaki ilişki halen tam olarak aydınlatılamamıştır. İPH tanısı konmuş hastalar ve Parkinson plus tansıyla izlenen hastalar karşılaştırıldığında;

idyopatik Parkinson hastalarının özgeçmişlerinde, Parkinson plus tanısıyla izlenen hastalardan daha fazla ET tanısı olduğu bulunmuştur. Ek olarak idyopatik Parkinson hastalarının birinci derece yakınlarında ET riskinin arttığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (21,23). ET patogeneğinde sorumlu bölgelerden biri olan red nükleus, anatomik olarak substansiya nigraya yakın lokalizasyondur. ET hastalarının postmortem patolojik çalışmalarında, locus cereleusta Lewy cisimcikleri saptanmıştır. Bu klinik ve patolojik bulgular her iki hastalıkta da benzer nörodejeneratif süreçlerin rol alabileceğini akla getirmektedir.

Bu çalışmada WHIGET tanı kriterlerine uygun olarak ET tanısı alan 55 hasta ile yaş, cinsiyet eşleştirilmiş 60 sağlıklı gönüllü kontrol grubunda TKS ile midbrain, substansiya nigra ekojenitesi incelenerek, ET hastalarında nörodejenerasyon ve bu sürecin etkilediği bölgeler araştırıldı. Hasta ve kontrol gruplarında SN/MB oranları hesaplandı.

Bu çalışmada kullanılan TKS cihazı Tablo 5'de belirtilen özelliklere sahiptir (18). İncelenen 130 olgunun %13'ünde yetersiz temporal kemik pencere nedeniyle görüntü elde edilemedi. Bu oran daha önceki çalışmalarda %10 ila %20 arasında bulunmaktadır (18,86).

Yaşa bağlı beyin sapındaki atrofik değişiklikler, prob açısındaki kayma gibi nedenlere bağlı SN ekojenitesi değişkenlik gösterebileceği için SN ekojenitesinin yanında SN/MB oranları da değerlendirildi.

Hasta ve kontrol grubunda TKS parametrelerinde sağ ve sol taraf arasında farklılık saptanmadı. Bunun üzerine MB, hiperekojen SN ve SN/MB parametrelerinin her biri birer ölçüm olarak ele alındı ve her iki grupta karşılaştırıldı.

Sağlıklı kontrollerde SN hiperekojenitesinin insidansını saptamak için yapılan bir çalışmada midbrain ve substansiya nigra ekojenite boyutunun sağ sol taraf arasında ve cinsiyetler arasında fark olmadığı gösterilmiştir (14). Bu çalışmadaki kontrol grubu içinde de sağ sol taraf ölçümleri arasında ve cinsiyetler arasında fark bulunmamıştır.

Bu çalışmada SN bölgesindeki hiperekojenite ve SN/MB parametreleri hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulundu ($p = 0,0001$). MB parametresinin ise farklı olmadığı saptanmadı ($p < 0.05$). Bu durum ET hastalarında nörodejenerasyona yatkınlığı düşündürdü. Şimdiye kadar ET hastalarında TKS ile SN

hiperekohenitesinin değerlendirildiği beş çalışma yapılmıştır. Niehaus ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 20 ET hastasının %10'unda, 30 tremor dominant İdyopatik Parkinson hastasının %93'ünde SN hiperekohenitesi saptanmakla birlikte ET hastalarındaki SN hiperekohenitesi kontrol gruplarına gre anlamlı farklılık gstermemiştir (24). Benzer şekilde ET ve kontrol gruplarında SN ekojenitesinin anlamlı olmadığını savunan çalışmalar bildirilmiştir (21,22,23). Ancak Stockner ve arkadaşlarının 2007 yılında 44 ET hastası, 100 Parkinson hastası ve 100 kontrolle yaptıkları TKS alışmasında, SN hiperekohenitesi Parkinson hastalarında %75, ET hastalarında %16 ve kontrol grubunda %3 oranında bulunmuştur. Diğer çalışmaların aksine ET grubu ile kontrol grubu arasında SN hiperekohenitesi anlamlı olarak farklı bulunmuştur. Bu durum ET hastalarında artmış İPH gelişme riski ile ilişkilendirilmiştir (23,24).

