



T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**DEJENERATİF ATAKSİ HASTALARININ VIDEO-
OKÜLOGRAFİ İLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

DR. ZERRİN KARAASLAN
(UZMANLIK TEZİ)

TEZ DANIŞMANI:
PROF. DR. İBRAHİM HAKAN GÜRVİT

İSTANBUL-2016

I.ÖNSÖZ

Öğrenci olarak başladığım İTF yolculuğumda bilgileri ve dünyaya bakış açılarıyla beni kendilerine hayran bırakan, asistanlık eğitimim boyunca da yıllarını vererek edindikleri bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, öğrencileri olmayı büyük bir şans ve onur olarak gördüğüm herbiri birbirinden kıymetli tüm saygıdeğer öğretim üyelerine,

İlk kez dinleme fırsatı bulduğum günden beri bilgisine, “yeni” olana karşı gösterdiği cesarete hayran olduğum, detseğini her ihtiyacım olduğunda hissettiğim hocam Prof. Dr. Hakan GÜRVİT’e

Bu çalışmanın her aşamasında olağanüstü desteğini benden esirgemeyen, asistanlığım süresince yalnızca mesleki eğitimimle kalmayıp hayata dair pek çok konuda bana abilik yapan, sonsuz minnet borcum olan Doç Dr. Başar BİLGİÇ’e ve tez çalışmam boyunca desteğini her zaman hissettiğim Prof. Dr. Haşmet Ayhan HANAĞASI’na

Beni İTF Nöroloji ile tanıştıran Prof. Dr. Mefkûre ERAKSOY’a ve Prof. Dr. Ali Emre ÖGE’ye, asistanlık eğitimim boyunca desteklerini ve tecrübelerini benimle paylaşan, bana her daim destek olan ve ufkumu genişleten Prof. Dr. Betül BAYKAL’a, Doç. Dr. Nilüfer YEŞİLOT’a, Doç. Dr. Elif KOCASOY ORHAN’a, Doç. Dr. Murat KÜRTÜNCÜ’ye ve Uzm. Dr. Pınar TEKİRK’e

Asistan temsilcisi olduğum süre ve tüm asistanlık eğitimimde desteklerini benden esirgemeyen ve bana her zaman yardımcı olan Prof. Dr. Nerses BEBEK’e, Doç. Dr. Hacer DÜRMÜŞ’a

Asistanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım, asistan odasını ev gibi hissetmemi sağlayan, karşılaştığım her zorluklarda desteklerini esirgemedikleri gibi sevinçlerimi paylaşarak çoğaltan, kendilerini hep abi, abla ya da kardeş olarak anacağım sevgili asistan arkadaşlarıma, zor koşullarda dahi özveriden ödün vermeyen tüm hemşirelerimize ve personelimize,

Beraber büyüdüğüm, hayallerimi de hayal kırıklıklarımı da aynı sabırla ve sevgiyle dinleyen, çok az insana nasip olabilecek bir muhabbetle bağlı olduğumuz sevgili dostlarıma

Bana hep güvenen, daha iyi olabilmem için kendi iyiliklerinden feragat eden, hiçbir imkanı benden esirgemeyen, minnetimi kelimelere dökemeyeceğim başta sevgili babam Abdullah KARAASLAN ve annem Zeynep KARAASLAN, desteğini her daim hissettiğim arkadaşım, kardeşim Zehra Nur, hayatımın olmazsa olmazları Betül, Emir ve Kaan olmak üzere adlarını tek tek anamadığım ama varlıklarına minnettar olduğum kocaman aileme teşekkür ederim.

Dr. Zerrin KARAASLAN

İstanbul 2016

II. İÇİNDEKİLER

I.ÖNSÖZ	i
II. İÇİNDEKİLER.....	ii
II. TABLO LİSTESİ	iv
IV. ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
V. KISALTMALAR	viii
VI. ÖZET	x
VII. SUMMARY.....	xii
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1.GÖZ HAREKETLERİ.....	2
2.1.1.GÖZ HAREKETLERİNİN MEKANİĞİ	3
2.1.2. GÖZ HAREKETLERİNİN SINIFLANDIRILMASI.....	3
2.1.2.1. VESTİBÜLO-OKÜLER SİSTEM	3
2.1.2.2. OPTO-KİNETİK SİSTEM.....	4
2.1.2.3. VERJANS SİSTEMİ.....	4
2.1.2.4. YUMUŞAK TAKİP SİSTEMİ	4
2.1.2.5. SAKKADİK SİSTEM.....	5
2.1.2.5.1. SAKKADİK GÖZ HAREKETLERİNİN ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ.....	5
2.1.2.5.2. SAKKADİK GÖZ HAREKETLERİNE İLİŞKİN PARAMETRELER	6
2.1.3. GÖZ HAREKET BOZUKLUKLARI İLE SEYREDEN NÖROLOJİK HASTALIKLAR.....	7
2.1.3.1. DEJENERATİF ATAKSİLER VE GÖZ HAREKET BOZUKLUKLARI İLE İLİŞKİSİ.....	10
2.1.3.2. DEJENERATİF ATAKSİLERDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI.....	10
2.2. NİEMANN-PİCK TİP C HASTALIĞI.....	11
2.2.1.EPİDEMİYOLOJİ	11
2.2.2. PATOFİZYOLOJİ	12
2.2.3.KLİNİK BULGULAR	14
2.2.4.TANI YÖNTEMLERİ.....	16
2.2.5.AYIRICI TANI.....	19
2.2.6.TEDAVİ.....	19
2.2.6.1 SEMPTOMATİK TEDAVİ	19

2.2.5.2. HASTALIĞA ÖZGÜ TEDAVİ	19
2.3.GÖZ HAREKETLERİNİN KAYDEDİLMESİ.....	20
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	22
3.1. HASTA SEÇİMİ.....	22
3.2. ATAKSİ DERECELENDİRMESİ	23
3.3. VİDEO-OKÜLOGRAFİ	23
3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM	28
4.BULGULAR	29
4.1 DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER.....	29
4.2. VOG MUAYENESİ SONUÇLARI.....	31
4.2.1. SAĞLIKLI KONTROLLERDE VOG MUAYENE SONUÇLARI.....	31
4.2.2. HASTA VE SAĞLIKLI GRUPLAR ARASINDA SAKKADİK GÖZ HAREKETLERİ HIZ VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	31
4.2.3. HASTA VE SAĞLIKLI GRUPLAR ARASINDA YUMUŞAK TAKİP GÖZ HAREKETLERİ KAZANÇ VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	34
4.2.4. NP-C ŞÜPHEŞİ OLAN HASTALARIN KLİNİK BULGULARI VE VOG MUAYENE SONUÇLARI.....	35
4.2.5. NP-C OLGULARININ VOG SONUÇLARININ SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI.....	37
4.2.6. NP-C DIŞI ATAKSİ OLGULARININ VOG SONUÇLARININ SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI	40
4.2.7. NP-C DIŞI ATAKSİ OLGULARININ VOG SONUÇLARININ NP-C OLGULARIYLA KARŞILAŞTIRILMASI	44
5.TARTIŞMA	49
5.1. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	49
5.1.1.SAKKADİK GÖZ HAREKETLERİ VE VOG İLE ÖLÇÜM	50
5.1.2.DEJENERATİF ATAKSİ OLGULARINDA OKÜLER BULGULAR	52
5.1.3. NP-C VE OKÜLER BULGULAR	54
5.2.ÇALIŞMAMIZIN ZAYIF VE GÜÇLÜ YÖNLERİ.....	55
5.3. ÇIKARIMLAR.....	56
6. KAYNAKLAR.....	57
7.EKLER.....	72
EK-1: ETİK KURUL ONAYI	72
EK-2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	73
EK-3 : ULUSLARARASI ATAKSİ DEĞERLENDİRME SKALASI	75

II. TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri	22
Tablo 2: Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	22
Tablo 3: Hastaların demografik özellikleri	30
Tablo 4: 50 sağlıklı gönüllünün sakkadik göz hareketlerine ait hız değerlerinin %95 güven aralığında [CI: %95] alt ve üst sınırları	31
Tablo 5: 50 sağlıklı gönüllünün yumuşak takip hareketlerine ait kazanç değerlerinin %95 güven aralığında üst ve alt sınırları	31
Tablo 6: Hasta ve kontrol gruplarının sakkadik göz hareketlerinin farklı yön ve derecelerde hız verilerine ilişkin istatistiksel değerlendirme.....	33
Tablo 7: Sağlıklı kontrollerin %95 güven aralığında elde edilen sonuçlarına göre hastaların göz hareket hızlarının değerlendirilmesi	33
Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarının 10° farklı yönlerde kazanç verilerine ilişkin istatistiksel değerlendirme.....	34
Tablo 9: NP-C şüphesi olan olguların göz hareket verileri	35
Tablo 10: NP-C ve kontrol gruplarının sakkadik göz hareketlerinin hız ortalama ve standart sapmaları	39
Tablo 11: NP-C ve kontrol gruplarının yumuşak takip kazanç verilerinin ortalama ve standart sapma değerleri	40
Tablo 12: NP-C dışı ataksi olguları ve kontrol gruplarının sakkadik göz hareketlerine ait hız verilerinin istatistiksel değerlendirme sonuçları	42
Tablo 13: NP-C dışı ataksi olguları ve kontrol gruplarının yumuşak takip kazanç verilerinin istatistiksel değerlendirme sonuçları	43
Tablo 14: 47 NP-C dışı ataksi olgusunun sakkadik göz hareketlerine ait hız değerlerinin %95 güven aralığında alt ve üst sınırları	44
Tablo 15: 47 NP-C dışı ataksi olgusunun yumuşak takip hareketlerine ait kazanç değerlerinin %95 güven aralığında üst ve alt sınırları	45

Tablo 16: NP-C dışı hastalar ve NP-C olgularının sakkadik göz hareketleri hız ortalama ve standart sapma verileri	47
Tablo 17: NP-C dışı hastalar ve NP-C olgularının yumuşak takip kazanç verilerinin ortalama ve standart sapma değerleri	48



IV. ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Retinadaki imajın foveaya uzaklığı ile görme keskinliği arasındaki ilişki.	2
Şekil 2: Sakkad kontrolünde görevli anatomik yapılar ve ilişkili oldukları hastalıklar	8
Şekil 3: NP-C vakalarının yaşlara göre tanı alma oranı	12
Şekil 4: SSS’de kolesterol transportunun şematik gösterimi	12
Şekil 5: NP-C hastalığının yaşlara göre tipik klinik özelliklerinin şematik gösterimi.....	15
Şekil 6: EyeeSeeCam VOG.....	24
Şekil 7: Uygun kalibrasyon örneği.....	25
Şekil 8: Kalibrasyon kaydı için ekranda izlenen hedef.....	26
Şekil 9: Normal aralıkta vertikal ve sakkadik göz hareketleri rapor örneği.....	26
Şekil 10: Normal aralıkta sakkadik göz hareketleri ve yumuşak takip ham verileri.....	27
Şekil 11: Normal aralıkta yumuşak takip rapor örneği	27
Şekil 12: 10° farklı bakış yönlerinde hasta ve kontrol grubu sakkadik göz hareketleri hız verilerinin ortalama değer grafikleri	32
Şekil 13: 20° farklı bakış yönlerinde hasta ve kontrol grubu sakkadik göz hareketleri hız verilerinin ortalama değer grafikleri	32
Şekil 14: 10° farklı bakış yönlerinde yumuşak takip kazanç verilerinin hasta ve kontrol gruplarında ortalama değer grafikleri.....	34
Şekil 15: Olgu 2’nin tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında elde edilen horizontal sakkadik göz hareket hızları.....	37
Şekil 16: NP-C ve sağlıklı kontrollerin horizontal sakkadik göz hareketlerinin hızları	38
Şekil 17: NP-C ve sağlıklı kontrollerin vertikal sakkadik göz hareketlerinin hızları	38
Şekil 18: NP-C ve sağlıklı kontrollerin yumuşak takip kazanç verileri.....	40
Şekil 19: 10° farklı bakış yönlerinde NP-C dışı hasta ve kontrol grubu sakkadik göz hareketleri hız verilerinin ortalama değer grafikleri.....	41

Şekil 20: 20° farklı bakış yönlerinde NP-C dışı hasta ve kontrol grubu sakkadik göz hareketleri hız verilerinin ortalama değer grafikleri.....	41
Şekil 21: NP-C ve sağlıklı kontrollerin yumuşak takip kazanç verilerinin değer grafikleri	43
Şekil 22: NP-C ve NP-C dışı ataksilerin horizontal sakkadik göz hareketlerinin hızları.....	45
Şekil 23: NP-C ve NP-C dışı ataksilerin vertikal sakkadik göz hareketlerinin hızları.....	46
Şekil 24: NP-C ve NP-C dışı ataksilerin yumuşak takip kazanç değerleri	46



V. KISALTMALAR

7-KC	: 7-ketokolesterol
C-triol	: Kolesterol- 3 β ,5 α ,6 β -triol
APP	: Amiloid prekürsör protein
EOG	: Elektro-okülografi
FA	: Friedreich Ataksisi
GSL	: Glikosfingolipit
HH	: Huntington Hastalığı
ICAR	: International Cooperative Ataxia Rating Scale
IRD	: Infra red devices
LCD	: Lewy cisimcikli demans
MedRF	: Medüller retiküler formasyon
MSA	: Multi sistem atrofi
NP-C	: Niemann-Pick Tip C
NPH	: Nukleus prepositus hipoglossi
OPCA	: Olivopontoserebellar atrofi
PH	: Parkinson Hastalığı
PPRF	: Pontin paramedian retiküler formasyon
PSP	: Progresif Supranukleer Palsi
RiMLF	: Medyal longitudinal fasikülüsün rostral intertisyal çekirdeği
SCA	: Spino-serebellar ataksi
SK	: Superior kolllikulus
SSS	: Santral sinir sistemi

VMN	: Medyal vestibüler nukleusta
VOMA	: Vertikal oküler motor apraksi
VOR	: Vestibülo-oküler refleks
VSBP	: Vertikal supranukleer bakış parezisi



VI. ÖZET

Tez Tanıtımı: Karaaslan Z, Dejeneratif Ataksi Hastalarının Video-okülografi ile Değerlendirilmesi, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, İstanbul, 2016.

Giriş ve Amaç: Dejeneratif ataksiler, santral sinir sisteminin pek çok genetik ve moleküler etiyolojik nedene bağlı gelişebilen kronik, progrefis bir grup hastalığıdır. Bu heterojen hastalık grubunda tedavi edilebilir ataksi nedenlerinin dejenerasyonun erken sürecinde tanınması iyi bir seyir açısından önemlidir. Niemann-Pick Tip C (NP-C) erişkin başlangıçlı formu heterojen kliniği nedeniyle tanıda zorluk yaşanan tedavi edilebilir ataksi nedenlerindendir. Hastalığın tipik ve erken bir bulgusu olan vertikal sakkadlarda yavaşlama erken tanı için yardımcı olabilir. Bu çalışmamızda video-okülografi (VOG) kullanarak ataksi olgularının sakkadik göz hareketleri ve yumuşak takip hareketleri değerlendirilerek bu tekniğin ataksi ayırıcı tanısında, özellikle NP-C tanısındaki rolünün anlaşılması amaçlanmıştır.

Araç ve Yöntem: Çalışmamız, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda ataksi tanısıyla takip edilmekte olan 50 hasta ve bu grupla yaş ve cins açısından eşleşen 50 sağlıklı kontrol ile gerçekleştirilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun farklı derecelerde hedefler için farklı yönlerde sakkadik göz hareketleri ve yumuşak takip göz hareketleri VOG ile kaydedilmiştir. Hastaların ataksi ağırlığını değerlendirmek için Uluslararası İşbirliği Ataksi Değerlendirme Ölçeği (International Cooperative Ataxia Rating Scale) kullanılmıştır. Ölçülen parametreler hasta ve kontrol grupları arasında SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) kullanılarak karşılaştırılmıştır.

Bulgular: Hastalarımızın 23'ü (%46) kadındı. Sağlıklı gönüllüler ile karşılaştırıldığında hastaların sakkadik göz hareket hızları ve yumuşak takip kazanç değerleri tüm yönlerde ve derecelerde düşük saptandı. Hasta grubunda 50 olgudan 3'ünün vertikal sakkad hızlarında belirgin bozukluğa rağmen horizontal sakkadlarının normal ya da hafif bozuk olması ve görece korunmuş olam yumuşak takip hareketleri nedeniyle NP-C olabileceği düşünüldü; her üç olgunun da tanısı pozitif genetik test ile doğrulandı ve bunun üzerine Miglustat tedavisi başlandı. Bu NP-C olgularından tedavi öncesi ve sonrası VOG ile değerlendirilebilen bir hastanın, muhtemelen tedavinin olumlu etkisini yansıtacak şekilde yavaş olan horizontal sakkad hızının tedavi ile normal sınırlara geldiği izlendi.

Tartışma: Bu bulgular, dejeneratif ataksi hastalarında serebellar patolojinin hem sakkadik hız ve hem de yumuşak takip kazancıyla ilişkiliyken NP-C hastalarında yalnızca vertikal sakkadların bozulmasına karşın diğer göz hareketlerinin görece korunmuş olması tanısal bir belirteç olabilir gibi gözükmemektedir. Bunun yanısıra tedavi öncesi ve sonrası süreçlerde takip yapıldığında horizontal sakkadların hızında artış olması tedavi cevabı için bir belirteç olabilir. Çalışmamızda göz hareket kayıtlamasının ataksi sendromlarının ayırıcı tanısında ve tedavi moitorizasyonunda kolay uygulanabilir ve objektif bir yöntem olarak kullanılmasının faydalı olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Niemann-Pick Tip C, sakkadik hız, yumuşak takip, dejeneratif ataksi, video-okülografi



VII. SUMMARY

Presentation of the Thesis: Karaaslan Z, Assessment of ataxia patients with vide-oculography. Department of Neurology, Istanbul Faculty of Medicine, Istanbul University, Thesis in Neurology, Istanbul, 2016.

Background and Aim: Degenerative ataxias are chronic, progressive group of disorders of central nervous system which may be caused by a number of genetic and molecular etiology. In this heterogeneous disease group, it is important to identify the treatable entities early in the course of the degeneration for a favorable prognosis. Niemann-Pick Type C (NP-C) adult onset form is a treatable ataxia but due to its heterogeneous clinical presentation its diagnosis is not straightforward. Slowing of vertical saccades, an early and characteristic finding of the disease, may help diagnosis. Our aim in this study was to establish the role of video-oculography (VOG), in the differential diagnosis of ataxia syndromes, particularly of NP-C, using this technique in the evaluation of saccadic velocity and smooth pursuit gain of ataxia patients.

Methods: In our study we recruited 50 ataxia patients who were diagnosed in Istanbul University, Istanbul Faculty of Medicine, Department of Neurology and 50 healthy control subjects who were age and sex-matched with the patient group. Saccadic eye movements and smooth pursuit eye movements for different angles and different directions from patients and healthy subjects were recorded by using VOG. International Cooperative Ataxia Rating Scale used to rate severity of ataxia in patient group. The calculated parameters were compared between patient and control groups using SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).

Results: In our study 23 (46%) of our patients were women. Saccadic eye movements velocity and smooth pursuit gain values for patients were significantly lower for all directions and all angles as compared to healthy subjects. In patient group, 3 cases out of 50 were selected as suspected NP-C, based on the dissociation between their markedly impaired vertical saccadic velocity and near normal to slightly impaired horizontal one and relatively intact smooth pursuit eye movements; the diagnoses in all 3 cases were confirmed with positive genetic testing, and thereupon Miglustat treatment was started. In one of these NPC cases, who was available for evaluation with VOG before and after treatment, slowed horizontal saccadic eye movements velocity was shown to be increased within normal limits, likely reflecting the positive effect of the treatment.

Discussion: Our findings support that cerebellar pathology in degenerative ataxia patients is associated with both impaired saccadic velocity and smooth pursuit gain, whereas in NP-C, only the impaired vertical saccades as opposed to relatively preserved other eye movements are seemingly a diagnostic marker for the entity. Moreover, if followed-up along the pre- and post-treatment course, the velocity increase in the horizontal saccades may be a marker for treatment response. We conclude that recording of eye movements could be useful for differential diagnosis and monitorization of the treatment of ataxia syndromes as an easy and objective method.

Keywords: Niemann-Pick Type C, saccadic velocity, smooth pursuit, degenerative ataxias, video-oculography



1.GİRİŞ VE AMAÇ

Görsel sistemin ana duysal modalite olduğu *homo sapiens*'te göz hareketleri, santral sinir sistemi (SSS)' de birçok alan ile ilişkilidir ve bu nedenle göz hareketlerinin analizi ile SSS işlevleri ve karmaşık okülomotor ağlar hakkında oldukça bilgi edinilir (1). Nörodejeneratif ve metabolik hastalıklarda, SSS'nin etkilenen alanıyla ilişkili olarak, göz hareketlerinde birçok tipte bozukluk izlenmektedir (2).

Göz hareketlerinin en temel amacı görüntüyü görme keskinliğinin en yüksek olduğu retina merkezine, yani foveaya düşürmektir. Temel göz hareketleri, baş hareketlerini dengeleyerek objeleri foveada tutmayı sağlayan vestibulo-oküler sistem ve çevre hareketini kompanse eden optokinetik sistem ile objelerin görüntüsünün foveaya düşmesini sağlayan sakkadik sistem, yumuşak takip ve verjans sistemidir.

Sakkadik göz hareket bozukluğu, bazı nörodejeneratif ve metabolik hastalıklara eşlik ettiğinden, özellikle bu hastalıkların tanısı ve hastalık patolojisinin yerleşimi açısından oldukça önemlidir. Göz hareketlerinin değerlendirilmesi, özellikle tedavi edilebilir ataksi nedenlerinin erken tanısı, hastalık progresyonu ve tedavi yanıtını izlemede önem kazanmıştır (3).

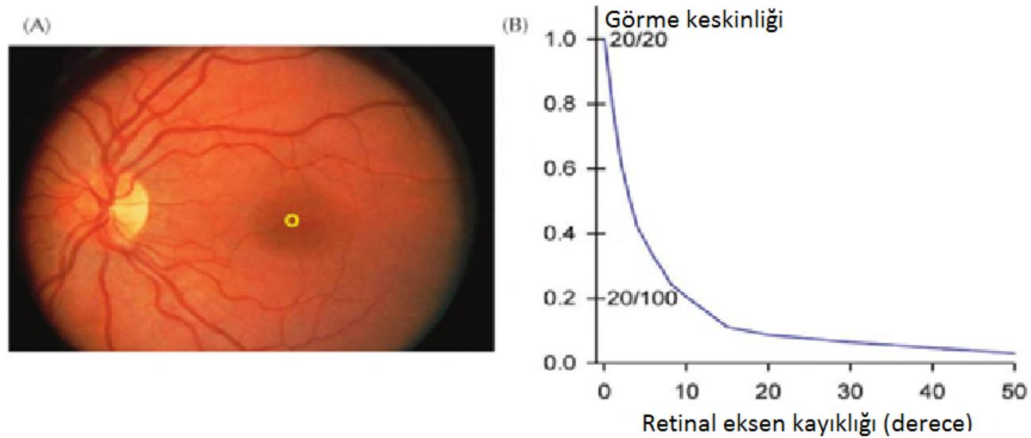
Temel okülo-motor ağ fonksiyonları (beyin sapı, bazal ganliya, serebellar düzeyde) genellikle görsel uyaran eşliğinde reaktif sakkadların değerlendirilmesi ile test edilir (4). Son yıllarda bilgisayar teknolojisindeki gelişmelerin yardımıyla görsel uyaranın dizayn edilebildiği ve göz hareketlerinin çeşitli parametrelerinin objektif ölçülebildiği sistemler geliştirilmiştir. Bu sistemler, klinikte belirgin hale gelmeden göz hareket bozukluklarının tespit edilmesi olanağını sağlamaktadır.

Bu çalışmadaki amacımız, etyolojisi belirlenememiş ve “dejeneratif ataksi” tanısıyla izlenmekte olan hastaların video-okülografi ile incelenerek serebellum ve göz hareketlerinin ilişkisinin araştırılması ile birlikte tedavi edilebilir bir ataksi sebebi olan ancak kliniğinin heterojen olması nedeniyle tanıda zorluk yaşanan “Niemann-Pick Tip C (NP-C)” hastalığının araştırılmasıdır. İkincil amacımız ise saptanan NPC vakaların ve yakınlarının video-okulografi değerlendirilmesi ve tedavi yanıtının incelenmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.GÖZ HAREKETLERİ

Görsel uyaranlar canlıların besin bulabilmesi ve tehlikeden uzaklaşabilmesi, çevresinde olanlara doğru ve hızlı tepki verebilmesi için oldukça önemlidir ve de hayati değerdedir. Görme alanının geniş olması bu nedenle hayatta kalma olasılığını artırır. Ancak beyinde tüm görme alanındaki uyaranları yüksek çözünürlükte işleyebilecek nöral alt yapı mevcut değildir (5) . Her canlı türü, bu uyarıyı ihtiyacına göre işleyebilecek mekanizmaya sahiptir. İnsanlarda bu mekanizma hedef objeyi görüntünün en net ve fotoreseptör yoğunluğunun en fazla olduğu retinanın merkezine (fovea) düşürmek şeklindedir. Görüntü foveadan uzaklaştıkça görüntü netliği de azalır. Örneğin fovea merkezinin 2-3° periferinde görme keskinliği yaklaşık %50 oranında azalmaktadır(6) (Şekil 1). Bu nedenle santral sinir sisteminin farklı bölgelerinin kontrolü altında olan göz hareketlerinin temel amacı hedef objenin görüntüsünün foveaya düşmesi ve burada kalmasını sağlayarak en net görüntüyü elde etmektir. Ancak diğer duyu sistemleri gibi, görme sistemi de devamlı uyarana alışacağından, retinada uyarının uzun süre stabil kalması da vizyon netliğinde düşmeye yol açar. Bu nedenle fiksasyon sırasında bile görme keskinliğini yüksek tutmak için küçük göz hareketleri yapılır (7).



Şekil 1: Retinadaki imajın foveaya uzaklığı ile görme keskinliği arasındaki ilişki.

A: foveanın retinadaki görünümü, B: imajın foveaya uzaklığı ile görme keskinliği grafiği (Jacobs ve ark. 1979'dan uyarlanmıştır) (6).

2.1.1.GÖZ HAREKETLERİNİN MEKANİĞİ

Göz kürelerini çevreleyen visköz doku, göz hareketleri için mekanik bir engel oluşturur. Gözlerin hareket edebilmesi için öncelikle bu elastik çekme kuvvetlerini yenmek gerekmektedir. Hızlı göz hareketlerinde, örneğin sakkadlarda bunun için ekstra oküler kaslarda gerekli kuvvetli kontraksiyonu oklümotor nöronlardan kaynaklanan fazık nöral aktivite, “vuru (pulse)” uyarını sağlar. Göz yeni konumuna ulaştığında gözü nötral pozisyonuna çekmek isteyen elastik güçlere direnerek bu konumda kalmasını sağlayan ise “basamak (step)” uyarıdır (8). Sakkadların dışında, hız ve pozisyon komponentleri diğer tüm göz hareketleri için de söz konusudur. Daha yavaş göz hareketleri için deşarj gerçekleştiğinde (yumuşak takip, vestibüler ya da optokinetik refleksin yavaş fazı ya da verjans gibi) oluşan fazık artışı, sakkadlar için gerekenden daha azdır (9) .

2.1.2. GÖZ HAREKETLERİNİN SINIFLANDIRILMASI

Göz hareketleri vizyona olan katkıları, fizyolojik özellikleri ve anatomik bileşenleri açısından farklı sınıflara ayrılabilir. Fonksiyonel olarak temelde iki grup göz hareketi vardır: Görüntüyü retinada sabit tutmayı sağlayan vestibüler ve optokinetik sistem ile yeni hedef objenin görüntüsünü foveaya yöneltmeyi sağlayan sakkadik, yumuşak takip ve verjans sistemi. İstemli sakkad ve verjans dışında bu hareketlerin hepsi refleksif özelliktedir (3).

2.1.2.1. VESTİBÜLO-OKÜLER SİSTEM

Vestibüler sistem baş hareketleri sırasında görüntüyü optimize eder. Yürümek, araba sürmek gibi pek çok günlük aktivite için önemlidir. Hatta otururken bile kardiyak sistol sırasında oluşan küçük baş hareketleri vestibülo-oküler refleks (VOR) yokluğunda ossilasyona sebep olur (10). Vestibülo-oküler refleksin temel nöronal ağı vestibüler sinir, vestibüler çekirdek ve okülomotor çekirdeklerden oluşan, “3 nöronlu ark” olarak adlandırılan yapı tarafından oluşturulur. Periferik vestibüler organ olarak bilinen, iç kulakta yer alan, semisirküler kanallar ve otolit organlarının oluşturduğu labirent, baş hareketlerinin algılanmasını sağlar (11). Başın temelde rotasyon ve translasyon (lineer hareketler) şeklinde iki hareketi vardır ve labirent her ikisini de algılayabilir. İpsilateral baş hareketi ile horizontal semisirküler kanalın uyarılması gözlerin yavaşça uyarılan kanaldan uzağa doğru hareket etmesine neden olur (12). İpsilateral başın rotasyon hareketi ile anterior ya da posterior kanalların uyarılması ise gözün üst polünün kontralateral omuza doğru dönmesini sağlar (13). Labirente gelen baş hareketlerine ilişkin uyarılar, retinada görüntünün hareketini algılayan

görsel uyaranlardan daha hızlı olduğundan, görsel uyaranla düzenlenen göz hareketlerinden daha kısa latans süresinde (yaklaşık 15 msn) baş hareketlerini kompanse edebilir (14).

Görüntüde bulanıklığın önüne geçebilmek için çok net bir refleks kontrolü gereklidir. Baş hareketinden en ufak farkla gerçekleşen konjuge göz hareketi net görmeyi bozacaktır (10). Beyin sapı dışında bu refleksin serebellar ve serebral kortikal yoğun bağlantılarla da kontrol edilmekte olduğu fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ile gösterilmiştir (15)

2.1.2.2. OPTO-KİNETİK SİSTEM

Optokinetik nistagmus görme alanının büyük bir kısmında hareket etmekte olan bir objeye yanıt olarak ortaya çıkan, gözlerin ritmik osilasyonudur (16). Uyaranla aynı yönde yavaş takip hareketi fazı ve uyaranın aksi yönünde hızlı düzeltici faz olarak iki komponenti vardır (17). İnfantlarda binoküler görme matürasyonu sırasında olan fizyolojik asimetri dışında optokinetik nistagmus yanıtının sağlıklı bireylerde simetrik olması gerekmektedir (18).

