



T.C.

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**TRAPEZİUS KASINDAN ELDE EDİLEN UZUN
LATANSLI REFLEKSLER İLE BU REFLEKSLERİN
POSTÜRAL KAYIP VE KOORDİNASYON
BOZUKLUĞU İLE GİDEN HASTALIKLARDAKİ
DEĞİŞİMLERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. ERSİN DENERİ

DANIŞMAN: Doç. Dr. Cengiz TATAROĞLU

AYDIN - 2011

T.C.
ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**TRAPEZİUS KASINDAN ELDE EDİLEN UZUN
LATANSLI REFLEKSLER İLE BU REFLEKSLERİN
POSTÜRAL KAYIP VE KOORDİNASYON
BOZUKLUĞU İLE GİDEN HASTALIKLARDAKİ
DEĞİŞİMLERİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. ERSİN DENERİ

DANIŞMAN: Doç. Dr. Cengiz TATAROĞLU

AYDIN - 2011

Uzmanlık eğitimimin tümü süresince, beni her zaman desteklemiş ve her konuda rehberlik etmiş olan değerli Anabilim Dalı Başkanımız sayın hocam Prof. Dr. Ali Akyol'a,

Elektromiyografi laboratuvarında birlikte çalışma şansına ulaştığım,nöroloji eğitimimde önemli yeri olan, tezimin başından sonuna kadar sabrını ve desteğini hiç esirgemeyen, bilimsel bir çalışmanın nasıl yapılabileceğini öğreten tez danışmanım sayın hocam Doç. Dr. Cengiz Tataroğlu'na,

Nöroloji eğitimimde büyük emekleri olan, benden yardımlarını, bilgi ve becerilerini hiçbir zaman esirgememiş olan sayın hocam Prof. Dr. Nefati Kıyhoğlu ve Yard. Doç. Dr. Ayça Özkul'a,

Beraber çalışmaktan ve birlikteliğimizden büyük keyif aldığım, nöroloji bilincimin gelişmesinde önemli katkıları olan kadim dost sayın hocam Yard. Doç. Dr. Utku Oğan Akyıldız'a,

Kendilerinden çok şey öğrendiğim hastalarıma, sevgili asistan arkadaşlarıma,

Önce insan sonra hekim olma konusundaki vicdani alt yapımın oluşmasında büyük yeri olan merhum anneme ve onlarla gurur duyduğum aileme, gösterdiği sonsuz sabır ve anlayışıyla her zaman yanımda olan destekçim sevgili eşime ve biricik oğlum Kayra'ya,

Sonsuz saygı ve şükranlarımla teşekkür ederim.....

Dr. Ersin Deneri

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İçindekiler	1
Tablo Dizini	2
Şekil Dizini	3
Simgeler ve Kısaltmalar	4
Ekler Dizini	5
Giriş ve Amaç	6
Genel Bilgiler	7
Hareket Bozuklukları	7
Parkinsonizm	7
Parkinson Hastalığı	8
Tarihçe	8
Epidemiyoloji	8
Etiyopatogenez	9
Klinik Özellikler	10
Motor	10
Motor olmayan	18
Serebellar Dejenerasyon ve Postüral Değişiklikler	21
Tekrarlı Transkranyal Manyetik Uyarım	24
Uzun Latanslı Refleksler	25
Materyal ve Metot	32
Bulgular	36
Tartışma	42
Sonuç ve Öneriler	46
Özet	47
Summary	48
Kaynaklar	51
Ekler	60

TABLO DİZİNİ

- Tablo: I.** Periferik Sinirler. Ertekin C. Santral ve periferik EMG. Meta basım ve matbaacılık hizmetleri. 2006 kitabından alınmıştır.
- Tablo: II.** Parkinson olguları ve kontrol grubu tenar kastan elde edilen uzun latanslı refleks parametreleri.
- Tablo: III.** Postüral instabilitesi olan ve olmayan Parkinson olguları ile kontrol grubu tenar kastan elde edilen uzun latanslı refleksler.
- Tablo: IV.** TTMU'nun klinik veriler üzerine etkileri.
- Tablo: V.** TTMU öncesi ve sonrası ULR ve HR parametrelerini göstermektedir.
- Tablo: VI.** Parkinson olguları ile kontrollerden elde edilen ULR'ler.
- Tablo: VII.** Parkinson hastaları ve kontrol grubunda sağ-sol Trapez kasından elde edilen ULR'in beraber değerlendirilmesi.
- Tablo: VIII.** Postüral instabilitesi olan ve olmayan Parkinson olguları ile kontrollerde elde edilen ULR'ler.

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil: 1. PH ve yaşlılarda farklı düşme mekanizmaları.

Şekil: 2. Serebellumun işlevsel bölümleri.

Şekil: 3. Serebellumun lobları.

Şekil: 4. Önemli duysal uyarıların üst merkezlere taşınma yolları.

Şekil: 5. Median sinirden uyarımla abdüktör pollisis brevis kasından elde edilen motor, hoffman refleksi ve ULR.

Şekil: 6. Normal üç olgudan mikst sinir (A) ve kutanöz sinir (B) uyarımı ile ULR' ler.

Şekil: 7. Median sinir uyarımı ile (A) aynı taraf ve (B) karşı taraf trapez kasından elde edilen ULR'ler.

Şekil: 8. TTMU öncesi ve sonrası klinik parametrelerdeki değişimler.

Şekil: 9. TTMU öncesi ve sonrası elektrofizyolojik parametrelerdeki değişimler.

SİMGELER VE KISALTMALAR

BG:	Bazal Gangliyonlar
BNA:	Beklenti Niteliğindeki Aktivite
DSST:	Dorsal Spinoserebellar Traktus
DTR:	Derin Tendon Refleksi
EMG:	Elektromiyografi
GPI:	Globus Pallidus Internus
HR:	Hoffman Refleksi (H-refleksi)
HZ:	Hertz (Bir saniyedeki uyarı sayısı)
MS:	Multiple Sclerosis
MSA:	Multiple System Atrophy
MSN:	Milisaniye
MUP:	Motor Uyandırılmış Potansiyel
ODSSA:	Otozomal Dominant Spinoserebellar Ataksi
PET:	Pozitron Emisyon Tomografisi
PH:	Parkinson Hastalığı
REM:	Rapid Eye Movement (Hızlı göz hareketi)
SMA	Suplamanter Motor Alan
SN	Saniye
SSS:	Santral Sinir Sistemi
STÇ	Subtalamik Çekirdek
SUP:	Somatosensöryel Uyandırılmış Potansiyel
TEPA:	Telafi Edici Postüral Aktivite
TMU:	Transkranyal Manyetik Uyarım
TTMU:	Tekrarlı Transkranyal Manyetik Uyarım
ULR:	Uzun Latanslı Refleks
UPDRS:	Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği)
VSST:	Ventral Spinoserebellar Traktus

EKLER DİZİNİ

Ek: 1. Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (UPDRS).

GİRİŞ VE AMAÇ

ULR'ler periferden çıkan ve transkortikal yol izledikten sonra tekrar aktif kas dokusuna dönen refleks döngülerdir. Elektrofizyolojik çalışmalarda mikst veya kutanöz sinirlerin mekanik veya elektriksel uyarılması ile daha çok distal el kaslarından kayıt edilir. Yakın zamanlarda proksimal kaslardan da elde edilmiştir. Bu kaslardan birisi de trapezius kasıdır (1,2). Trapezius bir aksiyel kas olarak postüral ayarlamalarda önemli bir kastır (1). Refleksin afferent yolu vücudun propriyosepsiyonel girdilerinin iletiildiği yolla özdeştir. Vücudun ister durağan ister hareketli iken postüral dengesini sağlamasında sözü edilen propriyosepsiyonel girdilerin önemi büyüktür. Bu girdiler yolu ile gövde kasları başta olmak üzere diğer kaslar üzerindeki aktivite düzenlenir. Gövde kaslarından trapez kasının baş ve boyun hareketi sırasında veya kolun kaldırılması benzeri hareketlerde postüral dengeyi korumak için skapulayı sabitleme işlevi vardır. Diğer bir deyiş ile postüral dengeyi korumada önemi olan kaslardan biridir (2).

Uzun latanslı reflekslerin transkortikal bir doğasının olduğı yönünde güçlü kanıtlar mevcuttur. Son zamanlarda bizim yaptığımız bir çalışmada 1Hz TTMU ile kortikal inhibisyon sonrası bu reflekslerin küçüldüğünü gözlemledik (3). Trapeziustan kayıtlanan ULR'ler ise henüz üzerinde çok az çalışılmış bir konudur. Latansı itibarı ile supraspinal bir refleks olabileceğı düşünölmektedir (2). Son zamanlarda yaptığımız bir çalışmada bu refleksin postüral değışkenliklerden etkilendiğini gözlemledik (1). Bu nedenle trapezius kasından elde edilen ULR'lerinin postüral ayarlamadan sorumlu bazı santral merkezlerin aktivitesi ile ilişkisi olabileceğini düşündük.

PH başta olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalıkta postüral bozukluklar önemli özörlölük sebebidirler. Postural instabilite Parkinson hastalığının majör bulgularından birisidir. Bu hastalıklardaki postüral dengesizliğin önemli nedenlerinden biri de propriyoseptif girdilerin merkezi işleme mekanizmasındaki bozukluktur. Olasılıkla propriyoseptif girdiler motor çıktılar üzerinde olması gereken düzenlemeyi yapamamaktadırlar. Parkinson hastalığında sensorimotor bütünleştirmede bozukluklar daha önceden bilinmektedir (4). Parkinson olgularında distal kaslardan elde edilen ULR'ler daha önce çalışılmıştır. Daha çok karşılaşılan anormallik Parkinson hastalığında ULR'lerin büyümesi ve uyarılabilirliğinin artmasıdır (5). Proksimal-aksiyel kaslarda ise bu refleks Parkinson olgularında daha önce çalışılmamıştır.

Postür üzerinde ayarlamamanın bozulduğu diğer önemli bir klinik durum ise serebellar fonksiyon bozukluğudur. Spinal kord, vestibüler yapılar ve görsel sistemden girdiler serebelluma da gönderilirler. Serebellum özellikle orta hat yapıları ile postür ve hareketin oluşmasına katkı sağlar (6). Serebellar patolojilerde uzun latanslı refleksler üzerine pek fazla çalışma yoktur. Az sayıda çalışmada serebellar patolojilerde ULR üçüncü bileşeninde artış bildirilmiştir (5). Trapezius veya diğer aksiyel kaslardan uzun latanslı refleks yanıtlar ise günümüze kadar henüz çalışılmamıştır.

ULR'lerin propriosepsiyonel girdilerin oluşumuna aracılık ettiği refleks yanıtlar olduğunu düşündüğümüzde, postürü bozan nörodejeneratif hastalıklarda bu reflekslerin çalışılması, özellikle proksimal kaslarda bu reflekslerin değişimlerinin incelenmesi gerçekçi görünmektedir. Bu nedenle bu çalışmada amacımız postüral bozuklukla seyreden Parkinsonizm ve serebellar etkilenmelerde proksimal ve distal kaslardan elde edilen ULR'lerin değişimlerinin incelenmesidir. Bir diğer amacımız da TTMU'nın, Parkinson kliniği ve ULR'leri beraber etkileyip etkilemediğinin incelenmesidir.

Klinik ve elektrofizyolojik veriler istatistiksel olarak anlamlı olduğu takdirde bu yöntem yeni bir tanı yaklaşımını beraberinde getirebilecektir.

GENEL BİLGİLER

HAREKET BOZUKLUKLARI

Hareket bozuklukları, kuvvet kaybı veya spastisitenin olmadığı hareketlerdeki fazlalık ya da azlık ve otomatik hareketlerin kaybı ile karakterize nörolojik sendromlardır. Bunlar başlıca; hiperkineziler (artmış hareketler), hipokineziler (azalmış hareketler) olarak iki büyük gruba ayrılabilir. Ancak hipokineziler yerine hareketlerde yavaşlama anlamına gelen bradikinezi ve hareketlerde kaybı tanımlayan akinezi de kullanılabilir. Parkinsoniyen sendromlar hareketlerde azalmaya neden olan en sık nedendir. Hatta başka bir bakış açısına göre hareket bozuklukları, parkinsonizm ve diğer hareket bozuklukları olarak da ayrılabilir. İki grupta da eşit sayıda hasta bulunabilir.

Hareket bozukluklarının çoğunda bazal gangliyon ve/veya bağlantılı sinir sistemi yapılarında patolojik değişiklikler vardır (7).

PARKİNSONİZM

Bu terim altı adet temel özellik; istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi, postural refleks kaybı, eğik postür ve donma (motor bloklar) içeren sendromları tanımlamak için kullanılır. Bu bulguların birlikteliği oranında klinik olarak kesin, muhtemel ve şüpheli parkinsonizm

tanımlanır. Kesin parkinsonizm tanısı için bu özelliklerden en az ikisi olmalıdır. Bunlardan biri rijidite veya istirahat tremorudur. Muhtemel parkinsonizm istirahat tremoru veya tek başına rijiditeyi içerir. Şüpheli parkinsonizm ise istirahat tremoru ve rijidite dışındaki dört özelliğten en az ikisini içermelidir. Parkinsonizm gibi hastalıklarda motor bulguların yanı sıra, davranışsal ve psikolojik bulgular da görülmektedir. İdiopatik parkinsonizmin (akinetik rijid sendrom) en yaygın nedeni Parkinson Hastalığıdır (8).

PARKİNSON HASTALIĞI

Tarihçe

Bu hastalık antik çağlardan beri bilinmektedir. İlk olarak 1817’ de İngiliz hekim James Parkinson tarafından “Shaking Palsy” (titrek felç) adı ile tanımlanmıştır. Onun açıklaması ile “Çoğunlukla hareket sırasında görülmeyen ve destekle bile ortaya çıkan istemsiz tremorlu hareket ve azalmış kas gücü” ile karakterizedir. Gövde öne doğru eğilme eğilimi gösterir ve hasta yürürken koşar adıma geçer. Duyular ve zeka hasar görmemiştir (9,10,11). Hastalığın patolojisi ve klinik spektrumu ile ilgili bilgiler bu tarihten sonra hızlıca artmıştır. 1912’ de Heinrich Lewy kendi adı ile anılan ve idiyopatik PH’nın patolojik karakteristiğini oluşturan inklüzyon cisimciğini tanımlamıştır. 1959’da Carlsson beyindeki dopaminin % 80’nin bazal gangliyonda bulunduğunu göstermiştir. Bu araştırmacı dopamin kaybıyla PH arasındaki ilişkiyi vurgulamıştır. Tretiakoff, Parkinson hastalığının ensefalitik formunda substansiya nigra pars compacta’daki pigment hücrelerinin kaybını rapor etmiştir. Dopamin kaybı teorisi daha sonra 2006 yılında post-mortem biyokimyasal çalışmalarla Parkinson hastalarında nükleus kaudatus, putamen, nükleus akkumbens, substansiya nigra ve globus pallidusta dopamin ve metabolitlerinin azaldığının gösterilmesi ile doğrulanmıştır. PET çalışmaları da PH’larında striatumda bozulmuş fluorodopa (FDOPA) alımını göstererek presinaptik dopaminerjik defektin varlığını doğrulamıştır (11).

Epidemiyoloji

Parkinson Hastalığı temelde bir hareket bozukluğudur ve Alzheimer hastalığından sonra en sık ikinci nörodejeneratif hastalıktır (12). Tipik olarak orta ve ileri yaş hastalığıdır. Hastalık 30 yaş öncesi nadirdir ve çoğunlukla parkinsonizmin hereditör bir formunu düşündürür (8). Ortalama 50-60 yaşlarında başlar ve klinik olarak ilerleyicidir (13). PH’nın prevalansı endüstrileşmiş ülkelerde tüm popülasyonda %0,3’tür ve 60 yaş üstünde yaklaşık %1’dir (14). Türkiye’deki prevalans için Eskişehir’de yapılan bir çalışmaya göre 111/100000 olarak bildirilmiştir (15). PH açıkça yaşla ilişkili bir hastalıktır. Prevalans yaşla birlikte artar

ve ileri yaş gurubunda %4'e kadar çıkar (14). Prevalans oranları Birleşik Devletlerde Afrika ve Çin'e göre yüksektir ancak ırkın rolü belirsizdir (8). İnsidans 100.000' de 8-18 arasındadır. 60 yaş üstünde insidans belirgin bir artış gösterir. Erkeklerde bayanlara oranla daha yüksek insidansa sahiptir (14).