Bu alışmada SN hiperekohenitesi, ET hastalarında %78,3, kontrol grubunda %29,1 oranında kestirim değerinin üzerinde bulundu.

Bu alışmada ET hastalarının MB, SN ekojenitesi ve SN/ MB oranı ile cinsiyet, yaş, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi, tremor şiddeti arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. ET hastalarında Stockner ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da cinsiyet, hastalık başlangıç yaşı ve hastalık süresi ve tremor şiddeti arasında bir ilişki bulunamamıştır (23).

Bu alışmada ET hastaların %58,1'inde aile öyküsü mevcuttu. Daha önce yapılan çalışmalarda bu oran %50 ile 70 arasında bildirilmektedir (3,7). Bu durum ET'de genetik yatkınlığı desteklemektedir.

SN ekojenitesi için spesifik kestirim değerleri laboratuvar özelliklerine göre değişebilmektedir. Her laboratuvarın kendi kontrol grupları ile çalışarak kendi referans değerlerini belirlemesi gerekmektedir (18,86). Bu çalışmada kendi kontrol ve hasta grubumuz üzerinden referans değerler belirlenmiş ve bu değerler üzerinden analiz yapılmıştır.

Stockner ve arkadaşları ET, İPH ve kontrol grupları ile yaptıkları çalışmada hiperekohenite için kestirim değerini ortalama ± 2 SD olarak kullanmıştır (0,24 cm²) (23).

Bu çalışmada kestirim değeri belirlemek için ROC analizi kullanıldı. SN ekojenitesi duyarlılık 78,3, özgüllük 70,9, pozitif kestirim değeri 68,4, negatif

kestirim değeri 80,2, LR değeri 2,69 olan değeri için 0,13'ün ET için olarak hesaplandı. SN/MB değişkeni için duyarlılık 84,1, özgüllük 72,2, pozitif kestirim değeri 71,9, negatif kestirim değeri 84,3, LR değeri 3,02 olan değeri 0,046 ET için kestirim değeri olarak hesaplandı. ET hastalığı için MB, SN ve SN/MB kestirim değerleri kendi içinde değerlendirildi. ROC eğrisi altında kalan alanlar karşılaştırıldığında MB alanının SN ve SN/MB alanlarından istatistiksel olarak düşük olduğu bulundu ($p=0,015$, $p=0,025$). Bu bulgularla Esansiyel tremorun ayırıcı tanısında TKS parametrelerinden SN ve SN/MB nin daha iyi olduğu gözlemlendi.

Bu çalışma tüm bilgiler ışığında ET patofizyolojisinde rol aldığı düşünülen beyinsapı yapılarına yönelik substansiya nigra bölgesinin ekojenitesinin transkraniyal sonografi ile araştırılması ülkemizde yapılmış ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Transkraniyal sonografi hızlı, tekrarlanabilir, kolay uygulanabilen ve ucuz bir yöntemdir. ET hastalarında kontrol gruplarına göre artmış SN ekojenitesi substansiya nigra bölgesinin nörodejenerasyona yatkınlığını ve ET hastalarının beyinsapındaki nörodejenerasyonun yaygınlığını destekler niteliktedir. ET hastalarının uzun süreli klinik ve TKS ile takiplerinde, İPH'a dönenler saptanarak, başlangıç TKS değerleri ile karşılaştırılması, nörodejeneratif sürecin değerlendirilmesi konusunda yol gösterici olabilir.

Bu çalışmadaki bulgular ET'nin nörodejeneratif ve kompleks bir hastalık olduğunu düşündürmektedir.