2.1.2.3. VERJANS SİSTEMİ

Verjans göz hareketleri bakışı uzak ve yakın noktalar arasında kaydırır. Diğer göz hareketlerinin aksine gözler zıt yönlerde hareket etmektedir. Görsel geri bildirim ile düzenlendiğinden oldukça yavaş göz hareketleridir. Beyin sapında mezensefalik retiküler formasyon, serebral kortkes ve serebellar sistem verjans göz hareketlerine katılan önemli beyin yapılarıdır (9). Bu yapılarda ilaçlara bağlı, yapısal ya da idyopatik hasarlar binoküler horizontal diplopiye neden olur (3).

2.1.2.4. YUMUŞAK TAKİP SİSTEMİ

Yumuşak takip sistemi hareket eden bir objenin foveada kalmasını sağlar. Hareket eden objeye ilişkin uyaranlar retinadan lateral genikulatın magnosellüler tabakasına, oradan da striat kortkes ile orta temporal ve medyal superior temporal görme alanlarına iletilir (8). Beyin sapında dorsolateral pontin çekirdek, serebellum, retiküler formasyon ve vestibüler çekirdek gibi pek çok bölge yumuşak takip hareketinde önemli rol oynar. Bu alanların difüz dağılımı patolojinin net lokalizasyonunu zorlaştırmaktadır. Sakkadik sistemin aksine çoğunlukla ipsilateral bağlantılara sahip olan yumuşak takip sisteminde lezyon tipik olarak ipsilateral kazanç düşmesi ya da sakkadik takibe neden olur. Bunun dışında yumuşak takip yaş, uyanıklık durumu ve kullanılan ilaçlardan da oldukça etkilenir (3).

Yumuşak takip hareketinin kantitatif ölçümü göz hareketinin hedef obje hareketine oranı olan “kazanç”tır (9). Düzeltici sakkadların varlığı yavaş takip kazancının düşük ya da yüksek olduğunu düşündürür. Sakkadik yumuşak takip flokulus ya da paraflokulus hasarı (örn., spinoserebellar ataksi), ilaç intoksikasyonu (antikonvulzanlar, benzodiazepinler) ya da alkol kötüye kullanımı düşündürür (3).

2.1.2.5. SAKKADİK SİSTEM

Sakkadlar çevremizi görsel açıdan keşfetmede kullandığımız, her iki gözü konjuge aynı yöne baktıran temel hızlı göz hareketleridir. Sakkadlar istemli oluşturulabildiği gibi baş hareketleri (VOR hızlı fazı) ve çevre hareketi (OK cevabın hızlı fazı) uyarılarına refleks olarak da oluşabilir. Sakkadların gerçekleştirilebilmesi uyanıklık durumunu gerektirir, komada sakkadik göz hareketleri kaybolur (10).

2.1.2.5.1. SAKKADİK GÖZ HAREKETLERİNİN ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

Presantral sulkusun lateralinde yer alan frontal görme alanı, pariyetal görme alanı ve supplemter görme alanından uyarı alır ve internal kapsülün anterior bacağı aracılığı ile pontomezensefalik seviyede çaprazlaşarak superior kollikulus (SK) ve kontralateral beyin sapı retiküler formasyonuna projekte olur (8). Ek görme alanı ve frontal görme alanı görsel tarama ve hedef seçiminde önemli rol oynar (19, 20). Sakkadik kontrolle ilgili pek çok modelde SK hem refleks hem de istemli sakkadların tetiklenmesinde önemli bir yolak olsa da bu bölgeyle ilişkili lezyonlarda belirgin sakkad defekti olmaması adaptif mekanizmaların varlığını düşündürmektedir (21). Substansiya nigra pars retikülata GABAerjik projeksiyonlarla SK’yi tonik şekilde inhibe eder. Serebellum sakkadları optimize eder ve hareket boyunca hedef takibinin düzgün yapılmasını sağlar (22)

Sakkadları başlatan “vuru” gücü orbitanın visköz dokusunu yenmek için gerekli olan patlayıcı deşarjdır. Bu patlayıcı deşarj hız komutu olarak yorumlanır. Gözü elastik dokuya karşı gelerek bu konumda tutmak için gerekli patlayıcı deşarj ise “basamak” gücüdür ve pozisyon komutu olarak yorumlanır (23, 24).

Horizontal sakkadlar için bu “patlayıcı-tonik” deşarjı üreten kompleks premotor nöronlar, sakkad jeneratörleri, abduzens nukleusunun rostralinde pontin paramedian retiküler formasyonda (PPRF), kontralateral medüller retiküler formasyonda (medRF), bilateral nukleus prepositus hipoglosside (NPH) ve medyal vestibüler nukleusta (VMN) yer almaktadır

(25-27). Vertikal sakkadlar için ise uyarıcı “patlayıcı” nöronlar medyal longitudinal fasikülüsün rostral intertisyal çekirdeğinde (riMLF) bulunurken, basamak komutunu sağlayan nöral integratörler Cajal’ın interstisyel çekirdeğinde bulunmaktadır (28).

Pozisyon komutu büyük oranda NPH ve VMN tarafından, hız komutu ise PPRF tarafından sağlanır (29). Patlayıcı nöronlar sakkadlar başlamadan yaklaşık 10 sn önce yüksek frekansa ateşlenmeye başlar ve sakkadlar sonlanmadan hemen önce deşarjları sona erer. PPRF ipsilateral motornöronları uyarıcı, medRF ise kontralateral motor nöronları inhibe edici patlayıcı nöronlardır (25).

Premotor nöronlar ayrıca durdurucu nöronların oluşturduğu bir nöronal ağ ile inhibisyon altındadır. Bu nöronlar patlayıcı nöronlara projekte olurlar, fiksasyon sırasında yüksek frekansta ateşlenirken tüm yönlerde sakkad sırasında deşarjları durur (25). Bu nedenle “omnipause” nöronlar olarak adlandırılırlar ve PPRF de rafe interpositusta bulunurlar (30).

Sakkad başlamadan 10-12 msn öncesinde uyarıcı nöronlarda deşarj başlar. Tonik ateşlenme ile uyarıcı nöronların sessiz kalmasını sağlamakla görevli omnipause nöronların ise sakkaddan yaklaşık 15 msn önce deşarjları durur. Omnipause nöronların susması uyarıcı patlayıcı nöronların deşarjına izin verirken, inhibitor patlayıcı nöronlar da antagonist ekstraoküler kasların aktivasyonunu baskılar (31).

2.1.2.5.2. SAKKADİK GÖZ HAREKETLERİNE İLİŞKİN PARAMETRELER

Sakkadlar en hızlı göz hareketi olmanın yanı sıra insan vücudunda bilinen en hızlı hareketlerinden biridir (9) . Saniyede 500° ye varan hızlara ulaşabilir ve kısa sürelidir (tipik olarak 100 msn altında)(8). Sakkadların hızı istemli kontrol altında değildir ancak hareketin boyutu ile ilişkilidir, amplitüd ne kadar büyük ise hız o kadar fazla olacaktır (32).

Sakkadik göz hareketleri değerlendirilirken bazı parametrelerin göz önüne alınması patolojiyi lokalize etmeyi kolaylaştıracaktır. Bu parametreler başlıca hız, süre, latans ve doğruluk olarak sıralanabilir.

Hız: Normal bireylerde sakkadik hız 0.5 ile 40° amplitüd için için 30-700°/sn arasında değişebilir. Sakkadların amplitüdü ve hızı arasında “ana sekans” olarak adlandırılan doğrusal bir ilişki vardır.

Süre: Sakkadların süresi ile amplitüd arasında da lineer bir ilişki vardır. Hareket süresi 0.5 ile 40° için 30-100 msn arasında değişmektedir.

Doğruluk (accuracy): Normal bireyler, tek, hızlı bir hareket ile ya da eşlik eden küçük bir düzeltici sakkad ile hedefe ulaşır (3). Hedef objenin aşılması (hipermetrik sakkad), ya da hedef objeye ulaşamaması (hipometrik sakkad) sıklıkla serebellar hasarda gözlenir ve

ekstremitedeki dismetriye eşdeğerdir. Başlangıç sakkadında %10'a kadar dismetri normal sınırlar içinde kabul edilebilir ve bu dismetri yaşla, yorgunlukla ya da dikkat dağınıklığı ile daha da belirginleşebilir(9).

Latans: Hedefin görünmesi ile sakkad başlangıcı arasındaki süre normalde 150-250 ms arasında (9). Uzamış latans Huntington Hastalığı (HH)'nda olduğu gibi okülomotor apraksi varlığında görülür(33). Sakkadları başlatmakta güçlük çeken hastalar genellikle başını eğerek ya da göz kırpması ile sakkad üretirler ve bunlar sakkadik latanstaki hafif uzamanın tek klinik bulgusu olabilir (34).

2.1.3. GÖZ HAREKET BOZUKLUKLARI İLE SEYREDEN NÖROLOJİK HASTALIKLAR

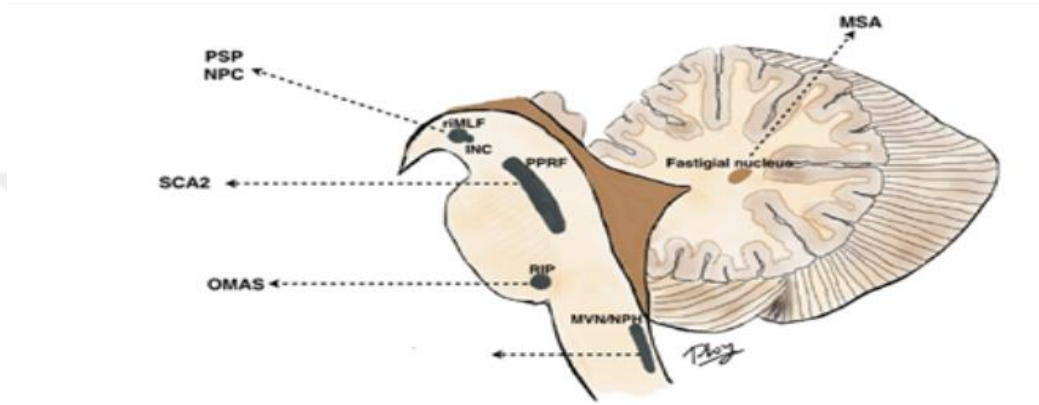
Göz hareketleri beyin sapı, kortikal yapılar, serebellum ve bağlantılarında nörodejeneratif hastalıkları tanıma ve süreçteki ilerlemeyi yansıtmaya açısından oldukça değerli bir alandır. Semptomların topografik, anatomik ve sistemik açıdan sınıflandırılması santral ve periferik oküler motor hastalıkların ayrımını kolaylaştıracaktır. Son yıllarda bazı nörodejeneratif hastalıklar için hastalığa özgü tedavi yöntemlerinin bulunmuş olması bu hastalıkların tanınmasını özellikle önemli kılmıştır. Bu nedenle göz hareketleri muayenesinde NP-C, Gaucher Hastalığı Tip 3, Wernicke ensefalopatisi gibi tedavi edilebilir nedenlerin karakteristik özelliklerinin bilinmesi ve muayenenin bu açıdan değerlendirilmesi oldukça yararlıdır (3).

Göz hareketlerinin hepsi nörolojik hastalıklarla ilişkili olsa da sakkadlar dikkatle yakın ilişkisi nedeniyle kognitif bozukluğun eşlik ettiği nörodejeneratif hastalıklarda özellikle önemlidir (35).

Sakkad patolojileri başlangıç, hız, doğrulukla ilgili bozukluklar ve istenmeyen sakkadların varlığı veya sakkad yokluğu olarak sınıflandırılabilir. Sakkadın başlangıç zamanı (latans) yaş, dikkat ve uyanıklık durumu ile ilişkilidir. Okülomotor aprakside istemli sakkadların latansını belirgin uzatırken, refleks sakkadların latansı normal kalır. Bazal gangliya hastalıklarında latans uzayabilir. Sakkadik doğruluğun (accuracy) bozulması serebellar sistem hastalıklarını yansıtır. Yavaş sakkadlar her zaman patolojiktir, genetik, nörodejeneratif, infeksiyöz, paraneoplastik süreçler gibi pek çok hastalıkta görülebilir (3).

Sakkadları kontrol eden her bir bileşenin hasarı farklı sakkad patolojilerine sebep olabilir. Örneğin PPRF'deki bir hasar nedeni ile güçlü "patlayıcı" deşarjlar üretilemeyeceğinden yavaş horizontal sakkadlar gözlenir (36). MVN ve NPH ya da bu alanların serebellar geribildirim ağlarında hasar olması, gözü sakkad sonrası yeni pozisyonda

tutmakta zorlanmaya neden olacak ve nistagmusla sonuçlanacaktır (37, 38). riMLF lezyonları Progresif Supranukleer Palsi (PSP) ve NP-C’de olduğu gibi vertikal sakkadlarda yavaşlamaya neden olur (Şekil 2). Flokulus ya da paraflokulus lezyonları sakkadik takip ve nistagmusa neden olurken, oküler motor vermis ve fastigial çekirdek lezyonları sakkadik dismetriye neden olur (3). Kortikal görme alanlarındaki hasar ise HH’da olduğu gibi okülomotor apraksi ile sonuçlanır ve sakkadik latansın uzamasına neden olur (39, 40).



Şekil 2: Sakkad kontrolünde görevli anatomik yapılar ve ilişkili oldukları hastalıklar (Frucht ve ark. 2015’ten uyarlanmıştır.)(34)

MSA: Multisistem atrofi, **MVN:** Medial vestibüler nukleus, **NPC:** Niemann-Pick Tip C, **NPH:** Nukleus prepositus hipoglossi, **OMAS:** Opsoklonus miyoklonus ataksi sendromu, **PPRF :** Pontin paramedian retiküler formasyon, **PSP:** Progresif supranukleer palsi, **riMLF:** Medyal longitudinal fasikülüsün rostral intertidyal çekirdeği, **RIP:** Raphe interpositus

Maymunlardaki nörofizyolojik çalışmalar substansia nigranın sakkad tetikleyici merkez olan superior kollikulus üzerine inhibitor kontrolü olduğunu göstermiştir. Parkinson Hastalığında (PH) bu inhibisyonadaki artışın sakkadlarda bozulmadan sorumlu olduğu düşünülmektedir (41) Hastalığın eken dönemlerinde bile bazal gangliyalardaki dejenerasyon nedeniyle sakkad amplitüdlerinde azalma olabilir ancak sıklıkla klinik olarak belirgin anormallik izlenmemektedir ve göz hareketlerini kaydeden tekniklerle gösterilebilir düzeydedir (34). Buna karşın latensta uzama daha ileri evrede ve sıklıkla kognitif bozukluk ile ilişkilidir (42, 43). Dönme hareketi sırasında da sakkadların amplitüdünün azalması PH hastalarında dönüş hazırlığı için daha fazla sakkad yapılmasını gerektirir, bu da tüm bedenin dönüş süresini uzatır (44). Ancak PH’da göz hareket anormallikleri hafif düzeyde olduğundan belirgin bozukluk olduğunda ayırıcı tanıda diğer hastalıklar düşünülmelidir.

Parkinson Hastalığı Demansı hastalarında latansta uzama ve refleksif sakkadların kazancında azalma saptanmıştır (45). Lewy cisimcikli demans (LCD) hastalarında da hastalığın ağırlığıyla korele şekilde benzer olarak sakkad latansında uzama ve bazı hastalarda vertikal bakış parezisi izlenmiştir (46).

Multi sistem atrofi (MSA)'de hafif sakkad hipometrisi ve yumuşak takipte ılımlı bozulma görülebilir, serebellar bulgular eşlik edebilir (47).

PSP hastalarında vertikal sakkadlarda yavaşlama hastalığın önemli bir özelliğidir, ilerleyen evrelerde komplet oftalmopleji bile gelişebilir (48). Vertikal sakkadlardaki yavaşlama miktarı, dorsal ortabeyin volümü ile koreledir (49). Vertikal sakkadlar sırasında özellikle yukarı bakışta gözler doğrusal yerine kıvrımlı bir hat (curved trajectory) izleyebilir, bu PSP için spesifik olmamakla birlikte vertikal sakkadların horizontale görece daha yavaş olduğu durumlarda gözlenebilir (50). Bunun dışında vertikal sakkadların latansında uzama, sakkad hipometrisi ve yumuşak takipte bozulma da eşlik edebilen göz hareket anomalileridir (49, 51).

Kortikobazal sendromda görülen temel göz hareket kusuru sakkad apraksisidir (52). Bu da klinikte sakkad latansında uzama olarak kendini gösterir ancak PSP aksine sakkad hızları korunmuştur (51).

HD hastalarında sakkad latansında uzama, sakkadlarda yavaşlama mevcuttur (51). Preseptomatik mutasyon taşıyıcılarında da sakkad latansında uzama tespit edilebilir (53).

Frontotemporal demans hastalarında etkilenen bölgeye bağlı olarak görülen göz hareket bozuklukları da değişmektedir. Altta yatan patoloji pariyetal ve frontal lobların her ikisini de etkilediğinde sakkadlarda gecikme olurken pariyetal lob korunduğunda refleksif sakkadlar normaldir. Bunun yanı sıra erken sakkadların sıklığında artış gözlenmiş ve primitif cevapların inhibisyonuyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür(54).

Alzheimer Hastalığında ise fiksasyon instabilitesinin yanısıra özellikle istemli sakkadların latansında uzama gözlenmiştir (55, 56). Refleks sakkadlarda bozulma sık izlenen bir bulgu değildir ve LCD ile ayırıcı tanıda yardımcıdır (43). Yumuşak takip sırasında da sakkadların frekansında artış olduğu saptanmıştır (57).

Lipit metabolizmasıyla ilişkili bir hastalık olan NP-C'de riMLF tutulumuna bağlı vertikal bakış parezisi hastalığın diğer nörolojik ve psikiyatrik bulgularından önce ortaya çıkabilir ve tanıya oldukça yardımcıdır.

2.1.3.1. DEJENERATİF ATAKSİLER VE GÖZ HAREKET BOZUKLUKLARI İLE İLİŞKİSİ

Serebellar ataksiler, serebellum, beyin sapı, periferik sinirler ve diğer nörolojik yapıların dejenerasyonu ile ilişkili bir grup hastalıktır. Serebellum insan vücudunda göz hareketleri de dahil olmak üzere hareketlerin doğruluğunu ve mesafesini ayarlamada oldukça önemlidir. Bu nedenle serebellar ataksilerde göz hareket bozuklukları görülmesi beklenmeyecek bir bulgu değildir. Sakkadlarla ilişkili hem kortikal hem de beyin sapı yapıları serebelluma önemli projeksiyonlara sahiptir (58)

Etkilenen göz hareketleri pür serebellar dejenerasyon ve ya diğer sinir sistemi bölgelerinin etkilenmesi hakkında fikir verir. Örneğin SCA 6 ve SCA 15 pür serebellar patolojiyi yansıtacak şekilde bakış yönüne vuran nistagmus ve yumuşak takipte bozukluk izlenir(59, 60). SCA 2’de beyin sapı etkilenmesini de düşündüren yavaş sakkadlar izlenirken, SCA 3’de vestibüler göz hareketleri anormallikleri ve supranukleer oftalmopleji görülebilir (61, 62). SCA 8 de hipermetrik sakkadlar izlenir (63). SCA1-3-17 ve Friedreich Ataksisi (FA) hastalarında serebellar, beyinsapı ve supratentoryal göz hareket bozuklukları karma şekilde görülebilir (64-66).

2.1.3.2. DEJENERATİF ATAKSİLERDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Dejeneratif ataksilerin pek çoğu için günümüzde semptomatik tedavi dışında seçenekler oldukça azdır (67). Buna karşın bazı dejeneratif ve metabolik nedenli ataksilerde nedene yönelik tedavi olanakları olduğundan bunların ayırıcı tanısının yapılması ve olabildiğince erken dönemde tedaviye başlanması önemlidir (68). Dejeneratif ataksiler arasında en sık görülen FA’nın patofizyolojisinde mitokondriyal demir birikiminin neden olduğu oksidatif stresin öneminin anlaşılmasıyla şelatör tedavileri denenmiş ancak mitokondriyal demiri azaltmada yeterince etkinlik sağlanamamıştır. Idebenon ise kardiyak miyopati üzerine etkili iken nörolojik semptomları düzeltmede etkinliği kanıtlanamamıştır (69). Epizodik ataksilerde özellikle tip 2’de asetozalamidin etkinliği gösterilmiştir. SCA’de gabapentin ve asetozalamidin serebellar bulgulara iyileşme sağladığına yönelik çalışmalar vardır (67). Refsum Hastalığı’nda fitanik asitin diyetle kısıtlanması ile semptomların başlangıcı önlenabilir. E vitamini eksikliğine bağlı ataksilerde günlük E vitamini tedavisi ile progresyon azaltılabilir (70). Serebrotendinöz ksantomatozis tedavisinde kenodeoksikolik asit kullanılmaktadır (71).

Son yıllarda ataksi sebepleri arasında tedavide en çok aşama kaydedilen hastalık grubu herediter metabolik hastalıklar olmuştur. Gaucher Hastalığı tip 3 tedavisinde enzim ve

substrat replasmanı tedavi şansının olması (72), NP-C için hastalığa özgü enzim inhibitörü tedavisinin pratikte kullanıma girmesi başlıca örneklerdir (73).

2.2. NIEMANN-PICK TİP C HASTALIĞI

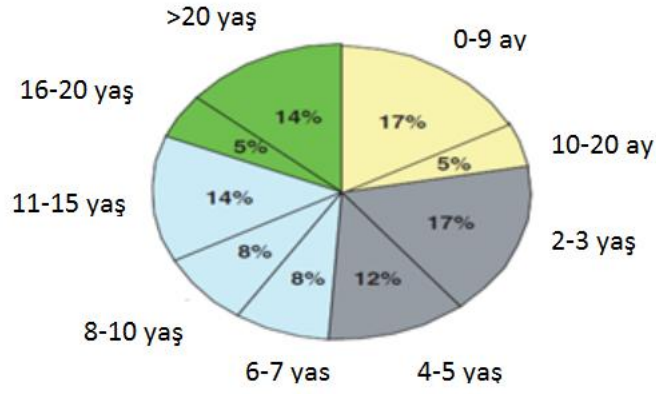
Albert Niemann ve Ludwig Pick tarafından 1920'li yılların sonlarında tanımlanan Niemann Pick Hastalığı, halen heterojen bir grup otozomal resesif lipid depo hastalıklarını tanımlamak için kullanılmaktadır. Crocker and Farber 1958 yılında hastalığın başlangıç yaşı ve klinik bulgularının yanı sıra depolanan sfingomyelin miktarının da birbirinden oldukça farklı olması nedeniyle bu hastalığı A'dan D'ye olacak şekilde dört farklı grupta sınıflandırmayı teklif etmişlerdir (74). Daha sonra sfingomiyelinaz eksikliğinin Tip A ve B için daha belirleyici olduğunun anlaşılmasıyla Tip C bir sfingomyelin depo hastalığındansa kolesterol depo hastalığı olarak kabul edilmeye başlanmıştır (75). Bugün NP-C hücre içi kolesterol transport defektiyle ilişkili bir hastalık olarak kabul edilmektedir (76).

NP-C nadir görülen, progresif seyirli, NPC1 ve NPC2 genlerindeki mutasyonla ilişkili bir lizozomal lipid depo hastalığıdır (77). İç organ tutulumu, nörolojik ve psikiyatrik semptomların kombinasyonu şeklinde kendini gösterebilen oldukça heterojen bir hastalıktır. Bunun yanı sıra semptomların ağırlığı da bireyler arasında oldukça değişmektedir (78). Bu nedenle hastalar genellikle nörolojik semptomların başlangıcından 5-6 yıl sonra tanı alabilmektedir (79).

2.2.1.EPİDEMİYOLOJİ

Hastalığın insidansı 120.000 doğumda 1 olarak bildirilse de tanıda yaşanan güçlüklerden dolayı bu rakamın gerçek oranı yansıtmadığı düşünülmektedir (77, 80). Vakaların %95'inde mutasyon NPC-1 geninde iken, %4'ünden NPC-2 gen mutasyonları sorumludur. %1 vakanın henüz tanımlanamayan genlerdeki mutasyonlarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (81). Bu proteinlerin fonksiyonları henüz tam olarak bilinmese de kolesterol ve diğer moleküllerin postlizozomal ya da geç endozomal transportunda rol aldıkları düşünülmektedir (82).

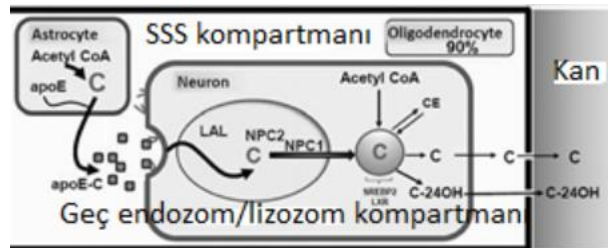
Hastalığın başlangıç yaşı yenidoğan döneminden hayatın yedinci dekadına kadar değişebilse de vakaların büyük çoğunluğunun 10-25 yaş aralığında başladığı görülmektedir (Şekil 3)(83).



Şekil 3: NP-C vakalarının yaşlara göre tanı alma oranı (Vanier MT, 2003'ten uyarlanmıştır.)(83)

2.2.2. PATOFİZYOLOJİ

Endositoz ile hücre içine alınan düşük dansiteli lipoproteinler geç endozom (late endosome) ya da lizozomlara iletilir ve burada hidrolize edilir. Açığa çıkan serbest kolesterol normal hücrelerde hızlıca endozom dışına, hücre membranına ya da endoplazmik retikuluma taşınır. Hayvan modeli çalışmaları NPC1 ve NPC2'nin kolesterolün lizozom dışına çıkışı için gerekli olduğunu göstermiştir (Şekil 4). Kolesterolün NPC1'e bağlanması ve ayrışması NPC2 tarafından hızlandırılmaktadır (84). NPC hastalarında bu proteinlerdeki defekt nedeniyle kolesterolün endositik yolaktan çıkamadığı ve biriktiği gözlenmiştir. Bu birikim düşük yoğunluklu lipitler tarafından uyarılan homeostatik cevapların gelişmesine neden olmaktadır (85). Düşük yoğunluklu lipoproteinler aynı zamanda sfingomyelinaz aktivitesini de etkileyerek sfingomyelin birikimine de sebep olur (77).



Şekil 4: SSS'de kolesterol transportunun şematik gösterimi (Aquel ve ark. 2011'den uyarlanmıştır.)(86)

Yapılan biyokimyasal çalışmalarda beyinde sfingomiyelin ya da kolesterol miktarlarında belirgin değişiklik olmadığı, gangliyozidlerin, özellikle GM2 ve GM3 miktarında önemli ölçüde artış olduğu saptanmıştır (77, 87). Beyin hücrelerinde kolesterol sentezi çoğunlukla oligodentrositler tarafından lokal olarak gerçekleştirilir. Ancak yine de bir ApoE-kolesterol-fosfolipit lipoprotein endositozu aracılığıyla glial hücrelerden de kolesterol alır. Dışarıdan endositoz yoluyla alınan miktarın düşük olması, beyin hücrelerinde biriken kolesterol miktarının düşük olmasını açıklayabilir (88).

NPC hayvan fare modellerinde hücre içi GM2 ve GM3 birikiminin özellikle Purkinje hücrelerinde olduğu izlenmiştir (89). Purkinje hücrelerinin kaybı çoğunlukla otofaji yoluyla otonom dejenerasyon nedeniyle olmaktadır (90). Purkinje hücrelerinin kaybı hastalığın karakteristik bulgusu olsa da serebellar ak madde kaybının da hastalığın erken dönemlerinden itibaren tespit edilebileceği gösterilmiştir (91).

NP-C hastalarında mikroskobik olarak kortikal piramidal hücreler ve serebellar Purkinje hücrelerinde irregüler sınırlı şişmiş dentritler ve akson tepecikleri, aktopik içcik benzeri tümsekler, aksonal sferoidler gibi anormal aksonal ve dentritik morfolojiler izlenir (92). In vitro çalışmalarda hücre iskeletinde önemli rol oynayan, aynı zamanda mikrotübüllerin transport görevini kontrol eden cdk5 kinaz aktivitesiyle ilişkili olan mikrotübül ilişkili protein MAP2 proteinin kolesterol eksikliğinde defosforile olduğunu göstermiştir (93). Bu değişikliğin de NP-C hastalığında görülen transport bozuklukları ve morfolojik değişikliklerin sebebi olabileceği düşünülmektedir (94). Bunun dışında membranın kolesterol yoğunluğu nörotropik faktörlere verilen yanıtı da etkilemektedir (95). NP-C hastalığında hem periferik hem santral miyelinizasyon da bozulmaktadır ve bu bozulmanın primer miyelinogenezis defektinden kaynaklandığı düşünülmektedir (96). Beynin miyelinogenezis sırasında oldukça artan membran kolesterol ihtiyacını de novo sentezle karşılayamaması ile ilişkili olabilir (97). Kolesterol düzeyinde azalma iyon kanallarının da fonksiyonunun ve voltaj duyarlılığını değiştirebilir (98). Hücre içi kalsiyum homeostazisinde bozulma da hastalığın patolojisine katkı yapar (99). Kolesterol SSS'de membranın önemli bir yapı taşı olması ve pek çok hücre fonksiyonunda yer alması dışında sinaps formasyonunda ve aktivitesinde de oldukça önemlidir (100). Sinaptik vezikül membranında yer alan sinaptofizin proteinine bağlanarak sinaptobrevin ile ilişkisini düzenler. Kolesterol miktarının azalmasının sinaptofizin/sinaptobrevin kompleksinde azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (101).

NP-C de hipotalamus, medulla, korteks, serebellum bazal gangliya ve hipokampusta nörofibriler yumakların biriktiği postmortem çalışmalarda gösterilmiştir (102). Defektif endozomal transportun amiloid prekürsör protein (APP) aktivitesi ve işlenmesini etkilemesi

sonucu olarak nörofibriler yumakların geliştiği ve hastalığın progresyonuna neden olduğu düşünülmektedir (103). Ancak serebellumda hiperfosforile tau birikimi olsa da nörofibriler yumaklar izlenmez, bu bölgedeki tau miktarının diğer beyin bölgelerine göre düşük oluşuna bağlı olduğu düşünülmektedir (104).