Etiyo-patogeneze

Parkinson Hastalığının etiyolojisi tam olarak ortaya konabilmiş değildir. Günümüze kadar gelen bilgiler ışığında tek bir nedenden ziyade multifaktöriyel bir etiyolojiden söz etmek mümkündür. Yaşla birlikte görülme sıklığında artış olması nedeni ile etiyolojik faktörlerden çevresel ve genetiğin yanında beynin yaşlanma sürecinin de etkili olduğu düşünülmektedir (16). Bazen tek başına genetik özelliklerin de doğrudan hastalığa neden olabildiği tespit edilmiştir (17). Bu özellikle semptomları daha genç yaşlarda başlayan vakalar için geçerlidir. Tüm Parkinson olguları dikkate alındığında çok azı sadece genetik veya sadece çevresel nedenlerden kaynaklanır. Vakaların çoğunluğunda genetik ve çevresel etmenler beraber rol oynar (18). Patolojik olarak nörodejenerasyonun göstergesi sitoplazmik inklüzyonlar olan Lewy cisimcikleridir (19). Primer olarak progresif nörodegeneratif patoloji substansiya nigra pars kompaktadaki dopaminerjik nöronlarda olsa da lokus sereleus, vagusun dorsal motor nükleusu, meynert'in nucleus basalis, olfaktor sistem ve periferik otonomik sinir sisteminde de patolojik değişiklikler oluşur. Ancak nöronal ölüm ilk olarak substansiya nigrada oluşmaktadır ve motor semptomlar buradaki dopaminerjik nöronların kaybına bağlı olarak gelişir. Lewy cisimciklerinin ana yapısı alfa-sinüklein proteininden oluşur. Buna ek olarak ubikutin, nörofilament proteini, çeşitli proteozomal proteinler vardır. Bu intrasitoplazmik birikimler, hücre içi artık proteinlerin temizlenmesi sırasında oluşan aksaklık sonucu oluşurlar (20).

Hücre içi protein yıkılımı lizozomlar veya ubikuitin proteozomal sistem aracılığı ile yapılır. Lizozomlarda hücre membranı ile ilişkili proteinler ile yabancı proteinler fagositoz yoluyla alınarak yıkılırlar (21). Bu sistemdeki bozukluğun da nörodejenerasyona yol açabileceği düşünülüyor (22). Ayrıca alfa-sinüklein proteinlerinin patojenik mutantlarının bu lizozomal yıkım sürecini olumsuz etkilemesi de söz konusudur (23). Parkinson hastalığının patogenezinde etkisi daha belirgin olan ubikuitin proteozomal sistemidir. Hatalı katlanmış proteinler ubikitin protenleri ile işaretlenerek ubikuitinize edilir ve proteozomal kompleksler tarafından yıkılır (24). Bu mekanizmada herhangi bir bozukluk hücre içinde toksik madde birikimine neden olur ve hücre ölümüne yol açabilir (25). Bu sistemdeki bozukluklara genetik

defektlerin de katkısı vardır. Parkin, ubikuitinizasyon sırasında çalışan E3 ligaz enzim kompleksinin bir parçasıdır. Parkin mutasyonu bu nedenle erken başlangıçlı Parkinson hastalığına neden olur (26). Hücre içinde anormal proteinler yıkılamadığında diğer bir sonuç programlı hücre ölümüdür (apoptozis). Bu da substansiya nigra pars kompaktadaki nöron kaybının nedenidir (27).

Çevresel faktörlerin de ubikuitin proteozom sistemini etkilemesi ile parkinsonizm yapabilmesi olasıdır. Güçlü bir proteozom inhibitörü olan bir tür toksin laktasistin ile rat substansiya nigralarında dejenerasyon ve sonuçta parkinsonizm oluşturulabilmiştir (28).

Klinik Özellikler

Parkinson hastalığı kliniği motor ve motor olmayan bulgular ile kompleks bir görünüm arzeder. Tanısında klinik kriterler temel alınır. Bradikinezi, kas rijiditesi, 4-6 Hz. istirahat tremoru ile primer olarak görsel, vestibüler, serebellar veya proprioseptif bozukluğa bağlı olmayan postural instabilitede gibi parkinsonian sendromu oluşturan belirti ve bulgulardan en az birinin bulunması gerekir. Bu özelliklerin aranması birinci adımdır (29).

Motor bulgular

i-) İstirahat Tremoru

Parkinson hastalığının dikkat çeken belirtilerinden biridir. 4-6 Hz. frekansında genelde üstte bir ekstremitenin distalinde başlar. El bileğinde fleksiyon-ekstansiyon, ön kolda pronasyon-supinasyon, baş ve işaret parmağının birbirine sürtmesi “para sayma” şeklinde görülür. Stresle kötüleşir, hareketle azalır. Postural veya kinetik komponenti olabilir. Parkinson hastalığının % 10-20’nde tremor izlenmeyebilir (30). Hastalık ilerledikçe diğer ekstremiteye veya aynı taraf alt ekstremiteye yayılır. Bazen sadece alt ekstremiteden de başlayabilir. Hastaların bazılarında geç döneme girdiklerinde azalabilir (31).

ii-) Bradikinezi

Temel tanı kriterlerinden biridir (29). Hareketin genel yavaşlığı Parkinson hastalığı ve diğer parkinsoniyan bozukluklarının tartışmasız tanımlayıcı özelliğidir. Bu olgu bradikinezi olarak bilinir. Bradikinezi ile sıklıkla diğer iki terim olan akinezi (hareketin yokluğu), hipokinezi (hareketin fakirliği) birbirinin yerine kullanılabilir. Bu durum Parkinson hastalığında önemli maluliyet nedenidir. Genel olarak hastalar istemli hareketin başlatılmasında gecikme, değişik veya ardışık hareketleri yapmada ve sürdürmede zorluk tanımlarlar (32). Tüm vücut yavaşlığı ve ince motor hareketlerdeki bozulmaya ek olarak yutkunma zorluğuna bağlı olarak ağızdan tükürük akması, monoton dizartri, yüz ifadesinde

azalma (hipomimi), yürür iken azalmış kol salınımı (otomatik hareket kaybı) görülür (33). Parkinson hastaları normal insanlara göre daha az tükürük üretimine sahiptirler. Ağızdan tükürük akmasının nedeni otomatik yutkunma sıklığında azalma ve başın görece öne eğik olmasındandır (34). Bradikinezi genelde ekstremitelerin distalinden başlar. Parmakların ve ellerin becerikliliği azalır. Vücudun bir tarafı daha fazla etkilenmiştir ve bu durum hastalığın seyri boyunca değişmez. Hastalar düğmelerini veya ayakkabı bağcıklarını ilikleme, klavyede veya daktiloda yazı yazma zorluğundan yakınır. El yazıları genelde küçüktür (mikrografi) ve zor okunur. Yürürken ayaklarını kaldırmakta zorlukları vardır ve çabuk yorulurlar. Düşme olmadan dengesizlik hissinden yakınır. Hastalık ilerledikçe sandalyeden kalkmada, araç içinden çıkmada, dik postürü sürdürmede zorluk yaşarlar (32).

Kişisel istekle başlatılan bir istemli hareketten yaklaşık bir saniye önce beliren ve suplamanter motor alandan (SMA) kaynaklandığı düşünülen Bereitschaft potansiyelinin, hareketin planlanmasıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bereitschaft potansiyelinin genliğinin Parkinson hastalarında düşük olduğu bildirilmiş ve levodopa tedavisi ile düzeldiği görülmüştür. Bu bulgunun motor kortekse komut gönderen SMA'nın bazal gangliyonlar tarafından aktivasyonunun azalması sonucu olduğu ileri sürülmüştür (30). Bu durumun nörofizyolojik yansımalarından birisi Parkinson hastalarında tepki verme süresinin uzamasıdır (35).

Parkinson hastalarında bradikinezinin globus pallidus internal segmenti (GPİ) ve subtalamik çekirdekdeki (STÇ) nöronal aktivitenin bozulması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Parkinson hastalarında STÇ' den 15-30 Hz frekansında elektriksel desarjlar kaydedilmiştir ve bu sağlıklı kimselerden kaydedilenden düşüktür. Subtalamik çekirdeğin 15 Hz frekansında uyarılması ile bradikinezi artar iken, dopaminerjik ilaçlar ile STÇ'deki nöronal aktivite frekansı 70 Hz düzeyine çıkmakta ve bradikinezi düzeltilmektedir (16).

Bradikinezinin gelişmesinde diğer bir etken ise Parkinson hastalarında hareket için gerekli olan proprioseptif girdilerin bozukluğu ile birlikte duysal girdi ve motor çıkış bütünleştirilmesinin uygun şekilde yapılamamasıdır (4).

iii-) Rijidite

Parkinsonian rijidite, vücuttaki bir ekstremitenin her yöne edilgen bir şekilde hareketi sırasında algılanan artmış dirençtir. Spastisiteden farklı olarak hareketin genliği ve hızı ile değişiklik göstermez. Bu özelliği nedeni ile kurşun borunun bükülmesi sırasındaki hissedilen dirence benzemesi nedeni ile klinik pratikte "Kurşun boru rijiditesi" tanımının kullanılmasına

neden olmuştur. Ayrıca hipertonisite düzenli olarak 4-6 Hz sıklığında istirahat tremoru ve bazen 8-9 Hz sıklığında postural tremorla ilişkili olarak kesintiye uğrar. Bu da “dişli çark” bulgusunun nedenidir. Özellikle hastalığın erken evresinde bu bulgunun daha belirgin hale gelmesi için muayene edilen ekstremitenin karşıt ekstremitesine istemli hareket yaptırılır. (Froment manevrası) (36).

Rijidite hem bileklerde hem de boyun, omuz ve kalçalarda olabilir. Akinezi nedeni ile omuzdaki hareketsizlik ağrıya neden olur ve yanlılıkla diğer ağrılı omuz nedenlerinin araştırılmasına yol açabilir (37). El bileğinde fleksör ve ekstansörler eşit derecede etkilenirken, bisepte trisepse göre, kuadriseps kasında hamstring gurubu kaslara göre daha belirgin olmaya eğilimlidir (32). Rigidite sıklıkla postural deformitelere eşlik eder. Aksiyel rijidite nedeni ile gövdenin yana eğilmesi sık görülür. Ayrıca boyun, gövde, el ve ayak bileklerinde fleksiyon izlenir (33). Bazı hastalarda ellerde unlar sapma, ayrılma gelişir (striatal el). Striatal teriminin kullanılmasının nedeni deformitelere neostriatumdaki (putamen ve kaudat) patolojinin yol açtığının düşünülmesidir. Bu tablo özellikle hastalığın erken evresinde ve Parkinson hastalığının diğer temel belirtileri yoksa yanlılıkla artrit tanısına yol açabilir (38). Diğer iskelet anormallikleri boyun fleksiyonu (düşük baş) ve torakolomber omurganın ağır derecede öne doğru fleksiyonudur (Kamptokormiya) (32).

Rijiditenin nörofizyolojik mekanizması tam bilinmemektedir. Bazı yazarlar bunun kasın kendisindeki mekanik değişiklikler nedeni ile oluştuğunu ileri sürmüşlerdir. Parkinson hastalarının normal istirahat halindeki kaslarının gerginliği daha fazla bulunmuştur (39). Ayrıca rijid kas içiği afferentlerinden yapılan kayıtlarda alfa ve gamma motor nöronların hiperaktivitesi sonucu fuzimotor etkinin arttığı görülmüştür (16).

Diğer araştırmacılar fuzimotor fonksiyondaki primer defekt yerine nöral aracılı gerilme reflekslerinin rijiditeden sorumlu olduğunu öne sürmüşlerdir. Spinal monosinaptik refleksler genelde normaldir. Ancak uzun döngülü reflekslerin rijidite ile doğru orantılı şekilde arttığı görülmüştür (40). Globus pallidus internustan talamusa baskılayıcı çıkışların artması ile talamustan kortikal motor kortekse giden uyarıların sonucu ile motor korteksin kasa olan baskılayıcı etkisi azalır. Bu mekanizmaya destek olarak pallidotominin uzun döngülü refleksleri azalttığı gösterilmiştir (32).

iv-) Postüral İnstabilite

Postür, temelde birbiri ile ilgili değişik vücut bölümlerinin (egosantrik koordinat sistemi) ve çevresel ortamın (ekzosantrik koordinat sistemi) birbiriyle olan göreceli

konumudur. Bunlarla ilişkili üçüncü alan da yerçekimidir (geosantrik koordinat sistemi). Davranış isteğine bağlı olarak vücudun parçalarının yönelimi bu üç alanın çerçevesi içinde ele alınabilir. Vücudu etkileyen her türlü dış etkene karşı etki yaratılarak postüral düzenlenme yapılır ve böylece denge sağlanır. Postüral denge hem durağan halde hem de hareketli iken sağlanmalıdır (41). Görsel, vestibüler, somatosensöriyel affarent duysal girdiler işlenerek kas tonusu ve periferik hareketlerin efferent kontrolü sağlanır. Postür bozucu etkilere karşı bu ayrı duysal ve motor sistemler kortikal ve bazal gangliyonlar aracılığı ile bütünleştirilir sonra hızlı, eşgüdümlü telafi edici cevaplar verilir (32). PH'da postür ve dengenin korunması için gerekli olan görsel, vestibüler ve proprioseptif verilerin bütünleştirilmesi (integrasyonu) bozulmuştur. Postüral dengesizliği tek başına izah edebilecek ana faktör bilinmemektedir. Birçok çalışmalardan elde edilen sonuçlar bu faktörlerin birbirlerinin üstüne binerek bu tabloyu oluşturduğu yönündedir. Postüral dengesizlik ileri evre PH'nın özelliğidir. Düşmelere, yürüme bozukluklarına ve azalmış hareketliliğe neden olur. Hastalar toplumdan soyutlanır, birtakım psikiyatrik bozukluklara da zemin hazırlar (42).

Postüral dengesizliği olan PH'larının vestibüler cevaplarında anormallikler bildirilmiştir. Ayrıca postürü bozan herhangi bir dış mekanik uyarı sonrası PH'larında baldır kaslarında 80 msn gecikmeli bir elektriksel aktivite kaydedilmiştir. Bu aktiviteden hareket olmadan yaklaşık 150 msn öncesinde başka bir aktivitenin izlenmesi BNA varlığından söz edilmesine yol açmıştır (33). Bu aktivite sadece bacak kaslarında değil aynı zamanda gövde kaslarında da görülür ve bu kasları baskılar veya etkinleştirir. Buna bir ön etkinleştirme denebilir. Bu aktivitenin devamında postür bozucu etkiden sonra TEPA görülür. Bu aktiviteyi beklenti değil duysal geribildirimler başlatır. BNA'nın işlevi postür bozulmasına yol açacak olan etkiyi azaltmaktır. Bunu duruma göre gerekli olabilecek büyüklükte TEPA'yi azaltarak gerçekleştirir. Böylece SSS postüral dengeyi korumaya çalışır. Beklenmeyen bozucularla oluşan dengesizlikte BNA izlenmez iken kas gerim refleksi artmıştır (43). PH'larında postüral dengesizlik nedeni ile sağlıklı yaşlılarına nazaran düşme korkusu daha belirgindir (44). Bu etmen de postürün beklenti niteliğindeki ayarlanmasında ve istemli kas aktivitesinde olumsuz etkilidir (45).

Hastalığın erken döneminde, yürüme esnasında kolların salınımında azalma, yapısal postüral değişiklikler nedeni ile yerçekimi merkezinin öne kayması, adımlar arası mesafenin kısılması, yürüyüşe başlamada gecikme postüral bozuklukların klinik işaretleridir. İlerleyen dönemde çarpıcı biçimde postür düzeltici refleks kayıpları buna eklenir (46). Adımlar arası

mesafenin kısılması ile beraber ayaklar arası enlemesine mesafe de artmıştır. Bu durum kısmen bradikinezi ve tonus artışına bağlanmakla beraber asıl neden başlıca yanlara olan vücut salınımını daha az oranda da önden arkaya olan salınımı azaltmak için geliştirilen bir stratejidir. Buna benzer diğer bir strateji özellikle dönme esnasında başın omuzlarla beraber hareket etme eğiliminin olmasıdır. PH'ları görsel verilere yaşlılarına nazaran daha çok ihtiyaç duyarlar. Başın stabilizasyonu da bu gibi duysal geribildirimlerin daha iyi yapılabilmesine olanak tanır (47).