SONUÇ

Esansiyel tremor monosemptomatik bir hastalıktan öte postural ve kinetik tremorla birlikte nonmotor semptomlarla giden heterojen progresif ve nörodejeneratif bir hastalık olarak tartışılmaktadır. Patofizyolojisini anlamaya yönelik görüntüleme çalışmaları ve postmortem çalışmalarla serebellum ve beyinsapı bölgelerinin etyopatogeneizde rol aldığı gösterilmiştir.

Çalışmaya 55 kesin ET tanısı alan hasta ve yaş, cinsiyet eşleştirilmiş 60 sağlıklı gönüllü kişi alındı.

ET hastalarında 32 olgu erkek, 28 olgu kadın idi. Hastaların yaş ortalamalaması $61,62 \pm 8,72$ ve hastalık süresi $10,4 \pm 10,3$ olarak tespit edildi. Hastaların %58,1'inde aile öyküsü mevcuttu.

Hastaların tremor ciddiyeti seviyeleri değerlendirildiğinde 17 olguda hafif, 21 olguda orta, 17 olguda ağır seviyede tremor tespit edildi.

Hastaların %47,2'sinde sol, %43,6'sında sağ ekstremitte dominant, %9'unda bilateral tremor gözlemlendi.

ET hastalarının SN ekojenite ve SN/MB ortalamaları kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0,0001$).

ET hastalarının yaş, hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, aile öyküsü, tremor şiddeti, tremor dominant ekstremitte lokalizasyonu ile MB, SN ve SN/MB ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ($p>0,05$).

ET hastalığını öngörmeye ROC analizi ile elde edilen MB, SN, SN/MB parametrelerinin kestirim değeri saptandı. TKS parametrelerinden SN ve SN/MB'nin ET hastalığını öngörmeye daha iyi olduğu tespit edildi.

Sonuç olarak ET hastalarında saptanan SN hiperekojenitesi ET'nin nörodejeneratif bir hastalık olabileceğini ve patofizyolojisinde, locus cereleus yanında beyinsapnında daha yaygın bir bölgede, substansiya nigra bölgesine anatomik olarak yakın bulunan red nükleusun da olabileceğini düşündürmektedir. SN ekojenitesinin nedenine yönelik çalışmalar hastalığın patofizyolojisini aydınlatmaya ve nörodejenerasyonun engellenmesine yönelik tedavilerin geliştirilmesine katkıda bulunacaktır.



KAYNAKLAR

- 1- Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD, editors. Neurology in Clinical Practice 4th edition. Philadelphia: Butterworth-Heinemann 2004;2160-2163
- 2- Louis ED, Ferreira JJ. How Common Is the Most Common Adult Movement Disorder? Update on the Worldwide Prevalence of Essential Tremor. Mov Disord 2010;25: 534-541
- 3- Zesiewicz TA, Chari A, Jahan I, Miller AM, Sullivan KL. Overview of essential tremor. Neuropsychiatr Dis Treat 2010;6:401-408
- 4- Elbe RJ. Tremor: Clinical Features, Pathophysiology, and Treatment. Neurol Clin 2009; 27: 679-695
- 5- Elbe RJ. Diagnostic criteria for essential tremor and differential diagnosis. Neurology 2000; 54:2-6
- 6- Whaley NR, Putzke JD, Baba Y. Essential tremor: Phenotypic expression in a clinical cohort. Parkinsonism Relat Disord 2007; 13: 333-339
- 7- Louis ED, Zheng W, Jurewicz EC, et al. Elevation of blood β -carboline alkaloids in essential tremor. Neurology 2002; 59: 1940-1944
- 8- Louis ED. Essential Tremor Lancet Neurol 2005; 4: 100-110
- 9- Louis ED, Ottman RA, Ford B et al. Correlates of functional disability in essential tremor. Mov Disord 2001; 16: 914-920
- 10- Louis ED. Treatment of Tremor. Continuum: Lifelong Learning Neurol 2007; 13(1): 58-71