2.2.3.KLİNİK BULGULAR

Hastalık başlıca karaciğer, dalak, bazen akciğer gibi iç organları etkilemekte, nörolojik ve psikiyatrik semptomlara neden olmaktadır. Bu semptomlar hastalığın farklı dönemlerinde ortaya çıkmakta ve birbirinden bağımsız seyir izleyebilmektedir. Nörolojik bulguların varlığı ve başlangıç prognoz üzerinde oldukça etkilidir (105, 106). Sistemik bulgular ise genellikle nörolojik semptomların başlangıcından önce başlar ancak vakaların %15'inde, erişkin başlangıçlı vakaların ise yarısına yakınında tanı anında sistemik bulgu olmayabilir (77). Tipik vakalarda klinikte serebellar ataksi, disartri, disfaji, progresif kognitif yıkım ve karakteristik vertikal supranukleer bakış parezisi görülür (107). Bazı semptomlar birlikte bulunduğu NP-C şüphesini daha da artırmaktadır. Splenomegali ve vertikal supranukleer bakış parezisi (VSBP), splenomegali ve sakarlık, splenomegali ve şizofreni benzeri psikoz, psikotik semptomlar ve kognitif yıkım, ataksi ve distoni, dizartri/disfaji ve kognitif yıkım kombinasyonları NP-C düşündüren semptom birliktelikleridir (108). Özellikle gülme ile tetiklenen katapleksi de hastalığın önemli semptomlarından (109). Hastaların %5-30'unda görülür ve daha çok juvenil form ve geç infantil formda belirir (83). Erişkin dönemde özellikle kognitif yıkım tabloya eklendiğinde katapleksi kaybolur (110).

Hastalık farklı yaş gruplarında farklı klinik tablolar gösterebildiğinden ve prognozu da yaş grubuna bağlı olarak değiştiğinden dolayı başlangıç yaşına göre beş gruba ayrılmaktadır (111, 112). Şekil 5'te klinik bulguların yaşla ilişkisi şematize edilmiştir (77).

Perinatal form: Uzamış yenidoğan sarılığı ve progresif hepatosplenomegaliyle karakterizedir. Çoğu vakada sarılık kendiliğinden düzelir ancak hepatosplenomegali sebat eder ve neonatal dönemin ardından nörolojik bulgular başlar.

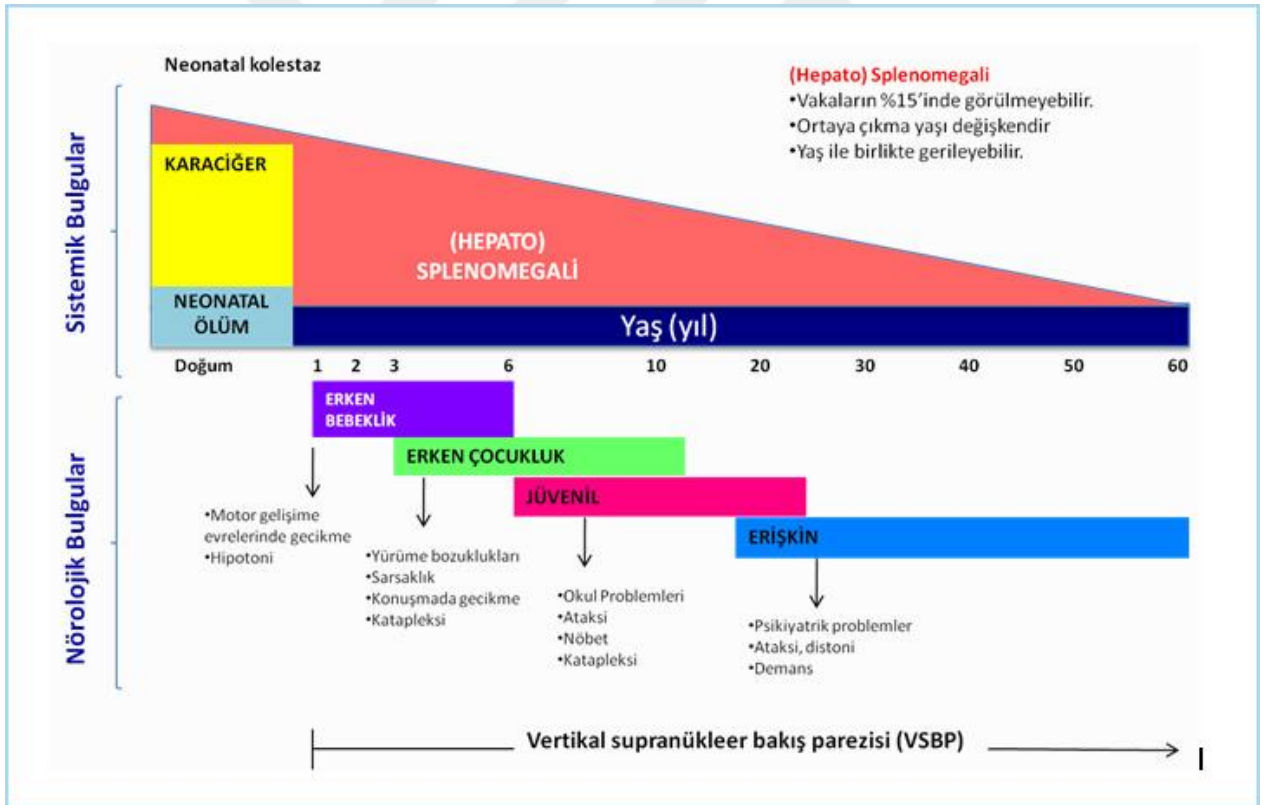
Erken infantil (2 ay -2 yaş): hepatosplenomegali, motor gelişim basamaklarında gerilik ve kazanılmış motor yeteneklerin kaybı tipiktir. Başlangıçta hipotoni hakimken zamanla spastisite gelişir ve intansiyonel tremor eşlik edebilir. Genellikle 5 yıl içinde hastalar kaybedilir.

Geç infantil (2-6 yaş): Sıklıkla izole hepatomegali ya da splenomegali ile başlar. Takiben yürüme güçlüğü, dizartri gelişir. Vertikal bakış parezisi sıklıkla bulunur ve katapleksi

eşlik edebilir. Hastalık ilerledikçe disfaji, distoni, demans gelişir. Tedavi edilmezse sıklıkla 7-12 yaş arasında hastalar kaybedilir.

Juvenil (6-15 yaş): Hastalığın en sık saptanan formudur. İzole hepatomegali ya da splenomegaliyi takiben okul çağında nörolojik bulgular başlar. Vertikal bakış parezisi, katapleksi, epileptik nöbetler gözlenebilir. Zamanla diğer nörolojik bulgular da tabloya eklenir. Yaşam beklentisi oldukça değişkendir, tedavisiz dahi 30 yaşına kadar yaşam mümkündür.

Erişkin başlangıçlı (>15 yaş): Erişkin başlangıçlı vakalarda muayene ile tespit edilebilir düzeyde splenomegali gibi sistemik bulguların belirgin olmaması tanıyı zorlaştıran bir faktördür (77). Literatürde erişkin başlangıçlı vakalarda gözlenen klinik bulguların sıklığı serebellar ataksi (%76), VSBP (%75), dizartri (%63), kognitif yakınmalar (%61), hareket bozuklukları (%58), splenomegali (%54), psikiyatrik hastalıklar (%45) ve disfaji (%37) şeklinde saptanmıştır. Epilepsi ve katapleksi erişkin başlangıçlı NP-C’de sık bir bulgu değildir (79).



Şekil 5: NP-C hastalığının yaşlara göre tipik klinik özelliklerinin şematik gösterimi (Vanier,2010’dan uyarlanmıştır)(77).

Erişkin formda hastalık sıklıkla psikiyatrik bulgularla başlar (77, 113). Şizofreni benzeri psikoz sık bir bulgudur, %25’e varan sıklıkta rapor edilmiştir (114, 115). Depresyon,

bipolar bozukluk, obsesif-kompulsiv bozukluk da NPC'ye eşlik ettiği bildirilen diğer majör psikiyatrik hastalıklardır (116). Serebellar bulguların ortaya çıkması Purkinje hücrelerinin kaybının sonucudur (92). Distoni ise striatumun etkilendiğini gösterir ve genellikle yüz ya da el bölgesinde fokal distoni şeklindedir (117). Hastalık ilerledikçe myoklonus ya da myoklonik tremor gelişebilir ve kortikal kaynaklı olduğu düşünülmektedir (118). Disfaji hayat kalitesini bozması ve ölümlerin en sık nedeni olan bronkopnömoniye neden olması açısından dikkatle izlenmelidir (119). Kognitif yıkım frontal-subkortikal hasar ile başlar ve yürütücü fonksiyon bozukluğu ve sözel bellek kusuru ile karakterizedir (120).

Hastalığın en tipik özelliklerinden biri olan VSBP erken dönem bir bulgudur ve erken tanı için oldukça yararlıdır. Aynı zamanda kolay ve objektif ölçüm yöntemleri kullanılarak hastalık progresyonu ve tedaviye yanıt için de bir biyobelirteç görevi görebilir (121). VSBP ile vertikal oküler motor apraksi (VOMA) ayırımında dikkatli olunmalıdır. VSPB'de hem refleks hem istemli sakkadlar bozulurken, VOMA'de istemli sakkadları başlatmakta güçlük vardır, refleks sakkadlar çok daha kolay yapılabilir ve nistagmusun hızlı fazı normaldir (122).

VSBP'de yukarı bakış aşağı bakıştan daha az etkilenir çünkü elevator kaslar bilateral innervasyona sahiptir (40). Hasta başında basitçe yukarı ya da aşağı bak komutlarıyla istemli sakkadlar değerlendirilebilir, görme alanının periferinde beklenmedik bir objenin aniden belirmesi ise refleks sakkadları değerlendirmeyi sağlar. Hastalığın erken döneminde ilk bozulan istemli vertikal sakkadlardır. Beyinsapındaki dejenerasyon ilerledikçe refleks vertikal sakkadlar ardından horizontal sakkadlar bozulur. VOR'in hastalığın ilerleyen evrelerinde bile sıklıkla korunmuş olması bakış parezisinin supranukleer kökenli olduğuna işaret eder (123).

2.2.4.TANI YÖNTEMLERİ

Tanı için öncelik detaylı bir öykü ve dikkatli bir nörolojik muayenedir. Özellikle yenidoğan döneminde uzamış sarılık öyküsü, izole splenomegali/hepatomegali, nöbet öyküsü, okul başarısı sorgulanmalıdır. Bulguların ortaya çıkış süresi kronolojik olarak not edilmelidir. Organomegali muayenede fark edilebilir olabilir, yine de NP-C şüphesi olan tüm erişkin hastalara ultrasonografi değerlendirmesi gerekmektedir. Nörolojik muayenede kranyal sinirler, kas gücü ve tonusu, derin tendon refleksleri, serebellar testler, ekstrapiramidal sistem ve yürüyüş mutlaka değerlendirilmelidir. Ataksi açısından nitelendirme amaçlı "Uluslararası Ataksi Derecelendirme Skalası" kullanılabilir. Psikiyatrik semptomların taranması için Nöropsikiyatrik Envanter kullanılabilir. Ancak hastalığın evresine bağlı olarak bulguların oldukça geniş bir dağılımının olması, benzer genotipe sahip bireyler arasında bile farklılıklar göstermesi diğer herediter metabolik hastalıklarda olduğu gibi yardımcı laboratuvar

yöntemlerini gerekli kılmaktadır (123). Özellikle hastalığın en erken nörolojik bulgusu olabilen sakkadik göz hareket bozuklukları detaylı bir şekilde değerlendirilmelidir. Hastalıkta başta sSakkad latansları uzar daha sonra progresif şekilde vertikal sakkad hızlarında yavaşlama olur ve nihayetinde sakkadlar ortadan kalkar (124).

Rutin biyokimya incelemelerinin kolestatik sarılık ve hipersplenizmi olan vakalar dışında normal olması beklenir. HDL kolesterol düşüklüğü nadir bir bulgu olarak saptanabilir (125).

Kranyal BT ve MR görüntülemeleri normal olabilir ya da serebellar atrofi izlenebilir. Serebellar volüm ile klinik arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda serebellar volümün özellikle sakkadik kazanç ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (126).

Plazma sitotiroksidaz aktivitesi NPC hastalarında artmıştır ve tanıya yardımcı olarak kullanılabilir (127). Ancak özellikle geç başlangıçlı formlarda düzey normal saptanabilir (128). İnme, tip2 DM gibi daha sık görülen hastalıklarda da sitotiroksidaz aktivitesinin yüksek saptanması nedeniyle bu testin NP-C tanısında özgüllüğü ve duyarlılığı düşüktür (129) (130). Kemik iliğinde Giemsa boyasıyla mavi boyanan histiyosit hücrelerini tanımlayan “köpük hücreleri”nin gösterilmesi de şüphelenilen vakalarda kullanıla ancak yerini yeni tekniklere bırakmış bir testtir (77).

Lizozomlarda serbest kolesterol birikiminin yanı sıra oksidatif stresin non-enzimatik yolla kolesterolün oto-oksidasyon ürünlerine dönüşümüne neden olduğu gösterilmiştir (131). Tekrarlayan çalışmalar özellikle iki oksiterolün, kolestan- $3\beta,5\alpha,6\beta$ -triol (C-triol) ve 7-ketokolesterol (7-KC) düzeyinde NP-C hastalarında anlamlı yükseklik olduğunu göstermiştir(132). C-triolün NPC ve sağlıklı kontrollerin karşılaştırılmasında 7-KC den daha güçlü bir ayırım sağladığı görülmüştür. NPC1 mutasyon taşıyıcılarında da sırasıyla %25 ve %36 oranında C-triol ve 7-KC yüksekliği bildirilmiştir (133). Test için EDTA’lı tüpe alınmış donmuş plazma ya da serum örneği yeterlidir. Non-invaziv olması, maliyetinin daha düşük olması ve kısa sürede sonuç alınabilmesi nedeniyle oksiterol düzeyi tayini NP-C tanısı için yaygın kullanılan bir yöntem haline gelmiştir. Ancak hemoliz, uygunsuz transport gibi nedenlerden dolayı yanlış pozitif sonuçlar elde edilebileceği unutulmamalıdır (134).

Sfingolipitlerin N-acil grubu taşımayan formu olan lizosfingolipitlerin hastalığın patofizyolojisine katkıda bulunan toksik metabolitler olduğu ve plazma düzeylerinin ölçülmesinin NP-C için biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşünülmektedir (135, 136).

Bunların yanı sıra yakın zamanda yapılmış değişen kolesterol dağılımının farklı safra asidi sentezi yollarının kullanılmasına neden olduğu, bu yolların ürünlerinin sağlıklı bireylerde ve NPC hastalarında anlamlı oranda farklı olduğunu gösteren iki çalışma mevcuttur

(137, 138). Geç endozomlarda yoğun olarak bulunan, kolesterolün işlenmesi ve sfingolipitlerin degradasyonunda önemli rol oynayan atipik bir fosfolipit olan bis(monoacilglisero)fosfatın NP dahil bir çok lizozomal hastalıkta dokularda yüksek miktarda olduğu saptanmıştır (139). Gelecekte safra asit ürünleri ve bis(monoacilglisero)fosfat NP-C için mit veren biyobelirteçler olabilir.

Bozulmuş hücre içi kolesterol transportunu gösteren hücre kültürü çalışmaları yakın zamana kadar NP-C tanısında altın standart olarak kabul edilmekteydi (111). Ancak bu test yalnızca gelişmiş merkezlerde özel eğitim almış kişilerce yapılabilmektedir. “Filipin test” bunlar arasında en spesifik ve sensitif değerlendirme yöntemidir. LDL den zengin bir ortamda yapılan fibroblast kültürünün daha sonra fikse edilmesi ve serbest kolesterol ile kompleks oluşturan Filipin bileşiği ile boyanması prensibine dayanır. Floresan mikroskopisi kolesterolle dolu perinükleer vezikllerdeki kuvvetli boyanmayı gösterir. Bu patern vakaların %80-85’inde gözlenir (140). Ancak bu yöntemin pahalı ve zaman alıcı bir yöntem olması, deri biyopsisi ile alınan canlı fibroblast hücrelerinde çalışılıyor olması ve minör değişiklikler gösteren vakalarda tanı güçlüğü yaşanması nedeniyle son yıllarda yerini genetik tanıya bırakmıştır.

Tanıda kullanılan bir diğer yöntem LDL tarafından uyarılan kolesterol-ester formasyonunun oluşum hızını ölçen kolesterol esterifikasyon testidir. Bu homeostatik cevap NP-C hastalarında bozuktur (141) ve bu defektin fark edilmesi hastalığın bir hücrel kolesterol disregülasyonu süreci olduğunun anlaşılmasını sağlamıştır (142). Ancak bu teknik de canlı hücre gerektirmesi, pahalı ve zaman alıcı olması nedeniyle terk edilmiştir.

Otozomal resesif bir hastalık olan NPC için günümüzde yaklaşık 380 NPC1(kromozom 18, q11–q12), 22 NPC2 (kromozom 14; q24.3) mutasyonu bilinmektedir (143) . Büyük oranda yanlış anlamlı ve anlamsız mutasyonlar olmakla birlikte genomik delesyonlar ve intronik mutasyonlar da bildirilmiştir (144, 145). Tarama testlerinde anormallik saptanması ya da Filipin testte patolojik sonuç elde edilmesi durumunda tanı mutlaka genetik olarak da doğrulanmalıdır. Yakın zamana kadar genetik, tanı doğrulama için kullanılırken, yeni sekanslama tekniklerinin gelişmesi ve ulaşılabilirliğinin artması, genetik incelemeyi tanının ilk basamağı haline getirmiştir (123). NPC1 ve NPC2 genlerinde hastalığa sebep olduğu bilinen iki alelin tanımlanması NPC tanısı koydurur. Genomik delesyonlar ve derin intronik mutasyonlar NPC için çok beklenmedik olsa da bazı vakalarda bunların da araştırılması gerekebilir (146). Tanının genetik olarak doğrulanması hastalara genetik danışmanlık yapılması ve aileye prenatal tanı olanakları hakkında bilgi verilmesi açısından da önemlidir (147).

2.2.5.AYIRICI TANI

Sistemik semptomlar ve nörolojik bulgular birlikte değerlendirildiğinde NP-C ile ayırıcı tanıya giren hastalıkların başında Gaucher Hastalığı Tip 3, Sandhoff Hastalığı ve asit sfingomiyelinaz eksikliği olan Niemann Pick Hastalığı Tip A ve Tip B gibi doğumsal metabolizma hastalıkları gelmektedir. Bunun dışında psikoz ile birliktelik gösterebilen Wilson Hastalığı, üre siklüs bozuklukları, bazı porfiri formları da ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır. Kognitif yıkım, parkinsonizm ve vertikal sakkad bozukluğu ile giden PSP'nin sıklıkla daha geç başlangıç yaşına sahip olması NP-C ile ayırımına yardımcıdır (123).

2.2.6.TEDAVİ

Hastalıkta semptomatik ve neden özgü tedavi olanakları bulunmaktadır.

2.2.6.1 SEMPTOMATİK TEDAVİ

Epileptik nöbet geçiren hastalara semiyoloji ve EEG bulguları ile birlikte nöbet sınıflandırması yapılarak uygun antiepileptik ilaç nöbet kontrolü sağlayan en düşük dozda başlanmalıdır. Katapleksi için trisiklik antidepresanlar ve SSS stimulanları kullanılabilir (148). Distoni ve tremor antikolinergik ilaçlara iyi yanıt verir. Bunun dışında triheksifenidil, benzodiyazepinler ve uygun hastalarda botoks uygulaması yapılabilir. Uyku bozuklukları için melatonin bir tedavi seçeneğidir. Kognitif yıkıma yönelik Miglustat dışındaki ilaçların NP-C'de bilişsel işlevleri artırdığı gösterilememiştir (123). Psikoz sıklıkla anitpsikotik ilaçlara yanıt verir, dirençli durumlarda EKT uygulanabilir (113).

2.2.5.2. HASTALIĞA ÖZGÜ TEDAVİ

Hastalığa spesifik, çocukluk çağı ve erişkin başlangıçlı NP-C hastalarında onay almış molekül Miglustat'tır. Miglustat glikosfingolipit (GSL) sentezinin geri dönüşümsüz ilk basamağını katalizleyen glukoseramid sentaz enziminin yarışmalı inhibitörüdür (149, 150). Kan-beyin-bariyerini geçebilir (151). Beyinde GSL birikimini azalttığı, nörolojik semptomların başlamasını geciktirdiği prelinik çalışmalarda gösterilen ilaç, 2009 yılında Avrupa'da pek çok ülkede onay almış ve klinik kullanıma girmiştir (89). Daha sonra yapılan randomize klinik çalışmalar ve retrospektif gözlemsel kohort çalışmaları da ilacın özellikle ambulasyon, konuşma ve yutma fonksiyonu gibi nörolojik parametrelerde progresyonu durdurduğunu göstermiştir (152). İlaç çalışmalarında primer etkinlik olarak horizontal sakkadik göz hareketlerinin hızında artış kabul edilmiş ve takipte de kullanılmıştır (153).

Hastalığın mortalitesinin en önemli nedeni olarak kabul edilen disfajinin de Miglustat tedavisi ile stabil olduğu ya da bazale göre düzeldiği gösterilmiştir (154).

En sık bildirilen yan etkiler diyare, barsak gazında artış, kilo kaybı ve tremordur (153, 155-157). Gastrointestinal (Gİ) yan etkiler ve kilo kaybı zamanla azalır. Erişkinler için önerilen doz 3x200 mg'dır. Tedaviden öncelikli beklenti progresyonun durması olmalıdır (111). Nörolojik, psikiyatrik ve kognitif bulguları olan her hastaya tedavi başlanmalıdır. Nörolojik bulgusu olmayan hastalara ise bir dönem asemptomatik kalabileceği düşünülerek tedavi başlanmayıp yakın takibe alınmalıdır (158, 159). İlacın nörolojik bulgular üzerindeki etkisi 6 aylık kontrollerle izlenmelidir (111). Gi yan etkiler anti-diyare tedaviler ve diyet düzenlemesi ile azaltılabilir, geçici doz azaltımları faydalı olabilir. Bunlara rağmen ağır Gİ yan etki gelişen hastalarda tedavinin sonlandırılması düşünülmelidir.

2.3.GÖZ HAREKETLERİNİN KAYDEDİLMESİ

Göz hareketlerinin değerlendirilmesi için kullanılan oftalmoskop ve Frenzel gözlüğü gibi uzun yıllardır kullanılan teknikler, uyarının süresi ve hızı gibi parametreleri, göz hareketlerinin hızı ve latans süresi gibi ölçümleri yeterli doğrulukta yapma olanağı sağlamaz. Daha sonra geliştirilen skleral koil sistemi tekniği daha doğru veriler sağlasa da invaziv olması kullanımını sınırlandırır (160). Bu kısıtlamalar bilgisayar teknolojisinin günlük pratikte kullanıma girmesiyle büyük ölçüde aşılmıştır. En son teknolojide eş zamanlı video kaydı ile göz hareketlerinin kaydedildiği, uyarının dizayn edilebildiği, göz hareketlerinin ölçümlerinin yapılabildiği ve verilerin analiz edilebildiği yazılımlar geliştirilmiş olup (video-okülografi) noninvaziv olması nedeniyle de kolay uygulanabilir yöntemler halini almıştır (161).

Klinik pratikte video-okülografi (VOG) göz hareketlerine ilişkin bilgiyi objektif şekilde elde edebilmeyi sağlayan non-invaziv bir teknik olarak yerini almaya başlamıştır. Ancak doğru ölçüm yapabilmek için ileri kalibrasyon teknikleri gerektirmesi dezavantajıdır (160).

Beyin sapı, serebellum ve bazal gangliya seviyesinde bazal okülomotor ağ fonksiyonları genellikle refleks sakkadlar muayene edilerek değerlendirilir (4, 162, 163). NP-C kliniğinde VSBP değerlendirmek için göz hareket kayıtlarının kullanımı 1990'lı yıllara dayanmaktadır. Skleral koil tekniği kullanarak Rottach ve arkadaşları NP-C hastalarında sakkad ve yumuşak takip sistemiyle ilgili ölçümler yaparak verilerini hastalığın tanısı ve tedavi izleminde kullanılabilir olduğu hipotezini sunmuşlardır (121). İlerleyen yıllarda

noninvaziv tekniklerin kullanılmasıyla göz hareketlerinin kayıt edilmesinin ötesinde daha ileri hesaplamalar yapılabilmiş ve hastalık progresyonu ile ilişkilendirilebilmiştir (124, 126). Son olarak bilgisayar teknolojisinin yardımıyla VOG NP-C hastalarının erken tanısı, hastalık progresyonu ve tedaviye yanıtın takibinde klinik kullanımda yerini almıştır (3).



3.GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya katılacak hastalar, İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Davranış Nörolojisi ve Hareket Bozuklukları Birimi'nden takip edilmekte olan ya da çalışma süresince polikliniğe başvuran hastalar arasından seçilmiştir. Çalışmaya dahil edilme ve edilmeme kriterleri sırasıyla Tablo 1 ve Tablo 2’de özetlenmiştir.

Tablo 1: Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">-18-65 yaş arasında olma- Sekonder ataksi nedenleri dışlanmış ve dejeneratif ataksi tanısı alıp etyolojik olarak spesifik tanı almamış olma- Genetik inceleme sonucu spesifik mutasyon saptanamamış olması |
|--|

Tablo 2: Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">-Geçirilmiş ciddi kafa travması veya beyin ameliyatı öyküsü olması- Video-okulografi gözlüğü takmaya engel olacak derecede perioküler cilt lezyonu ya da infeksiyon olması-Sakkadik göz hareketi ve yavaş takip yapmaya engel olacak göz hareket kusuruna sahip olma,<ul style="list-style-type: none">-Okuler apraksi- Strabismus-Majör vizyon kaybı- İleri mental retardasyon |
|--|

Çalışmaya, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 13.11.2015 tarih ve 19 sayılı toplantısından onay alınarak başlanmıştır (Ek-1). Çalışmaya katılan tüm hastalardan aydınlatılmış onam alınmıştır (Ek-2).

Kontrol grubu, yaş ve cinsiyet olarak hasta grubu ile eşleştirilmiş, bilinen kronik nörolojik hastalığı ve göz hareketlerini etkileyebilecek ilaç kullanımı olmayan 50 sağlıklı gönüllüden oluşturulmuştur.

Olguların her biri yaş, cinsiyet, ilk semptom ve görülme yaşı, takip süresi, ataksi süresi, klinik özellikleri, sistemik muayene, nörolojik muayene, eşlik eden hastalıklar, anne-baba akrabalığı, aile öyküsü, kranyal görüntüleme, kullandığı ilaçlar ve daha önce çalışılmış genetik incelemeler açısından değerlendirilmiştir.

3.2. ATAKSİ DERECELENDİRMESİ

Çalışmaya dahil edilen olgular, Dünya Nöroloji Federasyonu Ataksi Nörofarmakoloji Komitesi tarafından 1996 yılında geliştirilmiş olan ve Türkçe uyarlaması yapılan Uluslararası Ko-operatif Ataksi Oranlama Skalası (International Co-operative Ataxia Rating Scale – ICAR Scale) ile değerlendirilmiştir (Ek-3). Bu skala, postür ve yürüme bozuklukları, kinetik fonksiyonlar, konuşma bozuklukları ve okülomotor bozukluklar başlıkları altında klinik bulguların puanlanmasını sağlamaktadır. Total skor 100 üzerinden değerlendirilmektedir (164).

Çalışmaya dahil edilen olguların bazal ataksi değerlendirmesinin yanı sıra NP-C tanısı alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası ataksi skalaları da yapılmıştır.

3.3. VIDEO-OKÜLOGRAFİ

Çalışmaya dahil edilen olguların göz hareketleri **Şekil 6**'da görülen VOG (EyeSeeCam) aracılığıyla kaydedilmiştir. VOG incelemesi için çalışmacı Dr. Zerrin Karaaslan Almanya, Münih Ludwig Maximilian Üniversitesi'nde bir gün boyunca iki denek üzerinde aygıtı kullanarak eğitim almıştır.



Şekil 6: EyeSeeCam VOG

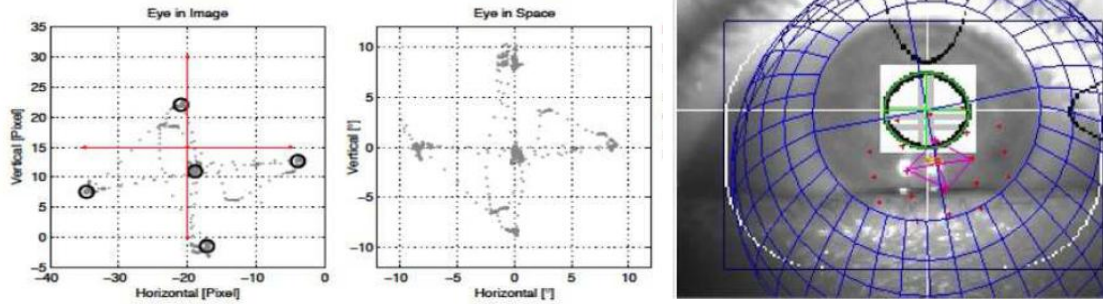
EyeSeeCam VOG hafif bir gözlük çerçevesi ve atalet ölçüm ünitesi (inertial measurement unit (IMU)) aracılığıyla göz hareketlerinin belli parametrelerini ölçmektedir. Bunun için uygun yazılımın yüklü olduğu bir bilgisayara cihazın bağlı olması gerekmektedir. Bununla birlikte test uygulanan kişinin fikse olacağı ya da takip edeceği bir uyararı gösteren ekran da bu sistemin bir parçasıdır. IMU sinyalleri, kamera görüntüleri ve uyararla ilişkili parametreler senkronize bir şekilde ölçülerek yazılımda kaydedilmekte ve depolanmaktadır. Ayrıca yazılım ham verilerden sakkadik ve yumuşak takip kazancı gibi daha ileri verileri elde edebilmeyi sağlamaktadır.

EyeSeeCam VOG temel olarak şu parçalardan oluşmaktadır: 1) iki adet infrared ışık yayan diot, bir IMU ve kalibrasyon lazerine sahip olan video kamera, 2) Göz hareketlerini izleme, görsel uyarı ve veri analizi için yazılım 3) Yüze sıkıca yerleştirilebilen gözlük çerçevesi.