Postür ve yürüyüşte BG'ların önemi büyüktür. Buna ek olarak bu yapılardan talamus yoluyla kortekse çıkıcı bağlantılar ile aşağıya inici pedinkülopontin çekirdek gibi beyinsapı çekirdekleri ile olan bağlantılar eşgüdümlü çalışma için gereklidirler. Duysal girdiler bu üst merkezlerce işlenir ve gerekli postüral cevap verilir. PH'nda duruma göre bu işlemlerde eksiklikler vardır. Benzer eksiklik ayak bileği kaslarındaki gerilme reflekslerinin, BNA'nin, otomatik ayarlamaların düzenlenmesinde de izlenmiştir (46). Otomatik cevapların tersine, istemli hareketlerin yerine getirilmesinde BG'lar ile premotor korteks ve suplamanter motor alan arasındaki bağlantılar gereklidir. Bu yapılar ile planlama ve seçici dikkat gerektiren işler yapılır. PH'larında istemli hareket esnasında suplamanter motor alan ile diğer frontal alanlarda işlevsel azalmalar gözlenmiştir (48). PH'ları yine de planlama ve dikkat yeteneklerini dengelerini korumak için kullanmak zorundadırlar. Çünkü mevcut ilaçların postüral dengesizliği düzeltici etkileri de çok azdır. Ayrıca bu durum bozukluğun sadece nigrostriatal dopaminerjik eksiklikten kaynaklanmadığını gösterir (46). Dikkat; istemli olarak yönlendirilmiş veya alışlagelmiş şekilde zihinsel eylemin odaklanması olarak tanımlanır. Hastalar önceden planlama, hareket dizisini zihinsel olarak tekrar etme, hareket süresince bilinçli olarak dengenin sürdürülmesi ile ilgilenme gibi stratejiler kullanırlar (49). BG'larda tonik ve fazik dopamin salınımı söz konusudur. Tonik dopamin salınımı ile istenmeyen kas aktivasyonları filtrelendir, ister istemli isterse de dış etkenle başlatılsın uygun kas cevapları sağlanır. Fazik dopamin salınımı ile yeni şartlara göre hızlıca motor cevapların değiştirilmesi sağlanarak dış etkenle tetiklenen durumlara postural kontrol cevabı verilir. O nedenle oral levodopa tedavisi ile sinapstaki tonik dopamin seviyesi düzelir iken, fazik seviye düzeltilemez ve beklenmeyen yeni durumlara uyum iyi oluşturulamaz (50). İstenen hareketlerin seçilimi anatomik açıdan bakılırsa asıl gangliyotalamokortikal devre aracılığıyla gerçekleştirilir (51). Değişen çevre şartlarına uyumun öğrenme süreçlerinde yeni sensörimotor ortamı değerlendirmede BG'ların da seçici rolü vardır. Bu açıdan diğer önemli yapı serebellumdur.

BG' lar bu şarlarda hangi hareketin yapılması gerektiği ile ilgili iken serebellum ne zaman yapılacağı ile ilgili işlevi daha çok üstlenmiştir (52). Yapılan PET görüntüleme çalışmalarında farkındalık olmadan yeni duysal girdiler ile ön strital bölgenin daha belirgin aktive olduğu gösterilmiştir (53). Hareketlerin planlanmasında PH'larında görece farklılıklar vardır. Dış ortam değişikliğinin yarattığı duysal girdiler ile PH'larında kol hareketleri veya istemli adımlamaya başlamada daha güçlü motor çıkışlar görülür. Bunun nedeni bunun serebellar-premotor korteks yolunu kullanmasıdır. Bu yol PH'larında sağlamdır. İçsel istemli hareketlerin başlatılmasında bazal gangliyon-suplamanter motor korteks yolu tercih edilir ki bu yol PH' larında bozuktur (54).

Postüral bozulmaya karşı cevapta PH'larında her kasın en yüksek kasılma derecesi sağlıklı yaşlıları ve gençlerinki ile aynıdır (55). PH'larında ise farklı olarak, postüral bozucu etki sonucu vücut salınım yönündeki antagonist kaslarında daha büyük ve daha kısa latanslı aktivite görülür. Bunun nedeni BG'ların hastalığı ile kısmen de artmış tonik arka plan kas aktivitesidir. BG'lar postüral cevapta kasların eşgüdüm etkinleşmesinde agonist kaslardan ziyade antagonist yani istenmeyen gerekli olmayan kasların inhibe edilmesinde etkilidir (56). Hastalar ilk durumlarındaki değişiklikleri sonrası postüral cevap stratejilerini hemen değiştiremezler. Ancak aynı özellikte bozucu etkinin tekrarı sonrası postüral cevaplarının etkinliğini arttırmaları. Bunu olasılıkla önceki deneyimlerinin üzerine olmak üzere postüral cevaplarını değiştirme yeteneklerini serebellar yolları kullanarak arttırarak yaparlar. Serebellum bunu tahmine dayalı tam bir postüral cevabın ayarlanmasına katkı yaparak sağlar (57). PH'larında hem agonist hem de antagonist kasların beraber aktivasyonu özellikle proksimal ve aksiyel kaslarda belirgindir. Bunun nedeni bu hastalarda postür düzenleme eksikliklerini, proksimal ve gövde kaslarının cevap büyüklüğünü değiştirerek telafi etme eğiliminin olmasındandır. Bu durum, PH'larının yanlara ve arkaya doğru dengelerini korumada daha zorluk çektikleri gözlemi ile uyumludur. Çünkü bu salınım yönleri öne salınımına göre daha fazla gövde kas kontrolü gerektirir (56).

PH'larının çevre şatlarının değişmesi nedeni ile eklem ve kaslarından kaynaklanan propriyoseptif uyarıyı santral olarak programlayıp özgün postural eşgüdümlü yanıtını vermeleri açısından eksiklikleri vardır (58). Propriyoseptif girdileri kullanabilirler ancak duysal girdi ve sonrasında uygun motor çıktı verebilmek için merkezi bütünleştirmeyi yapamazlar (59).

Postural dengesizliğin bir nedeni de artmış kas katılığıdır (60). Bu durum sadece nöral aracılı rijiditede nedeni ile değil, kaslarda veya bağ dokusundaki pasif mekanik değişikliklerin de sonucudur. Bu mekanik değişiklikler olasılıkla bradikineziye ikincil azalmış kullanım nedeni ile oluşur. Fleksörlerde ekstansörlere göre daha belirgindir. Bu durum da PH'larının uzuvlarını ve gövdelerini fleksiyon pozisyonunda tutma eğilimleri ile uyumludur (39).

PH'larında postüre etki eden fizyopatolojik etkenlerin dışında psikolojik faktörlerin de etkisi vardır. Bu açıdan düşme korkusu ve nihayetinde düşmeler önemlidir. Düşme yaşlı popülasyonda siktir. İleriye dönük bir araştırmada yaşlı hastaların %70' inin yılda en az bir kez düştüğüne işaret etmektedir (61). Nörolojik hastalıklar içinde de düşme açısından en üst sıradakilerden biri de % 62 oranla PH'dır (62). Tekrarlayan düşmeler içinde de en üst sırada yine PH gelmektedir (63). Düşmelerin başlıca nedenleri; aksiyel katılık, koruyucu kol hareketlerinin iyi kullanılamaması, santral propriyoseptif işlemlerin yetersizliği ve donmadır (64). Pekçok nedenlerinden biri de düşme korkusudur. Düşme korkusu aynı yaştaki PH'larına göre daha belirgindir. Bu tip korkuları olan PH'larında postüral kontrol bozukluğu daha siktir (44). Hastalarda agonist-antagonist birlikte etkinleşmesi daha belirgindir ve sonuçta kas katılığını daha da artırır (65). Bu hastaların gözleri bağlandığında dik duruşta daha yüksek postüral salınım amplitüdü gösterdiği bulunmuştur (44). Bilhassa düşme ile ilişkili anahtar klinik gözlem, hastaların yürürken dönmeye çalışması olduğu izlenmiştir (66). Düşme korkusu bu hastalarda düşmeye karşı dikkati ve düşmeye karşı telafi edici yordamlar geliştirmesine yardım ederek olumlu yönde de etkili olabilir. Ancak bu korkunun fazla olduğu durumlarda postüral kontroldeki değişikliklerin büyük olması durumunda tehlikeli düşmelere zemin de hazırlar (44). Böylece hastanın hareketliliği daha da azalarak işlevselliği kötüleşir ve hayat kalitesi düşer (66).

Düşmeye maruz kalan Parkinson hastalarında alt ekstremitte travmaları üst ekstremiteye göre daha siktir. Bu durum parkinsonizmi olmayan yaşlı hastaların tersi bir durum arzeder (67). Bunun nedeni postür bozucu etkilere cevaben kolun ön-arka istikametinde azalmış fleksiyonu ve dış-iç istikametinde artmış addüksiyonudur. Bu gözlemler PH' larındaki kalça kırıklarının görece daha sık gözlemlenmesi ile uyumludur (Şekil 1) (64).

Postüral dengesizliğin değerlendirilmesinde “çekme (pull) testi” kullanılır. Hastanın gözleri açık, ayakta dik ve hafifçe ayaklar ayırık olarak durur iken muayene edecek kişi hastanın arkasında durur ve omuzlarından tutarak kendine doğru çeker. Eğer hasta muayene edecek kişi tarafından tutulmadığında düşecek ise postüral cevabın olmadığı kabul edilir. Çok ağır durumlarda hasta desteksiz ayakta duramaz (68). Bu testin ilk yapılışı tekrarlanarak yapılmasına göre daha bilgi vericidir. Çünkü tekrarlar hastanın teste uyumunu artırır (69).

v-) Donma

Genelde hastalığın ileri evresinde görülen, önemli oranda özürülük yaratan geçici olarak hareket edememe ile karakterize bir akinezi formudur. Hastalar hareketi başlatmada veya devam ettirmede zorluk yaşarlar. Önemli düşme nedenlerinden birisidir. Uzun süreli dopaminerjik tedavi ile ilişkili olsa da, asıl neden hastalığın ilerlemesidir. Tipik olarak yürümeye başlarken, dar alanlardan geçerken, dönerken, trafikte caddede karşıdan karşıya geçerken görülür. Stresle kötüleşir. Herhangi bir zamanda olsa da hastalığın “Off” döneminde daha sıktır (70,71). Bu bulgunun nedeni; frontal lob- bazal gangliyonlar-serebellar-beyin sapı ağındaki bozukluktur. Özellikle frontal lobun yürütücü işlev bozukluğu önemlidir. Ağır konuşma, yürüme, denge bozukluğu belirtileri donma atakları geliştirme

açısından ana risk faktörleri iken, tremor baskın klinik varsa daha az oranda bu tablo oluşur (72). Hastalar donma atakları ile baş etmede çeşitli hileler geliştirirler. Görsel ve işitsel ipuçları donmayı düzeltir (71).

Motor olmayan bulgular

Geleneksel kitaplar PH'ını rijidite, bradikinezi ve istirahat tremoru üçlüsü ile karakterize ilerleyici bir hastalık olarak tanımlar. Kanıtların büyük çoğunluğu bu özelliklerin dopaminerjik nigrostriatal sistemin dejenerasyonu ile meydana geldiğini göstermektedir (73). Bu özellikler PH'nın motor belirtileri olarak tanımlanmıştır (65). Bu nitelikler çok yönlü kompleks bir bozukluğun sadece bir yönünü teşkil eder (73). Hastalık sürecinde çoğu hastanın motor olmayan olarak tanımlanan şikayetleri vardır. (74). Bu motor olmayan özellikler; nöropsikiyatrik, uyku, otonomik, gastrointestinal, duysal ve diğer bozukluklar olarak sınıflandırılabilir (75). Bunlar motor şikâyetler başlamadan yıllar öncesinden ortaya çıkabilirler (73). Motor bulgular kadar rahatsız edici olabildikleri gibi bazı vakalarda motor bulgulardan daha fazla yaşam kalitesini bozabilirler (16). PH sadece nigrostriatal dopaminerjik yolların bozukluğu ve bunun sonucu gelişen dopamin eksikliği ile karakterize bir hastalık değildir. Periferik otonomik sinir sistemi ile birlikte birçok mesensefalon dışı beyin bölgesinin etkilenmesi söz konusudur (74). Dopamine ek olarak noradrenerjik, serotoninerjik ve kolinerjik nörotransmitter sistemlerinde de bozukluklar vardır. Motor olmayan belirtiler bu alanlardaki bozukluklara dayandırılmakla birlikte, bunların dopaminerjik ilaçlarla tedavi sürecinde de oluşması mümkündür (76).

i-) Nöropsikiyatrik bozukluklar

Depresyon ve anksiyete

Parkinson hastalığında girişkenlik kaybı, kendine güvenmede azalma, hayattan zevk alamama, anksiyete sık rastlanan şikâyet ve bulgulardır. Görülme sıklığı ortalama %40 civarındadır (77). Depresyonun, hem hastanın kendi durumuna ilişkin farkındalığı sonucu tepki olarak hem de hastalığın kendi patolojik doğası nedeni ile oluştuğu düşünülüyor (78). Monoaminerjik nörotransmitter sistemde dejenerasyon ve fronto-kortikal işlev kaybı başlıca nedendir. Bazı hastalarda noradrenerjik nucleus coeruleus ve serotonerjik nucleus raphe yapılarında nöron kaybı şeklinde nöropatolojik bulgular izlenmiştir (79). Depresyonun artan ağırlığı ile günlük işlevlerinde artan özürlülük, işlevsel yeti kaybı, uykuya meyil ve motor işlevlerde daha da bozulma meydana gelmektedir (75). İntihar düşünceleri olmasına karşılık seyrek intihar girişimi görülür (80). Hastalık sürecinde gelişen bilişsel bozulma motor

olmayan komplikasyonlardan biridir ve üzerine eklenen major depresyon ile durum daha da kötüleşir (81).

Anksiyete; panik atak, yaygın anksiyete bozukluğu, fobik bozukluklar şeklinde PH'nda sık görülür. Nadiren anksiyete sendromları ve mani dopamin agonistleri ile yüksek doz levodopa tedavisinin yan etkileri olarak çıkabilirler (75). Ayrıca donma ile anksiyete atakları sık birliktelik gösterir. Levodopa infüzyonu ile motor işlevlerde düzelme sonrası hastaların anksiyetelerinin azaldığı izlenmiştir (82).

Demans

Ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirmeler erken PH olgularında bile hafif bilişsel işlev etkilenimini göstermektedir. Prevalans çalışmalarına göre, PH vakalarının %31'i demans tanı kriterlerini karşılar (16). Olgular hafıza problemleri, düşünce yavaşlaması, görsel-mekansal algı bozuklukları ve yürütücü işlev bozuklukları ile karakterize subkortikal tipte demans özellikleri gösterir (79). PH'nın başlangıç yaşı, hastalığın süresi ve ağırlığı demans açısından başlıca risk faktörleridir ve demansla birliktelik ölüm oranını artırır (83).

Psikoz ve Halüsinasyonlar

Psikotik şikayetler özellikle hastalığın geç döneminde olmak üzere sık görülürler. Sabit yanlış inanışlar ve halüsinasyonlar ile demans, depresyon, ağır motor değişikliklerin beraber görülme eğilimi ilerlemiş ve daha yaygın kritik nörotransmitter sistemlerin tutulduğunu gösterir. Bu hastalarda kolinerjik işlev bozukluğu ile kortikal ve paralimbik lewy cisimciklerinin bulunması psikoz oluşması açısından anlamlıdır (84). Görsel halüsinasyonlar genelde iyi karakterlidir. Hastalık ilerledikçe baskın yanlış inanışlar, paranoid düşünceler ve deliryum gibi daha tehditkar özellikler kliniğe hakim olur. Nadiren işitsel halüsinasyonlar tek başına veya görsel halüsinasyonlar ile beraber ortaya çıkabilirler. Dopaminerjik ilaçlar ile uyku yapısının bozulması ve akabinde canlı rüyaların oluşması halüsinasyonlara ve deliryuma ilerleyerek psikotik şikayetlerin oluşmasına neden olabilir (75).

ii-) Otonomik bozukluklar

Otonomik bozukluklar MSA hastalığının anahtar bulgularından biri olsa da değişik derecelerde PH'nda da izlenir (75). Hatta PH teşhis edilmeden önce santral ve periferik sinir sistemi tutulmuş olabilir. Başlıca bozukluklar gastrointestinal, kardiyovasküler, ürogenital, sudomotor ve termoregülatuar sistemlerde görülür (85).