- 11- Lorenz D, Deuschl G. Update on pathogenesis and treatment of essential tremor. *Curr Opin Neurol* 2007; 20(4): 447-452
- 12- Louis ED, Ericson-Davis C, Pahwa R et al. Essential tremor with ubiquitinated purkinje cell intranuclear inclusion. *Acta Neuropathol* 2010; 119: 375-377
- 13- Louis ED. Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry. *Lancet Neurol* 2010; 9: 613-622
- 14- Berg D, Becker G, Zeiler B et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 1999; 53: 1026-1031
- 15- Berg D, Siefker C, Ruprecht-Dorfler P, Becker G. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology* 2001; 56: 13-17
- 16- Berg D, Godau J, Riederer P, Gerlach M, Arzberger T. Microglia activation is related to substantia nigra echogenicity. *J Neural Transm* 2010; 117: 1287-1292
- 17- McGeer PL, McGeer EG. Glial reactions in parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23(4): 474-483
- 18- Berg D, Godau J, Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* 2008; 7: 1044-1055
- 19- Zecca L, D Berg, T Arzberger, et al. In vivo detection iron and neuromelanin by transcranial sonography; a new approach for early detection of substantia nigra damage. *Mov Disord* 2005; 20: 1278-1285
- 20- Berg D, Roggendorf W, Schroder U et al. Echogenicity of the substantia nigra: Association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch Neurol* 2002; 59: 999-1005
- 21- Doepp F, Plotkin M, Sigel L, et al. Brain Paranchyma Sonography and ¹²³I-FP-CIT SSPECT in Parkinson's Disease and Essential Tremor, *Mov Disord* 2008; 23; (3): 405-410

- 22- Budisic M, Trkanjec Z, Bosnjak J, Lovrencic-Huzjan A, Vukoc V, Demarin V. Distinguishing Parkinson's disease and essential tremor with transcranial sonography. *Acta Neurol Scand* 2009; 119: 17-21
- 23- Stockner H, Sojer M, Seppi K, et al. Midbrain Sonography in Patients with Essential Tremor. *Mov Disord* 2007; 22 (3): 414-417
- 24- Stockner H, Wurster I. Transcranial Sonography in Essential Tremor, *International review of neurobiology*.2010; Vol 90: 189-197
- 25- Ropper HA, Brown RH. *Principles of Neurology*, 8th edition: 80-86
- 26- Bhagwan T, Roberts R. Physiological and pharmacological aids in the differential diagnosis of tremor. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry* 1976; 39: 772-783
- 27- Thanvi B, Lo N, Robinson T. Essential tremor- the most common movement disorder in older people. *Age and Ageing* 2006; 35: 344-349
- 28- Deuschl G, Bain P, Brin M. Ad hoc Scientific Committee; Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Mov Disord* 1998; 13(suppl 3): 2-23
- 29- Jankovic J. Essential Tremor; A Heterogenous Disorder. *Mov Disord* 2002;17(4): 638-644
- 30- Louis ED, Broussolle E, Goetz CG, Krack P, Kaufmann P, Mazzoni P, Historical underpinnings of the term essential tremor in the late 19th century. *Neurology* 2008; 71: 856-859
- 31- Cersosimo MG, Koller WC. Essential Tremor. Watts RL, Koller WC, editors. *Movement Disorders Neurologic Principles and Practice*. 2nd edition. New York: The McGraw-Hill Medical Publishing, 2004: 431-458
- 32- Dotchin CL, Walker RW. The prevalence of essential tremor in rural northern Tanzania. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 1107-1109