Test öncesi her hastanın adı ve soyadı, yaşı, doğum tarihi, cinsiyeti ve çalışmada hangi grupta yer aldığı bilgileri sisteme girilmiştir. İnceleme için görsel uyarıların izlendiği ekran üretici talimatları gereği 60 cm genişliğinde seçilmiştir ve test edilen kişiden 47 cm uzakta olacak şekilde yerleştirilmiştir. Gözlük çerçevesi test edilecek kişinin yüzüne sıkıca yerleşecek ve rahat olacak şekilde yerleştirilmiştir. Her inceleme öncesi mesafe lazer

kalibrasyon ile doğrulanmıştır. Ardından gözlük çerçevesine her yöne hareket edebilir şekilde monte edilen kamera, pupil merkezde olacak şekilde elle ayarlanmıştır.

Göz hareketlerinin yüksek kalitede ölçülebilmesi için önemli bir basamak olan kalibrasyon her muayene öncesi yapılmıştır. Uygun yapılan kalibrasyonda elde edilen noktaların birleştirildiğinde eşkenar dörtgen oluşturması gerekmektedir (**Şekil 7**). Otomatik olarak analiz edilen her kalibrasyon görsel olarak değerlendirilmiş ve uygun olmayan kalibrasyon noktaları diğer noktalar baz alınarak manuel olarak düzeltilmiştir. Kalibrasyonun ardından başın sabit olması gerekmektedir, bu nedenle başın pozisyonu değiştiği durumlarda kalibrasyon yenilenmiştir. Kalibrasyon doğru bir şekilde yapıldığında, göz küresini mavi bir küre şeklinde temsil edilen şemanın iç halkasının limbusa yakın sınırlarda olduğu gözlemlenmelidir (**Şekil 7**).



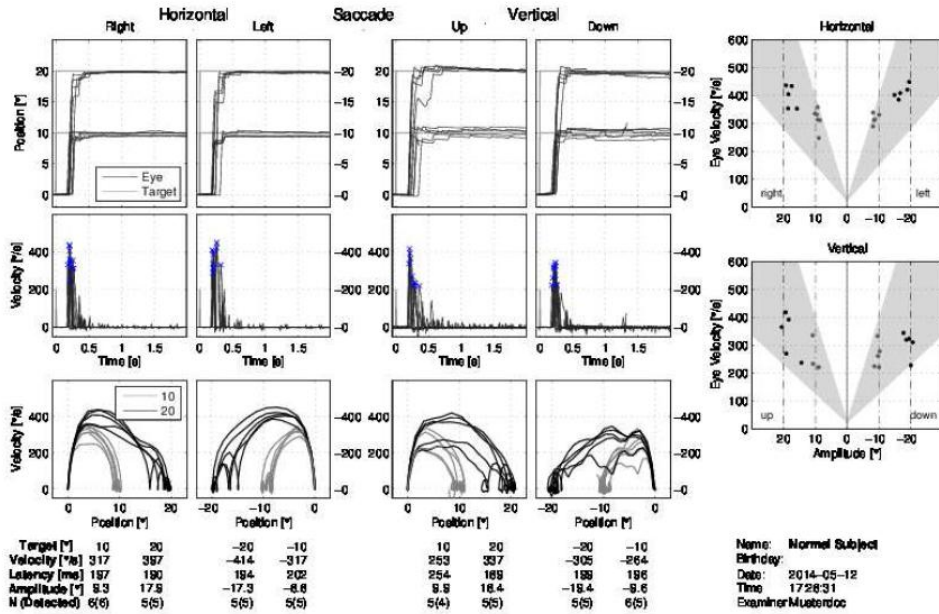
Şekil 7: Uygun kalibrasyon örneği

İnceleme için sırasıyla vertikal ve horizontal planda 10° ve 20° amplitüde sahip görsel uyaran, her yönde ve derecede beşer kez olmak üzere ekranda belirmiş ve bu sırada göz hareketleri bilgisayardan takip edilmiştir. Ardından vertikal ve horizontal planda beşer kez 10° için yumuşak takip hareketleri yaptırılmıştır. İnceleme ve kalibrasyon sırasında katılımcılara ekrandaki beyaz noktayı takip etmeleri söylenmiştir (**Şekil 8**).

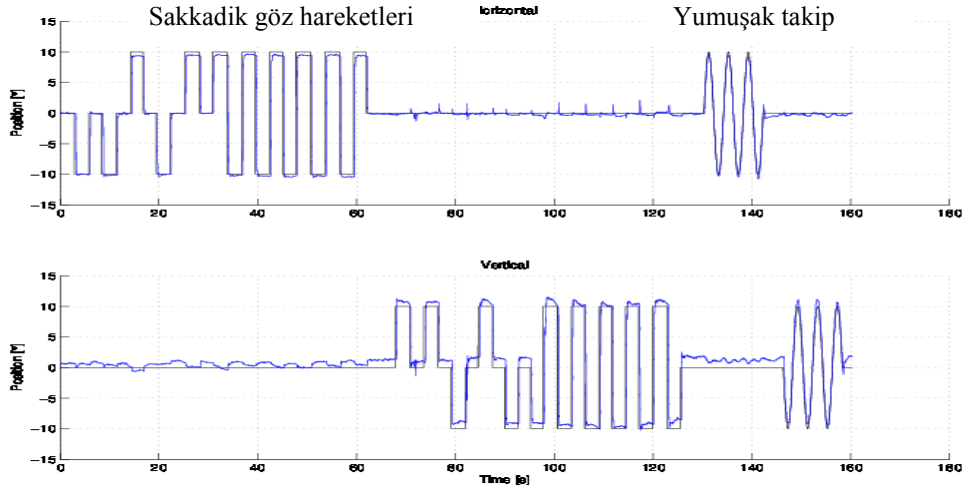


Şekil 8: Kalibrasyon kaydı için ekranda izlenen hedef

MATLAB ile yapılan analizler sonucu yazılım sakkadik göz hareketlerinin değerlendirmeye alınan sayısı, bunların ortalama hız, amplitüd ve latans değerlerini grafik halinde vermektedir. Aynı zamanda daha önce sakkadik göz hareketleriyle ilgili yapılmış bazı çalışmalar (121, 165, 166) baz alınarak elde edilen normal aralıkların gri boyandığı bir grafik üzerinde verilerin normal aralıkla ilişkisi gözlemlenebilmiştir (**Şekil 9**). Ancak her laboratuvarın kendi normal aralığını oluşturması önerilmektedir. Bu analizlerin yapıldığı ham veriye ulaşma imkanı da mevcuttur (**Şekil 10**).

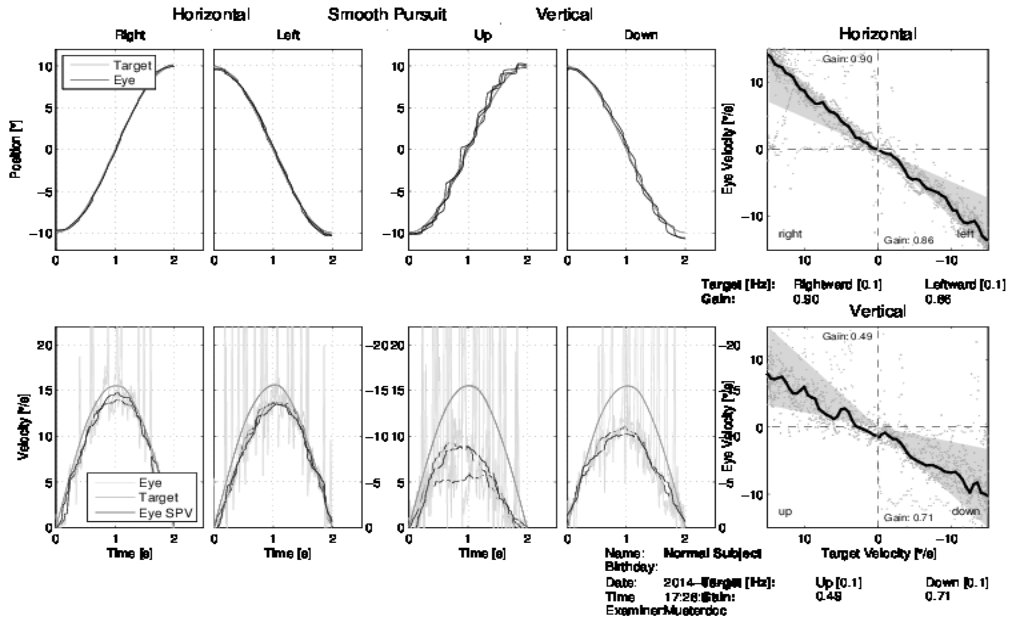


Şekil 9: Normal aralıkta vertikal ve sakkadik göz hareketleri rapor örneği



Şekil 10: Normal aralıkta sakkadik göz hareketleri ve yumuşak takip ham verileri

Yumuşak takip için de benzer şekilde vertikal ve horizontal veriler, daha önce yapılmış çalışmalardan elde edilen (167, 168) veriler ışığında elde edilen normal aralığın gösterildiği grafik üzerinde gösterilmektedir (**Şekil 11**). Yazılım göz ve hedef obje hızlarının regresyon eğrisini hesaplayarak “kazanç” değerini vermektedir.



Şekil 11: Normal aralıkta yumuşak takip rapor örneği

3.4. İSTATİSTİKSEL YÖNTEM

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 20.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Frekans, Yüzde, Ortalama, Standart sapma) yanı sıra normal dağılımın incelenmesi için Kolmogorov - Smirnov dağılım testi kullanılmıştır.

Niceliksel verilerin değerlendirildiği iki grup karşılaştırmalarında normal dağılım gösteren veriler Student-t testiyle, non-parametrik veriler ise Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Korelasyon analizi nonparametrik verilerde Spearman korelasyon kat sayısı göz önüne alınarak yapılmıştır. Sonuçlar % 95 güven aralığında, $p < 0,05$ anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.



4.BULGULAR

4.1 DEMOGRAFİK ÖZELLİKLER

Hastalara ilişkin demografik veriler Tablo 3’te gösterilmiştir. Kontrol grubu olarak yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş 50 sağlıklı gönüllü (27 erkek, 23 kadın, yaş ortalaması $38,2 \pm 10,9$) çalışmaya dahil edilmiştir.

İki grup arasındaki yaş ortalamalarının grup değişkenine göre anlamlı bir farklılık gösterip göstermediğini belirlemek amacıyla yapılan Mann Whitney-U testi sonucunda grup ortalamaları arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p=0,975>0,05$)

Hasta grubunun ICAR skoru ile tüm göz hareket parametreleri arasında bakılan korelasyonda Bonferoni düzeltmesi ardından ($p<0.001$) aşağı yumuşak takip kazanç değerinin toplam skor ile orta düzeyde negatif korelasyona sahip olduğu görülmüştür ($p<0.001$, $r = 0.50$). ICAR skalası altgruplarına bakıldığında ise okülomotor bozukluklar ile sola bakışta yumuşak takip kazancı arasında Bonferoni düzeltmesi ardından ($p<0.001$) orta düzey negatif korelasyon saptanmıştır ($p<0.001$, $r = 0.48$).

Tablo 3: Hastaların demografik özellikleri

	Dejeneratif Ataksi n=50 (%)
Yaş	38,3 ± 11,51
Cinsiyet	
Kadın	23 (46)
Erkek	27 (54)
Ataksi süresi (yıl)	9,36 ± 5,73
Başlangıç semptomu	
Dengesizlik	40 (80)
Dizarti	2(4)
Tremor	4(8)
Miyokloni	2(4)
Baş dönmesi	1(2)
Psikoz	1(2)
Eşlik eden semptomlar	
Disfaji	2 (4)
Distoni	1(2)
Psikoz	1(2)
Piramidal bulgu	12(24)
Hepato/splenomegali	4(8)
Polinöropati	9(18)
Nöbet	3(6)
ICAR skoru (total)	32,18 ± 15,20
Postür ve yürüme bozuklukları	12,02 ± 8,22
Kinetik fonksiyonlar	16,10 ± 6,95
Konuşma bozuklukları	2,13 ± 0,87
Okülomotor bozukluklar	1,93 ± 1,26
Anne-baba akrabalığı	28(56)
Aile öyküsü	29(58)

ICAR: Uluslararası İşbirliği Ataksi Değerlendirme Ölçeği -International Cooperative Ataxia Rating Scale

4.2. VOG MUAYENESİ SONUÇLARI

4.2.1. SAĞLIKLI KONTROLLERDE VOG MUAYENE SONUÇLARI

Sağlıklı kontrollerin 10° ve 20° açılarda sağa, sola, yukarı ve aşağı yönlerde sakkadik göz hareketlerinin hız verileri ve 10° aynı yönlerde yumuşak takip kazanç değerleri kullanılarak %95 güven aralığında elde edilen alt ve üst limitler sırasıyla Tablo 4 ve Tablo 5'te belirtilmiştir.

Tablo 4: 50 sağlıklı gönüllünün sakkadik göz hareketlerine ait hız değerlerinin %95 güven aralığında [CI: %95] alt ve üst sınırları

	10°'lik hedef için hız (°/sn)		20°lik hedef için hız (°/sn)	
	Alt sınır	Üst sınır	Alt sınır	Üst sınır
Horizontal sakkadlar				
Sağ	331,62	372,62	450,73	503,99
Sol	356,55	406,57	450,07	507,17
Vertikal sakkadlar				
Yukarı	302,15	344,17	417,17	476,35
Aşağı	358,24	405,84	420,10	473,94

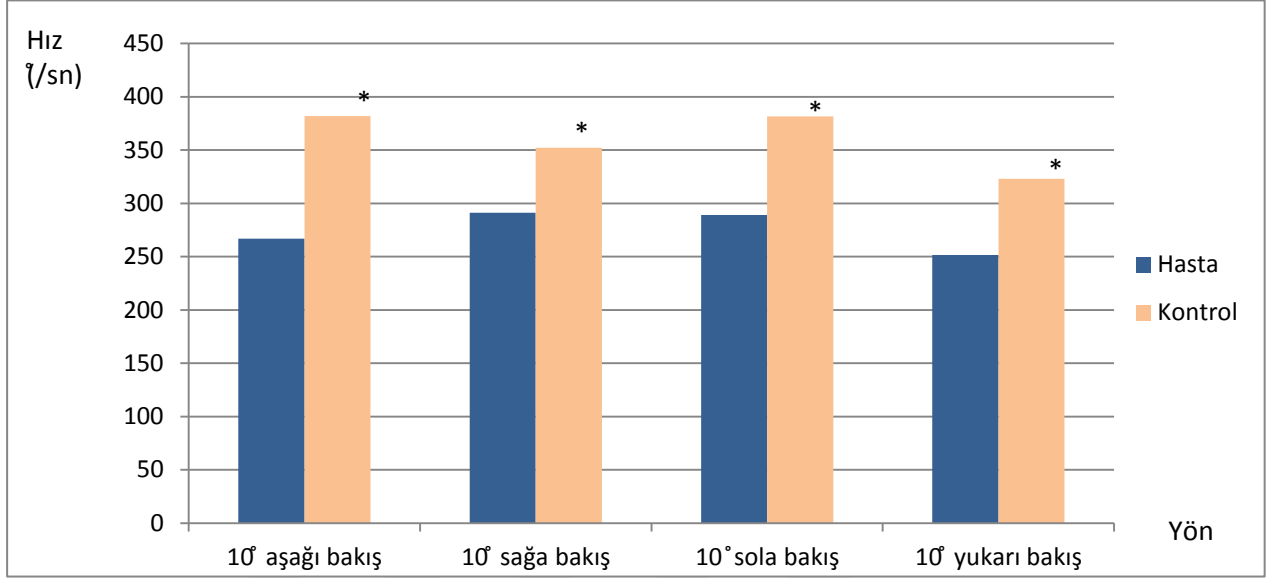
Tablo 5: 50 sağlıklı gönüllünün yumuşak takip hareketlerine ait kazanç değerlerinin %95 güven aralığında üst ve alt sınırları

Yumuşak takip kazancı (10° için göz hızı (°/sn) / hedef hızı (°/sn))	Alt sınır	Üst sınır
Yukarı	0,63	0,74
Aşağı	0,57	0,70
Sağ	0,78	0,88
Sol	0,76	0,87

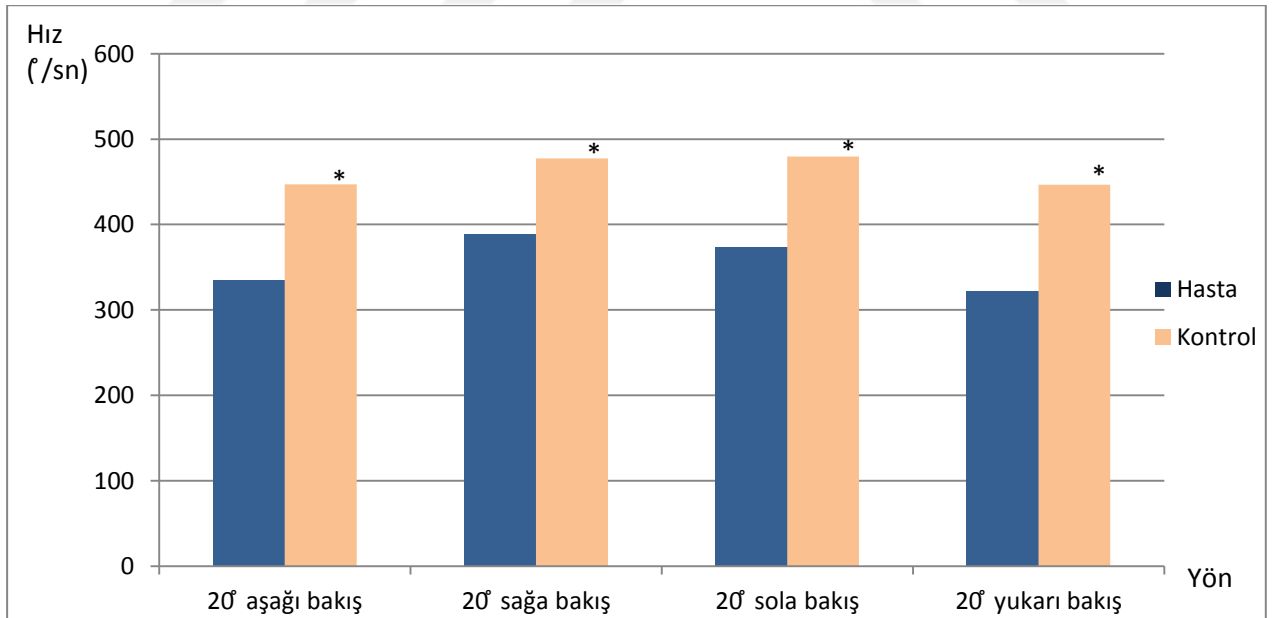
4.2.2. HASTA VE SAĞLIKLI GRUPLAR ARASINDA SAKKADİK GÖZ HAREKETLERİ HIZ VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının sakkadik göz hareketlerinin farklı yön ve derecelerde hız verilerinin dağılım grafiği Şekil 12 ve Şekil 13'te, istatistiksel değerleri Tablo 6'da belirtildi. 10° sola bakışta 2 hastanın, 20° sola bakışta 1 hastanın verileri teknik nedenlerle kaydedilemediği için değerlendirme dışı bırakıldı. Kolmogorov-Smirnov testine göre normal dağılım göstermeyen 20° sağa bakış hız verilerini karşılaştırmak için Mann-Whitney U testi, normal dağılım gösteren diğer verilerin hasta ve sağlıklı grup

karşılaştırmaları için Student-t test uygulandı. Sakkadik göz hareketlerinin 10° ve 20° açılarda sağa, sola, yukarı ve aşağı bakışta hız değerlerinin kontrol grubunda hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu saptandı.



Şekil 12: 10° farklı bakış yönlerinde hasta ve kontrol grubu sakkadik göz hareketleri hız verilerinin ortalama değer grafikleri (“*” işareti hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu belirtmektedir.).



Şekil 13: 20° farklı bakış yönlerinde hasta ve kontrol grubu sakkadik göz hareketleri hız verilerinin ortalama değer grafikleri (“*” işareti hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu belirtmektedir.).

Tablo 6: Hasta ve kontrol gruplarının sakkadik göz hareketlerinin farklı yön ve derecelerde hız verilerine ilişkin istatistiksel değerlendirme

		N	Ortalama hız (°/sn)	Standart sapma	P
10° sağa bakış	Hasta	50	291,24	80,79	<0.001
	Kontrol	50	352,12	72,13	
10° sola bakış	Hasta	48	289,02	101,07	<0.001
	Kontrol	50	381,56	87,99	
10° yukarı bakış	Hasta	50	251,46	123,91	0.001
	Kontrol	50	323,16	73,93	
10° aşağı bakış	Hasta	50	266,76	105,76	<0.001
	Kontrol	50	382,04	83,76	
20° sağa bakış	Hasta	50	388,66	123,82	<0.001
	Kontrol	50	477,36	93,71	
20° sola bakış	Hasta	49	373,51	130,49	<0.001
	Kontrol	50	479,62	96,96	
20° yukarı bakış	Hasta	50	322,72	126,33	<0.001
	Kontrol	50	446,76	104,13	
20° aşağı bakış	Hasta	50	334,70	122,49	<0.001
	Kontrol	50	447,02	94,71	

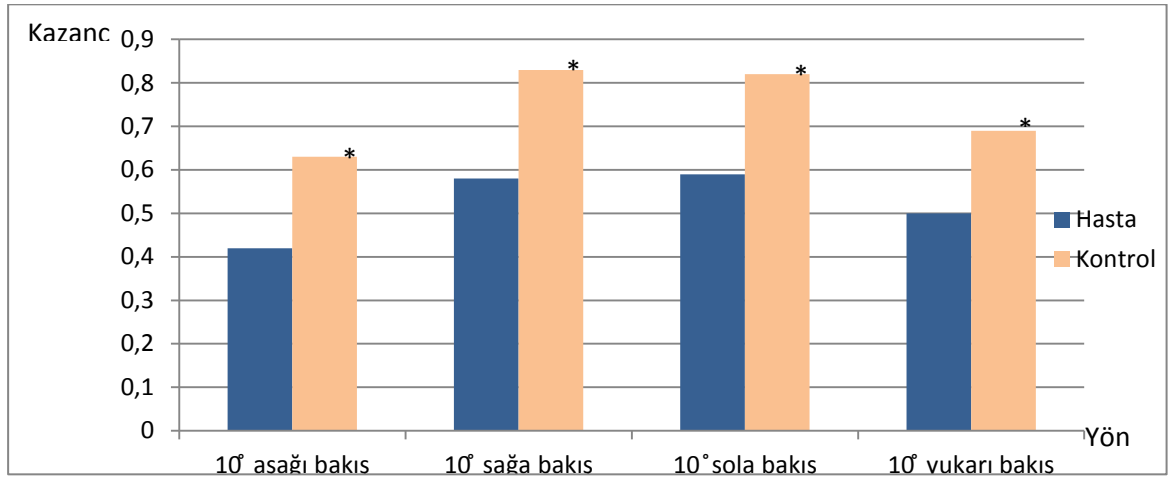
Bireysel olarak hastaların sakkadik hız değerlerinin, sağlıklı kontrollerden %95 güven aralığında elde edilen normal değerlere göre incelendiğinde normal sınırlar içinde olan ve olmayan hasta verilerinin oranları Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Sağlıklı kontrollerin %95 güven aralığında elde edilen sonuçlarına göre hastaların göz hareket hızlarının değerlendirilmesi

	Hasta sayısı	Normal sınırlar altında (%)	Normal sınırlar üstünde (%)
10° sağa bakış	50	34 (68)	8 (16)
10° sola bakış	48	35 (73)	5 (11)
10° yukarı bakış	50	36 (72)	6 (12)
10° aşağı bakış	50	43 (86)	2 (4)
20° sağa bakış	50	33 (66)	7 (14)
20° sola bakış	49	37 (75.5)	6 (12)
20° yukarı bakış	50	37 (74)	8 (16)
20° aşağı bakış	50	38 (76)	5 (10)

4.2.3. HASTA VE SAĞLIKLI GRUPLAR ARASINDA YUMUŞAK TAKİP GÖZ HAREKETLERİ KAZANÇ VERİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının yumuşak takip hareketlerinin 10° farklı yönlerde kazanç verilerinin ortalama grafikleri Şekil 14’te, verilerin istatistiksel değerlendirmesi Tablo 8’de detaylı olarak belirtildi. Kolmogorov-Smirnov testine göre normal dağılım gösteren 10° aşağı bakışta kazanç değeri için ikili grup karşılaştırmalarında Student-t test, normal dağılım göstermediği belirlenen 10° yukarı, sağa ve sola bakışta kazanç değerlerinin ikili grup karşılaştırmalarında ise Mann - Whitney U testi kullanıldı. Kontrol grubunda hasta gruba göre kazanç değerleri anlamlı yüksek saptandı.



Şekil 14: 10° farklı bakış yönlerinde yumuşak takip kazanç verilerinin hasta ve kontrol gruplarında ortalama değer grafikleri (“*” işareti hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu belirtmektedir.).

Tablo 8: Hasta ve kontrol gruplarının 10° farklı yönlerde kazanç verilerine ilişkin istatistiksel değerlendirme

		N	Ortalama	Standart sapma	P
10° sağa bakış	Hasta	50	0,58	0,29	<0.001
	Kontrol	50	0,83	0,18	
10° sola bakış	Hasta	50	0,59	0,28	<0.001
	Kontrol	50	0,82	0,19	
10° yukarı bakış	Hasta	50	0,50	0,30	0.001
	Kontrol	50	0,69	0,20	
10° aşağı bakış	Hasta	50	0,42	0,26	<0.001
	Kontrol	50	0,63	0,23	

4.2.4. NP-C ŞÜPHESİ OLAN HASTALARIN KLİNİK BULGULARI VE VOG MUAYENE SONUÇLARI

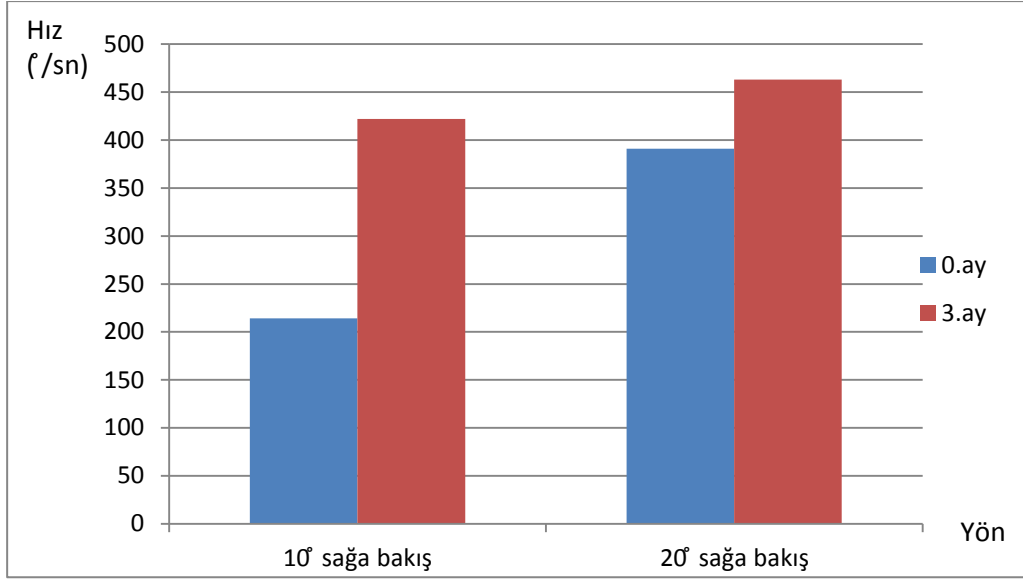
Horizontal sakkadik göz hareketleri ve yumuşak takip kazançlarında belirgin bozulma olmadan vertikal sakkadik göz hareketlerinde yavaşlama olan üç hastaya, NP-C şüphesiyle ileri inceleme yapıldı. Hastaların göz hareketlerine ilişkin verileri Tablo 9’da belirtildi.

Tablo 9: NP-C şüphesi olan olguların göz hareket verileri (“●” işareti teknik nedenlerle kaydedilemeyen veriyi ifade etmektedir.)

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3
10° sağa bakış hız (°/sn)	209	214	125
10° sola bakış hız (°/sn)	215	253	107
10° yukarı bakış hız (°/sn)	45	68	83
10° aşağı bakış hız (°/sn)	37	30	54
20° sağa bakış hız (°/sn)	279	391	95
20° sola bakış hız (°/sn)	303	●	107
20° yukarı bakış hız (°/sn)	46	107	182
20° aşağı bakış hız (°/sn)	131	71	40
Yumuşak takip yukarı bakışta kazanç	0,88	0,74	0,42
Yumuşak takip aşağı bakışta kazanç	1,08	0,78	0,39
Yumuşak takip sağa bakışta kazanç	0,87	0,79	0,73
Yumuşak takip sola bakışta kazanç	0,83	0,62	0,73

Olgu 1: 19 yaşında kadın hasta, 5 yıldır olan ilerleyici denge-sizlik yakınması nedeniyle polikliniğimizden takipliydi. Hastanın son bir yıldır sıvı gıdalara karşı yutma güçlüğü-nün geliştiği öğrenildi. Sistemik muayenesinde splenomegali saptanan hastanın nörolojik muayenesinde dizartri, apendiküler ve trunkal ataksi ve ellerde koreiform hareketler saptandı. Batın USG incelemesinde dalak boyutlarında artış izlendi. DNA dizi analizi yöntemiyle ekzon ve ekzon-intron bileşkelerinde yer alan mutasyonlar incelendiğinde NPC1 geninde S945L heterozigot mutasyonu saptandı. Tanıyı desteklemek açısından istenen C-triol düzeyi 39,16 ng/mL (N: 4,4-29,8), 7-KC düzeyi ise 102,09 ng/mL (N: 10,1-73,7) saptandı. Bu bulgularla hastaya NP-C tanısı koyularak Miglustat tedavisi başlandı.