Gastrointestinal sistemle ilgili önemli problemlerinden biri kabızlıktır. Vagus sinirinin dorsal motor çekirdeği başta olmak üzere alt beyinsapının parasempatik çekirdeklerinin ve

gastrointestinal traktusta intramural parasempatik gangliyonlarının tutulumu başlıca nedendir. Bu yapılarda nöron kaybı ve Lewy cisimciklerinin birikimi vardır (86). Kabızlığa ek olarak yutma bozuklukları, özafageal motilitede değişiklikler ve tükürük akması önemli problemlerdendir (87). Hastaların mide boşalma zamanları uzamıştır. Bu durum levodopa etkinliğinin gecikmesini açıklar (88).

Önemli özürüllük yaratan durumlardan biri de ortostatik hipotansiyondur. Hastaların yaklaşık %20-50'nde görülür. Bu hastaların çoğunda kalpte sol ventriküler miyokardiyumunda sempatik noradrenerjik innervasyon kaybı vardır (79). Nabızlar arasındaki değişkenlikte artış ve kalp atım hacmindeki azalma yine patolojik değişikliklerin sonucudur (85).

PH'ndaki ürogenital işlev bozuklukları erektil ve ejakülatuar yetersizlikleri, sık idrara çıkma, acil idrara çıkma isteğini, tam olmayan mesane boşalmasını içerir. Bunlar tıpkı ortostatik hipotansiyon gibi geç ortaya çıkan özelliklerdir (77).

Termoregülatuar işlev bozuklukları sıcağa ve soğuğa tahammülsüzlük, zaman zaman görülen baş ve boyunda aşırı terleme, alt ekstremitelerde kuru cilt şeklinde klinik görünümler arzeder.(79).

iii-) Uyku bozuklukları

Hemen hemen tüm hastalarda erken dönemde başlayan uyku bölünmeleri görülür. Beyinsapı ve talamokortikal uyku düzenleme merkezlerinin dejenerasyonu ile oluştuğu düşünülüyor. REM uykusu davranış bozuklukları da erken dönemde görülebilen, temel olarak normalde uykuda olması gereken kas atonisinin kaybı ile karakterizedir. Bu hastalar uyku esnasında bağırma, konuşma gibi sesle ilgili belirtiler ile rüyalarını taklit etme tarzında anormal hareketlerde bulunurlar. Bunlar hastaların yaralanmasına neden olabilir (75). Artmış gündüz uykululuğu hastaların %51'ini etkileyen uyku ataklarıdır. Levodopa dahil tüm dopaminerjik ilaçlar bu duruma yol açabilir (16).

iv-) Duysal bozukluklar

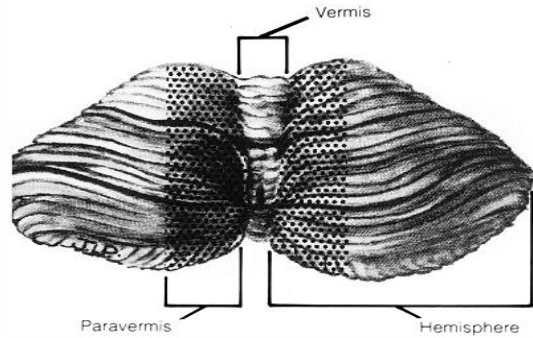
Sıklıkla motor belirtiler öncesinde görülen az koku alma, görsel problemler ve ağrı PH'ndaki en sık duysal belirtilerdir. Retinadaki foveal dopaminerjik denervasyon sonucu renk ve kontrast ayrımı etkilenir. Prodromal belirtilerden tek taraflı omuz ağrısı önemlidir. Hastalık ilerledikçe rijidite, distoni gibi ek problemler ağrı duyusunun artmasına katkıda bulunurlar (85). Ayrıca nosiseptör girdilerin merkezi işlenmesinde de sorunlar vardır (74).

SEREBELLAR DEJENERASYON VE POSTÜRAL DEĞİŞİKLİKLER

Serebellum dengenin ve hareketin kontrolünde önemli role sahiptir. Serebellar hasarda artmış postüral salınım, postür bozucu etkenler karşısında anormal cevaplar, vücut hareketi sırasında dengenin korunmasında yetersizlikler görülür. Hareket açısından bu yetersizliklerin en önemli karakteristik bulgusu yürüyüş ataksisidir (6). Ataksi; istemli motor hareketlerinin eşgüdümündeki bir eksikliğe ya da bu hareketlerin performansındaki azalmaya işaret eder. Ataksi çoğunlukla serebral bir problem nedeni ile görülür (89). Hastanın yürüyüşünde ayakların değişken yerleşimi ve adımlamanın yörüngesinde düzensizlikler, geniş adımlama, hareketin yönünde dönmeler ve eklemler arası anormal eşgüdüm örnekleri dikkati çeker (6).

Serebellumu işlevsel olarak üç bölümde incelemek mümkündür.

- 1-) Orta hatta olan medial zon (vermis)
- 2-) Vermise hemen bitişik hemisfer bölümleri intermediate zon (paravermis)
- 3-) Dışta kalan bölümler olarak lateral zon (şekil 2) (90).



Şekil: 2. Serebellumun işlevsel bölümleri. Afifi AK, Bergman RA, Functional Neuroanatomy: Text and Atlas, 2nd Edition. 2005 kitabından alınmıştır.

Medial zon, spinal ve vestibüler girdileri bütünleştirerek önemli motor yolları etkileyebilir. Ayrıca direkt motor korteksle olan bağlantıları sayesinde motor davranış üzerine önemli düzenleyici etkileri vardır. Dik duruşta dengenin sağlanmasında ekstansör kasların tonusunu kontrol eder. Yürüyüş esnasında ritmik fleksör ve ekstansör kasların kasılmasını düzenleyerek yürümenin düzgün şekilde işleminde yardımcıdır. Ekstremitelerden aldığı duysal geri bildirimler ile yürüme şeklinin değiştirilebilmesi mümkün olur (6). Dik duruşta serebellar vermisin aktivitesinin önemi PET çalışmaları ile de gösterilmiştir (91).

Intermediate zonun ana işlevi, ekstremiteler hareketlerinin zamanlanması, büyüklüğü ve amaca yönelik olarak istenen yörüngede gitmesinin sağlanmasıdır. Bu da özellikle hassas hareketlerin gerektiği durumlarda önem kazanır. Duruş ve postürün sağlanmasındaki önemi daha azdır (6).

Lateral zon, yoğun kortikal bağlantıları nedeniyle hareketlerin istemli kontrolünün sağlanmasında yardımcı bir birimdir. Özellikle güçlü görsel girdilere ihtiyaç duyulduğu yeni ve kompleks hareketlerin yapılmasının gerektiği durumlarda önemli role sahiptir.

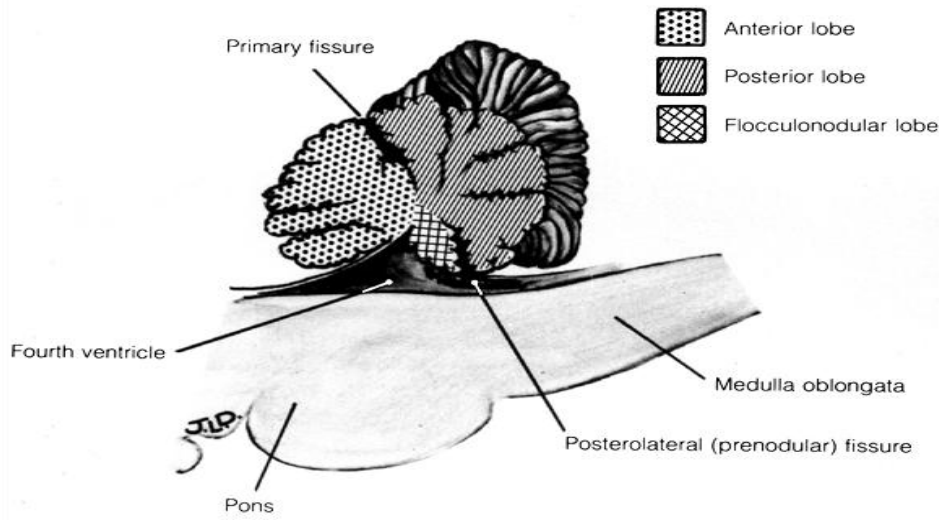
İşlevsel olarak serebellum zonlara ayrılrsa da güncel görüş tüm bölgelerin farklı yollarla denge ve hareket kontrolüne iştirak ettiği yönündedir (90). Ayrıca fokal serebellar lezyonlar sıklıkla birçok zonu beraber etkiler. O nedenle ortaya çıkabilecek işlev bozukluğunu doğrudan serebellar bölgeler ile ilişkilendirebilmek kolay değildir (6).

Anatomik diğer bir sınıflandırmaya göre serebellum başlıca üç bölüme ayrılır.

1-) Vestibüloserebellum (flokkulonodüler loba karşılık gelir): Vestibüler ve retiküler çekirdekler ile karşılıklı bağlantıları vardır ve vücut dengesi ile göz hareketlerinin kontrolünde rol oynar.

2-) Spinoserebellum (anterior loba karşılık gelir): Başlıca spinal kord ile karşılıklı bağlantıları sayesinde kas tonusu yanısıra gövde ve uzuv hareketlerinin kontrolünde rolü vardır.

3-) Serebroserebellum veya pontoserebellum (posterior loba karşılık gelir): Serebral korteks ile bağlantıları yoğundur. Hareketlerin başlatılması ve planlanması, farklı ekstremitelerin hareketlerinin düzenlenmesinde rol oynar (şekil 3) (92).



Şekil: 3. Serebellumun lobları. Afifi AK, Bergman RA, Functional Neuroanatomy: Text and Atlas, 2nd Edition. 2005 kitabından alınmıştır.

Serebellar anterior lob hasarında ön-arka yönünde artmış hızda ve düşük amplitüde postüral salınım, postüral tremor ile baş, gövde, ekstremiteler arası göreceli hareket artışı görülür. Vestibüloserebellar lezyonlarda ise düşük hızda yüksek amplitüde salınım görülürken salınımın belli yönü yoktur. Lateral serebellar lezyonlarda çok hafif salınım görülür (90). Bu gözlemler ODSSA hastalarındaki çalışmalar ile uyumludur. ODSSA'li hastalar spinoserebellumun tutuluşunu yansıtacak şekilde dik duruşta ve hareketli iken yanlara göre ön-arka yönünde daha fazla salınma gösterirler. Ayakları arası mesafeyi geniş tutarak yanlara doğru olan salınımı kısmen telafi edebilirler. Ayrıca salınımı azaltmaları açısından propriyoseptif girdilere görsel verilerden daha fazla ihtiyaçları vardır (93).

Serebellar lezyonu olan hastalarda yapılan çalışmalarda ayak tabanı yüzeyindeki ani değişimlere normallere göre daha uzun adımlama mesafesi şeklinde cevap verdikleri ve başlangıç pozisyonlarını aştıkları görülmüştür. Tepkisel kas güçlerinin daha abartılı ve kas aktivitesinin daha uzun sürdüğü izlenmiştir. (6).

Serebellum sadece motor bir yapı olmayıp algısal ve bilişsel işlevleri de vardır. Serebellum merkezi ve çevresel duysal girdileri alır. Böylece vücudun çevresi hakkında bir iç temsil yaratmış olur. Hareketin hızı ile oluşan afferent sinyal ile serebellum bir veri elde ederek hem hareketin kendisi hem de pozisyonu açısından yeni bir kodlama yapar. Serebellar hücrelerin bireysel aktivitesinde tek bir eklemden ziyade birden fazla eklemden gelen duysal girdilerin düzenleyici etkisi vardır. Yani serebellum bireysel eklemler yerine bütün ekstremitenin temsilini yapar. Diğer bir deyiş ile tek bir eklemden ziyade bütün ekstremitenin

hareketinin pozisyonu ve hareketinde aktive olur. Bunu teyit eden bir gözlem, serebellar fonksiyon bozukluğunda ekstremitelerin karşılıklı değiştirici güçle hareketlerinin eşgüdümünde anormallik ile hareketin stratejisinde anormalliklerin görülmesidir. Serebellum duysal sinyalleri işlemleyerek motor emirlerin düzeltilmesinde kullanır. Dahası serebellum tahmini motor çıkışlar ve hareketin duysal sonuçları ile ilgili içsel modeller oluşturur. Serebellumun bu içsel oluşturduğu modeller sürekli güncellenir. Bunlar doğru veya hatalı öğrenme süreçlerinin bu serebellar yapıdaki döngülerde oluştuğunun göstergeleridir (94). Serebellar lezyonlarda bu çalışma bozularak değişen çevre şartlarına postürün ve yürüyüşün uygun şekilde ayarlanması bozulur (6).

Serebellar lezyonlarda postüral reflekslerin etkilenmesi de söz konusudur. Etkinin yönüne bağlı olarak gerilen kaslarda ve antagonistlerinde EMG’de kaydedilen ULR’lerin latansı değişmez iken yanıtların süresi ve büyüklüğünün arttığı izlenmiştir. Bu değişiklikler daha çok eksremite kaslarından elde edilen uzun latanslı reflekslerin geç bileşenlerinde gözlenmiştir (95).

TEKRARLI TRANSKRANYAL MANYETİK UYARIM

TMU; serebral korteks, spinal kökler, kranyal ve periferik sinirler gibi nöral dokuların elektriksel uyarımının yapılabilirdiği bir araçtır. Tek akımlı, değişken zaman aralıkları ile ikili veya değişik frekanslarda dizi şeklinde tekrarlı uyarım yapılabilir. TTMU ile serebral kortekste uyarım alanında ve işlevsel olarak bağlantılı diğer anatomik alanlarda uyarılabilirliği değiştirmek mümkündür. Çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda teşhiste, prognozu belirlemede test aracı olarak kullanılabildiği gibi, bazı hastalıklarda tedavide de kullanım alanı bulmuştur (96).

TMU’ın kendisi nöral dokuyu doğrudan uyartmaz. Manyetik uyarıcı manyetik bir alan yaratır, bu da bir elektrik akımı yaratarak nöral dokuyu uyartır. Elektrik akımı sinir membranını geçerek depolarizasyon ve ardından aksiyon potansiyeli doğuşuna yol açar. Distal el kaslarından 20 msn latanslı, bacakta tibialis anterior gibi kaslardan yaklaşık 30 msn latanslı MUP’ler elde edilir. MUP uyarılma eşiği distal uyarımlara doğru düşmektedir. Korteksin uyarılma eşiği o kası inerve eden periferik motor sinirlerin uyarılma eşiğine göre çok daha yüksektir. Distal el kaslarından bazı hastalıklar hariç olmak üzere MUP’ler kontrlateral uyarım ile elde edilirler. Proksimal kaslarda ise bunun tersine ünilateral uyarımla iki yanlı yanıt elde edilebilmektedir (97). Kortikal uyarım ile elde edilen motor yanıtlar

uyarımdan uyarıma değişkenlik gösterirler. Latansları kayıt yapılan hedef kasın istemli kasısı ile kısalır, amplitüdleri artar (98).

TTMU'da aynı beyin bölgesine aynı şiddette uygulanan uyarı dizilerinin frekansı 1 ile 20 arasında değişir. Düşük frekanslı uyarı 1Hz veya altında, yüksek frekanslı uyarı 5 Hz veya üstünde yapılan uygulamadır. Düşük frekanslı uygulama ile primer motor korteks uyarılabilirliği azalır iken, yüksek frekanslı uyarı ile motor uyarılabilirlik artar. TTMU'nın sözü edilen etkileri uyarı periyodu sonrası da devam eder. Kortikal aktivitenin değiştirilmesi saniyelerden yaklaşık bir saate kadar uzayan aktivite değişikliğine neden olur. Ancak bu durum uyarı sayısı, yoğunluğu gibi kullanılan tekniğe bağlı olarak kişilerarası değişiklik gösterir (99). Uyarı yoğunluğu hedef kasta potansiyel oluşturabilmek için motor kortekse uygulanması gereken en az uyarı yoğunluğudur (100). TTMU'nun uzun süren etkilerinin nedeni tam bilinmiyor. Hayvan çalışmaları nörotransmitterlerde düzenlenme ile gen uyarılmasının sorumlu olduğunu göstermiş (99).

TTMU; konuşma, bilişsel yetenekler gibi beyin fonksiyonlarını araştırmak için bir araç olarak kullanılmasının yanısıra tedavi amacıyla da kullanılmaktadır (101). Medikal tedaviye dirençli depresyonda yüksek frekans TTMU depresyonu düzeltebilir. PH'nda motor kortekse yüksek frekans uygulamanın karşıt taraf el fonksiyonlarını düzelttiği, prefrontal kortekse uygulama ile kaudat çekirdekten dopamin salınımının arttığı görülmüştür (96). Düşük frekanslı TTMU sonrası transkortikal yol izlediği düşünülen ULR bileşenlerinden olan ULR2'nin amplitüdünde azalma izlenir iken transspinal bir döngü olan HR'nde değişme izlenmemiştir. Böylece ULR'lerin transkortikal yol izlediği yönünde ek elektrofizyolojik kanıtlar elde edilmiştir (3).