- 33- Hornabrook RW, Nagurney JT. Essential tremor in Papua, New Guinea. *Brain* 1976; 99: 659-672
- 34- Sharon S. Tremor. *American Family Physician*. 2003; 68: 1546-1552
- 35- Doğu O, Sevim S, Camdeviren H, et al. Prevalence of essential tremor: door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey, *Neurology* 2003; 61(12): 1804-1806
- 36- Sur H, İlhan S, Erdogan H, Ozturk E, Tasdemir M, Börü UT. Prevalence of essential tremor: a door-to-door survey in Sile, İstanbul, Turkey, *Parkinsonism Relat Disorder* 2009; 15(2): 101-104
- 37- Louis ED, Fried LP, Fitzpatrick AL, Longstreth WT, Newman AB. Regional and racial differences in the prevalence of physician-diagnosed essential tremor in the United States. *Mov Disord* 2003; 18: 1035-1040
- 38- Hao D, Weidong L, Joseph J. Genetics of essential tremor. *Brain* 2007; 130: 1456-1464
- 39- Louis ED. The Essential Tremors: A family of Neurodegenerative Disorders? *Arch Neurol*. 2009; 66(10): 1202-1208
- 40- Louis E, Vonsattel J, Honig L et al. Neuropathologic findings in essential tremor. *Neurology* 2006; 66: 1756-1759
- 41- Deuschl G, Elble R, Essential Tremor-Neurodegenerative or Nondegenerative Disease Toward a Working Definition of ET. *Mov Disord* 2009; 24; (14): 2033-2041
- 42- Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest tremor in essential tremor patients: prevalence, clinical correlates and electrophysiological characteristics. *Arch Neurol* 2003; 60: 405-10
- 43- Louis ED, Ford B, Frucht S. Factors associated with increased risk of head tremor in essential tremor: a community based study in northern Manhattan. *Mov Disord* 2003; 18: 432-36

- 44- Stolze H, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger R, Deuschl G. Gait analysis in essential tremor: further evidence for a cerebellar dysfunction. *Mov Disord* 2000; 15(suppl3): 87
- 45- Singer C, Sanchez-Ramos J, Weiner WJ. Gait abnormality in essential tremor. *Mov Disord* 1994; 9: 193-96
- 46- Louis ED. Functional correlates of lower cognitive test scores in essential tremor. *Mov Disord* 2010; 25(4): 481-5
- 47- Dogu O, Sevin S, Louis ED, Kaleagası H, Aral M. Reduced body mass index in essential tremor : a population based study in Mersin Province, Turkey. *Arch Neurol* 2004; 61: 386-89
- 48- Louis ED, Ford B, Lee H, Andrews H, Cameron G. Diagnostic Criteria for Essential Tremor. *Arch Neurol* 1998; 55: 823-828
- 49- Schnitzler A, Timmermann L, Gross J. Physiological and pathological oscillatory Networks in the human motor system. *J. Physiol Paris* 2006; 99: 3-7
- 50- Kurlan R, Koller WC. Treatment of movement disorders. JB Lippincott Company. Philadelphia. 1995:407-427.
- 51- Jankovic J, Tolosa E, editors. Parkinson's Disease, Movement Disorders 5th edition. Philadelphia: Lippincott-Wilkins; 2007
- 52- Joich J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Smptoms and signs. Pahta R, Lyons KE, Koller WC, eds. Handbook of Parkinson's Disease, 3rd edition, Marcel Dekker Inc, New York, 2003: 71-107
- 53- Elbe RJ. Origins of tremor. *Lancet* 2000; 355: 113-4
- 54- Öztürk O, Tıraş R, Özben S et al. Olgularla Wilson Hastalığı:Tanı ve tedavi.Parkinson Hast. Hareket Boz Der 2006; 982: 118-24
- 55- Fahn S. Cerebellar tremor: clinical aspects. In: findley LJ, Capildeo R eds. Movement disorders: tremor. London: Macmillan, 1984; 355-364