Olgu 2: 26 yaşında kadın hasta, 14 yıldır olan ilerleyici denge-sizlik yakınması vardı. Nörolojik muayenesinde dizartri, apendiküler ve trunkal ataksi saptanan hastanın batın USG incelemesinde splenomegali saptandı. DNA dizi analizi yöntemiyle ekzon ve ekzon-intron bileşkelerinde yer alan mutasyonlar incelendiğinde NPC1 geninde homozigot p.P1007A (c.3019C>G) mutasyonu saptandı. Hastaya NP-C tanısıyla Miglustat tedavisi başlandı. Hastanın asemptomatik iki kardeşine de VOG muayenesi yapıldı. Göz hareket hızları ve yumuşak takip kazançları normal sınırlarda olan asemptomatik kardeşlerin genetik incelemesi de negatif geldi. Tedavinin 3. ayında yapılan muayenede hastanın ICAR skalasında 6 puan düşüş (Kinetik bozukluklardan 5, konuşma bozukluklarından 1 puan olmak üzere) izlendi. Tedavi etkinliğini takip etmek amacıyla 3. ayda horizontal sakkadik göz hareketleri hızlarına bakıldı (Şekil 15). Tedavi ile horizontal sakkadik göz hareket hızlarının sağlıklı gönüllülerden %95 güven aralığında elde edilen normal sınırlara geldiği izlendi.



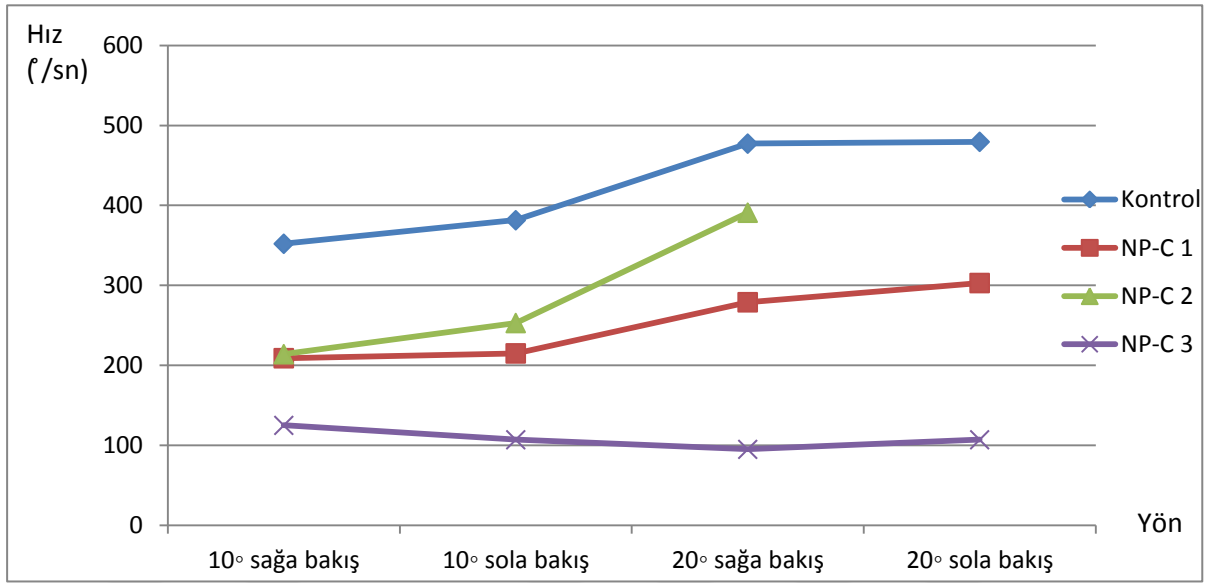
Şekil 15: Olgü 2'nin tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında elde edilen horizontal sakkadik göz hareket hızları

Olgu 3: 25 yaşında erkek hasta, 5 yıldır olan ilerleyici denge-sizlik yakınmasıyla polikliniğimizden takipliydi. Nörolojik muayenesinde dizartri, derin tendon reflekslerinde artış, apendiküler ve trunkal ataksi saptanan hastanın bati USG incelemesinde splenomegali izlendi. Genetik inceleme sonucu NPC1 geninde homozigot N169I (AAT>ATT) mutasyonu saptandı. Hastaya Miglustat tedavisi başlandı. Hastanın asemptomatik iki kardeşinin göz hareket hızları ve yumuşak takip kazançları normal sınırlarda saptandı, kardeşlerin genetik incelemesi negatif geldi.

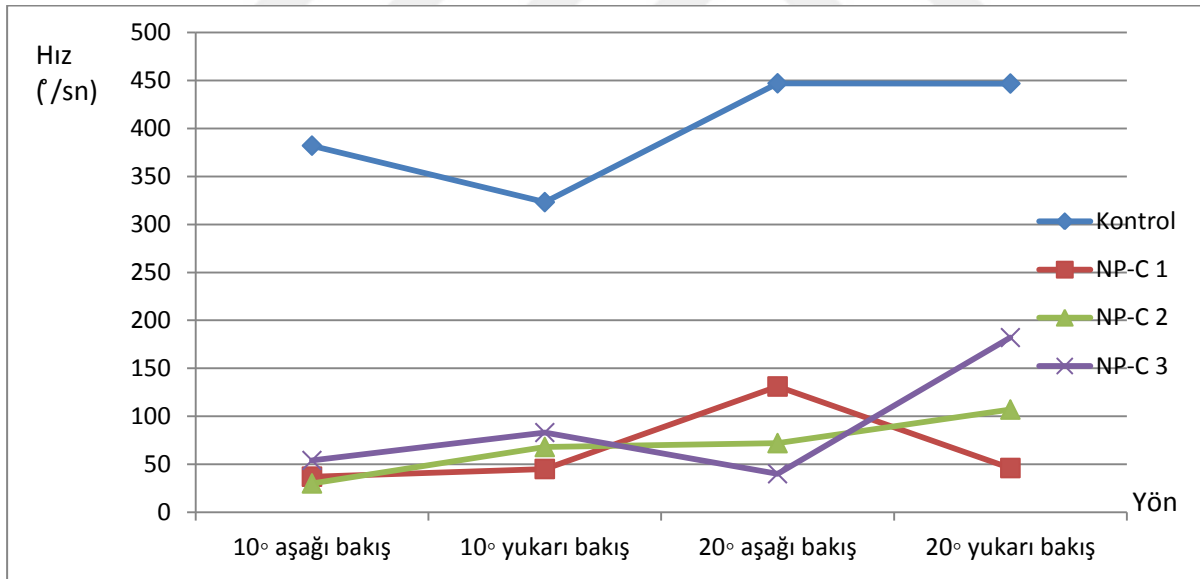
4.2.5. NP-C OLGULARININ VOG SONUÇLARININ SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

NP-C tanısı klinik bulgular, fonksiyonel testler ve genetik inceleme ile doğrulanan 3 olgunun VOG incelemesinde elde edilen veriler sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldı. Örneklem sayısı çok düşük olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılmadı. Kontroller ve NP-C olgularının horizontal ve vertikal sakkad hızlarına ilişkin grafikler sırasıyla Şekil 16 ve Şekil 17'de, yumuşak takip kazanç değerleri için Şekil 18'de gösterilirken, verilerin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 10 ve Tablo 11'de detaylandırıldı.

NP-C olgularının tüm yönlerde sakkad hızları kontrollerden %95 güven aralığında elde edilen alt sınırların altında saptandı. Horizontal sakkadlarda ortalama hızlar kontrol grubunun yaklaşık %50'si kadar iken, vertikal hızlarda aşağı bakışta daha belirgin olmak üzere belirgin yavaşlık dikkati çekti.



Şekil 16: NP-C ve sağlıklı kontrollerin horizontal sakkadik göz hareketlerinin hızları

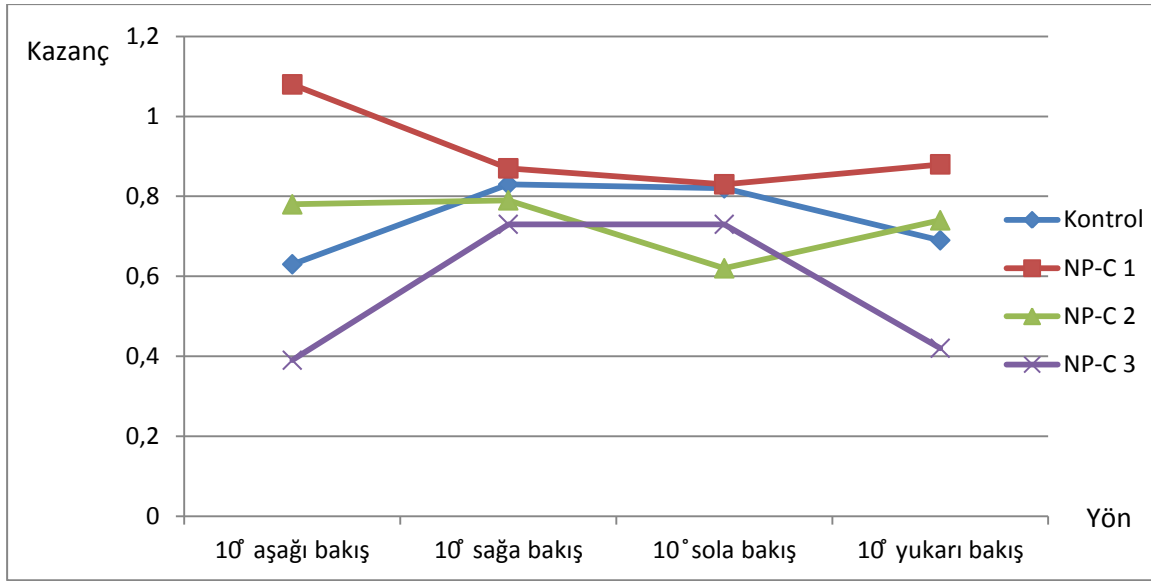


Şekil 17: NP-C ve sağlıklı kontrollerin vertikal sakkadik göz hareketlerinin hızları

Tablo 10: NP-C ve kontrol gruplarının sakkadik göz hareketlerinin hız ortalama ve standart sapmaları

		N	Ortalama hız (°/sn)	Standart sapma
10° sağa bakış	NP-C	3	182,67	50,00
	Kontrol	50	352,12	72,13
10° sola bak	NP-C	3	191,67	75,74
	Kontrol	50	381,56	87,99
10° yukarı bakış	NP-C	3	65,33	105,64
	Kontrol	50	323,16	73,93
10° aşağı bakış	NP-C	3	40,33	12,34
	Kontrol	50	382,04	83,76
20° sağa bakış	NP-C	3	255,00	149,45
	Kontrol	50	477,36	93,71
20° sola bakış	NP-C	2	205,00	138,60
	Kontrol	50	479,62	96,96
20° yukarı bakış	NP-C	3	111,67	68,12
	Kontrol	50	446,76	104,13
20° aşağı bakış	NP-C	3	81,00	46,16
	Kontrol	50	447,02	94,71

Yumuşak takip kazançlarında ise yalnızca bir olgunun vertikal yumuşak takip kazanç değerleri sağlıklı kontrollerden %95 güven aralığında elde edilen alt limitin altında kalırken diğer olgular normal sınırlar içindeydi.



Şekil 18: NP-C ve sağlıklı kontrollerin yumuşak takip kazanç verileri

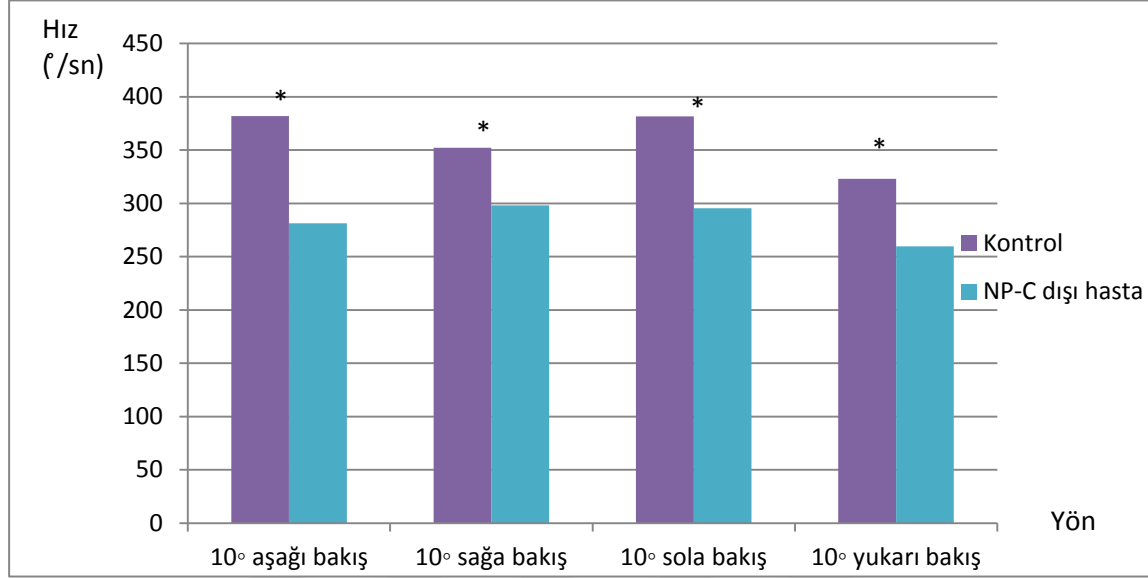
Tablo 11: NP-C ve kontrol gruplarının yumuşak takip kazanç verilerinin ortalama ve standart sapma değerleri

		N	Ortalama	Standart sapma
10° sağa bakış	NP-C	3	0,80	0,07
	Kontrol	50	0,83	0,18
10° sola bakış	NP-C	3	0,73	0,11
	Kontrol	50	0,82	0,19
10° yukarı bakış	NP-C	3	0,68	0,24
	Kontrol	50	0,69	0,20
10° aşağı bakış	NP-C	3	0,75	0,35
	Kontrol	50	0,63	0,23

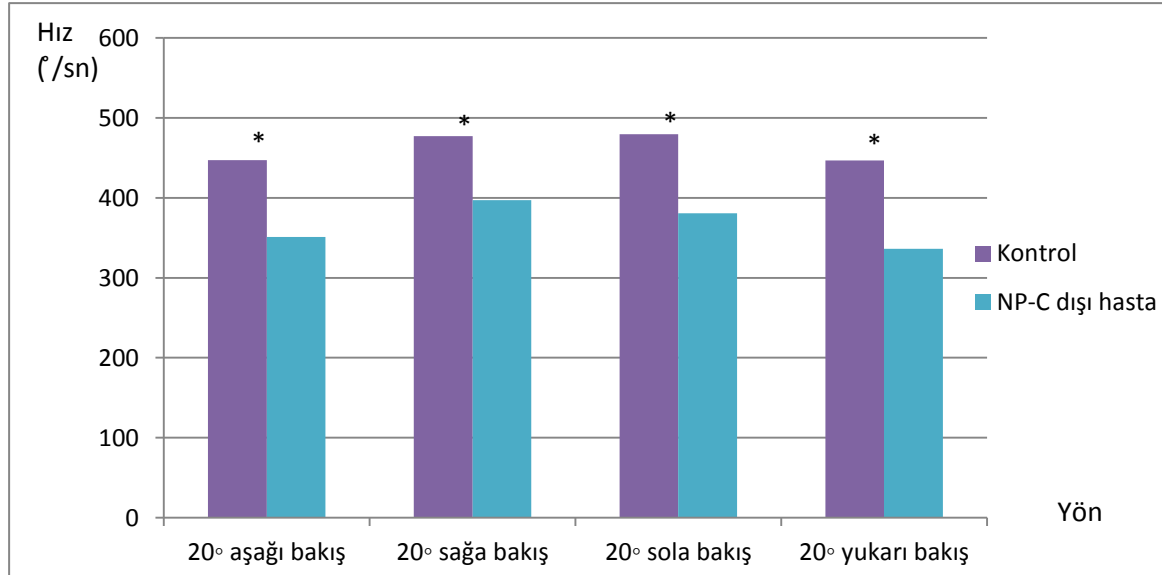
4.2.6. NP-C DIŞI ATAKSİ OLGULARININ VOG SONUÇLARININ SAĞLIKLI KONTROLLERLE KARŞILAŞTIRILMASI

NP-C olguları dışında kalan hasta grubu ve sağlıklı kontroller sakkadik göz hareketleri ve yumuşak takip kazançları açısından karşılaştırıldı. Kolmogorov-Smirnov testine göre normal dağılım göstermeyen 20° sağa bakış hızı ile yukarı, sağa ve sola yumuşak takip kazanç değerlerinin ikili grup karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi, diğer verilerin ikili karşılaştırmasında Student-t testi uygulandı. Her iki grubun sakkadik göz hareketleri hız veri grafiği 10° için Şekil 19’da, 20° için Şekil 20’de; verilerin istatistiksel detayları Tablo 12’de belirtildi. Grupların yumuşak takip kazanç verilerine ilişkin grafiği Şekil 21’de, istatistiksel

değerlendirme ise Tablo 13’te belirtildi. Her yönde ve derecede sakkadik göz hareket hızları ve yumuşak takip kazançları kontrol grubunda sağlıklı kontrollere göre anlamlı yüksek saptandı.



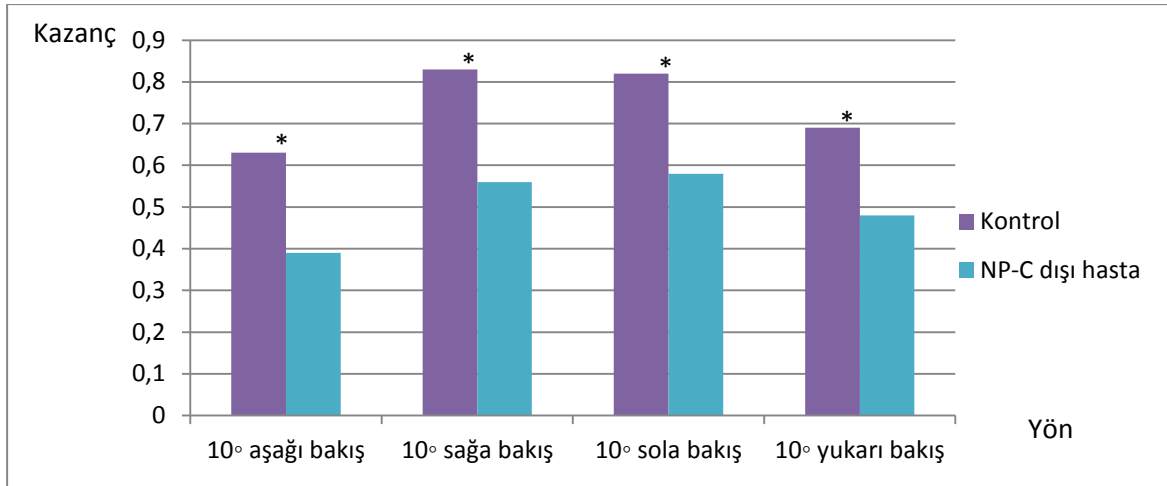
Şekil 19: 10° farklı bakış yönlerinde NP-C dışı hasta ve kontrol grubu sakkadik göz hareketleri hız verilerinin ortalama değer grafikleri (“*” işareti hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu belirtmektedir.).



Şekil 20: 20° farklı bakış yönlerinde NP-C dışı hasta ve kontrol grubu sakkadik göz hareketleri hız verilerinin ortalama değer grafikleri (“*” işareti hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu belirtmektedir.).

Tablo 12: NP-C dışı ataksi olguları ve kontrol gruplarının sakkadik göz hareketlerine ait hız verilerinin istatistiksel değerlendirme sonuçları

		N	Ortalama hız (°/sn)	Standart sapma	P
10° sağa bakış	NP-C dışı hasta	47	298,17	77,53	0.001
	Kontrol	50	352,12	72,13	
10° sola bakış	NP-C dışı hasta	45	295,51	99,80	<0.001
	Kontrol	50	381,56	87,99	
10° yukarı bakış	NP-C dışı hasta	47	259,60	121,41	0.002
	Kontrol	50	323,16	73,93	
10° aşağı bakış	NP-C dışı hasta	47	281,21	91,38	<0.001
	Kontrol	50	382,04	83,76	
20° sağa bakış	NP-C dışı hasta	47	397,19	118,83	<0.001
	Kontrol	50	477,36	93,71	
20° sola bakış	NP-C dışı hasta	47	380,68	126,74	<0.001
	Kontrol	50	479,62	96,96	
20° yukarı bakış	NP-C dışı hasta	47	336,19	117,10	<0.001
	Kontrol	50	446,76	104,13	
20° aşağı bakış	NP-C dışı hasta	47	350,89	106,89	<0.001
	Kontrol	50	447,02	94,71	



Şekil 21: NP-C ve sağlıklı kontrollerin yumuşak takip kazanç verilerinin değer grafikleri (“*” işareti hasta ve kontrol gruplarında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu belirtmektedir.)

Tablo 13: NP-C dışı ataksi olguları ve kontrol gruplarının yumuşak takip kazanç verilerinin istatistiksel değerlendirme sonuçları

		N	Ortalama	Standart sapma	P
10° sağa bakış	NP-C dışı hasta	47	0,56	0,30	<0.001
	Kontrol	50	0,83	0,18	
10° sola bakış	NP-C dışı hasta	47	0,58	0,28	<0.001
	Kontrol	50	0,82	0,19	
10° yukarı bakış	NP-C dışı hasta	47	0,48	0,30	0.001
	Kontrol	50	0,69	0,20	
10° aşağı bakış	NP-C dışı hasta	47	0,39	0,24	<0.001
	Kontrol	50	0,63	0,23	

4.2.7. NP-C DIŞI ATAKSİ OLGULARININ VOG SONUÇLARININ NP-C OLGULARIYLA KARŞILAŞTIRILMASI

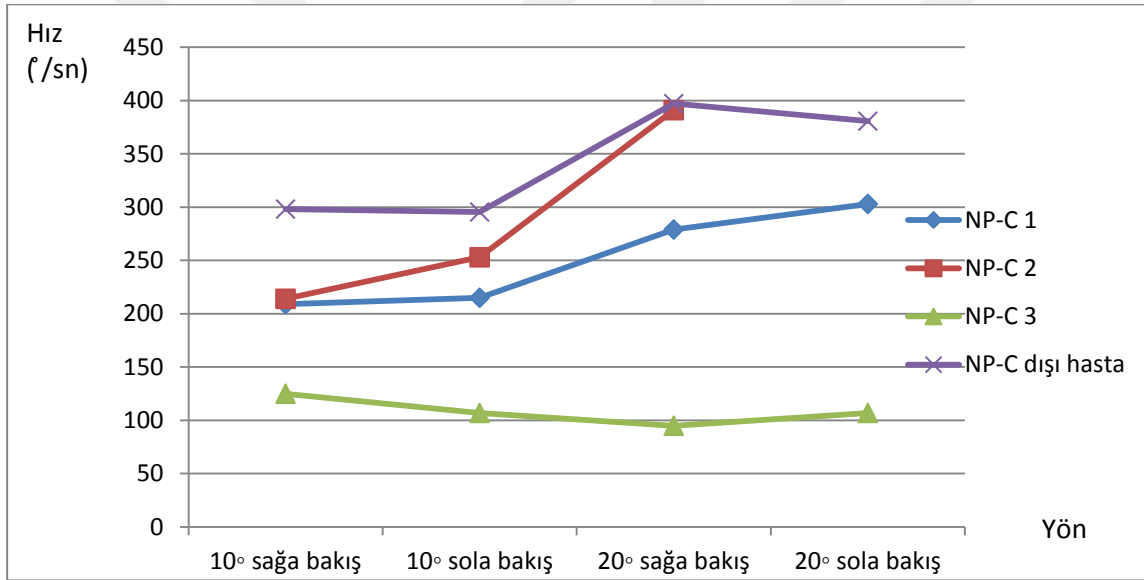
NP-C tanısı alan olguların göz hareket bozuklukları paterninin diğeri ataksi olgularıyla karşılaştırılması amacıyla VOG sonuçları karşılaştırıldı. NP-C örneklem sayısı çok küçük olduğu için istatistiksel değerlendirme yapılamadı. NP-C dışı hastaların %95 güven aralığında elde edilen sakkad hızları (Tablo 14) ve yumuşak takip kazançları (Tablo 15) alt ve üst limitleri belirlendiğinde yalnızca bir NP-C olgusunun sakkad hızlarının 20° sağa bakışta bu sınırlar içerisinde olduğu, diğeri tüm değerlerin bu güven aralığının dışında olduğu saptandı. Yumuşak takip kazançlarında ise vertikal bakışta bu sınırlarda kalan bir olgu ve sola bakışta limitler arasında olan bir olgu dışında tüm değerler üst limitin üzerindedir. NP-C olgularının ve NP-C dışı hastaların sakkadik hızları horizontal ve vertikal sakkadlar için sırasıyla Şekil 22 ve Şekil 23'te, yumuşak takip kazançları ise Şekil 24'te gösterildi. Verilerin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 16 ve Tablo 17'de detaylandırıldı.

Tablo 14: 47 NP-C dışı ataksi olgusunun sakkadik göz hareketlerine ait hız değerlerinin %95 güven aralığında alt ve üst sınırları

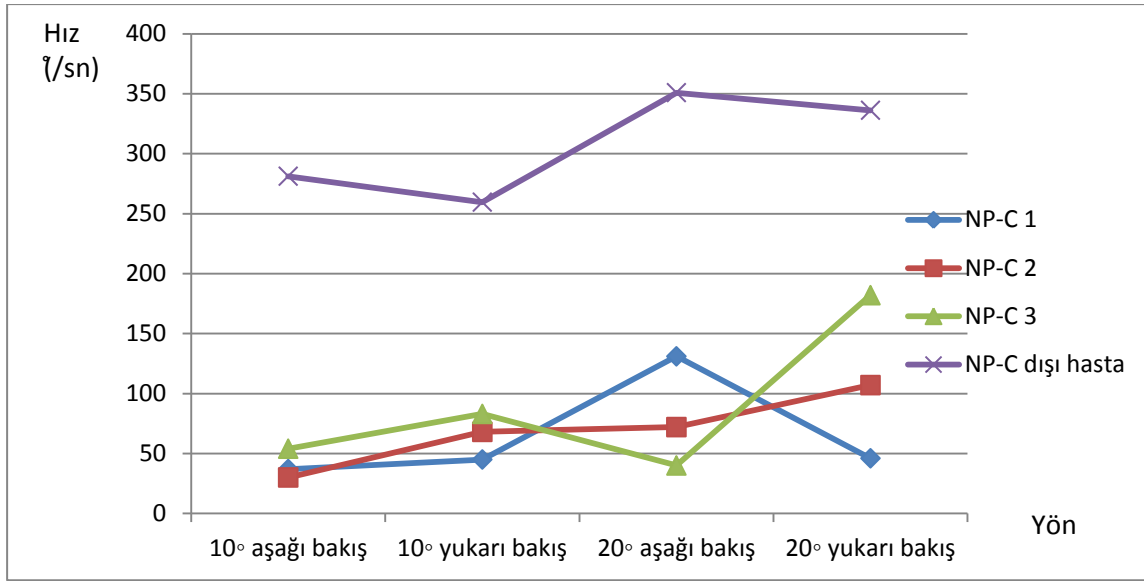
	10°'lik hedef için hız (°/sn)		20°'lik hedef için hız (°/sn)	
	Alt sınır	Üst sınır	Alt sınır	Üst sınır
Horizontal sakkadlar				
Sağ	275,40	320,94	363,30	432,10
Sol	265,53	325,50	343,47	417,90
Vertikal sakkadlar				
Yukarı	223,95	295,24	301,82	370,57
Aşağı	254,38	308,04	319,51	382,28

Tablo 15: 47 NP-C dışı ataksi olgusunun yumuşak takip hareketlerine ait kazanç değerlerinin %95 güven aralığında üst ve alt sınırları

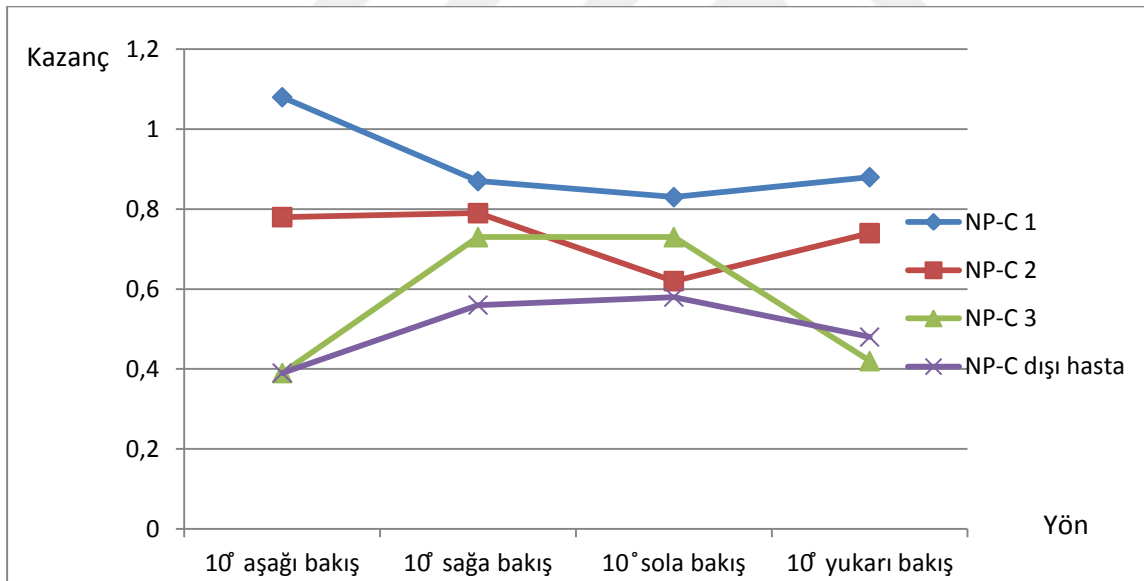
Yumuşak takip kazancı (10° için göz hızı (°/sn) / hedef hızı (°/sn))	Alt sınır	Üst sınır
Yukarı	0,40	0,58
Aşağı	0,33	0,47
Sağ	0,48	0,65
Sol	0,50	0,67



Şekil 22: NP-C ve NP-C dışı ataksilerin horizontal sakkadik göz hareketlerinin hızları



Şekil 23: NP-C ve NP-C dışı ataksilerin vertikal sakkadik göz hareketlerinin hızları



Şekil 24: NP-C ve NP-C dışı ataksilerin yumuşak takip kazanç değerleri

Tablo 16: NP-C dışı hastalar ve NP-C olgularının sakkadik göz hareketleri hız ortalama ve standart sapma verileri

		N	Ortalama	Standart sapma
10° sağa bakış	NP-C	3	182,67	50,00
	NP-C dışı hasta	47	298,17	77,53
10° sola bakış	NP-C	3	191,67	75,74
	NP-C dışı hasta	45	295,51	99,80
10° yukarı bakış	NP-C	3	124,00	105,64
	NP-C dışı hasta	47	259,60	121,41
10° aşağı bakış	NP-C	3	40,33	12,34
	NP-C dışı hasta	47	281,21	91,38
20° sağa bakış	NP-C	3	255,00	149,45
	NP-C dışı hasta	47	397,19	118,83
20° sola bakış	NP-C	2	205,00	138,60
	NP-C dışı hasta	47	380,68	126,74
20° yukarı bakış	NP-C	3	111,67	68,12
	NP-C dışı hasta	47	336,19	117,10
20° aşağı bakış	NP-C	3	81,00	46,16
	NP-C dışı hasta	47	350,89	106,89

Tablo 17: NP-C dışı hastalar ve NP-C olgularının yumuşak takip kazanç verilerinin ortalama ve standart sapma değerleri

		N	Ortalama	Standart sapma
10° sağa bakış	NP-C	3	0,80	0,07
	NP-C dışı hasta	47	0,56	0,30
10° sola bakış	NP-C	3	0,73	0,11
	NP-C dışı hasta	47	0,58	0,28
10° yukarı bakış	NP-C	3	0,68	0,24
	NP-C dışı hasta	47	0,48	0,30
10° aşağı bakış	NP-C	3	0,75	0,35
	NP-C dışı hasta	47	0,39	0,24

5.TARTIŞMA

5.1. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Çalışmamızda Hareket Bozuklukları polikliniğine başvurmuş, etiyolojisi belirlenememiş 50 dejeneratif ataksi olgusunun demografik verileri ve göz hareket parametreleri incelenmiş ve tedavi edilebilir bir ataksi nedeni olan NP-C erken tanısında ve tedavi takibinde göz hareketlerinin VOG ile muayenesinin yerinin anlaşılması amaçlanmıştır. Bu çalışmanın ana sonuçlarından bir tanesi heterojen bir hastalık olan dejeneratif ataksilerde, farklı oküler tutulum tarzlarının olduğu ve erken dönemde bu tutulum tarzlarının teknoloji kullanılarak saptanması halinde bazı tedavi edilebilir ataksi hastalıklarının ayrımının yapılabilmesidir. Bir diğer ana sonucumuz ise NP-C dışı ataksi hastalarında beklenen yavaş izlemede bozuklukları dışında sakkad hızlarında da yavaşlama saptamamızdır.