UZUN LATANSLI REFLEKSLER

Propriyoseptif veya somatosensöriyel uyarım ile hafif istemli kası yaptırılan çizgili kas üzerinden yüzeysel elektrodlar yardımıyla kayıtlanan kas potansiyelleridir. Uzun halka refleksler olarak da adlandırılan bu refleks döngüsünün afferent yolunu duysal, efferent yolunu motor inisiyasyon yolları oluşturur. Spinal düzeyden daha yukarı dorsal funikulus, medial lemnisküs ve kortekse giden uyarı daha sonra piramidal traktustan aşağı kasa gelir. Daha çok distalden elin intrinsek kas gruplarında çalışılmış olmakla beraber alt ekstremiteden de elde edilebilmektedir (97). Uyarı önce reseptörleri etkilemelidir.

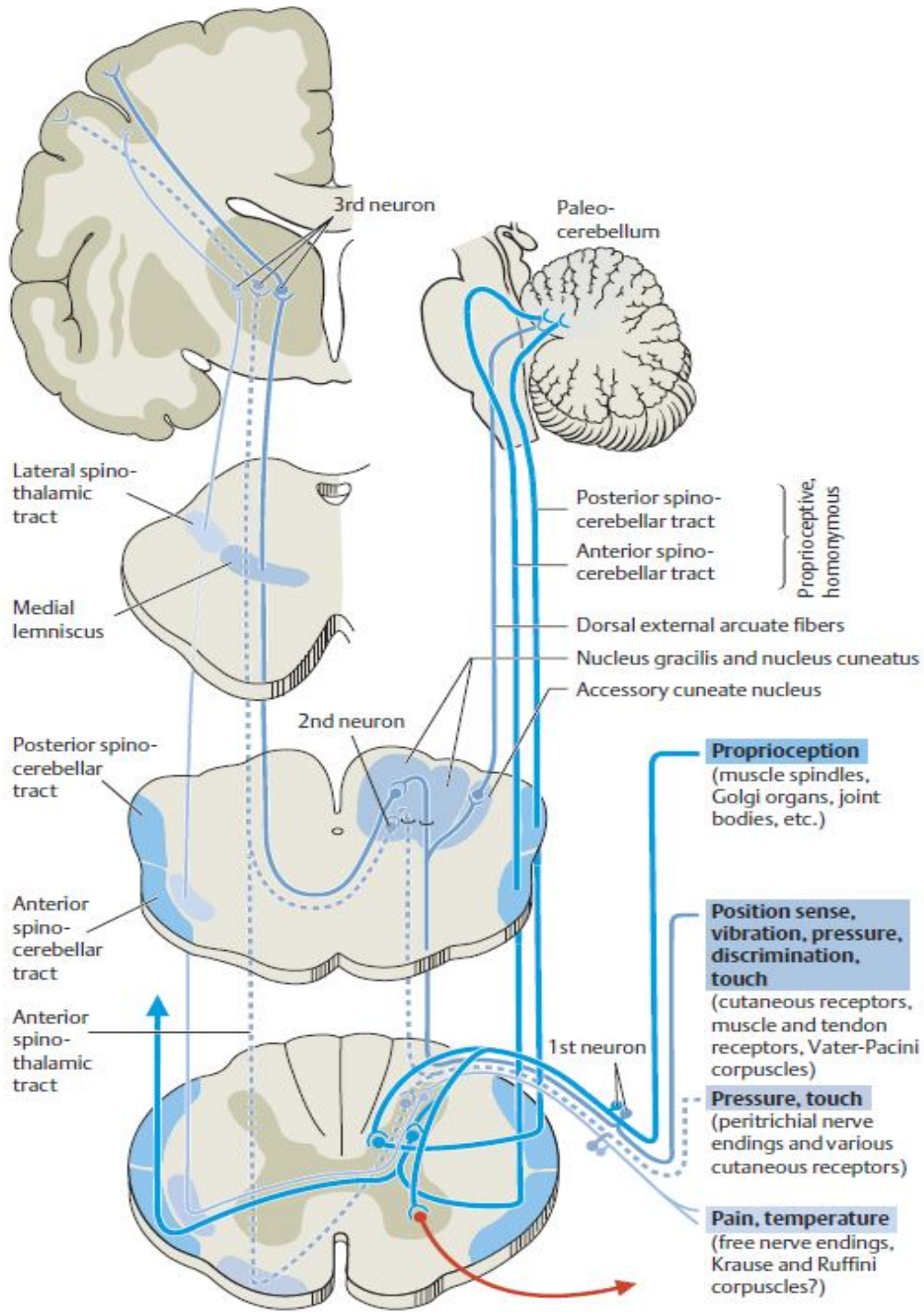
Reseptörler afferent sinir liflerinin son organlarıdır. Propriyoseptörler, kas ve tendonların gerginliği, eklemlerin pozisyonu, kas gücü, vücudun pozisyon ve hareketleri

hakkında bilgi verirler. Kas iğciklerinde bulunan anülospiral sanlanmalar ve golgi tendon organı gerginliğe duyarlıdır ve propriyosepsiyon duyusunun başlangıç noktasını oluştururlar. Kasın pasif gerilmesine yanıt verirler ve germe veya miyotatik reflekslerden sorumludurlar. Bu afferent lifler kalın miyelin kılıfa sahiptir ve Ia lifleri olarak bilinirler. En hızlı ileten lif grubundandır. Deride mekanoseptörler (dokunma, basınç), termoseptörler (soğuk, sıcak) ve nosiseptörler (ağrı) bulunur. Derideki bu reseptörler bir akson kollateraline tutunmuştur. Bu kollateraller de bir duysal nöronun aksonuna katılır. Sonuçta bu reseptörlerden kalkan uyarılar periferik sinir yardımıyla üst merkezlere taşınır. Bir periferik sinir hem afferent hem efferent, hem miyelinli hem miyelinsiz ve hem somatik hem de otonomik lifler içerir. Farklı duysal reseptörlerden uyarıları taşıyan sinir lifleri periferik sinir içinde karışık olarak bulunur. Mikst bir sinir içinde karışık lifler halindedirler (102). Sinir liflerini çaplarına ve aksonlarının sonlandığı yere göre ayırmak mümkündür (Tablo 1).

Özel adı ve sinonimi	Çapı (milimikron)	Aksonun sonlandığı yer
A-Alfa efferenti	9-17	Ekstrafüzal kas lifleri
Gamma efferenti		
Hızlı gamma (dinamik)	4-8	Kas içiği intrafüzal kas
Yavaş gamma (statik)	2-6	lifleri
Grup I A Kas afferenti	10-18	Kas içiği birincil sonlanması (anülospiral)
Grup I B Tendon afferenti	10-18	Golgi tendon organı
Grup II deri afferenti (A-alfa-beta)	6-12	Kıl kökü, paccini korpüskülü, Meissner cisimciği
Grup II Eklem afferenti	6-12	Eklem reseptörü
Grup II Kas afferenti	4-10	Kas içiği ikincil sonlanmaları
Grup III deri afferenti (A delta)	1-6	Deri-derialtı sinir uçları, nosiseptör (?)
Kas eklem Grup III afferentleri	1-6	Kas ve eklem içi serbest uçlar
Grup IV ya da Myelinsiz C lifleri	0.2-2	Serbest sinir uçları
Postganglioner otonomik efferentler	0.2-2	Ekstremitte damarları v.b.gibi

Tablo: I. Periferik Sinirler. Ertekin C. Santral ve periferik EMG. Meta basım ve matbaacılık hizmetleri. 2006 kitabından alınmıştır.

Reseptörler ve oradan periferik sinirler yolu ile uyarılar spinal kord yapılarına, oradan da beyin sapı, serebellum ve serebruma taşınırlar (102) (şekil 4).

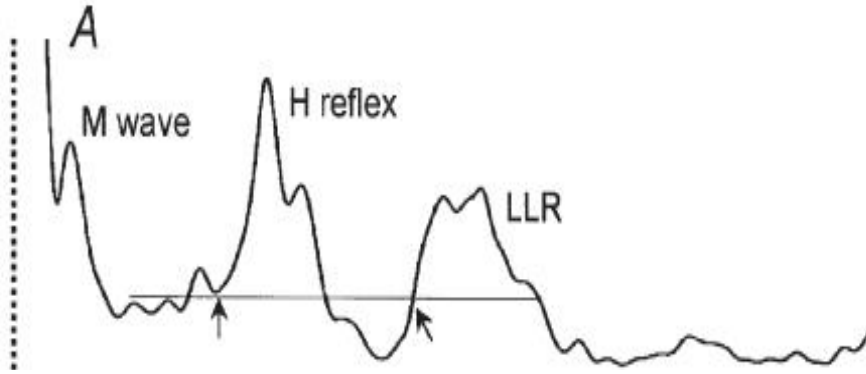


Şekil: 4. Önemli duysal uyarıların üst merkezlere taşınma yolları. Baehr M, Frotscher M. Duus' Topical Diagnosis in Neurology. Georg Thieme Verlag 2005 kitabından modifiye edilmiştir.

ULR'ler farklı uyarım şekilleriyle oluşturulabilirler. Bu şekilde refleks döngüsünün afferent duysal yolu uyarılmış olur. Bunlar:

1. Kas gerilmesi ile (103).
2. Mekanik kutanöz uyarım ile (104).
3. Mikst veya kutanöz sinirin elektriksel uyarımı ile (105).

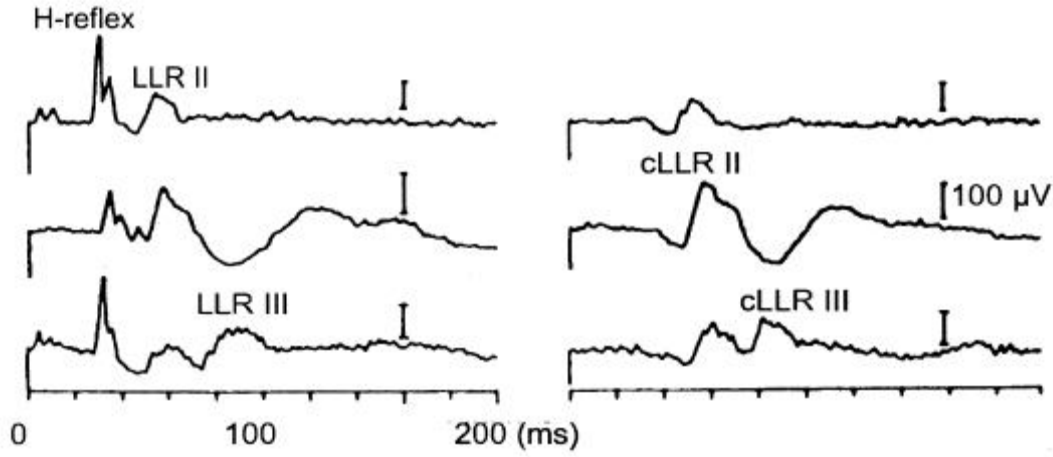
Üst ekstremitede periferik sinir uyarımı ile elde edilen ULR yanıtlar en çok radyal sinir (kutanöz kökenli) ve median sinir (mikst sinir) uyarımı ile tenar kastan kayıt alınarak yapılmaktadır. Bu yanıtların alınması için kasın devamlı ve belirli bir istemli kasılma durumunda olması gerekir. Mikst sinir uyarımı ile yapılan kayıtlamada ilk olarak yaklaşık 3-4 msn latanslı kasın motor yanıtı (M-yanıtı) oluşur (97). Motor aksonların doğrudan uyarımı ile çıkar. Bunu sırasıyla 25-34 msn'de ortaya çıkan monosinaptik spinal yanıt olan Hoffman refleksi (HR) ve ULR yanıtı izler. I-a lifleri aracılığı ile spinal korda giden bu yanıtın afferentleri, homonim motor nöron ile monosinaptik bağlantı kurarak HR'ni oluşturur. HR normal bireylerde kolayca elde edilir iken, yaşlı bireylerde genelde görülebilir motor yanıt olmadan elde edilmesi zor olan bir yanıttır (Şekil 5) (5).



Şekil: 5. Median sinirden uyarımla tenar kas (abdüktör pollisis brevis kasından) elde edilen motor, Hoffman refleksi ve ULR. Horizontal çizgi ortalama arka plan EMG aktivite seviyesini, oklar refleks cevapların başlangıcını göstermektedir. Duchateau J, Balestra C, Carpentier A, Hainaut K. Reflex regulation during sustained and intermittent submaximal contractions in humans. Journal of Physiology 2002:959–967 makalesinden alınmıştır.

Mikst sinir uyarımı ile ULR'lerin ULR1, ULR2, ULR3 olarak adlandırılan üç bileşeni dikkati çeker. Bunlardan ULR2 en stabil olanıdır (97). Normal bireylerin tümünden elde

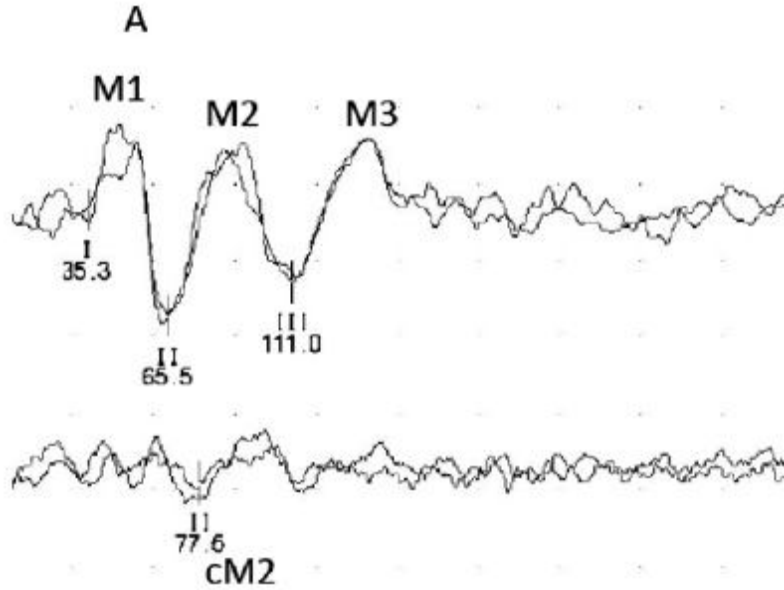
edilir. 45-58 msn aralığında değişen latansla çıkarlar. Birinci ve üçüncü bileşenler stabil değildirler (şekil 6).



şekil 6. Normal  olgudan mikst sinir (A) ve kutanöz sinir (B) uyarımı ile ULR' ler. Cruccu G, Deuschl G. The clinical use of brainstem reflexes and hand-muscle reflexes. Clinical Neurophysiology 2000:371-387 makalesinden modifi edilerek alınmıştır.

ULR2'nin afferent lifleri hızlı iletili kutanöz lifler ile I-a lifleridir. Arka kordon, lemniskal yollar, talamus ve duysal kortekse ulaştıktan sonra motor korteksle etkileşerek efferent yolu olan kortikospinal yoldan aşağıya inerek hafif kasılı olan tenar kastan kayıtlanmaktadır (5). ULR1'in transkortikal bir refleks olduğu, ULR3'n ise daha karmaşık bir santral yol izlediği düşünülüyor (106). Ayrıca bu yanıtların normal bireylerin sadece %10-30'unda görüldüğü ve küçük refleksler olduğu gösterilmiştir (107). ULR2, SUP ile aynı afferent, MUP ile aynı efferent yolları kullanırlar (106). ULR çoğunlukla st ekstremit distalinden kayıtlansa da periferik sinirlerin distalden uyarımı ile proksimal kaslarda da kayıtlanabilir. Çünkü periskapular kaslar ile el kasları arasında refleks bağlantılar vardır (108). Alt ekstremitelerden gelen girdiler postürün ayarlanmasında önemli bilgiler sağlar. Bu açıdan periskapular kasların önemli rolü vardır (1). Kolların hareketi boyunca skapulanın dönmesinde ve stabilitesinde trapez kasının bağımsız kontrolü önem arzeder. Aynı kaslar baş ve boynun hareketinde birbirine bağımlı alışmaladırlar. Bu fizyolojik gerekçeler nedeni ile iki taraflı trapez kasları arasında da refleks bağlantıların olması şaşırtıcı değildir. Bir taraflı trapez kasının kas iğcik afferentleri spinal düzeyde monosinaptik olarak karşı taraf trapez kasının motor nöronlarını aktive eder (2). Benzer şekilde distalden mikst sinir uyarımı ile aynı I-a afferentleri yoluyla oluşturulan uyarı, monosinaptik devreden farklı olarak spinal düzeyde

kalmayıp supraspinal devre yardımı ile aşağı inmesi dolayısıyla iki taraflı trapez kasından kayıtlanabilir. Bu şekilde kayıt edilen ULR'lerden uyarı ile aynı taraf trapez kasında ULR1 bileşeninin, karşı tarafında ise ULR2 bileşeninin daha kararlı şekilde kayıtlanabilme eğiliminin olduğu izlenmiştir (Şekil7) (1).