- 56- Bain PG, Britton TC, Jenkins IH et al. Tremor associated with benign IgM paraproteinimic neuropathy. *Brain* 1996; 119: 789-799
- 57- Evidente VG. Understanding essential tremor. Differential diagnosis and options for treatment. *Postgrad Med* 2000; 108: 138-149
- 58- Aminoff MJ. *Electrodiagnosis in Clinicall neurology*. Churchill Livingstone. New York, Edinburgh, London, Melbourne, Tokyo. 1980; 403-408
- 59- Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 2010; 25(5): 534-41.
- 60- Huber SJ, Paulson GW. Efficacy of alprazolam for essential tremor. *Neurology*. 1988; 38: 241-243
- 61- Biary N, Koller W. Kinetic predominant essential tremor: succesful treatment with clonazepam. *Neurology*. 1987; 37: 471-474
- 62- Thompson C, Lang A, Parkers JD et al. A double blind trial of clonazepam in benign essential tremor. *Clin Neuroparmacol*. 1984; 7: 83-88
- 63- Petroff OA, Hyder F, Mattson RH, Rothman DL. Topiramate increases brain GABA, homocarnosine, and pyrrolidinone in patients with epilepsy. *Neurology*. 1999; 52(3): 473-8.
- 64- Ondo WG, Jankovic J, GS Connor et al. Topiramate in essential tremor, *Neurology* 2006; 66: 672-677
- 65- Sullivan KL, Hauser RA, Zesieicz TA. Levetiracetam for treatment of essential tremor. *Mov Disord*. 2005; 20: 640
- 66- Bushara KO, Malik T, Exconde RE. The effect of levetiracetam on essential tremor. *Neurology*. 2005; 64: 1078-1080
- 67- Zesiewicz TA, Ward CL, Hauser RA et al. A pilot, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin (Lyrica) in the treatment of essential tremor. *Mov Disord*. 2007; 22: 1660-1663

- 68- Ferrara JM, Kenney C, Davidson AL, Shinawi L, Kissel AM, Jankovic J. Efficacy and tolerability of pregabalin in essential tremor: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Neurol Sci.* 2009; 285(1-2): 195-197
- 69- Hallet M, Ravis J, Dubinsky RM, et al. A double-blind trial of isoniazid for essential tremor and other action tremors. *Mov Disord.* 1991; 6: 253-256
- 70- Pahwa R, Lyons KE. Mirtazapine in essential tremor: a double blind, placebo-controlled pilot study. *Mov Disord.* 2004; 18: 584-587
- 71- Koller WC. Trazodone in essential tremor. *Clin Neuropharmacol* 1989; 12: 134-137
- 72- Cleaves J, Findley LJ. Trazodone is ineffective in essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1990; 53: 268-269
- 73- Ceravolo R, Salvetti S, Piccini P, et al. Acute and chronic effects of clozapine in essential tremor. *Mov Disord.* 1999; 14: 468-472
- 74- Pakkenberg H, Pakkenberg B. Clozapine in the treatment of tremor. *Acta Neurol Scand.* 1986; 73: 295-297
- 75- Gironell A, Kulisevsky J, Pascual-Sedano B, Flamarich D. Effect of amantadine in essential tremor: a randomized, placebo-controlled trial. *Mov Disord.* 2006; 21: 441-445.
- 76- Busenbark K, Pahwa R, Hubble J, Hopfensperger K, Koller W, Pogrebra K. Double-blind controlled study of methazolamide in the treatment of essential tremor. *Neurology.* 1993; 43(5): 1045-1047. Abstract.
- 77- Becker G, Perez J, Krone A, et al. Transcranial color-coded real-time sonography in the evaluation of intracranial neoplasms and arteriovenous malformations. *Neurosurgery* 1992; 31: 420-428