Dejeneratif ataksiler, progresif ataksi ile seyreden SSS'nin nadir kronik hastalıklarıdır. Tüm ataksiler birlikte değerlendirildiğinde prevalans 15-20:100.000 olarak bildirilmiştir (169). Bu grup içinde 50 ila 100 arasında farklı genetik ve moleküler nedene bağlı ataksi olduğu tahmin edilmektedir. Bu nedenle dejeneratif ataksi hastalarında serebellar bulgulara eşlik eden diğer klinik ve laboratuvar bulguları olmadıkça veya bu bulgular silik kaldığı sürece klinik ayırıcı tanı birçok hastalığı içerecektir. Bu durumda moleküler tanı önem kazanacak buna karşın hedef küçültülemediğinden birçok hastalık taranmak zorunda kalınacaktır. Bu da hem iş gücü hem de kaynak kullanımı açısından ekonomik bir yöntem değildir.

Çalışmada yer alan hastaların klinik sunumlarına bakıldığında, serebellar bulgular dışında 1 (%2) hastada psikoz, 2 (%4) hastada miyokloni başlangıç semptomu olarak karşımıza çıkmaktadır. Takiplerde hastalarda beyin sapı, bazal gangliya veya bağlantıları ve kortikal tutulumu düşündüren sırasıyla disfaji (%4), distoni (%2) ve nöbet (%6) yakınmalarının eklendiği izlenmiştir. Olguların 9'unda (%18) dejeneratif ataksiye eşlik eden polinöropati saptanmıştır. Bunun dışında metabolik nedenli dejeneratif ataksi süreçlerine yönelik ayırıcı tanıda en yönlendirici bulgulardan biri olan hepato/splenomegali 4 olguda (%8) saptanmıştır. Klinik bulguların çeşitlilik göstermesi, bu hasta grubunun, etiyolojisi belirlenemese de oldukça heterojen ve sinir sisteminin farklı bölgelerini etkileyen ataksi sendromlarından oluştuğu düşündürmektedir.

5.1.1.SAKKADİK GÖZ HAREKETLERİ VE VOG İLE ÖLÇÜM

Sağlıklı insanlarda sakkadik göz hareketlerine ilişkin parametrelerin normal değerlerini belirlemeye yönelik farklı yöntemler ile çalışmalar yapılmış olsa da normal limitler konusunda bir uzlaşmaya varılamamıştır. Çalışmalarda elde edilen verilerin farklılıkları, laboratuvarlarda kullanılan kayıt teknikleri ve analiz yöntemlerindeki farklılıklara atfedilmiştir.

Boghen ve ark. tarafından 1974 yılında yavaş sakkadları tanımlayabilmek için sağlıklı bireylerden normal değerleri kaydetmek amacıyla yaptıkları çalışmada, 15 sağlıklı kontrolden (3 kadın, 12 erkek) direkt akımlı elektrookülografi (EOG) kullanarak sakkad kaydı yapmışlardır. Bu çalışma sonucunda 10° ve 20° hedefler için sakkad hızlarının alt limitleri sırasıyla $196^\circ/\text{sn}$ ve $213^\circ/\text{sn}$ olarak belirtilmiştir (32). Baloh ve ark. 1975 yılında EOG kullanarak 25 sağlıklı gönüllüden elde ettikleri verileri analiz ederek, sakkad amplitüdü ve hızları arasındaki nonlineer ilişkiyi tanımlamıştır (170). Schmidt ve ark. 1979’da yorgunluğun sakkadik hız üzerinde etkilerini araştırmak için kendi laboratuvarında normal değerler tanımlamış, bu değerlerin Boghen ve ark çalışmasında tanımlanandan yüksek oluşunu kalibrasyon tekniğindeki değişkenlikle açıklamıştır. Yorgunluğun sakkadik göz hareketleri hızlarının değişkenliğinde majör bir etkisi olmadığı sonucuna ulaşmıştır (171). Bahill ve arkadaşları 1981 yılında standart fotoelektrik tekniği (172) kullanarak 13 sağlıklı bireyin toplam 900 sakkadik göz hareketlerini kaydetmiş ve analiz etmişlerdir. Bu çalışmada elde edilen sakkadik hız ortalama ve standart sapma değerleri 10° ve 20° için sırasıyla $410 \pm 67^\circ/\text{sn}$ ve $657 \pm 78^\circ/\text{sn}$ ’dir (173). Abel ve arkadaşları 1982’de normal bireylerde yaşın sakkadik hızlar üzerine etkisini inceledikleri çalışmada yaşlı (59-87 yaş) ve genç (18-37 yaş) grup arasında sakkad hızlarında istatistiksel fark bulmamıştır. Bu sonuçları yavaş sakkadların her yaş grubunda patolojik olduğu şeklinde yorumlamışlardır (174). Teknolojik imkanların gelişmesiyle video teknikleri kullanıma girmiş, 1991’de Kasahara ve arkadaşları infrared video kayıt tekniğiyle 6 sağlıklı gönüllüden sakkad parametreleri kaydı yapmıştır ve ortalama hız verilerini saptamıştır (175). 2006 yılında Salman ve ark. “eye tracker” ve infrared video sistemiyle çocuklarda normal sakkad parametrelerini saptamak üzere 8 ila 19 yaş aralığında 21 sağlıklı gönüllünün sakkad kaydını yapmıştır. Elde edilen sonuçların erişkinlerde yapılan çalışmalara benzer hız değerlerini göstermiştir. Hız değerlerinin ortalama ve standart sapmaları 10° hedef için sağa bakışta $521.2 \pm 90.7^\circ/\text{sn}$, sola bakışta $537.4 \pm 83.6^\circ/\text{sn}$, aşağı bakışta $435.7 \pm 111.5^\circ/\text{sn}$, yukarı bakışta $466.9 \pm 111.5^\circ/\text{sn}$ saptanmıştır (166). Bu

varyasyonlardan dolayı normal değer aralıklarının her laboratuvarında kullanılan tekniğe göre sağlıklı kontrollerden elde edilen verilerle belirlenmesi önerilmektedir (173).

Göz hareketleri SSS fonksiyonel yapısı ve okülomotor ağılar hakkında objektif bilgiler vermektedir. 18. yüzyılın sonarlarında ve 19. yüzyılın başında göz hareketlerini değerlendirmek üzere ilk kez akustik yöntemler kullanılmıştır. Bu cihazlarla her göz hareketi duyulabilir bir sese neden olmaktadır. Daha sonra göz ile temas eden aparatlar aracılığıyla kayıt teknikleri geliştirilmiş olsa da göze mekanik olarak zarar verme potansiyelleri nedeniyle terk edilmişlerdir. Gözle temastan kaçınmak için ilk geliştirilen teknik EOG'dir ve göz kaslarının elektiriksel aktivitesinin potansiyelini ölçen cilt elektrotları ile çalışır. İkinci olarak gözden yansıyan infraredışık yoğunluğunu ölçme prensibiyle çalışan "kızılötesi yansıma cihazları -infrared reflection devices" (IRD)" geliştirilmiştir. EOG kaydı gözün pozisyonundan etkilendiği gibi elektromanyetik alan ve termal etkenlerden kaynaklanan artefaktlardan etkilenmektedir. IRD tekniğinde ise, EOG'den daha az olmakla birlikte, alına sıkı şekilde yerleştirilmesi gerektiğinden göz kapağı hareketlerine bağlı artefaktlarla karşılaşmaktadır. Bu iki yöntem de vertikal ve horizontal göz hareketlerinin komponentlerini ölçebilse de oküler torsiyonu ölçememektedir. Üç boyutlu hareketleri ölçebilmek için bu nedenle skleral koil tekniği geliştirilmiştir. Bu teknik manyetik alanlar üzerinden ölçüm yapmakta ve bu da artefakt riskini artırmaktadır. Aynı zamanda yöntemin invaziv oluşu, korneada geçici deformasyona ve kuruluğa yol açması ve sakkad hızlarını %5 daha yavaş ölçmesi (176) kullanımını kısıtlayan faktörler olmuştur. Bu nedenle fotoğraf imajlarından gözün üç boyutlu pozisyonunu değerlendirebilecek non-invaziv sistemler geliştirilmeye çalışılmıştır. VOG bilgisayar tabanlı hızlı resim işleme tekniğiyle bu alanda açığı kapatan kolay uygulanabilir bir teknik olarak son yıllarda oldukça önem kazanmıştır. Burada temel prensip gözün rotasyon merkezinin ve limbusun net lokalizasyonunu sağlamaktır. Başa sabitlenen bir sistem olduğu için baş stabil bir pozisyonda tutulduğu sürece oldukça yüksek doğrulukta ölçüm yapma olanağı sağlamaktadır. Uygun fiksasyon ve kalibrasyon yapıldığında diğer tekniklerden daha üstün rezolüsyona sahiptir ve non-invaziv olması, kolay uygulanabilir olması avantajlarına da sahiptir (160).

Bizim çalışmamızda sağlıklı kontrol deneklerinden elde edilen hız verileri Boghen tarafından tanımlanan ortalamalardan yüksek olmakla birlikte Salman ve arkadaşlarının çocuklardaki ortalama sakkad hızlarından daha düşüktür. Bu farklılık, kullanılan yöntemin daha hassas ölçüm yapmasıyla açıklanabilir(160).

Benzer şekilde yumuşak takip hareketleri uyaranın frekansına, hedefin amplitüdü hareket şekline göre (tek yönde sabit, sinüzoidal, sirküler) oldukça değişkenlik göstermektedir. Schalen ve arkadaşları 1980 yılında EOG kullanarak 20 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada 10° hedef amplitüdü için yumuşak takip kazanç ortalaması ve standart sapmasını 0.95 ± 0.10 saptamıştır (177). Collewijn ve arkadaşları 1984'te yaptıkları bir çalışmada 0.15 Hz frekansta sinüzoidal uyaran ile yumuşak takip kazanç değerinin ortalama ve standart sapmasını vertikal için 0.93 ± 0.05 , horizontal için 0.94 ± 0.04 saptarken, 0.52 Hz uyaran için bu değerlerin sırasıyla 0.61 ± 0.12 ve 0.66 ± 0.06 'ya düştüğünü saptamıştır. Ancak frekans ve uyaran değişkeninden bağımsız olarak horizontal takip kazanç değerleri vertikalden daha yüksek saptanmıştır (178). Ross ve arkadaşları 1993 yılında yaşları 7 ila 15 arasında değişen 53 sağlıklı çocukta yaptıkları horizontal yumuşak takip kayıtlarında 6°/sn hızda hareket eden hedef için kazanç ortalama ve standart sapma değerlerini 0.90 ± 0.01 , 12°/sn hızda hareket eden hedef için 0.88 ± 0.01 bulmuştur (179). Salman ve arkadaşları 2006'da sağlıklı çocuklar ile yaptıkları kayıtlarda benzer şekilde horizontal kazanç değerlerinin vertikale göre daha yüksek olduğunu ve frekans artışı ile kazanç değerlerinde düşüş olduğunu saptamıştır (168). Çalışmamızda da literatür bilgisine uygun olarak sağlıklı kontrollerin yumuşak takip kazanç değerlerinin horizontalde vertikale göre daha yüksek olduğu izlenmektedir.

5.1.2.DEJENERATİF ATAKSİ OLGULARINDA OKÜLER BULGULAR

Serebellumun sakkadik dismetri ile ilişkisi aşikar olmakla birlikte (180) büyük serebellar lezyonlara rağmen sakkad hızlarında belirgin değişiklik olmaması (181-184) ve kayıt çalışmalarında sakkad hızlarıyla serebellumda sakkadik göz hareketleriyle primer ilişkili bölge olan fastigial nukleusun (FN) çakma hızı arasında ilişki bulunamamış olması (185-187), serebellumun sakkad hızları üzerine etkili olmayabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın maymunlarda yapılan çalışmalarda, FN (185, 188-190) ve oküler vermis (lobül VII ve VI) (191, 192) akut lezyonlarının sakkad hızlarında düşmeye sebep olduğu gösterilmiştir. Lezyon oluşturma ya da inaktivasyon teknikleri kullanılarak yapılan ilk çalışmalar, FN'nin sakkad hızı üzerindeki etkilerini değerlendirmede yetersizdir. Buna karşın mikrostimülasyon ile FN'nin uyarıldığı bir çalışmada, uyaranın sıklığı ve şiddetinin uyarılmış sakkadların hızlarıyla ilişkili olduğunu göstermiştir (193). Ancak sakkadlarla ilişkili patlayıcı fastigial nöronların, sakkad hızlarıyla korelasyon göstermediğini bulan çalışmalar düşünüldüğünde (186, 194, 195), serebellumun muhtemelen hızlı sakkadlar sırasında daha fazla nöronun aktifleşmesi,

“recruitment” aşamasında ve pontomedüller retiküler formasyondaki popülasyonun miktarı üzerine etkili olabileceğini düşündürmektedir (193).

Kleine ve arkadaşları, skleral koil tekniği kullanarak, iki maymuna farklı başlangıç noktalarından sabit bir amplitüdde (16°) horizontal sakkadlar yaptırarak FN aktivitesiyle sakkad kinetiği arasındaki ilişkiyi araştırmıştır. Veriler daha hızlı sakkadların tipik olarak daha erken zirve yapan deşarjlarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Daha önce yapılmış olan ve serebellar kontrolün sakkad hızlarıyla ilişkilendirilemediği çalışmalarla (195, 196) verilerin farklılığının ise bu çalışmalarda farklı amplitüdlerdeki sakkadların hızlarının ölçülmesiyle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Bu çalışmalardan elde edilen verilerle birlikte değerlendirildiğinde FN deşarjının, sakkad amplitüdünün değiştirmeden sakkad hızını etkileyebileceği, ancak sakkad amplitüdündeki değişikliklerin her zaman deşarj hızıyla ilişkili olmayabileceği öne sürülmüş ve bu hipotez FN sinyallerinin farklı yollardan sakkadlara ilişkin farklı parametreleri kontrol ediyor olabileceği ile açıklamıştır (197). Rosini ve arkadaşları da etyolojisi belirlenememiş otozomal resesif formda ataksi olgularında yavaş sakkadlar bildirilmiştir (198). Literatürde serebellumun sakkad hızları ile ilişkisiyle ilgili farklı bilgiler bulunmakla birlikte, çalışmamızda sağlıklı kontrollerle dejeneratif ataksi olguları arasında sakkadik hızlarda anlamlı fark saptanmış olması, serebellumun sakkad hızları üzerine etkili olduğunu destekler niteliktedir.

Serebellum, yumuşak takip hızı ve doğruluğu açısından oldukça önemlidir (199). Zee ve arkadaşları, flokulus ve paraflokulusun ablasyonuyla yumuşak takip hızının azaldığını göstermiştir (200). Yine Zee ve arkadaşlarının 5 herediter ataksi hastasından elde ettikleri göz hareket kayıtlarında, yumuşak takibin tüm hastalarda bozuk olduğu, hastalığın şiddeti ile yumuşak takip defektinin korele olduğu ve vertikal ekseninde aşağı bakış bozukluğunun daha belirgin olduğunu saptanmıştır (184). Wessel ve arkadaşları 1998’de dejeneratif ataksi hastalarında spesifik okülomotor anomali varlığını araştırmak üzere yaptıkları çalışmada, hasta gruplarını FA, serebellar atrofi ve olivopontoserebellar atrofi (OPCA) olanlar şeklinde üç gruba ayırarak EOG ile göz hareket parametrelerini incelemiş ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırmıştır. Yumuşak takip kazançlarında her üç grubun değerleri sağlıklı kontrollerden anlamlı oranda düşük bulunmuştur (201). Bizim çalışmamızda da hastalara ait yumuşak takip kazanç değerleri literatürle uyumlu şekilde kontrollere göre anlamlı düşüktür. Ayrıca hastalığın ağırlığını gösteren ICAR skoru ile yumuşak takip değerleri arasındaki negatif korelasyon literatürdeki bulguları desteklemektedir.

5.1.3. NP-C VE OKÜLER BULGULAR

Çalışmamızda VOG değerlendirmesi sonrası vertikal sakkad bozukluğu gösterdiği saptanıp ardından spesifik genetik inceleme ile NP-C tanısı doğrulanan 3 olgunun göz hareket parametreleri sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında, vertikal bakışta daha belirgin olmak üzere tüm sakkadik göz hareketlerinde yavaşlama olduğu saptanmıştır. Yumuşak takip kazanç değerlerinin, bir olgunun vertikal bakış kazanç değerleri dışında, kontrollerden %95 güven aralığında elde edilen alt ve üst limitlerin içinde olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular NP-C hastalarında diğer ataksi hastalarına kıyasla farklı bir tarzda oküler tutulum olduğunu düşündürmektedir. Bu farklılık hem hastalık fizyopatolojisinin daha iyi anlaşılması hem de ayırıcı tanı için önem taşımaktadır.

Rottach ve arkadaşları 1997’de 3 NP-C olgusunun göz hareketlerini skleral koil tekniğiyle incelediklerinde, her 3 hastanın da vertikal sakkadik göz hareket hızlarının normalin altında olduğunu, ancak horizontal sakkadların hızlarının normal sınırlarda olduğunu göstermiştir. Hastaların yumuşak takip kazançlarına bakıldığında yalnızca bir olgunun normal kontrollerden hafif derece düşük performans gösterdiği saptanmıştır (121).

Abel ve arkadaşları 2009 yılında “Microguide 1000 infrared limbus eye tracker” kullanarak, yılında 3 NP-C olgusunu 10 sağlıklı kontrol ile karşılaştırdıkları çalışmada horizontal sakkadlar için sakkad parametrelerini analiz etmiş ve olguların birinin sakkad hızını normal, birinin ortalamanın biraz altında, diğerinin ise sakkad hızında belirgin azalma olduğunu göstermiştir. Bu farklılığın hastalığın evresiyle ilişkili olarak PPRF’teki nöron kaybını yansıttığını söylemişlerdir. (124).

Solomon ve arkadaşları NP-C tanısı olan bir hastanın otopsi bulgularında rostral riMLF hücrelerinde ciddi hasar izlenirken riMLF dorsalinde kalan hücrelerin korunmuş olduğunu izlemişlerdir (107). Rottach ve arkadaşları da NP-C hastalarında vertikal “burst” nöronların bulunduğu riMLF bölgesindeki nöronların hasara daha duyarlı olduklarını ve bu seçiciliğin altında metabolik nedenlerin yatabileceğini öne sürmüştür. Vertikal sakkadların horizontal sakkadlara göre daha erken ve belirgin bozulmasının patolojik karşılığı riMLF’in PPRF’e göre daha erken etkilenmesi ve daha belirgin nöron kaybının gözlenmesidir (107, 121)

NPC1 ve NPC2 genlerindeki pek çok farklı mutasyon ve hastalık modifiye edici genlerin de etkisiyle NP-C oldukça heterojen bir kliniğe sahip olsa da, serebellar dejenerasyon tüm hastalarda belirgindir (202). NP-C hastalarında ataksi varlığına karşın yumuşak takip

kazanç değerlerinin korunmuş olması, serebellumda Purkinje hücre dejenerasyonunun homojen olmadığını düşündürmektedir. Serebellumda sakkadlarla ilişkili Purkinje hücreleri temel olarak dorsal vermis lobül VI ve VII'si (okülomotor vermis) ve bunların fastigial çekirdekdeki inhibitor projeksiyonları tarafından kontrol edilirken (203), yumuşak takiple ilişkili alanlar flokulus ve paraflokulusdur (204, 205). NP-C hastalarında Purkinje hücrelerinin dejenerasyon paternini araştırmak için Sarna ve arkadaşlarının yaptığı hayvan modeli çalışmasında, zebrin II protein ekspresyon paternine göre serebellumu dört bölgeye ayırdığında (206) protein ekspresyonu olan alanlarda (örn. lobül X) Purkinje hücrelerinin hasara daha dirençli olduğunu göstermiştir. Tek başına zebrin II proteini bu dirençten sorumlu olmamakla birlikte heat-shock protein 25 (HSP-25) sentezleyen paraflokulus ve lobül X gibi bölgelerde de hücre kaybının sınırlı olduğu gözlenmiştir (92). Bu bulgular ışığında çalışmamızda da gösterildiği gibi NP-C hastalarında sakkadik göz hareketleri bozulurken yumuşak takip hareketlerinde belirgin bozulma olmaması, beyin sapında özellikle vertikal sakkadlarla ilişkili bölgelerde erken dönemde ve ağır hücre kaybı olurken, serebellumda selektif Purkinje hücre kaybıyla açıklanabilir.

NP-C hastalarında tespit edilen bu okülomotor defisit paterni tarzı takibi için de önemli bir endeks olmuştur. Tanı anında hastaların çoğunda vertikal sakkadlar kayıp olduğundan horizontal sakkadların hızındaki artış, tedavi çalışmalarında primer sonlanım noktası olarak kabul edilmiştir (153). NP-C için onay almış tek hastalığa özgün ilaç olan Miglustat ile yapılan iki çalışmada Patterson 10 NP-C hastasının %67'sinin, Wraith ise 20 olgunun %61'inin horizontal sakkadların hızlarında artış olması ya da azalma olmaması olarak belirlenen primer sonlanım noktasına ulaştığını belirtmiştir (155, 207). Çalışmamızda yalnızca tek bir olguya tedavi öncesi ve tedavinin 3. ayında takip amaçlı VOG muayenesi yapılabilmiş ve hastanın yavaş olan horizontal sakkad hızlarının tedavi sonrası normal sınırlara geldiği izlenmiştir.

5.2.ÇALIŞMAMIZIN ZAYIF VE GÜÇLÜ YÖNLERİ

Çalışmamıza dahil edilen hastaların düşünülen tanılara yönelik genetik ve laboratuvar incelemeler ile incelenmesine rağmen kesin tanılarına ulaşılmış olmaması, dejeneratif sürecin beyin ve serebellumun hangi bölgelerini etkilediğini kestirememize neden olmaktadır. Olguların heterojen bir ataksi grubundan oluşuyor olması hasta grubunun bir kısmının göz hareket parametrelerinin sağlıklı kontrollerin sonuçlarına benzer olmasını açıklayabilir. Eksom dizileme ya da tüm gen inceleme ile bu grubun araştırılması kesin tanı oranlarını

arttıracaktır. Gelecekteki çalışmaların genetik tanısı belli olan hasta gruplarıyla tekrarlanması daha objektif sonuçlar verecektir. Nadir bir hastalık olması nedeni ile uluslararası işbirliği çalışmaları yapılması ile daha rafine sonuçlar elde edilebilir.

Çalışmamızda hastaların göz hareketlerinin hassas yöntemlerle ölçülmesi, yaş ve cins açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmış olması, elde edilen sonuçlar ile NP-C için bir göz hareket bozukluğu tarzı ortaya çıkarılmış olması ve bu tarza göre şüphelenilen vakaların genetik tanı ile doğrulanması çalışmamızı kıymetli kılan özelliklerdir. Böylelikle daha basit bir klinik inceleme ile bahsedilen oküler bulguların saptanması ve NPC şüphesi duyulması halinde, hedefe yönelik genetik inceleme ile daha kısa sürede ve daha kolay bir şekilde NPC tanısı konabilir. Çalışmamız tanı almamış dejeneratif ataksi hastalarında VOG taraması yapılması halinde, NPC tanı oranının artacağını ve hastalara daha erken dönemde progresyonu azaltan bir tedavi seçeneği sunulabileceğini göstermektedir. VOG yöntemi tedavi takibinde de objektif bir yöntem olarak da kullanılabilir durmaktadır.

5.3. ÇIKARIMLAR

Çalışmamızın sonucunda dejeneratif ataksi hastalarının sakkadik göz hareketleri hızları ve yumuşak takip kazanç değerlerinin sağlıklı kontrollere göre anlamlı oranda düşük saptanmış ve bu sonuçlar serebellumun sakkadik göz hareketleri ve yumuşak takip parametreleri üzerinde etkili anatomik bağlantılarına ait literatür bilgileri ile tartışılmıştır.

NP-C hastalığı dejeneratif ataksiler içinde hastalık modifiye edici tedavi olanakları nedeni ile özellikli bir konumdadır. Bu nedenle bir çok klinikte ataksi hastalarında tedavi edilebilir ataksi nedenleri (örn., Vitamin E Eksikliği, Çölyak hastalığı, Wilson hastalığı gibi) rutin olarak taranmaktadır. Göz hareketlerinin gelişen teknolojik gelişmeler eşliğinde kantitatif değerlendirilmesi de tanı almayan ataksi hastalarında tanısal yönlendirmelerde bulunabilir. Teknolojinin halen çok hızlı geliştiği düşünüldüğünde, özellikle gözlük teknolojisinin çok daha basitleşmesi ve “portable” modellerin çıkmasını beklemek hayalperestlik değildir. Bu yöntemler ile ileride çok daha fazla hastaya çok daha kolaylıkla tanı konacak, riskli gruplar taranabilecek ve daha fazla hastaya objektif takipler yapılabilecektir.

6. KAYNAKLAR

1. Gorges M, Pinkhardt EH, Kassubek J. Alterations of Eye Movement Control in Neurodegenerative Movement Disorders. *J Ophthalmol*. 2014.
2. Anderson TJ, MacAskill MR. Eye movements in patients with neurodegenerative disorders. *Nature reviews Neurology*. 2013;9(2):74-85.
3. Strupp M, Kremmyda O, Adamczyk C, Bottcher N, Muth C, Yip CW, et al. Central ocular motor disorders, including gaze palsy and nystagmus. *Journal of neurology*. 2014;261 Suppl 2:S542-58.
4. Becker W. The neurobiology of saccadic eye movements. *Metrics. Reviews of oculomotor research*. 1989;3:13-67.
5. Anderson CH, Van Essen DC, Olshausen BA. Directed visual attention and the dynamic control of information flow. *Neurobiology of Attention*, Burlington, MA/San Diego, CA/London: Elsevier Academic Press; 2005.
6. Jacobs RJ. Visual resolution and contour interaction in the fovea and periphery. *Vision research*. 1979;19(11):1187-95.
7. Martinez-Conde S, Macknik SL, Troncoso XG, Hubel DH. Microsaccades: a neurophysiological analysis. *Trends in neurosciences*. 2009;32(9):463-75.
8. Leigh RJ, Zee DS. *The neurology of eye movements*: Oxford University Press, USA; 2015.
9. Wong A. *Eye movement disorders*: Oxford University Press; 2008.
10. Eggenberger ER. Supranuclear eye movement abnormalities. *Continuum*. 2014;20(4 Neuro-ophthalmology):981-92.
11. Wong AM. New understanding on the contribution of the central otolithic system to eye movement and skew deviation. *Eye*. 2015;29(2):153-6.
12. Bronstein AM, Patel M, Arshad Q. A brief review of the clinical anatomy of the vestibular-ocular connections-how much do we know? *Eye*. 2015;29(2):163-70.
13. Wong AMF. *Eye Movement Disorders*, Oxford University Press. 2008.
14. Maas EF, Huebner WP, Seidman SH, Leigh RJ. Behavior of human horizontal vestibulo-ocular reflex in response to high-acceleration stimuli. *Brain research*. 1989;499(1):153-6.
15. Becker-Bense S, Buchholz HG, Best C, Schreckenberger M, Bartenstein P, Dieterich M. Vestibular compensation in acute unilateral medullary infarction: FDG-PET study. *Neurology*. 2013;80(12):1103-9.
16. Garbutt S, Harris C. Major review-A review of optokinetic nystagmus (OKN) in infants and children. *British Orthoptic Journal*. 1999(56):1-10.