Şekil: 7. Median sinir uyarımı ile (A) aynı taraf ve (B) karşı taraf trapezius kasından elde edilen ULR'ler. M1: ULR1, M2: ULR2, M3: ULR3, cM2: karşı taraf ULR2'yi temsil etmektedir. Tataroglu C, Kucuk FK, Ozkul A. Upper and lower extremity proprioceptive inputs modulate EMG activity of the trapezius. Journal of Electromyography and Kinesiology 2011:77-81 makalesinden modifiye edilmiştir.

Diğer uyartma şekillerinden kas gerilmesi ile de M1 ve M2 yanıtları kayıtlanır. Nadiren M3 değişken latanslarda çıkabilir. M1 yanıtı HR'nin karşılığı iken M2 transkortikal bir döngüyü de içine aldığı ULR2 ile özdeştir (5). Yüzeysel radyal sinirin duysal dalının (kutanöz uyarı) uyartılıp yine tenar kastan kayıt yapıldığında ULR1 ve ULR2 alınabilir. Bunlara E1 ve E2 adları verilmiştir. E1 ve E2 arasında baskılayıcı bir periyot bulunur (105).

ULR'lerin nörolojik hastalıklarda tanı değeri olabilir. Özellikle HR ile beraber değerlendirildiğinde lokalizasyon açısından yardımcı olabilecek bilgiler elde edilebilir (97). HR latansında gecikme periferik sinir iletisinde, ULR2 latansında gecikme santral iletide

yavaşlamayı gösterir. HR amplitüdünde büyüme santral motor inisiyasyon yollarındaki bir bozukluğun göstergesidir (109). Örneğin HR artışı ile beraber ULR yokluğu spastisiteye özgüdür (97). ULR'lerin SUP ve MUP ile beraber değerlendirilmesi durumunda afferent ve efferent yollar ayrı ayrı değerlendirilmiş olduğundan yine lokalizasyon açısından ek kolaylıklar sağlanmış olur. Çünkü afferent ve efferent bileşenler arası kalan kısım refleks döngüsünün transkortikal kısmıdır. Bu şekilde MS hastalarında ULR2'nin latansında uzama, ULR2'nin kaybolması ve HR amplitüd artışı anormallikleri sık gözlenmekte ve demiyelinizan lezyonların yeri hakkında bilgi edinilebilmektedir (110).

Periferik nöropatilerde HR ve ULR'lerin latansları uzamıştır. Çünkü periferik sinir boyunca ileti yavaştır. Hatta refleksler kayıtlanamayabilir. ULR'lerin önemli kullanım alanlarından biri koreik sendromlu hastalardır. Bu açıdan ULR2 önemli bir değişkendir. Huntington hastalarının yarısından fazlasında ULR2 alınmaz. Bu hastaların klinik olarak belirti vermeyen genetik olarak yatkın yakın akrabalarında da ULR2 yokluğu saptanabilir (109). Hareket bozukluklarından kortikobazal dejenerasyonda, PH'nda ve distonide ULR1'in tek veya iki taraflı amplitüdü artar (111).

MATERYAL VE METOD

Klinik Değerlendirme

Kontrol ve hastaların rutin nörolojik muayeneleri yapıldı. Kontrol olgularında bir nörolojik defisiti olanlar daha ileri değerlendirmeye alınmadı. Parkinsonizm olgularının klinik değerlendirmeleri rutin nörolojik bakı ile başladı. Rutin nörolojik değerlendirme sırasında özellikle;

- i. Global mental değerlendirme,
- ii. Bakış sınırlılığı,
- iii. Motor değerlendirme,
 - a) Tonus
 - b) Kas gücü
 - c) Derin tendon refleksleri
 - d) Patolojik refleksler
 - e) Klonus
- iv. Koordinasyonun değerlendirilmesi. Düşmelerin varlığı, serebellar testler,
- v. Postural instabilitenin varlığı,

vi. Otonom disfonksiyon değerlendirildi.

Ayrıca postural instabilite varlığına göre olgular ikiye ayrıldı. Parkinsonizm olgularında klinik durum UPDRS skoru ile kantitatif olarak değerlendirildi (Ek 1).

TTMU yapılan olgularda ise uygulama öncesi ve sonrası UPDRS skoru yapıldı. Postural instabilite değerlendirilmesinde çekme “pull” testi kullanıldı. Bu test için hasta ayağa kaldırıldı. Ayaklarını birleştirmeden normal pozisyonda ayakta durur iken hekim hastanın arkasına geçerek her iki eli ile hastayı omuzlarından tutarak ani ve güçlü bir hareketle kendine doğru çekti. Bu manevranın yapılacağı önceden hastaya haber verilmedi. Hastanın geriye doğru dengesini kontrol edememesi ve 2 adımdan fazla atarak düşme eğilimi göstermesi durumunda test pozitif olarak değerlendirildi. Bu durumda postural instabilitenin olguda varolduğu sonucuna ulaşıldı. Postural instabilite ayrıca UPDRS skorlaması sırasında ayrı olarak değerlendirildi ve skorlandı.

Serebellar ataksi olgularında sadece rutin nörolojik bakı yapıldı. Bu değerlendirme sırasında;

- i. Global mental durum değerlendirilmesi,
- ii. Kraniyal sinir bakısı ve bakış sınırlılığı,
- iii. Motor muayene,
- iv. Serebellar testler,
- v. Bağımsız yürüyüp yürüyemediği değerlendirildi.

Elektrofizyolojik Testler

Sağlıklı kontroller ve hastalar başlangıçta rutin motor ve duysal sinir iletileri bakılarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sırasında;

- i. Median sinir motor ve duysal iletimleri,
- ii. Ulnar sinir motor ve duysal iletimleri,
- iii. Sural sinir duysal iletimi,
- iv. Tibial sinir motor iletimi,
- v. Peroneal sinir motor iletimi yapılmıştır.

Rutin elektrofizyolojik incelemelerde bir anormallik saptanmayan olgular çalışmaya katılarak daha ileri elektrofizyolojik testlere alınmışlardır.

Uzun Latanslı Refleksler (ULR'ler)

ULR'ler üst ekstremitelerden kaydedildi. Önce distal sonra proksimal kaslardan kayıt yapıldı. Distal kas olarak tenar, proksimal kas olarak ise trapezius kası seçildi.

1-) Tenar Kastan Elde Edilen Uzun Latanslı Refleksler

Bu refleks yanıtların kaydı için yüzeyel uyarım ve kayıt elektrodları kullanıldı. Kayıt için yüzeyel plak elektrodlar tenar kas (abdüktör pollisis brevis) üzerine konuldu. Aktif elektrod kasın karın kısmına, referans elektrod ise tendon üzerine (aktif elektrodun 2 cm kadar distaline) yerleştirildi. Uyarım standard yüzeyel elektrodlarla yapıldı. Median sinir ipsilateral bilek düzeyinden uyarıldı. Stimülatör polarizasyonu ortodromik duysal uyarım verecek şekilde ayarlandı. Öncelikle motor eşik düzey belirlendi. Bu düzey tenar kasta gözle görülebilir minimal seğirme oluşturan akım şiddeti olarak belirlendi. Refleks oluşturmak için bu akım şiddeti kullanıldı. Kayıt sırasında hedef kas (tenar kas) sürekli sabit bir istemli kontraksiyonda tutuldu. Bunun için hastadan baş parmak abduksiyonu yapması istendi. Bu kontraksiyon şiddeti maksimum istemli kas gücünün yaklaşık %20'si olarak hastaya ifade edildi. Deneğin sürdürdüğü kontraksiyon gücünün aynı düzeyde olduğu kayıt sırasında görsel ve/veya işitsel olarak izlendi. Hasta kayıt sırasında yorulursa veya bu kontraksiyonu sürdüremez ise kayda ara verildi ve denek dinlendirildi. Yaklaşık 50-200 yanıtın averajlanması ile kayıt yapıldı. Kaydın stabilitesini ve tekrar edilebilirliğini göstermek için her kayıt en az 2 kez tekrarlandı ve süperempoze edildi. Akım süresi 0.5 ms idi. Amplifikatör filtreleri 20 Hz-5kHz arasında alındı. Uyarım frekansı 0.5 Hz idi. Osiloskop tarama süresi 20 ms/div. ve kazanç 0.1-0.5 mV olarak kayıtlar yapıldı. Kayıt önce sağ taraftan sonra ise sol taraftan yapıldı.

Veri Analizi

Tenar kastan elde edilen ULR yanıtlar öncesinde elde edilen H refleksi (HR) latans ve pikten pike amplitüd değerleri analiz edildi. HR sonrası elde edilen LLR yanıtların her üç bileşeninin de başlangıç latans ve pikten pike amplitüd değerleri averajlanmış yanıtlar üzerinden analiz edildi.

2-) Trapezius Kasından Elde Edilen Uzun Latanslı Refleksler

Bu yanıtların da yüzeyel elektrodlar kullanılarak uyarım ve kayıtlamaları yapıldı. Kayıt elektrodları her iki trapezius kası üzerine koyuldu. Aktif elektrodlar iki yanda trapezius

kası karın kısmına konuldu. Bu nokta akromion ile C7 spinöz çıkıntısı arası hat üzerindeki orta nokta olarak belirlendi. Referans elektrod ise aktif elektrodun 2cm kadar uzağına inferomedial kısmına yerleştirildi. Her iki trapezden aynı anda kayıtlama yapıldı. Uyarım el bileği düzeyinde median sinirden yapıldı. Önce sağ median sinir uyarımı ile her iki trapeziusta sonra da sol median sinir uyarımı ile yine her iki trapeziustan refleks yanıtlar kayıtladı. Uyarım standard yüzeyel elektrodlarla yapıldı. Uyarım şiddeti uyarılacak median sinir için daha önceden belirlenen motor eşik düzeyin 2 katı alınarak belirlendi. Uyarım süresi 0.5 ms idi. Uyarım düzensiz frekansla yapıldı. İki uyarım arasında en azından 2 sn süre bırakıldı. Her kayıt için en az 50 uyarım verildi (uyarım sayısı 50-100 arasında idi) ve averajlanan yanıtlar kayıtladı. Osiloskop süresi 20ms/div olarak alındı. Kazanç ise yanıtların amplitüdüne göre belirlendi. Her tarafın uyarımı ile elde edilen kayıtlar en az 2 kez yanıtların tekrar edilebilirliğinin gösterilmesi için yineleni. Bu şekilde tekrar edilebilir yanıtların analizi yapıldı.

Veri Analizi

Median sinir uyarımı sonrası ipsilateral ve kontrilateral trapeziustan elde edilen yanıtların latans ve amplitüd değeri analiz edildi. Latans olarak başlangıç latansları alındı. Amplitüd olarak ise pikten pike amplitüdü alındı.

Tekrarlı Transkranyal Manyetik Uyarımın Klinik ve ULR'ler Üzerine Etkileri

1-) Tenar Kasta Yapılan 5Hz TTMS

Parkinsonizm olgularında bradikinezi ve el kaslarından elde edilen ULR'ler üzerine 5Hz TTMS'un etkisi araştırıldı. Bunun için 8 olgu alındı. Bradikinezinin belirgin olduğu tarafta tenar kastan ULR yanıtlar elde edildi. Bunun için yukarıda bu test için uygulanan metodoloji aynı şekilde uygulandı. ULR'lerin yanı sıra UPDRS motor skoru ve parmak vurma testi yapıldı. Bu testler TTMU öncesi ve sonrası yapıldı.

Parmak vurma testi elektrofizyolojik metodlarla yapıldı. Kullandığımız EMG cihazı (Nicolet, Viking select) aynı idi. Kayıtlama için akselerometre kullanıldı. Akselerometrik kayıt işaret parmağından yapıldı. Olgudan başparmak ve işaret parmağını yapabildiği kadar hızlı olarak birbirine vurma hareketini yapması istendi. Bu şekilde serbest akıştaki EMG cihazı ile akselerometre kaydı yapıldı. Üç farklı epokta frekans (Hz olarak) analiz edilerek ortalaması parmak vurma frekansı olarak belirlendi. Bu test TTMU öncesi ve sonrası olarak tekrar edildi.

5 Hz rTMS tenar kas (abduktor pollicis brevis) primer motor alan motor noktasına uygulandı. Bunun için önce motor alan belirlendi. 8 şekilli coil ile kayıt yapılan tenar kas kontrlateralinde Cz noktasının birkaç cm lateraline (C3 veya C4) coil konularak uyarım verildi. İlk önce motor eşik düzey belirlendi. Motor eşik düzeyi 5 uyarımdan en az 3'ünde istirahat halindeki kasta $50\mu V$ 'luk yanıt oluşturan uyarım şiddeti olarak kabul edildi. Daha sonra bu eşik düzeyin %90'ını kullanarak belirlenen noktaya 5Hz TTMU uygulandı. Bu şekilde toplam 900 uyarı verildi. Bu uygulama sırasında 5sn boyunca 25 uyarım verildi. Sonra 25 sn beklendi. Yine aynı şekilde uyarım verildi. Bu şekilde 36 kez bu uyarım örneği tekrarlandı.

2-) Trapezius Kasında Yapılan 5Hz TTMS

Postural fonksiyon bozukluğu olan parkinsonizm olgularında yukarıda belirtilen metodoloji ile yapıldı.

Tüm istatistiksel analizler Statis Package for Social Sciences for Windows (SPSS) programının 14.0 versiyonu ile ki-kare, Mann-Whitney U testleri kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 33 Parkinson hastası ve 22 sağlıklı kontrol grubu alınmıştır. Bütün denekler çalışmaya katılım için onay vermişlerdir. Bu çalışma hastanemiz etik kurulu tarafından onaylanmıştır. Hasta grubu ortalama yaşı 62.3 ± 9.0 , kontrol grubu ortalama yaşı ise 55.0 ± 7.3 bulunmuştur. Bu fark belirgin bir fark gibi görünse de arada istatistiksel anlamlılık yoktur ($p > 0.05$). Parkinson olgularının 14 tanesi bayan, 19 tanesi erkektir. Kontrol olgularında ise 13'ü bayan, 9'u erkektir. Ayrıca serebellar etkilenme ile çalışmaya alınan 3 olgu 53-65 yaşlar arasında bulunuyordu. Parkinson olgularının hastalık süresi 1-35 yıl arasında idi. Parkinsonizm dışında mental disfonksiyon, piramidal bulgu, serebellar etkilenme saptanmadı. 11 olguda disotonomi saptandı. Serebellar ataksisi olan 3 olgunun ise serebellar etkilenme dışında 1 olgunun piramidal etkilenmesi bulunmakta idi. Periferik sinir tutuluşunun klinik ve elektrofizyolojik bulguları hem Parkinson hem de serebellar etkilenmesi olan hastalarda izlenmedi. Parkinson olgularının tümünde rijidite ve bradikinezi mevcuttu. 17 olguda istirahat tremoru, 17 olguda postüral tremor saptandı. Postüral instabilite 13 hastada mevcuttu. Serebellar disfonksiyonlu tüm olgularda ise belirgin gövde ataksisi bulunuyordu. Parkinson olgularında yapılan UPDRS skoru (Ek1), 4 ile 88 arasında saptandı. Ortalama değer ise 28.1 ± 21.7 idi. UPDRS içinde değerlendirilen motor skorları ise 15.8 ± 10.9 bulundu. Bu değer 1 ile 47 arasında değişiyordu.

Elektrofizyolojik Veriler

a-) Tenar kastan elde edilen ULR'ler

Tüm kontrol ve hastalarda çalışıldı. En stabil yanıtlar olan HR ve ULR2 tüm kontrollerde elde edildi. Buna karşın ULR3 hiçbir kontrol olgusunda elde edilemez iken ULR1 ise 4 kontrol olgusunda elde edildi. Parkinson olgularında ise 9 ekstremitede ULR2 elde edilemedi. Bu 5 olguya tekabül ediyordu. Bu olguların da 2'sinde HR'i elde edilemedi.