- 78- Becker G, Krone A, Koulis D, et al. Reliability of transcranial colour-coded real-time sonography in assessment of brain tumours: correlation of ultrasound, computed tomography and biopsy findings. *Neuroradiology* 1994; 36: 585–590.
- 79- Seidel G, Kaps M, Dorndorf W. Transcranial color-coded duplex sonography of intracerebral hematomas in adults. *Stroke* 1993; 24: 1519–1527.
- 80- Maurer M, Becker G, Wagner R, et al. Early postoperative transcranial sonography (TCS), CT, and MRI after resection of high grade glioma: evaluation of residual tumour and its influence on prognosis. *Acta Neurochir* 2000; 142: 1089–1097
- 81- Woydt M, Greiner K, Perez J, et al. Transcranial duplex-sonography in intracranial hemorrhage. Evaluation of transcranial duplex-sonography in the diagnosis of spontaneous and traumatic intracranial hemorrhage. *Zentralbl Neurochir* 1996; 57: 129–135.
- 82- Seidel G, Kaps M, Gerriets T, et al. Evaluation of the ventricular system in adults by transcranial duplex sonography. *J Neuroimaging* 1995; 5: 105–108
- 83- Becker G, Seufert J, Bogdahn U et al. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial-coded real-time sonography. *Neurology* 1995; 45: 182-184
- 84- Postert T, Lack B, Kuhn W, et al. Basal ganglia alterations and brain atrophy in Huntington's disease depicted by transcranial real time sonography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 457-462
- 85- Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 434-425
- 86- Walter U, Behnke S, Eyding J et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of art. *Ultrasound Med Biol* 2007; 33: 15-25

- 87- Becker G, Berg D. Neuroimaging in basal ganglia disorders: perspectives for transcranial ultrasound. *Mov Disord* 2001; 16: 23–32.
- 88- Berg D, Behnke S, Walter U. Application of transcranial sonography in extrapyramidal disorders: updated recommendations. *Ultraschall Med* 2006; 27: 12–19.
- 89- Walter U, Niehaus L, Probst T et al. Brain paranchyma sonography discriminates Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes. *Neurology* 2003; 60: 74-77
- 90- Walter U, Dressler D, Wolters A et al. Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy. *Neurology* 2004; 63: 504-509
- 91- Berg D, Grote C, Rausch WD,et al. Iron accumulation in the substantia nigra in rat visualized by ultrasound. *Ultrasound Med Biol*1999; 25(6): 901–904
- 92- Ben-Shachar D, Riederer P, Youdim MB. Iron-melanin interaction and lipid peroxidation: implications for parkinson's disease. *J Neurochem* 1991 57(5): 1609–1614
- 93- Becker G, Berg D. Neuroimaging in basal ganglia disorders: perspectives for transcranial ultrasound. *Mov Disord* 2001; 16: 23–32
- 94- Claudon M, Tranquart F, Evans DH, et al. Advances in ultrasound. *Eur Radiol* 2002; 12: 7–18.
- 95- Clement GT. Spectral image reconstruction for transcranial ultrasound measurement. *Phys Med Biol* 2005; 50: 5557–72.
- 96- Cosgrove D. Developments in ultrasound. *Imaging* 2006; 18: 82–96.
- 97- Walter U, Kanowski M, Kaufmann J, et al. Contemporary ultrasound systems allow high-resolution transcranial imaging of small echogenic deep intracranial structures similarly as MRI: a phantom study. *Neuroimage* 2008; 40: 551–558.

- 98- Walter U, Wittstock M, Benecke R et al. Substantia echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *J Neurol Transm* 2002; 109: 191-196
- 99- Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: Substantia nigra regional selectivity. *Brain* 1991; 114: 2283-2301
- 100- Berg D, Siefker C, Ruprecht-Dorfler P, Becker G. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology* 2001; 56: 13-17
- 101- Walter U, Klein C, Hiler R, Benecke R, Pramstaller P, Dressler D. Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Mov Disord* 2004; 19: 1445-1449
- 102- Niehaus L, Savyer N, Weber U, Hertel R, Truttenberg T, Kupsch A. Brain parenchyma sonography in patients with essential tremor and Parkinson's disease. *Cerebrovasc Dis.* 2004; 17(suppl 4)
- 103- Okawa M, Miwa H, Kajimoto Y, et al. Transcranial sonography of the substantia nigra in Japanese patients with Parkinson's disease or atypical parkinsonism: Clinical potential and limitations. *Intern Med* 2007; 46(18): 1527-1531