17. Abadi RV, Pantazidou M. Monocular optokinetic nystagmus in humans with age-related maculopathy. *British journal of ophthalmology*. 1997;81(2):123-9.
18. Knapp CM, Proudlock FA, Gottlob I. OKN asymmetry in human subjects: a literature review. *Strabismus*. 2013;21(1):37-49.
19. Purcell BA, Weigand PK, Schall JD. Supplementary Eye Field during Visual Search: Salience, Cognitive Control, and Performance Monitoring. *J Neurosci*. 2012;32(30):10273-85.
20. Bosch SE, Neggers SFW, Van der Stigchel S. The Role of the Frontal Eye Fields in Oculomotor Competition: Image-Guided TMS Enhances Contralateral Target Selection. *Cereb Cortex*. 2013;23(4):824-32.
21. Hanes DP, Smith MK, Optican LM, Wurtz RH. Recovery of saccadic dysmetria following localized lesions in monkey superior colliculus. *Experimental brain research*. 2005;160(3):312-25.
22. Kheradmand A, Zee DS. Cerebellum and ocular motor control. *Frontiers in neurology*. 2011;2:53.
23. Collins CC, O'Meara D, Scott AB. Muscle tension during unrestrained human eye movements. *The Journal of physiology*. 1975;245(2):351-69.
24. Miller JM, Robins D. Extraocular muscle forces in alert monkey. *Vision research*. 1992;32(6):1099-113.
25. Fuchs AF, Kaneko CR, Scudder CA. Brainstem control of saccadic eye movements. *Annual review of neuroscience*. 1985;8:307-37.
26. Moschovakis AK, Scudder CA, Highstein SM. The microscopic anatomy and physiology of the mammalian saccadic system. *Progress in neurobiology*. 1996;50(2-3):133-254.
27. Scudder CA, Kaneko CS, Fuchs AF. The brainstem burst generator for saccadic eye movements: a modern synthesis. *Experimental brain research*. 2002;142(4):439-62.
28. Horn AK, Buttner-Ennever JA. Premotor neurons for vertical eye movements in the rostral mesencephalon of monkey and human: histologic identification by parvalbumin immunostaining. *The Journal of comparative neurology*. 1998;392(4):413-27.
29. Scudder CA, Fuchs AF, Langer TP. Characteristics and functional identification of saccadic inhibitory burst neurons in the alert monkey. *J Neurophysiol*. 1988;59(5):1430-54.
30. Sparks DL. The brainstem control of saccadic eye movements. *Nat Rev Neurosci*. 2002;3(12):952-64.
31. Buttner-Ennever JA, Buttner U. Neuroanatomy of the oculomotor system. The reticular formation. *Reviews of oculomotor research*. 1988;2:119-76.

32. Boghen D, Troost BT, Daroff RB, Dell'Osso LF, Birkett JE. Velocity characteristics of normal human saccades. *Investigative ophthalmology*. 1974;13(8):619-23.
33. Patel SS, Jankovic J, Hood AJ, Jeter CB, Sereno AB. Reflexive and volitional saccades: biomarkers of Huntington disease severity and progression. *Journal of the neurological sciences*. 2012;313(1-2):35-41.
34. Termsarasab P, Thammongkolchai T, Rucker JC, Frucht SJ. The diagnostic value of saccades in movement disorder patients: a practical guide and review. *Journal of clinical movement disorders*. 2015;2:14.
35. Deubel H, Schneider WX. Delayed saccades, but not delayed manual aiming movements, require visual attention shifts. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2003;1004:289-96.
36. Wadia NH, Swami RK. A new form of heredo-familial spinocerebellar degeneration with slow eye movements (nine families). *Brain : a journal of neurology*. 1971;94(2):359-74.
37. Sylvestre PA, Choi JT, Cullen KE. Discharge dynamics of oculomotor neural integrator neurons during conjugate and disjunctive saccades and fixation. *J Neurophysiol*. 2003;90(2):739-54.
38. Cannon SC, Robinson DA. Loss of the neural integrator of the oculomotor system from brain stem lesions in monkey. *J Neurophysiol*. 1987;57(5):1383-409.
39. Bhidayasiri R, Riley DE, Somers JT, Lerner AJ, Buttner-Ennever JA, Leigh RJ. Pathophysiology of slow vertical saccades in progressive supranuclear palsy. *Neurology*. 2001;57(11):2070-7.
40. Salsano E, Umeh C, Rufa A, Pareyson D, Zee DS. Vertical supranuclear gaze palsy in Niemann-Pick type C disease. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2012;33(6):1225-32.
41. Liu P, Basso MA. Substantia nigra stimulation influences monkey superior colliculus neuronal activity bilaterally. *J Neurophysiol*. 2008;100(2):1098-112.
42. Terao Y, Fukuda H, Yugeta A, Hikosaka O, Nomura Y, Segawa M, et al. Initiation and inhibitory control of saccades with the progression of Parkinson's disease - changes in three major drives converging on the superior colliculus. *Neuropsychologia*. 2011;49(7):1794-806.
43. Mosimann UP, Muri RM, Burn DJ, Felblinger J, O'Brien JT, McKeith IG. Saccadic eye movement changes in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Brain : a journal of neurology*. 2005;128(Pt 6):1267-76.
44. Lohnes CA, Earhart GM. Saccadic eye movements are related to turning performance in Parkinson disease. *Journal of Parkinson's disease*. 2011;1(1):109-18.

45. Macaskill MR, Graham CF, Pitcher TL, Myall DJ, Livingston L, van Stockum S, et al. The influence of motor and cognitive impairment upon visually-guided saccades in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2012;50(14):3338-47.
46. Kapoula Z, Yang Q, Vernet M, Dieudonne B, Greffard S, Verny M. Spread deficits in initiation, speed and accuracy of horizontal and vertical automatic saccades in dementia with lewy bodies. *Frontiers in neurology*. 2010;1:138.
47. Anderson T, Luxon L, Quinn N, Daniel S, Marsden CD, Bronstein A. Oculomotor function in multiple system atrophy: clinical and laboratory features in 30 patients. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2008;23(7):977-84.
48. Steele JC. Progressive supranuclear palsy. *Brain : a journal of neurology*. 1972;95(4):693-704.
49. Boxer AL, Garbutt S, Seeley WW, Jafari A, Heuer HW, Mirsky J, et al. Saccade abnormalities in autopsy-confirmed frontotemporal lobar degeneration and Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 2012;69(4):509-17.
50. Quinn N. The "round the houses" sign in progressive supranuclear palsy. *Annals of neurology*. 1996;40(6):951.
51. Linder J, Wenngren BI, Stenlund H, Forsgren L. Impaired oculomotor function in a community-based patient population with newly diagnosed idiopathic parkinsonism. *Journal of neurology*. 2012;259(6):1206-14.
52. Stell R, Bronstein A. Eye movement abnormalities in extrapyramidal diseases. *Movement disorders*. 1994;3:88-113.
53. Turner TH, Goldstein J, Hamilton JM, Jacobson M, Pirogovsky E, Peavy G, et al. Behavioral measures of saccade latency and inhibition in manifest and premanifest Huntington's disease. *Journal of motor behavior*. 2011;43(4):295-302.
54. Burrell JR, Hornberger M, Carpenter RH, Kiernan MC, Hodges JR. Saccadic abnormalities in frontotemporal dementia. *Neurology*. 2012;78(23):1816-23.
55. Shafiq-Antonacci R, Maruff P, Masters C, Currie J. Spectrum of saccade system function in Alzheimer disease. *Archives of neurology*. 2003;60(9):1272-8.
56. Fletcher WA, Sharpe JA. Saccadic Eye-Movement Dysfunction in Alzheimers-Disease. *Annals of neurology*. 1986;20(4):464-71.
57. Hutton JT, Nagel JA, Loewenson RB. Eye tracking dysfunction in Alzheimer-type dementia. *Neurology*. 1984;34(1):99-102.
58. Parker JL, Santiago M. Oculomotor aspects of the hereditary cerebellar ataxias. *Handbook of clinical neurology*. 2012;103:63-83.
59. Buttner N, Geschwind D, Jen JC, Perlman S, Pulst SM, Baloh RW. Oculomotor phenotypes in autosomal dominant ataxias. *Archives of neurology*. 1998;55(10):1353-7.

60. Marelli C, Cazeneuve C, Brice A, Stevanin G, Durr A. Autosomal dominant cerebellar ataxias. *Revue neurologique*. 2011;167(5):385-400.
61. Geiner S, Horn AK, Wadia NH, Sakai H, Buttner-Ennever JA. The neuroanatomical basis of slow saccades in spinocerebellar ataxia type 2 (Wadia-subtype). *Progress in brain research*. 2008;171:575-81.
62. Durr A, Stevanin G, Cancel G, Duyckaerts C, Abbas N, Didierjean O, et al. Spinocerebellar ataxia 3 and Machado-Joseph disease: clinical, molecular, and neuropathological features. *Annals of neurology*. 1996;39(4):490-9.
63. Day JW, Schut LJ, Moseley ML, Durand AC, Ranum LP. Spinocerebellar ataxia type 8: clinical features in a large family. *Neurology*. 2000;55(5):649-57.
64. Fahey MC, Cremer PD, Aw ST, Millist L, Todd MJ, White OB, et al. Vestibular, saccadic and fixation abnormalities in genetically confirmed Friedreich ataxia. *Brain : a journal of neurology*. 2008;131(Pt 4):1035-45.
65. Burk K, Fetter M, Abele M, Laccone F, Brice A, Dichgans J, et al. Autosomal dominant cerebellar ataxia type I: oculomotor abnormalities in families with SCA1, SCA2, and SCA3. *Journal of neurology*. 1999;246(9):789-97.
66. Hubner J, Sprenger A, Klein C, Hagenah J, Rambold H, Zuhlke C, et al. Eye movement abnormalities in spinocerebellar ataxia type 17 (SCA17). *Neurology*. 2007;69(11):1160-8.
67. Duenas AM, Goold R, Giunti P. Molecular pathogenesis of spinocerebellar ataxias. *Brain : a journal of neurology*. 2006;129(Pt 6):1357-70.
68. Brusse E, Maat-Kievit JA, van Swieten JC. Diagnosis and management of early- and late-onset cerebellar ataxia. *Clinical genetics*. 2007;71(1):12-24.
69. Palau F, Espinos C. Autosomal recessive cerebellar ataxias. *Orphanet journal of rare diseases*. 2006;1:47.
70. Di Donato S, Gellera C, Mariotti C. The complex clinical and genetic classification of inherited ataxias. II. Autosomal recessive ataxias. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*. 2001;22(3):219-28.
71. Kuriyama M, Tokimura Y, Fujiyama J, Utatsu Y, Osame M. Treatment of cerebrotendinous xanthomatosis: effects of chenodeoxycholic acid, pravastatin, and combined use. *Journal of the neurological sciences*. 1994;125(1):22-8.
72. Van Rossum A, Holsopple M. Enzyme Replacement or Substrate Reduction? A Review of Gaucher Disease Treatment Options. *Hospital pharmacy*. 2016;51(7):553-63.
73. Lyseng-Williamson KA. Miglustat: a review of its use in Niemann-Pick disease type C. *Drugs*. 2014;74(1):61-74.
74. Crocker AC, Farber S. Niemann-Pick disease: a review of eighteen patients. *Medicine*. 1958;37(1):1-95.

75. Pentchev PG, Brady RO, Blanchette-Mackie EJ, Vanier MT, Carstea ED, Parker CC, et al. The Niemann-Pick C lesion and its relationship to the intracellular distribution and utilization of LDL cholesterol. *Biochimica et biophysica acta*. 1994;1225(3):235-43.
76. Paterson M, Vanier M, Suzuki K, Morris J, Carstea E, Neufeld E, et al. Niemann-Pick Disease C: a Lipid Trafficking Disorder, Scriver, CR, Beaudet, AL, Sly, WS and Valle, D. McGraw-Hill, New York; 2001.
77. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. *Orphanet journal of rare diseases*. 2010;5.
78. Patterson M, Brown T, Vaurio R, Yanjanin N, Porter F. Longitudinal study of cognition in subjects with Niemann-Pick disease, type C. *Mol Genet Metab*. 2010;99(2):S29-S30.
79. Sevin M, Lesca G, Baumann N, Millat G, Lyon-Caen O, Vanier MT, et al. The adult form of Niemann-Pick disease type C. *Brain : a journal of neurology*. 2007;130:120-33.
80. Wassif CA, Cross JL, Iben J, Sanchez-Pulido L, Cougnoux A, Platt FM, et al. High incidence of unrecognized visceral/neurological late-onset Niemann-Pick disease, type C1, predicted by analysis of massively parallel sequencing data sets. *Genet Med*. 2016;18(1):41-8.
81. Carstea ED, Polymeropoulos MH, Parker CC, Deterawadleigh SD, Oneill RR, Patterson MC, et al. Linkage of Niemann-Pick Disease Type-C to Human Chromosome-18. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1993;90(5):2002-4.
82. Sleat DE, Wiseman JA, El-Banna M, Price SM, Verot L, Shen MM, et al. Genetic evidence for nonredundant functional cooperativity between NPC1 and NPC2 in lipid transport. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2004;101(16):5886-91.
83. Vanier MT, Millat G. Niemann-Pick disease type C. *Clinical genetics*. 2003;64(4):269-81.
84. Infante RE, Wang ML, Radhakrishnan A, Kwon HJ, Brown MS, Goldstein JL. NPC2 facilitates bidirectional transfer of cholesterol between NPC1 and lipid bilayers, a step in cholesterol egress from lysosomes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2008;105(40):15287-92.
85. Argoff CE, Comly ME, Blanchettemackie J, Kruth HS, Pye HT, Goldin E, et al. Type-C Niemann-Pick Disease - Cellular Uncoupling of Cholesterol Homeostasis Is Linked to the Severity of Disruption in the Intracellular-Transport of Exogenously Derived Cholesterol. *Biochimica et biophysica acta*. 1991;1096(4):319-27.
86. Aqul A, Liu B, Ramirez CM, Pieper AA, Estill SJ, Burns DK, et al. Unesterified cholesterol accumulation in late endosomes/lysosomes causes neurodegeneration and is prevented by driving cholesterol export from this compartment. *J Neurosci*. 2011;31(25):9404-13.
87. Sun X, Marks DL, Park WD, Wheatley CL, Puri V, O'Brien JF, et al. Niemann-Pick C variant detection by altered sphingolipid trafficking and correlation with mutations

- within a specific domain of NPC1. *American journal of human genetics*. 2001;68(6):1361-72.
88. Vanier MT. Complex lipid trafficking in Niemann-Pick disease type C. *J Inherit Metab Dis*. 2015;38(1):187-99.
 89. Zervas M, Somers KL, Thrall MA, Walkley SU. Critical role for glycosphingolipids in Niemann-Pick disease type C. *Current biology : CB*. 2001;11(16):1283-7.
 90. Elrick MJ, Pacheco CD, Yu T, Dadgar N, Shakkottai VG, Ware C, et al. Conditional Niemann-Pick C mice demonstrate cell autonomous Purkinje cell neurodegeneration. *Human molecular genetics*. 2010;19(5):837-47.
 91. Walterfang M, Abel LA, Desmond P, Fahey MC, Bowman EA, Velakoulis D. Cerebellar volume correlates with saccadic gain and ataxia in adult Niemann-Pick type C. *Mol Genet Metab*. 2013;108(1):85-9.
 92. Sarna JR, Larouche M, Marzban H, Sillitoe RV, Rancourt DE, Hawkes R. Patterned Purkinje cell degeneration in mouse models of Niemann-Pick type C disease. *The Journal of comparative neurology*. 2003;456(3):279-91.
 93. Fan QW, Yu W, Gong JS, Zou K, Sawamura N, Senda T, et al. Cholesterol-dependent modulation of dendrite outgrowth and microtubule stability in cultured neurons. *Journal of neurochemistry*. 2002;80(1):178-90.
 94. Vincent I, Bu B, Erickson RP. Understanding Niemann-Pick type C disease: a fat problem. *Current opinion in neurology*. 2003;16(2):155-61.
 95. Guirland C, Suzuki S, Kojima M, Lu B, Zheng JQ. Lipid rafts mediate chemotropic guidance of nerve growth cones. *Neuron*. 2004;42(1):51-62.
 96. Weintraub H, Abramovici A, Sandbank U, Pentchev PG, Brady RO, Sekine M, et al. Neurological mutation characterized by dysmyelination in NCTR-Balb/C mouse with lysosomal lipid storage disease. *Journal of neurochemistry*. 1985;45(3):665-72.
 97. Paul CA, Boegle AK, Maue RA. Before the loss: neuronal dysfunction in Niemann-Pick Type C disease. *Biochimica et biophysica acta*. 2004;1685(1-3):63-76.
 98. Martens JR, Sakamoto N, Sullivan SA, Grobaski TD, Tamkun MM. Isoform-specific localization of voltage-gated K⁺ channels to distinct lipid raft populations. Targeting of Kv1.5 to caveolae. *The Journal of biological chemistry*. 2001;276(11):8409-14.
 99. Lloyd-Evans E, Morgan AJ, He X, Smith DA, Elliot-Smith E, Sillence DJ, et al. Niemann-Pick disease type C1 is a sphingosine storage disease that causes deregulation of lysosomal calcium. *Nature medicine*. 2008;14(11):1247-55.
 100. Pfrieger FW. Cholesterol homeostasis and function in neurons of the central nervous system. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 2003;60(6):1158-71.
 101. Mitter D, Reisinger C, Hinz B, Hollmann S, Yelamanchili SV, Treiber-Held S, et al. The synaptophysin/synaptobrevin interaction critically depends on the cholesterol content. *Journal of neurochemistry*. 2003;84(1):35-42.

102. Love S, Bridges LR, Case CP. Neurofibrillary tangles in Niemann-Pick disease type C. *Brain : a journal of neurology*. 1995;118 (Pt 1):119-29.
103. Jin LW, Shie FS, Maezawa I, Vincent I, Bird T. Intracellular accumulation of amyloidogenic fragments of amyloid-beta precursor protein in neurons with Niemann-Pick type C defects is associated with endosomal abnormalities. *The American journal of pathology*. 2004;164(3):975-85.
104. Bu B, Klunemann H, Suzuki K, Li J, Bird T, Jin LW, et al. Niemann-Pick disease type C yields possible clue for why cerebellar neurons do not form neurofibrillary tangles. *Neurobiology of disease*. 2002;11(2):285-97.
105. Imrie J, Dasgupta S, Besley GT, Harris C, Heptinstall L, Knight S, et al. The natural history of Niemann-Pick disease type C in the UK. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(1):51-9.
106. Iturriaga C, Pineda M, Fernandez-Valero EM, Vanier MT, Coll MJ. Niemann-Pick C disease in Spain: clinical spectrum and development of a disability scale. *Journal of the neurological sciences*. 2006;249(1):1-6.
107. Solomon D, Winkelman AC, Zee DS, Gray L, Buttner-Ennever J. Niemann-Pick type C disease in two affected sisters: ocular motor recordings and brain-stem neuropathology. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2005;1039:436-45.
108. Wraith JE, Sedel F, Pineda M, Wijburg FA, Hendriksz CJ, Fahey M, et al. Niemann-Pick type C Suspicion Index tool: analyses by age and association of manifestations. *J Inherit Metab Dis*. 2014;37(1):93-101.
109. Kandt RS, Emerson RG, Singer HS, Valle DL, Moser HW. Cataplexy in variant forms of Niemann-Pick disease. *Annals of neurology*. 1982;12(3):284-8.
110. Nevsimalova S, Malinova V. Cataplexy and sleep disorders in Niemann-Pick type C disease. *Current neurology and neuroscience reports*. 2015;15(1):522.
111. Group N-CGW, Wraith JE, Baumgartner MR, Bembi B, Covanis A, Levade T, et al. Recommendations on the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C. *Mol Genet Metab*. 2009;98(1-2):152-65.
112. Yanjanin NM, Velez JI, Gropman A, King K, Bianconi SE, Conley SK, et al. Linear clinical progression, independent of age of onset, in Niemann-Pick disease, type C. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*. 2010;153B(1):132-40.
113. Walterfang M, Fietz M, Fahey M, Sullivan D, Leane P, Lubman DI, et al. The neuropsychiatry of Niemann-Pick type C disease in adulthood. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2006;18(2):158-70.
114. Shulman LM, David NJ, Weiner WJ. Psychosis as the initial manifestation of adult-onset Niemann-Pick disease type C. *Neurology*. 1995;45(9):1739-43.

115. Sandu S, Jackowski-Dohrmann S, Ladner A, Haberhausen M, Bachmann C. Niemann-Pick disease type C1 presenting with psychosis in an adolescent male. *European child & adolescent psychiatry*. 2009;18(9):583-5.
116. Turpin JC, Baumann N. [Presenting psychiatric and cognitive disorders in adult neurolipidoses]. *Revue neurologique*. 2003;159(6-7 Pt 1):637-47.
117. Sedel F, Saudubray JM, Roze E, Agid Y, Vidailhet M. Movement disorders and inborn errors of metabolism in adults: a diagnostic approach. *J Inherit Metab Dis*. 2008;31(3):308-18.
118. Canafoglia L, Bugiani M, Uziel G, Dalla Bernardina B, Ciano C, Scaioli V, et al. Rhythmic cortical myoclonus in Niemann-Pick disease type C. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society*. 2006;21(9):1453-6.
119. Fecarotta S, Amitrano M, Romano A, Della Casa R, Bruschini D, Astarita L, et al. The videofluoroscopic swallowing study shows a sustained improvement of dysphagia in children with Niemann-Pick disease type C after therapy with miglustat. *American journal of medical genetics Part A*. 2011;155A(3):540-7.
120. Klarner B, Klunemann HH, Lurding R, Aslanidis C, Rupprecht R. Neuropsychological profile of adult patients with Niemann-Pick C1 (NPC1) mutations. *J Inherit Metab Dis*. 2007;30(1):60-7.
121. Rottach KG, von Maydell RD, Das VE, Zivotofsky AZ, Discenna AO, Gordon JL, et al. Evidence for independent feedback control of horizontal and vertical saccades from Niemann-Pick type C disease. *Vision research*. 1997;37(24):3627-38.
122. Sharpe JA, Johnston JL. Ocular motor paresis versus apraxia. *Annals of neurology*. 1989;25(2):209-10.
123. Patterson MC, Hendriksz CJ, Walterfang M, Sedel F, Vanier MT, Wijburg F, et al. Recommendations for the diagnosis and management of Niemann-Pick disease type C: an update. *Mol Genet Metab*. 2012;106(3):330-44.
124. Abel LA, Walterfang M, Fietz M, Bowman EA, Velakoulis D. Saccades in adult Niemann-Pick disease type C reflect frontal, brainstem, and biochemical deficits. *Neurology*. 2009;72(12):1083-6.
125. Garver WS, Jelinek D, Meaney FJ, Flynn J, Pettit KM, Shepherd G, et al. The National Niemann-Pick Type C1 Disease Database: correlation of lipid profiles, mutations, and biochemical phenotypes. *Journal of lipid research*. 2010;51(2):406-15.
126. Abel LA, Bowman EA, Velakoulis D, Fahey MC, Desmond P, Macfarlane MD, et al. Saccadic eye movement characteristics in adult Niemann-Pick Type C disease: relationships with disease severity and brain structural measures. *PloS one*. 2012;7(11):e50947.
127. Guo Y, He W, Boer AM, Wevers RA, de Bruijn AM, Groener JE, et al. Elevated plasma chitotriosidase activity in various lysosomal storage disorders. *J Inherit Metab Dis*. 1995;18(6):717-22.

128. Ries M, Schaefer E, Luhrs T, Mani L, Kuhn J, Vanier MT, et al. Critical assessment of chitotriosidase analysis in the rational laboratory diagnosis of children with Gaucher disease and Niemann-Pick disease type A/B and C. *J Inherit Metab Dis.* 2006;29(5):647-52.
129. Sotgiu S, Barone R, Zanda B, Arru G, Fois ML, Arru A, et al. Chitotriosidase in patients with acute ischemic stroke. *European neurology.* 2005;54(3):149-53.
130. Elmonem MA, Amin HS, El-Essawy RA, Mehaney DA, Nabil M, Kamel LN, et al. Association of chitotriosidase enzyme activity and genotype with the risk of nephropathy in type 2 diabetes. *Clinical biochemistry.* 2016;49(6):444-8.
131. Tint GS, Pentchev P, Xu G, Batta AK, Shefer S, Salen G, et al. Cholesterol and oxygenated cholesterol concentrations are markedly elevated in peripheral tissue but not in brain from mice with the Niemann-Pick type C phenotype. *J Inherit Metab Dis.* 1998;21(8):853-63.
132. Zhang JR, Coleman T, Langmade SJ, Scherrer DE, Lane L, Lanier MH, et al. Niemann-Pick C1 protects against atherosclerosis in mice via regulation of macrophage intracellular cholesterol trafficking. *The Journal of clinical investigation.* 2008;118(6):2281-90.
133. Romanello M, Zampieri S, Bortolotti N, Deroma L, Sechi A, Fiumara A, et al. Comprehensive Evaluation of Plasma 7-Ketocholesterol and Cholestan-3beta,5alpha,6beta-Triol in an Italian Cohort of Patients Affected by Niemann-Pick Disease due to NPC1 and SMPD1 Mutations. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry.* 2016;455:39-45.
134. Vanier MT, Gissen P, Bauer P, Coll MJ, Burlina A, Hendriksz CJ, et al. Diagnostic tests for Niemann-Pick disease type C (NP-C): A critical review. *Mol Genet Metab.* 2016;118(4):244-54.
135. Sueyoshi N, Maehara T, Ito M. Apoptosis of Neuro2a cells induced by lysosphingolipids with naturally occurring stereochemical configurations. *Journal of lipid research.* 2001;42(8):1197-202.
136. Welford RW, Garzotti M, Marques Lourenco C, Mengel E, Marquardt T, Reunert J, et al. Plasma lysosphingomyelin demonstrates great potential as a diagnostic biomarker for Niemann-Pick disease type C in a retrospective study. *PloS one.* 2014;9(12):e114669.
137. Jiang X, Sidhu R, Mydock-McGrane L, Hsu FF, Covey DF, Scherrer DE, et al. Development of a bile acid-based newborn screen for Niemann-Pick disease type C. *Science translational medicine.* 2016;8(337):337ra63.
138. Mazzacuva F, Mills P, Mills K, Camuzeaux S, Gissen P, Nicoli ER, et al. Identification of novel bile acids as biomarkers for the early diagnosis of Niemann-Pick C disease. *Febs Lett.* 2016;590(11):1651-62.
139. Walkley SU, Vanier MT. Secondary lipid accumulation in lysosomal disease. *Biochimica et biophysica acta.* 2009;1793(4):726-36.

140. Vanier MT, Rodriguez-Lafrasse C, Rousson R, Gazzah N, Juge MC, Pentchev PG, et al. Type C Niemann-Pick disease: spectrum of phenotypic variation in disruption of intracellular LDL-derived cholesterol processing. *Biochimica et biophysica acta*. 1991;1096(4):328-37.
141. Pentchev PG, Comly ME, Kruth HS, Vanier MT, Wenger DA, Patel S, et al. A defect in cholesterol esterification in Niemann-Pick disease (type C) patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1985;82(23):8247-51.
142. Pentchev PG, Comly ME, Kruth HS, Tokoro T, Butler J, Sokol J, et al. Group C Niemann-Pick disease: faulty regulation of low-density lipoprotein uptake and cholesterol storage in cultured fibroblasts. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 1987;1(1):40-5.
143. McKay Bounford K, Gissen P. Genetic and laboratory diagnostic approach in Niemann Pick disease type C. *Journal of neurology*. 2014;261 Suppl 2:S569-75.
144. Runz H, Dolle D, Schlitter AM, Zschocke J. NPC-db, a Niemann-Pick type C disease gene variation database. *Human mutation*. 2008;29(3):345-50.
145. Bauer P, Knoblich R, Bauer C, Finckh U, Hufen A, Kropp J, et al. NPC1: Complete genomic sequence, mutation analysis, and characterization of haplotypes. *Human mutation*. 2002;19(1):30-8.
146. Macias-Vidal J, Rodriguez-Pascual L, Sanchez-Olle G, Lluch M, Vilageliu L, Grinberg D, et al. Molecular analysis of 30 Niemann-Pick type C patients from Spain. *Clinical genetics*. 2011;80(1):39-49.
147. Vanier MT. Prenatal diagnosis of Niemann-Pick diseases types A, B and C. *Prenatal diagnosis*. 2002;22(7):630-2.
148. Philippart M, Engel J, Jr., Zimmerman EG. Gelastic cataplexy in Niemann-Pick disease group C and related variants without generalized sphingomyelinase deficiency. *Annals of neurology*. 1983;14(4):492-3.
149. Platt FM, Neises GR, Dwek RA, Butters TD. N-butyldeoxynojirimycin is a novel inhibitor of glycolipid biosynthesis. *The Journal of biological chemistry*. 1994;269(11):8362-5.
150. Butters TD, Dwek RA, Platt FM. Inhibition of glycosphingolipid biosynthesis: application to lysosomal storage disorders. *Chemical reviews*. 2000;100(12):4683-96.
151. Treiber A, Morand O, Clozel M. The pharmacokinetics and tissue distribution of the glucosylceramide synthase inhibitor miglustat in the rat. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*. 2007;37(3):298-314.
152. Pineda M, Wraith JE, Mengel E, Sedel F, Hwu WL, Rohrbach M, et al. Miglustat in patients with Niemann-Pick disease Type C (NP-C): a multicenter observational retrospective cohort study. *Mol Genet Metab*. 2009;98(3):243-9.