Tenar kas ULR parametreleri sağlıklı kontroller ve Parkinson olguları arasında karşılaştırıldığında sağ ve sol taraftan elde edilen ULR2 latanslarının Parkinson olgularına göre kontrollerde daha uzun olduğu saptandı ($p=0.001$). Kontroller ile Parkinson hastaları arasında HR latans ve amplitüd açısından fark bulunmadı (Tablo II).

	Kontroller	Parkinson olguları	p değeri
Sağ HR latans	25.3±2.3	23.9±2.9	0.06
Sol HR latans	25.0±2.3	23.6±2.3	0.06
Sağ HR amplitüd	168.3±22.9	266.5±34.8	0.07
Sol HR amplitüd	166.0±126.3	264.3±193.6	0.054
Sağ ULR2 latans	49.2±4.1	45.0±4.1	0.001*
Sol ULR2 latans	48.7±4.8	44.3±2.4	0.001*
Sağ ULR2 amplitüd	107.1±61.8	111.2±55.1	0.7
Sol ULR2 amplitüd	83.5±47.1	125.6±66.6	0.01*

Tablo: II. Parkinson olguları ve kontrol grubu tenar kastan elde edilen uzun latanslı refleks parametreleri.

Benzer şekilde tenar kasta elde edilen uzun latanslı refleksler postüral instabilitesi olanlarda kontrollere göre daha kısa latanslı olarak elde edilmişlerdir (Sağ ve sol tarafta p değeri sırası ile 0.002 ve 0.009) (Tablo III).

	Kontroller	Parkinson olguları		p1	p2
		Postural instabilite var	Postural instabilite yok		
Sağ HR latans	25.2±2.3	24.6±3.02	23,4±2.76	0.3	0.3
Sol HR latans	25.2±2.3	23.81±2.74	23.72±2.221	0.2	0.6
Sağ HR amplitüd	168.3±22.9	171.69±123.75	320.21±221.99	0.9	0.02
Sol HR amplitüd	166.0±126.3	197.72±115.15	306.87±206.51	0.2	0.6
Sağ ULR2 latans	48.7±4.1	43.32±4.86	46.11±3.31	0.002	0.4
Sol ULR2 latans	48.2±4.8	43.66±2.58	44.66±2.226	0.009	0.7
Sağ ULR2 amplitüd	107.1±61.8	103.8±60.59	113.47±54.23	0.6	0.4
Sol ULR2 amplitüd	83.5±47.1	130.50±70.17	125.62±65.67	0.04	0.9

Tablo: III. Postüral instabilitesi olan ve olmayan Parkinson olguları ile kontrol grubu tenar kastan elde edilen uzun latanslı refleksler. P1: Postüral instabilitesi olanlar ile kontroller arasındaki, P2: Postüral instabilitesi olmayanlar ile kontroller arasındaki farkı göstermektedir.

b-) Tekrarlı Transkranyal Manyetik Uyarımın Bradikinezi ve Tenar kas ULR'leri Üzerine Etkileri

Tenar kasın kortekste motor noktasına uygulanan 5 Hz TTMU sonrası UPDRS ve motor skorlarda anlamlı bir düşme gözlenmiştir ($p=0.02$). Parmak vurma frekansında ise anlamlı bir artış izlenmiştir ($p=0.01$) (Tablo IV).

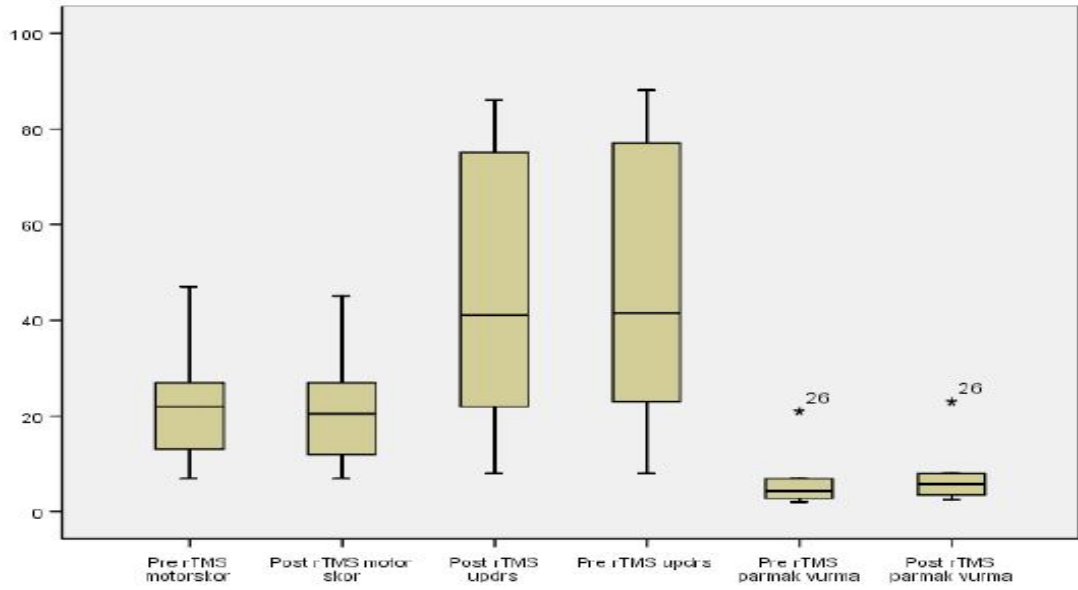
	Pre TTMS	Post TTMS	P
UPDRS	49.8±28.6	48.9±27.9	0.02
Motor skor	25.9±14.5	25.0±14.0	0.02
Parmak vurma frekansı	6.4±6.6	7.7±7.0	0.01

Tablo: IV. TTMU'nın klinik veriler üzerine etkileri. Pre: TTMS öncesi, Post: TTMS sonrasını temsil etmektedir.

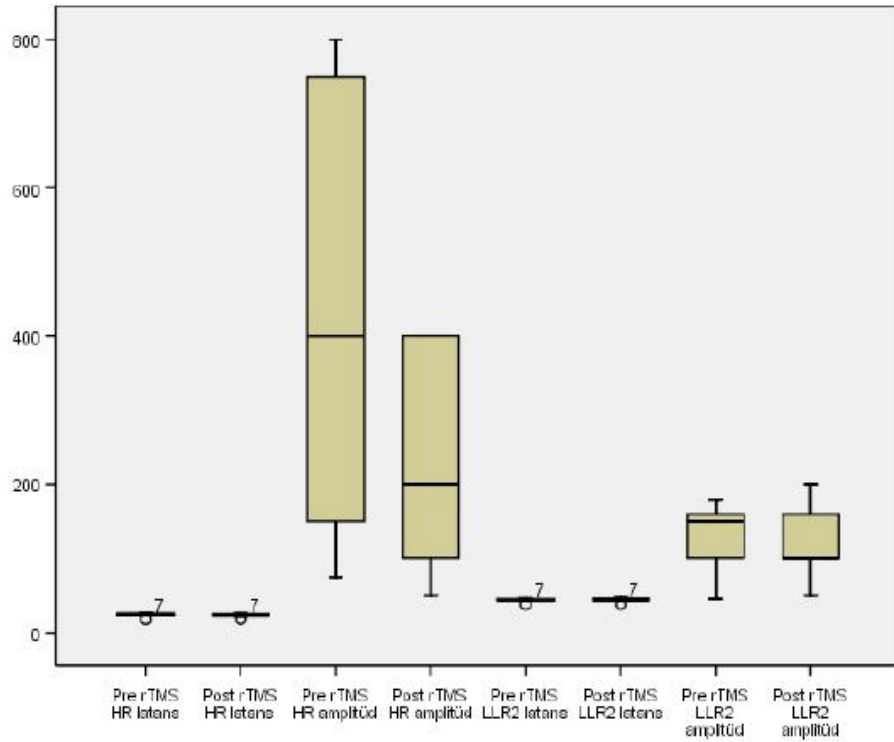
TTMU sonrası tenar kastan elde edilen H reflekslerinde anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. ULR’lerde ise TTMU sonrası bir amplitüd düşmesi ve latans uzaması gözlenmekle beraber bu değişiklikler istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır (Tablo V).

	Pre TTMS	Post TTMS	P
HR latans	23.8±3.6	23.4±3.5	0.2
HR amplitüd	333.4±149.1	164.3±73.4	0.3
ULR2 latans	43.2±3.1	43.4±3.7	0.3
ULR2 amplitüd	127.0±54.5	122.0±58.5	0.7

Tablo: V. TTMU öncesi ve sonrası ULR ve HR parametrelerini göstermektedir. Pre: TTMU öncesi, Post: TTMU sonrasını temsil etmektedir.



Şekil: 8. TTMU öncesi ve sonrası klinik parametrelerdeki değişimler. Pre rTMS: TTMU öncesi, Post rTMS: TTMU sonrası temsil etmektedir.



Şekil: 9. TTMU öncesi ve sonrası elektrofizyolojik parametrelerdeki değişimler. Pre rTMS: TTMU öncesi, Post rTMS: TTMU sonrası temsil etmektedir.

c-) Trapezis kasından elde edilen ULR'ler

Parkinson olguları kontrollerle karşılaştırıldığında trapeziustan elde edilen uzun latanslı refleksin latans ve amplitüd değerlerinde önemli bir değişim gözlenmemiştir. Sadece sağ taraftan elde edilen ULR1 bileşeninin latansları uzun bulunmuştur ($p=0.08$). Bunun dışında tutarlı bir değişkenlik gözlenmemiştir (Tablo VI).

	Kontroller	Parkinson olguları	P değeri
Sağ Trapez 1 latans	35.4±6.04	40.4±9.8	0.08
Sol Trapez 1 latans	35.05±6.9	35.9±8.6	0.1
Sağ Trapez 2 latans	52.04±8.9	55.6±12.1	0.3
Sol Trapez 2 latans	54.8±11.6	54.2±11.8	0.7
Sağ Trapez 1 amplitüd	77.2±88.8	48.1±39.1	0.1
Sol Trapez 1 amplitüd	58.58±57.52	63.63±67.9	0.9
Sağ Trapez 2 amplitüd	75.3±58.6	81.3±92.8	0.8
Sol Trapez 2 amplitüd	62.2±53.9	104.5±116.90	0.3
Sağ Trapez Kontrlat 1 latans	38.40±1.4	46.50±11.9	0.1
Sağ Trapez Kontrlat 1 amplitüd	57.50±44.1	45.0±31.2	0.7
Sağ Trapez Kontrlat 2 latans	50.50±13.1	54.9±10.5	0.6
Sağ Trapez Kontrlat 2 amplitüd	33.20±40.0	65.20±46.7	0.2
Sol Trapez Kontrlat 1 latans	30.7±7.3	46.50±25.0	0.2
Sol Trapez Kontrlat 1 amplitüd	35.0±23.0	55.80±81.3	0.6
Sol Trapez Kontrlat 2 latans	50.40±8.2	57.80±16.8	0.3
Sol Trapez Kontrlat 2 amplitüd	52.5±60.8	98.50±162.7	0.5

Tablo: VI. Parkinson olguları ile kontrollerden elde edilen ULR'ler. 1: ULR1, 2:ULR2, Kontrlat: Kontralateral'i temsil etmektedir.

Sağ ve sol taraflar birlikte değerlendirildiğinde ise trapeziustan elde edilen birinci yanıtların latansları Parkinson olgularında anlamlı olarak uzamış saptanmıştır ($p=0.005$) (Tablo VII).

	Parkinson olguları	Kontroller	p
Trapez 1 latans	40.5±8.9	35.1±6.3	0.005
Trapez 1 amplitüd	48.4±47.0	67.5±76.6	0.3
Trapez 2 latans	56.4±12.3	51.9±9.3	0.3
Trapez 2 amplitüd	108.8±138.1	75±59.1	0.3

Tablo: VII. Parkinson hastaları ve kontrol grubunda sağ-sol Trapez kasından elde edilen ULR'in beraber değerlendirilmesi. 1: ULR1, 2: ULR2'yi temsil etmektedir.

Postüral instabilitesi olan Parkinson olguları incelendiğinde, trapez kasından elde edilen ULR değerlerinde kontroller ile postüral instabilitesi olmayan olgular arasında anlamlı değişiklik gözlenmemiştir. ULR1 bileşeni postüral kaybı olanlarda 14/28 ekstremitede elde edilemez iken, postüral kaybı olmayan Parkinson olgularında 7/48 ekstremitede elde edilememiştir. Kontrollerde ise 5 ekstremitede elde edilememiştir ($p=0.001$, Chi-square: 14738). ULR2 bileşeni postüral kaybı olanlarda 12/28 ekstremitede elde edilemez iken, postüral kaybı olmayan Parkinson olgularında 10/48 ekstremitede elde edilememiştir. Kontrollerde ise 6/44 ekstremitede elde edilememiştir. Kontrlatral trapezius'tan elde edilen refleks yanıtlarda da kontroller ile Parkinson olguları arasında önemli farklılık gözlenmemiştir (Tablo VIII).

	Kontroller	Parkinson olguları		p1	p2
		Postural instabilite var	Postural instabilite yok		
Sağ Trap 1 latans	35.05±6.040	36.63±7.80	42.31±10.20	0.7	0.2
Sol Trap 1 latans	35.05±6.92	37.07±4.79	35.67±9.35	0.6	0.7
Sağ Trap 2 latans	52.04±8.99	52.57±7.32	57.65±13.45	0.9	0.5
Sol Trap 2 latans	55.10±11.62	54.58±6.85	54.57±12.89	0.6	0.5
Sağ Trap 1 amplitüd	73.82±88.78	49.60±57.03	46.52±34.49	0.2	0.4
Sol Trap 1 amplitüd	58.58±57.52	66.25±51.21	63.05±72.35	0.6	0.6
Sağ Trap 2 amplitüd	72.05±58.55	80.25±123.10	89.59±81.49	0.3	0.2
Sol Trap 2 amplitüd	63.21±53.98	71.00±40.06	110.84±129.44	0.4	0.9
Sağ Trap Kontrat 1 latans	38.43±1.44	39.75±3.46	39.75±3.46	0.5	0.7
Sol Trap Kontrat 1 amplitüd	35±23.02	-	55.83±81.26	0.8	1
Sağ Trap Kontrat 2 latans	50.53±13.11	63.03±3.90	51.90±10.73	0.4	0.1
Sol Trap Kontrat 2 amplitüd	52.50±60.80	50±0.0	114.66±189.21	0.3	0.9

Tablo: VIII. Postüral instabilitesi olan ve olmayan Parkinson olguları ile kontrollerde elde edilen ULR'ler. 1: ULR1, 2: ULR2, Kontrat: Kontralateral'i temsil etmektedir.

Serebellar dejenerasyonu olan 3 olgu çalışmaya alınmıştır. Sayı istatistiksel değerlendirme için çok az olsa da, tenar kasta ULR'ler elde edilmiş iken trapez kasında refleks yanıtlar elde edilememiştir. Bu olgularda elektrofizyolojik ve klinik değerler arasında belirgin bir ilişki gözlenmemiştir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada sağlıklı kontrollerde ve postüral bozukluğa yol açan bazı nörodejeneratif hastalık tanısı ile izlenen olgularda proksimal ve üst ekstremitte distal kaslarından kayıtlanan uzun latanslı refleksler çalışılmıştır. Distal kaslardan elde edilen ULR'lerin Parkinson olgularında daha erken elde edilmesi ana bulgularımızdan birisi idi. Trapeziustan elde edilen ULR'lerde ise latans ve amplitüdlere belirgin değişkenlik gözlenmemekle birlikte refleksin elde edilme oranında bu olgularda azalma gözlemledik. Postüral kaybı olan ve olmayan olgularda benzer şekilde bu durum ortaya çıktı. Postüral instabilitesi olan Parkinson olgularında tenar kas ULR'lerin kayıtlanma oranı da azalma gösterdi. Serebellar disfonksiyonu olan olgularda ise tenar kastan ULR'ler normal sınırlar içinde elde edilebilirken

trapeziustan bu yanıtlar elde edilememiştir. 5Hz TTMU uygulanması ise Parkinson olgularında klinik düzelme oluşturmaya rağmen elektrofizyolojik verilerde anlamlı farklılık oluşturmamıştır.