153. Patterson MC, Vecchio D, Prady H, Abel L, Wraith JE. Miglustat for treatment of Niemann-Pick C disease: a randomised controlled study. *The Lancet Neurology*. 2007;6(9):765-72.
154. Walterfang M, Chien YH, Imrie J, Rushton D, Schubiger D, Patterson MC. Dysphagia as a risk factor for mortality in Niemann-Pick disease type C: systematic literature review and evidence from studies with miglustat. *Orphanet journal of rare diseases*. 2012;7:76.
155. Patterson MC, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C, et al. Long-term miglustat therapy in children with Niemann-Pick disease type C. *J Child Neurol*. 2010;25(3):300-5.
156. Wraith JE, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C, et al. Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann-Pick disease type C: long-term data from a clinical trial. *Mol Genet Metab*. 2010;99(4):351-7.
157. Pineda M, Perez-Poyato MS, O'Callaghan M, Vilaseca MA, Pocovi M, Domingo R, et al. Clinical experience with miglustat therapy in pediatric patients with Niemann-Pick disease type C: a case series. *Mol Genet Metab*. 2010;99(4):358-66.
158. Dvorakova L, Sikora J, Hrebicek M, Hulkova H, Bouckova M, Stolnaja L, et al. Subclinical course of adult visceral Niemann-Pick type C1 disease. A rare or underdiagnosed disorder? *J Inherit Metab Dis*. 2006;29(4):591.
159. Fensom AH, Grant AR, Steinberg SJ, Ward CP, Lake BD, Logan EC, et al. An adult with a non-neuronopathic form of Niemann-Pick C disease. *J Inherit Metab Dis*. 1999;22(1):84-6.
160. Eggert T. Eye movement recordings: methods. *Developments in ophthalmology*. 2007;40:15-34.
161. Schneider E, Villgratner T, Vockeroth J, Bartl K, Kohlbecher S, Bardins S, et al. EyeSeeCam: an eye movement-driven head camera for the examination of natural visual exploration. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009;1164:461-7.
162. Kimmig H, Haussmann K, Mergner T, Lucking CH. What is pathological with gaze shift fragmentation in Parkinson's disease? *Journal of neurology*. 2002;249(6):683-92.
163. Pinkhardt EH, Jurgens R, Lule D, Heimrath J, Ludolph AC, Becker W, et al. Eye movement impairments in Parkinson's disease: possible role of extradopaminergic mechanisms. *BMC neurology*. 2012;12:5.
164. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M, Currier R, Subramony S, Wessel K, et al. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. *Journal of the neurological sciences*. 1997;145(2):205-11.
165. Leigh RJ, Newman SA, Folstein SE, Lasker AG, Jensen BA. Abnormal ocular motor control in Huntington's disease. *Neurology*. 1983;33(10):1268-75.
166. Salman MS, Sharpe JA, Eizenman M, Lillakas L, Westall C, To T, et al. Saccades in children. *Vision research*. 2006;46(8-9):1432-9.

167. Karatekin C. Eye tracking studies of normative and atypical development. *Developmental review*. 2007;27(3):283-348.
168. Salman MS, Sharpe JA, Lillakas L, Dennis M, Steinbach MJ. Smooth pursuit eye movements in children. *Experimental brain research*. 2006;169(1):139-43.
169. Klockgether T. Update on degenerative ataxias. *Current opinion in neurology*. 2011;24(4):339-45.
170. Baloh RW, Sills AW, Kumley WE, Honrubia V. Quantitative measurement of saccade amplitude, duration, and velocity. *Neurology*. 1975;25(11):1065-70.
171. Schmidt D, Abel LA, Dell'Osso LF, Daroff RB. Saccadic velocity characteristics: intrinsic variability and fatigue. *Aviation, space, and environmental medicine*. 1979;50(4):393-5.
172. Bahill AT, Clark MR, Stark L. Dynamic overshoot in saccadic eye movements is caused by neurological control signed reversals. *Experimental neurology*. 1975;48(1):107-22.
173. Bahill AT, Brockenbrough A, Troost BT. Variability and development of a normative data base for saccadic eye movements. *Investigative ophthalmology & visual science*. 1981;21(1 Pt 1):116-25.
174. Abel LA, Troost BT, Dell'Osso LF. The effects of age on normal saccadic characteristics and their variability. *Vision research*. 1983;23(1):33-7.
175. Kubo T, Saika T, Sakata Y, Morita Y, Matsunaga T, Kasahara T. Analysis of saccadic eye movements using an infrared video system in human subjects. *Acta otolaryngologica Supplementum*. 1991;481:382-7.
176. Frens MA, van der Geest JN. Scleral search coils influence saccade dynamics. *J Neurophysiol*. 2002;88(2):692-8.
177. Schalén L. Quantification of tracking eye movements in normal subjects. *Acta otolaryngologica*. 1980;90(1-6):404-13.
178. Collewyn H, Tamminga EP. Human smooth and saccadic eye movements during voluntary pursuit of different target motions on different backgrounds. *The Journal of physiology*. 1984;351:217.
179. Ross RG, Radant AD, Hommer DW. A developmental study of smooth pursuit eye movements in normal children from 7 to 15 years of age. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 1993;32(4):783-91.
180. Beh SC, Frohman TC, Frohman EM. Cerebellar Control of Eye Movements. *Journal of neuro-ophthalmology : the official journal of the North American Neuro-Ophthalmology Society*. 2016.
181. Aschoff JC, Cohen B. Changes in saccadic eye movements produced by cerebellar cortical lesions. *Experimental neurology*. 1971;32(2):123-33.

182. Optican LM, Robinson DA. Cerebellar-dependent adaptive control of primate saccadic system. *J Neurophysiol.* 1980;44(6):1058-76.
183. Selhorst JB, Stark L, Ochs AL, Hoyt WF. Disorders in cerebellar ocular motor control. I. Saccadic overshoot dysmetria. An oculographic, control system and clinico-anatomical analysis. *Brain: a journal of neurology.* 1976;99(3):497-508.
184. Zee DS, Yee RD, Cogan DG, Robinson DA, Engel WK. Ocular motor abnormalities in hereditary cerebellar ataxia. *Brain: a journal of neurology.* 1976;99(2):207-34.
185. Robinson FR, Straube A, Fuchs AF. Role of the caudal fastigial nucleus in saccade generation. II. Effects of muscimol inactivation. *J Neurophysiol.* 1993;70(5):1741-58.
186. Helmchen C, Büttner U. Saccade-related Purkinje cell activity in the oculomotor vermis during spontaneous eye movements in light and darkness. *Experimental brain research.* 1995;103(2):198-208.
187. Ohtsuka K, Noda H. The effect of microstimulation of the oculomotor vermis on discharges of fastigial neurons and visually-directed saccades in macaques. *Neuroscience research.* 1991;10(4):290-5.
188. Buzunov E, Mueller A, Straube A, Robinson FR. When during horizontal saccades in monkey does cerebellar output affect movement? *Brain research.* 2013;1503:33-42.
189. Goffart L, Chen LL, Sparks DL. Deficits in saccades and fixation during muscimol inactivation of the caudal fastigial nucleus in the rhesus monkey. *J Neurophysiol.* 2004;92(6):3351-67.
190. Quinet J, Goffart L. Head-unrestrained gaze shifts after muscimol injection in the caudal fastigial nucleus of the monkey. *J Neurophysiol.* 2007;98(6):3269-83.
191. Kojima Y, Soetedjo R, Fuchs AF. Changes in simple spike activity of some Purkinje cells in the oculomotor vermis during saccade adaptation are appropriate to participate in motor learning. *The Journal of Neuroscience.* 2010;30(10):3715-27.
192. Takagi M, Tamargo R, Zee DS. Effects of lesions of the cerebellar oculomotor vermis on eye movements in primate: binocular control. *Progress in brain research.* 2003;142:19-33.
193. Quinet J, Goffart L. Cerebellar control of saccade dynamics: contribution of the fastigial oculomotor region. *J Neurophysiol.* 2015;113(9):3323-36.
194. Fuchs AF, Robinson FR, Straube A. Role of the caudal fastigial nucleus in saccade generation. I. Neuronal discharge pattern. *J Neurophysiol.* 1993;70(5):1723-40.
195. Ohtsuka K, Noda H. Saccadic burst neurons in the oculomotor region of the fastigial nucleus of macaque monkeys. *J Neurophysiol.* 1991;65(6):1422-34.
196. Fuchs AF, Robinson FR, Straube A. Role of the caudal fastigial nucleus in saccade generation. I. Neuronal discharge pattern. *J Neurophysiol.* 1993;70(5):1723-40.

197. Kleine JF, Guan Y, Buttner U. Saccade-related neurons in the primate fastigial nucleus: what do they encode? *J Neurophysiol.* 2003;90(5):3137-54.
198. Rosini F, Federighi P, Pretegianni E, Piu P, Leigh RJ, Serra A, et al. Ocular-motor profile and effects of memantine in a familial form of adult cerebellar ataxia with slow saccades and square wave saccadic intrusions. *PloS one.* 2013;8(7):e69522.
199. Thier P, Ilg UJ. The neural basis of smooth-pursuit eye movements. *Current opinion in neurobiology.* 2005;15(6):645-52.
200. Zee DS, Yamazaki A, Butler PH, Gucer G. Effects of ablation of flocculus and paraflocculus on eye movements in primate. *J Neurophysiol.* 1981;46(4):878-99.
201. Wessel K, Moschner C, Wandinger K-P, Kömpf D, Heide W. Oculomotor testing in the differential diagnosis of degenerative ataxic disorders. *Archives of neurology.* 1998;55(7):949-56.
202. Marschalek N, Albert F, Meske V, Ohm TG. The natural history of cerebellar degeneration of Niemann-Pick C mice monitored in vitro. *Neuropathology and applied neurobiology.* 2014;40(7):933-45.
203. Sato Y, Kawasaki T, Ikarashi K. Zonal organization of the floccular Purkinje cells projecting to the group y of the vestibular nuclear complex and the lateral cerebellar nucleus in cats. *Brain research.* 1982;234(2):430-4.
204. Krauzlis RJ, Lisberger SG. Visual motion commands for pursuit eye movements in the cerebellum. *Science.* 1991;253(5019):568.
205. Lisberger S, Fuchs A. Role of primate flocculus during rapid behavioral modification of vestibuloocular reflex. I. Purkinje cell activity during visually guided horizontal smooth-pursuit eye movements and passive head rotation. *J Neurophysiol.* 1978;41(3):733-63.
206. Armstrong CL, Hawkes R. Pattern formation in the cerebellar cortex. *Biochemistry and Cell Biology.* 2000;78(5):551-62.
207. Wraith JE, Vecchio D, Jacklin E, Abel L, Chadha-Boreham H, Luzy C, et al. Miglustat in adult and juvenile patients with Niemann Pick disease type C: Long-term data from a clinical trial. *Mol Genet Metab.* 2010;99(4):351-7.

7.EKLER

EK-1: ETİK KURUL ONAYI

	T.C. İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
Sayı : 1889		Tarih : 16.11.2015
Konu : Prof. Dr. Hakan GÜRVİT		
Sayın Prof. Dr. Hakan GÜRVİT Nöroloji Anabilim Dalı		
İlgi :Nöroloji Anabilim Dalının 05/11/2015 gün ve 45103048 sayılı yazısı		
Sorumlu araştırmacılığını üstlendiğiniz ve Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Zerrin KARAASLAN' ın yürüteceği 2015/1863 dosya numaralı "Dejeneratif Ataksi Hastalarının Video-Okülografi İle Değerlendirilmesi" başlıklı çalışma kurumumuzun 13/11/2015 tarih ve 19 sayılı toplantısında görüşülerek etik yönden uygun bulunmuş olup, tutanaklar ekte sunulmuştur. Bilgilerinizi rica ederim.		
 Prof.Dr. A. Yagiz URESİN İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı		
Eki: İstanbul Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu Karar Formu		

EK-2: BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

‘Dejeneratif ataksi’ tanısı konmuş olan hastalığınız sinir sisteminde denge ile ilişkili merkezlerin yavaş seyirli ilerleyici hasarlanması sonucu ortaya çıkar ve en sık dengesizlik ve konuşma güçlüğü ile bulgu verir. Bu hastalığın altında yatan pek çok neden olabilmekte ve nedene bağlı olarak başka sinir sistemi bölgelerine ait bulgular da karşımıza çıkabilmektedir. Bu tabloya neden olabilecek genetik kökenli hastalıklardan biri olan Niemann Pick Tip-C hastalığı çocukluk ya da erişkin dönemde dengesizlik ve beraberinde göz hareket kusuru gibi bulgularla ortaya çıkabilir. Ancak ileri yaşlarda ortaya çıktığında hastalığın tanınması normal muayene yöntemleri ile daha güç olabilmektedir. Nörolojik bulguların ilerleyişini önleyen yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmiş olması nedeniyle bu hastalığın tanınması hasta için büyük önem taşımakla birlikte ailevi özelliği olması nedeniyle diğer etkilenmiş olabilecek aile üyelerinin erken tanı alması ve erken tedavi imkanı sağlamaktadır.

Normal muayene yöntemleriyle gözden kaçabilecek göz hareket kusurlarını daha detaylı inceleyebilmek amacıyla göz ve baş hareketlerini izleyen kamera sistemi monte edilmiş gözlük sistemleri geliştirilmiştir. Bu sistemlerden biri olan EyeSeeCam adlı cihaz ve ilişkili bilgisayar sistemleri ile göz hareketlerinizin değerlendirilmesi, Niemann Pick Tip-C hastalığı ile uyumlu olabilecek bulguların saptanması durumunda hastalığın tanısına yönelik genetik inceleme yapılabilir. Bu test sırasında gözlük çerçevesi ile bulaşabilecek cilt enfeksiyonları dışında herhangi bir yan etki beklenmemektedir. Enfeksiyondan korunmak amacıyla her işlem öncesi ve sonrası gözlük çerçeveleri dezenfekte edilerek enfeksiyon bulaşı önlenmektedir.

Bu çalışmaya katılmak tamamen gönüllük esasına dayanmaktadır. Size ait bilgiler bu araştırma sırasında, araştırma sonuçlarının kullanılması sırasında ve sonrasında gizli tutulacaktır. Bu çalışma ile ilgili herhangi bir parasal sorumluluğunuz olmayacak ve tarafınıza bir ödeme yapılmayacaktır.

İncelemeyi reddetmeniz, sürdürmemeniz ya da araştırmacı tarafından çalışmadan çıkarılmanız halinde şimdi ya da daha sonra, ihtiyacınız olan tıbbi bakımı almanız hiçbir şekilde etkilenmeyecektir. Bu durumlarda hiçbir sorumluluk altına girmeyeceksiniz.

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

Sayın Dr. Zerrin Karaaslan tarafından İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” (denek) olarak davet edildim, bu araştırmaya yalnızca gönüllülerin dahil olacağı belirtildi.

Eğer bu araştırmaya katılırsam hekim ile aramda kalması gereken bana ait bilgilerin gizliliğine bu araştırma sırasında da büyük özen ve saygı ile yaklaşılabileceğine inanıyorum. Gizli kişisel bilgilerime ilgili mevzuatta belirtilen kişi, kurum ve kuruluşların erişebilmesini onaylıyorum. Bu araştırma sonuçlarının eğitim ve bilimsel amaçlarla kullanımı sırasında kişisel bilgilerimin ihtimamla korunacağı konusunda bana yeterli güven verildi. Bu sonuçlarda kodlanan bilgilerin arşivlenmesi ve eğer uygunsa bunların ülkemiz dışına aktarılmasına izin veriyorum.

Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir sebep göstermeden araştırmadan çekilebilirim (Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim). Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dr. Zerrin Karaaslan'a, 0212 4142000-32578 numaralı telefondan arayabileceğimi biliyorum.

Bu araştırmaya katılmak zorunda değilim ve katılmayabilirim. Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımına ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde “katılımcı” (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri gösteren metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-Soyadı, Tarih, İmzası:

Adres, tel/fax:

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-Soyadı, Tarih, İmzası:

Görevi, Adres, tel/fax

EK-3 : ULUSLARARASI ATAKSİ DEĞERLENDİRME SKALASI

I. POSTÜR VE YÜRÜME BOZUKLUKLARI

1)Yürüme Kapasitesi (Duvara 1.5 metre kala dönüş yapılan 10 metrelik yürüyüş ile değerlendirme)

0= Normal

1= Hemen hemen normal, ancak tandem yürüyüş yapılmaz

2= Desteksiz yürüyebilir, ancak kesinlikle anormal ve düzensiz yürüyüş

3= Desteksiz yürüyebiliyor, ancak belirgin sendeleme, dönüşlerde zorlanma

4= Tamamen desteksiz yürüyemez, ara ara duvardan destek alma

5= Tek baston yardımı ile yürüme

6= İki baston veya yürüteçle yürüme

7= Başka birinin yardımı ile yürüme

8= Başka biri yardım etse bile yürüyemez, tekerlekli sandalyeye bağımlı

2) Yürüyüş Hızı (Yürüme kapasitesi 1-3 arasında olan hastalarda değerlendirilir. Diğerleri otomatik olarak 4 puan alır)

0= Normal

1= Hafifçe azalmış

2= Belirgin azalmış

3= Oldukça yavaş

4= Desteksiz yürüme mümkün değil

3) Ayakta duma kapasitesi (gözler açık) (Hastadan önce bir ayağı üzerinde durması istenir; mümkün değilse tandem pozisyonda durması istenir; mümkün değilse iki ayağı yan yana durması istenir. Doğal pozisyon için hastadan rahat ettiği pozisyonda durması istenir.

0= Normal: Bir ayağının üstünde 10 sn'den uzun süre durabiliyor

1= Heriki ayağı yan yana durabiliyor, ancak bir ayağının üstünde 10 saniyeden fazla duramıyor

2= Heriki ayağı yan yana durabiliyor, ancak tandem pozisyonunda duramıyor

3= Heriki ayağı yan yana duramıyor, ancak doğal pozisyonda, hiç salınımsız veya ılımlı salınım desteksiz durabiliyor

4= Doğal pozisyonunda desteksiz durabiliyor, ancak belirgin salınım ve düzeltme

hareketleri mevcut

5= Bir koldan güçlü bir destekle doğal pozisyonunda durabiliyor

6= Heriki koldan güçlü destek verilse de ayakta duramıyor

4) Doğal pozisyonunda desteksiz, gözler açık iken ayaklar arası açıklık (Hastadan rahat olduğu bir pozisyonunda durması istenir, bu pozisyonunda iken medial malleoller arası mesafe ölçülür)

0= Normal (< 10 cm)

1= Hafifçe genişlemiş (>10 cm)

2= Belirgin olarak genişlemiş (25 cm-35 cm arası)

3= Oldukça genişlemiş (>35 cm)

4= Ayakta duramıyor

5) Ayaklar bitişik, gözler açık iken vücut salınımı

0= Normal

1= Hafif osilasyonlar

2= Orta derecede osilasyon (baş hizasında <10 cm)

3= Ciddi sallanma (baş hizasında >10 cm), dik durmayı bozuyor

4= Hemen düşme

6) Ayaklar bitişik, gözler kapalı iken vücut salınımı

0= Normal

1= Hafif osilasyonlar

2= Orta derecede osilasyon (baş hizasında <10 cm)

3= Ciddi sallanma (baş hizasında >10cm), dik durmayı bozuyor

4= Hemen düşme

7) Oturma pozisyonunun niteliği (Baldırlar bitişik, sert zeminde, kollar kavuşturulmuş)

0= Normal

1 = Gövdede hafif sallanma

2= Gövde ve bacaklarda orta dereceli sallanma

3= Ağır dengesizlik

4= Oturması imkansız

II. KİNETİK FONKSİYONLAR

8) Diz-tibia testi (hareketin ayrıştırılması ve intansiyonel tremor) (Bu test supin pozisyonda, vizüel kontrol mümkün olsun diye bas yana eğilmiş şekilde yapılır. Hastadan bir bacağı kaldırması, topuğunu diğer dizi üzerine koyması, daha sonra topuğunu bacağın tibiası üzerinde kaydırarak aşağıya ayak bileğine kadar indirmesi istenir. Topuğu ayak bileğine ulaşınca ayağını tekrar kaldırması (yaklaşık 40 cm) ve hareketi baştan tekrar etmesi istenir. Doğru değerlendirme için her bacakta en az 3 tekrar gereklidir.

0= Normal

1= Topuğu doğru eksende indiriyor, ancak hareketi birkaç fazda yapıyor, bacakta

gerçek bir sıçrama yok, veya anormal yavaşlamış

2= Eksen üzerinde sıçrayıcı iniş

3= Eksen üzerinde inerken lateral kaymalar

4= Eksen üzerinde inerken şiddetli yana kaymalar var veya hareketi yapamıyor

9) Topuk-Diz testinde aksiyon tremoru (Bir önceki test ile aynı: Hastanın topuğunda aksiyon tremoru olup olmadığına bakılır.

Topuk diz üzerinde iken, aşağı doğru kaydırmadan önceki birkaç sn içindeki gözlem ile

0= Tremor yok

1= Tremor var ama topuk dize ulaşır ulaşmaz duruyor

2= Tremor var, topuk dize ulaştıktan sonra 10 sn içinde duruyor

3= Tremor var, topuk dize ulaştıktan sonra 10 sn'den daha fazla sürüyor

4= Tremor kesilmiyor veya test olanaksız

10) Parmak-burun testi (dekompozisyon ve dismetri) (Hasta bir sandalyeye oturur, harekete başlamadan önce eli dizi üzerinde istirahat halinde durur, vizüel kontrol gereklidir. Doğru değerlendirme için her elde en az 3 tekrar gerekir.

0= Normal

1= Hareketin bütünlüğü bozulmadan olan osilasyonlar

2= 2 fazlı segmentli hareket ve /veya parmak burna ulaşırken orta dereceli dismetri

3= 2'den daha fazla segmentli hareket ve/ veya parmak burna ulaşırken belirgin dismetri

4= Hastanın burnuna ulaşmasını engelleyen dismetri

11) Parmak-burun testi (parmağın intansiyonel tremoru) (Bu aşamada hareketin balistik (atış) fazında ortaya çıkan tremor değerlendirilir. Hasta rahat edecek şekilde oturur, elleri bacaklarının üstünde istirahat halinde durur. Vizüel kontrol gereklidir. Her el için en az 3 tekrar gerekir.)

0= Normal

1= Hareketin basit sapması

2= Amplitüd <10 cm olan orta derecede tremor

3= Amplitüd 10 cm-40 cm arasında tremor

4= Amplitüd >40 cm olan ciddi tremor

12) Parmak-parmak testi (aksiyon tremoru ve/veya instabilite) (Hasta oturtulur, heriki işaret parmağını toraks seviyesinde arada 1 cm kalacak şekilde birbirine yaklaştırması ve 10 sn tutması istenir. Vizüel kontrol gereklidir.)

0= Normal

1= Hafif instabilite

2= Parmakta amplitüdü <10 cm olan hafif salınım

3= Parmakta amplitüdü 10 cm- 40 cm arası salınım

4= Amplitüdü >40 cm olan sıçramalar

13) Pronasyon-supinasyon alternan hareketler (Hasta rahat bir şekilde sandalyeye oturtulur, önkolunu vertikal olarak kaldırdıktan sonra pronasyon-supinasyon hareketleri yapması istenir. Her el ayrı ayrı değerlendirilir.)

0= Normal

1= Hafif düzensiz ve yavaş

2= Belirgin düzensiz ve yavaş, ancak dirsekte sallanma yok

3= Ağır derecede düzensiz ve yavaş, dirsekte de sallanma var

4= Hareket tamamen dezorganize veya olanaksız

14) Paternlenmiş Arşimet spirali çizme testi (Hasta bir masaya rahatça oturtulur, önüne sabitlenmiş bir kağıt konur. Zaman sınırlaması yapmadan dominant elini kullanarak Arşimet spirali çizmesi istenir. Her testte aynı masa ve aynı kalem kullanılmalıdır.)

0= Normal

1= Bozulma ve ayrışma var, spiral paterninden hafif ayrılmalar var, ancak hipermetrik sapma yok

2= Çizgiler paternden tamamen dışa kaymış, çaprazlamalar ve/veya hipermetrik

sapmalar var

3= Hipermetriye bağlı majör bozukluk

4= Çizme tamamen dezorganize veya olanaksız

III. KONUŞMA BOZUKLUKLARI

15) Dizartri: konuşmanın akıcılığı (Hastadan standart bir cümleyi birkaç kere tekrar etmesi istenir: "Dal kalkar kantar tartar")

0= Normal

1 = Akıcılıkta hafif değişim

2= Akıcılıkta orta derecede değişim

3= Belirgin derecede yavaş ve dizartrik konuşma

4= Konuşmıyor

16) Dizartri: konuşmanın anlaşılabilirliği

0= Normal

1 = Hafif pelteklik

2= Belirgin pelteklik, çoğu kelime anlaşılabilir

3= Ciddi pelteklik, konuşma anlaşılabilir

4= Konuşma yok

IV. OKÜLOMOTOR BOZUKLUKLAR

17) Bakış yönüne nistagmus (Laterale doğru, muayene eden kişinin parmağına baktırılır: Bu test temelde horizontal bakışta bakılır, ancak oblik, rotatuar veya vertikal olarak da değerlendirilebilir.)

0= Normal

1 = Geçici nistagmus

2= Kalıcı ama orta dereceli

3= Kalıcı ve ağır

18) Oküler izleme bozuklukları(Muayene eden kişinin laterale doğru yavaşça hareket ettirdiği parmağını izler)

0= Normal

1= Hafifçe sakkadik

2= Ciddi derecede sakkadik

19) Sakkad dismetrisi (Hastanın gözleri primer pozisyonda iken muayene eden kişi işaret parmaklarının her birini hastanın her bir temporal görme alanında tutar. Daha sonra hastanın laterallere parmaklara doğru sağ ve sola bakması istenir; hipo veya hipermetrik sakkad olup olmamasına bakılır)

0= Yok

1= Bilateral sakkadik hipermetri veya hipometri

8. ÖZGEÇMİŞ

Kimlik Bilgileri

Adı: Zerrin
Soyadı: Karaaslan
Doğum Yeri: Erzurum
Doğum Tarihi: 29.07.1989
E-Posta Adresi: zkaraaslan@gmail.com
Yabancı Dil: İngilizce

Eğitim

2012- İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji A.B.D.
2006-2012 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi

İş Tecrübesi

Kasım 2012 İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji
A.B.D. / Nöroloji Uzmanlık Öğrencisi

Kurs Eğitimleri

Kasım 2012 İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi / Temel EKG Kursu
Şubat 2014 10. Başağrısı Kış Okulu
Nisan 2015 5. Ulusal Alzheimer Kongresi / Davranış Nörolojisi Poliklinik
Pratiği
Mayıs 2015 Nadir Görülen Nörolojik Hastalıklar Sempozyumu
Haziran 2015 3. Epilepsi Sempozyumu
Ekim 2015 Çocuk ve Ergen Nörolojisi Bahar Sempozyumu

Mart 2016 Kursu	Türkiye Klinik Nörofizyoloji EMG İnteraktif Temel Eğitim
Mart 2016 Kursu	Türkiye Klinik Nörofizyoloji EEG İnteraktif Temel Eğitim
Mart 2016	1. Asistan Akademisi
Haziran 2016	5. Nöroradyoloji Okulu

Bildiriler

- 1- Karaaslan Z, Ekizoğlu E, Tektürk P, Tüzün E, Bebek N, Gürses C, Baykan B. Epilepsisi Olan Sistemik Lupus Eritematozus Hastalarında Nöronal Otoantikörlerin Araştırılması. 10. Ulusal Epilepsi Kongresi, Kongre Kitapçığı, s.61. Sözel sunum, İzmir, Mayıs, 2016.
- 2- Karaaslan Z, Bilgiç B, Hanağası H, Gürvit H. Dejeneratif Ataksi Hastalarının Video-Okülografi İle Değerlendirilmesi. 32. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi, Kongre Kitapçığı s.30. Sözel sunum, Muğla, Nisan, 2016.
- 3- Şirin NG, Karaaslan Z, Güngör İ, Kurt E, Yıldız Ulaşoğlu Ç, Kılıçık A, Demiralp T, Gürses C. Temporal Lob Epilepsili Hastalarda Elektrofizyolojik İktal Paternler ve fMRG’de Dinlenme Durumu Fonksiyonel Bağlantısallık Ağları. 51. Ulusal Nöroloji Kongresi, Kongre Kitapçığı s.91-92. Poster sunumu, Antalya, Kasım 2015.
- 4- Akçay Hİ, Karaaslan Z, Durmuş H, Oflazer-Serdaroğlu P, Deymeer F, Parman Y. Bariyatrik Cerrahi Sonrası Polinöropati İzlenen Üç Olgunun Sunumu. 51. Ulusal Nöroloji Kongresi, Kongre Kitapçığı s.140. Poster sunumu, Antalya, Kasım 2015.
- 5- Karaaslan Z, Bebek N, Baykan B, Gökyiğit A, Gürses C. De Novo Tourette’s Syndrome: A Case Report with Epilepsy. 31th International Epilepsy Congress, Abstract Book pp 140. Poster presentation, İstanbul, September, 2015.
- 6- Karaaslan Z, Atmaca MM, Başaran S, Durmuş H, Çağatay A, Parman Y, Kocasoy Orhan E. HIV Seyrinde Gelişen Nöropatiler: Olgu Sunumu. 31. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi, Kongre Kitapçığı, s.70. Poster sunumu, Antalya, Nisan 2015.
- 7- Karaaslan Z, Güngör Doğan, Altıokka Uzun G, Yeşilot N, Çoban O, Tuncay R. Central Vein Stenosis in A Hemodialysis Patients: A Case Report. 24th European Stroke Conference, Abstract book pp 248. Poster presentation, Vienna, Austria, May, 2015.

- 8- Karaaslan Z, Dede HÖ, Beberk N, Gökyiğit A, Öge E, Baykan B, Gürses C. Atipik Epizodik Ataklarla Başvuran Morvan Sendromlu Bir Olgu. 50. Ulusal Nöroloji Kongresi, Kongre Kitapçığı s.216. Poster sunumu, Antalya, Kasım 2014.
- 9- Altıokka Uzun G, Karaaslan Z, Ekizoğlu E, Kocasoy Orhan E, Baykan B. İdyopatik İntrakranyal Hipertansiyon ve Geçici VII. Kranyal Sinir Felci Birlikteliği: Olgu Sunumu. 49. Ulusal Nöroloji Kongresi, Kongre Kitapçığı s.139. Poster sunumu, Antalya, Kasım 2013.
- 10- Çakar A, Karaaslan Z, Karbay M, Birday E, Çoban A, Pehlivan M, Kürtüncü M, Eraksoy M. Natalizumaba Bağlı Progresif Multifokal Lökoensefalopati Olgusu. 49. Ulusal Nöroloji Kongresi, kongre kitapçığı s.111. Poster sunumu, Antalya, Kasım, 2013.
- 11- Çakar A, Karaaslan Z, Birday E, Çoban A, Kürtüncü M. Karsinomatöz Menenjit Kliniği ile Başvuran Bir Glioblastom Olgusu. 49. Ulusal Nöroloji Kongresi, kongre kitapçığı s.147. Poster sunumu, Antalya, Kasım, 2013.
- 12- Marufoğlu F, Altıokka Uzun G, Karaaslan Z, Kocasoy Orhan E, İzgi AN, Arasa Y, Aydoseli A, Sabancı A, Yıldız Z, Kılıçaslan Z, Bingöl Z, Orucova H. Arka Çukur Kitlesini Taklit Eden Bir Tüberküloz Olgusu. 49. Ulusal Nöroloji Kongresi, kongre kitapçığı s.148. Poster sunumu, Antalya, Kasım, 2013.