Çalışmamızda kontrol grubunun tümünde HR ve ULR2, 4'ünde ULR1 elde edilmiş iken, ULR3 elde edilemedi. Kontrol grubunda periferik sinirlerin hasarına ilişkin klinik ve elektrofizyolojik bulgular ile diğer supraspinal yapıların bozukluğuna işaret edebilecek klinik muayene bulguların olmaması nedeni ile bu durum beklenen sonuçlar idi. Ayrıca ULR'lerden sadece ULR2'nin en stabil yanıt olması, normal bireylerde ULR1 ve ULR3'ün her zaman elde edilememesi literatür ile uyumludur (5). Parkinson hastalarında ise 5 olguda ULR2 ve bunların da 2'inde HR elde edilememiştir. Kaslar istirahatte iken bu yanıtları elde etmek olası değildir. İncelenen kasın devamlı ve belirli bir istemli kası halinde olması gerekir (97). Bu 5 olguda beklenen yanıtların elde edilememesi hastaların yeterli derecede tenar (abduktör pollicis brevis) kaslarını aktive edememelerine bağlanabilir. Ayrıca bu hastaların klinik durumuna bakıldığında tümünün postüral instabilite gösteren Parkinson olguları olduğu görüldü. Hastalarımızın nörolojik muayenelerinde DTR'leri normal bulunmuştur. PH'larında genel olarak spinal monosinaptik yolun normal olduğu kabul edilir (40). Bizim çalışmamızda da kontroller ile Parkinson olguları arasında HR latans ve amplitüd farkının bulunmaması bu değerlendirmeyi desteklemiştir.

Diğer taraftan, Parkinson olguları ve kontroller arasında kıyaslama yapıldığında, kontrol grubunda ULR2 latanslarının anlamlı olarak daha uzun latanslı olduğu bulunmuştur. Benzer anlamlı sonuç postüral instabilitesi olan Parkinson olguları ile kontroller arasında da izlenmiştir.

Parkinson olgularında uzun latanslı reflekslerdeki değişimler daha önce çalışılmıştır. Bu çalışmalarda en çarpıcı bulgular özellikle birinci bileşende gözlenen amplitüd artışıdır (5). Biz ise bu çalışmada birinci bileşende değil ancak ikinci bileşende bir latans kısalması gözlemledik. Bu da ULR'lerde Parkinson olgularında artmış bir uyarılabilirlik bulgusu olarak değerlendirilebilir. Ancak bir diğer olasılık birinci bileşenin büyüyerek ikinci bileşenle bir kompleks oluşturmuş olabileceğidir. Bu durum sonraki çalışmalarda gözönünde bulundurulmalıdır.

Tenar kastan elde edilen ULR'ler henüz doğası ve anatomik geçiş yolu net olarak belirlenmemiş refleks yanıtlardır. Parkinson hastalığında aminojik nörotransmitter sisteminde değişiklikler olduğu bilinmektedir. Bizim Parkinson olgularımızda gözlemlediğimiz

ULR'lerdeki latans kısalması uyarılabilirlik artışı yerine Parkinson hastalığına bağlı olarak nörotransmisyondaki değişikliklere de bağlı olabilir. Tenar kas ULR oluşumunda katkı sağlayan nöral döngülerde bazı sinapsların veya nöral döngülerin iptali de bu duruma yol açmış olabilir. Benzer sonuca, PH'nda alt ekstremiteden elde edilen uzun latanslı cevapların artmasında polisınaptik iletinin artmasının rolünün olduğu yönündeki çalışma ile de varılmıştır (112).

Literatürde PH ve diğer akinetik-rijit sendromlarda ULR1' in belirgin olarak ortaya çıktığı, PH'larında ULR1'in herhangi bir ana hastalık belirtisi ile de ilişkisinin olmadığı vurgulanmıştır. Ancak sıklıkla postüral ve aksiyon tremoru olan hastalarda ULR1'in ortaya çıktığı belirtilmiştir (97,109,111). Bizim Parkinson olgularımızda 2 hastada tenar kastan ULR1 elde edilmiş ve bu hastaların klinik durumlarına bakıldığında postüral instabilitesine ek olarak postüral tremorlarının olduğu görülmüştür. Olasılıkla olgu sayıları daha da arttırılarak bu ilişki açısından istatistiksel anlamlılık değerlendirilebilir.

5 Hz TTMU sonrası Parkinson olgularında UPDRS ve motor skorlarda anlamlı düşme ile parmak vurma frekansında anlamlı artış izlenmiştir. Bu sonuç literatür ile uyumludur. PH'larında motor kortekse 5 Hz ve üstünde uygulanan TTMU kontrateral el fonksiyonlarında iyileşme göstermiştir (96). UPDRS motor skorlarında yaklaşık %30' a varan düşme yine başka bir çalışmada görülmüştür (113). Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları, PH'larında BG'daki bozukluğa bağlı olarak hareket süresince suplemanter motor alan ile prefrontal kortekste düşük metabolizma olduğunu göstermiştir. Levodopa gibi tedavi edici ilaçlar bu durumu tersine çevirmiştir. Yüksek frekans TTMU'mın da benzer etkisi vardır. Buna ek olarak BG'dan dopamin salınımını arttırma etkisi de gösterilmiştir (100). Çalışmamızda TTMU sonrası tenar kastan elde edilen HR'inde anlamlı değişiklik izlenmemiştir. ULR'lerin amplitüdünde azalma, latanslarında uzama eğilimi izlenmiştir. Ancak istatistiksel anlamlılık yoktur. Bu sonuçlar ile ULR'lerin transkortikal yol izlediği ve korteks uyarılabilirliğinin değiştirilmesi ile bu reflekslerin etkilenebileceği düşünülebilir.

ULR1 bileşeni Parkinson olgularında, postüral kaybı olanlarda daha yüksek oranda elde edilememiştir ($p=0.001$, Chi-square: 14738). Benzer şekilde ULR2 bileşeni, postüral kaybı olanlarda 12/28 ekstremitede elde edilemez iken, postüral kaybı olmayan Parkinson olgularında 10/48 ekstremitede elde edilememiştir. Kontrollerde ise 6/44 ekstremitede elde edilememiştir. Bu bulgular özellikle postüral kaybı olan Parkinson olgularında en önemli

elektrofizyolojik anormalliğin refleks yanıtların bir veya iki bileşeninin elde edilememesi olduğunu düşündürmüştür.

Trapezius kasından üst ekstremitte distal mikst sinirlerin uyarımı ile elde edilen ULR'ler ilk kez Alexander ve Harrison (2003) tarafından gösterilmiştir. Yazarlar bu çalışmalarında becerili el hareketleri sırasında omuz kaslarının aldığı role bağlı olarak bu yanıtların ortaya çıktığını düşünmüşlerdir (108). Bizim tarafımızdan son zamanlarda yapılan çalışmada trapezius kasından oluşan bu yanıtların alt ekstremitte uyarımı ile de oluşabildiğini ve farklı postürlerle değişebildiğini gözlemledik (1). Bu nedenle trapeziustan elde edilen bu yanıtları, postür mekanizmalarının bozulduğu patolojik durumlarda çalışmayı düşündük. Çalışmamızda elde ettiğimiz majör bulgu ise postüral instabilitesi olan olgularda bu refleks yanıtların elde edilememesi idi. Bunun yanı sıra, sağ ve sol tarafların birlikte değerlendirilmesi ile elde edilen trapezius ULR'lerin birinci komponentlerinin latansları Parkinson olgularında anlamlı olarak uzamış saptanmıştır. Literatürde trapezius kasından çalışılan ULR'lerden birinci bileşen en stabil yanıt olarak değerlendirilmiştir (1).

Bu çalışmada tenar kas ve trapezius kası ULR'leri birlikte değerlendirildiğinde bu iki refleks yanıtın doğası hakkında da değerlendirme yapabiliriz. Parkinson olguları ile kontroller kıyaslandığında, Parkinson olgularında tenar kastan elde edilen ULR'lerin latansı azalır iken trapezius kasından elde edilen ULR'lerin latansının uzaması bu iki refleksin farklı nöral döngülerden kaynaklandığını düşündürmüştür. Bununla ilişkili bir başka bulgu da serebellar etkilenmesi olan az sayıdaki olgularımızdan elde ettiğimiz gözlemlerimizden kaynaklanmaktadır.

Serebellar dejenerasyonlu hastalarda tenar kasta ULR'ler elde edilmiş iken trapez kasında refleks yanıtlar elde edilememiştir. Ancak olgu sayısının azlığı nedeni ile bu konuda daha fazla olgu sayısı ile yapılacak araştırmalara ihtiyaç vardır. Bu bulguların yine de sonraki çalışmalar için yönlendirici olabileceği düşünülmüştür. Tenar kas ULR'lerinin serebellar etkilenmesi olan olgularda üçüncü bileşeninin (ULR3) belirgin olarak ortaya çıktığı ve serebellumun ULR3 bileşeninin oluşumunda önemli rolü olduğu belirtilmiştir (5). Çalışmamıza 3 serebellar dejenerasyonlu olgu iştirak etmiş ve üç olguda da ULR3 elde edilememiştir. İstatistiksel anlamlı sonuç elde etmek için olgu sayılarının arttırılması gerektiği anlaşılmaktadır. Sonuç olarak bu konuda kesin bir bulgu bizim çalışmamızda gösterilememiştir.

Primer motor korteks üzerine 5Hz TTMU uygulanmasının Parkinson hastalığında bradikinezi üzerinde yararlı etkisi daha önce de çalışılmış ve birçok çalışma tarafından ortaya konulmuştur (96,101). Bu yararlı etki olasılıkla kortiko-subkortikal döngülerde TTMU'nun düzenleyici rolü sayesinde ortaya çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda da TTMU'nun motor semptomlar üzerindeki olumlu yöndeki etkisini gözlemledik. Son dönemde yaptığımız çalışmalarda TTMU'nun, ULR'ler üzerinde de düzenleyici rol oynadığı yönünde bulgular elde ettik (3). Çalışmamızda TTMU'nun klinik yanısıra ULR parametreleri üzerine etkisi de eş zamanlı olarak değerlendirilmiştir. Tenar kas ULR ikinci komponentinde bir latans artışı yani bir başka değişle kontrol grubuna bir yaklaşıma görölse de bu fark istatistiksel anlamlılık göstermemiştir. Literatürde ise daha önce 5Hz TTMU'nun ULR'ler üzerine etkisi çalışılmamıştır. TTMU'nun klinik üzerine bir etkisi var iken, transkortikal bir yanıt olan tenar kas ULR'ler üzerine bir etki göstermemesi, TTMU'nun dolaylı olarak subkortikal motor döngülerdeki modülatör etkilerinin düzelme ile ilişkili olmasına ve bu nöral yolağın ULR yolu ile doğrudan bir ilişkisinin olmamasına bağlanabilir. Ancak yine de daha fazla sayıda olguda bu gözlemimiz de kontrol edilmelidir.

SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, postüral bozukluklar ile giden hastalıklarda, postüral düzenlenmede önemli işlevi olan gövde kaslarından biri olan trapez kasından elde edilen ULR'lerin anlamlı değişiklik gösterip göstermediğini ortaya koymayı amaçlamıştık. Daha önceki çalışmalarda ULR'lerin distal ve proksimal kaslardan kaydının yapıldığı görüldü. Ancak postüral bozukluklar ile seyreden hastalıklarda proksimal kaslarda ULR'lerin değişiminin incelenmesi ile ilgili literatürde başka çalışmaya rastlanmamıştır.

Olgularımızdan PH'larında var olan sinaptik bağlantıların azalması ile polisinyaptik uyarılabilirliğin arttığı düşünülmüştür. TTMU ile ULR'lerin transkortikal yol izlediği doğrulanmış olup, korteks uyarılabilirliğinin değiştirilmesi ile refleks yanıtların değişebileceği, korteksin bu reflekslerin düzenlenmesinde işlevinin olduğu sonucu çıkarılmıştır. Diğer yandan PH'larında trapez kası ile tenar kastan elde edilen ULR'ler karşılaştırıldığında bu reflekslerin farklı nöral döngüleri kullanabileceği düşünülmüştür. Bu açıdan, farklı distal ve proksimal kaslardan karşılaştırma şeklinde ileri çalışmalar yapılabilir.

Parkinson olgularında klinik olarak postüral instabilite de eşlik etmesi durumunda refleks yanıtların bazı bileşenlerinin elde edilemeyebileceği görülmüştür. Bu durum postüral instabilitede bazı refleks döngülerinin de bozulduğu yönünde ek bilgi sağlar. Benzer öngörü

sağlayan gözlem, serebellar dejenerasyonlu hastalarda trapez kasında ULR yanıtların elde edilememesidir. Ancak istatistiksel anlamlılık elde etmek için olgu sayıları artırılmalıdır.

Sonuç olarak bu çalışmada özellikle trapezius kasından elde edilen ULR'lerin postüral stabiliteyi sağlayan bazı nöral yollarla ilişkisinin olabileceği düşünülmüştür. Bu refleks yanıtların daha yaygın kullanımı ile belki de erken dönemde nörodejeneratif bir hastalığın prognozunu değerlendirilmesi mümkün olabilir. Ancak bunun için daha fazla sayıda olgu ile farklı Parkinsonizm sendromları test edilmelidir.

ÖZET

ULR'ler, hem proksimal hem de distal kaslardan elde edilen polisaptik transkortikal refleks döngülerdir. Uyarının çıktığı yerden kortekse kadar çıkıcı, korteksten tekrar kayıtlanabildiği yere kadar olan inisi nöral yollar ile korteks hakkında önemli bilgiler sağlar. Refleksin aferent yolu propriyosepsiyonel girdilerin iletildiği yolla özdeşdir. Vücut, durağan veya hareketli durumda iken, postüral dengeyi sağlamak için bu propriyosepsiyonel bilgileri kullanır. Bu girdiler yolu ile gövde kasları başta olmak üzere diğer kaslar üzerindeki aktivite düzenlenir. Gövde kaslarından da trapez kasının başlıca baş, boyun ve ekstremitelerinde skapulayı sabitleme işlevi vardır. Diğer bir deyiş ile postüral dengeyi korumada önemli proksimal kaslardan biridir.

PH başta olmak üzere birçok nörodejeneratif hastalıkta postüral bozukluklar sık görülür. Bu hastalıklarda postüral bozuklukların oluşma mekanizmaları çok sayıda ve karmaşıktır. Tek bir nedenden ziyade bu mekanizmaların üst üste binmesi söz konusudur. Bunlar içinde propriyoseptif işleme mekanizması ile korteks ve korteks dışı yapıların iştirak ettiği refleks döngülerin eşgüdümü çalışma bozukluğu vardır. Ayrıca proksimal ile distal kaslar arasında refleks bağlantıların olduğu bilinmektedir. Bu reflekslerden biri de ULR'lerdir.

Biz çalışmamızda postüral instabilitesi olan hastalarda, ULR'lerin postür düzenlenmesinde önem arzeden proksimal kaslardan biri olan trapez kasındaki değişimlerinin anlamlı olup olmadığını araştırmayı amaçladık. Bu amaçla 33 Parkinson hastası, 3 serebellar dejenerasyonlu hasta ve 22 kontrol çalışmada değerlendirilmiştir. Postüral instabilite 13 Parkinson olgusunda mevcuttu. Serebellar bozukluğu olan tüm olgularda belirgin gövde ataksisi bulunuyordu. Parkinson olgularında klinik durum UPDRS skoru ile değerlendirildi. Postüral instabilite varlığına göre olgular ikiye ayrıldı. Tüm olgularda periferik sinir iletilerine bakılarak anormallik saptanmayan olgular ileri elektrofizyolojik testlere dahil edildi.

Olgularda her iki ekstremitte median sinirden uyarı verilerek distal tenar (Abductor pollicis brevis) ve proksimal trapez kasından ULR'ler kaydedildi. Sırası ile her iki median sinir uyarımı ile bilateral trapez kasından aynı anda kayıtlama yapıldı. Ayrıca postüral bozukluğu olan Parkinson olgularına tenar kas primer motor alan noktasına 5 Hz TTMU uygulandı. Bu test öncesi ve sonrası UPDRS motor skoru ile parmak vurma testi yapılarak tenar kastan ULR'ler kaydedildi.

Elde ettiğimiz sonuçlar ile ilintili olarak, hem çıkarımlarımız hem de istatistiksel değerlendirmeler ile Parkinson olgularında polisinaptik uyarılabilirliğin arttığı, TTMU ile korteks uyarılabilirliğinin değiştirilmesi sonucu refleks yanıtların değişebileceği, korteksin bu reflekslerin düzenlenmesinde rolü olduğu sonucu çıkarıldı. PH'larında trapez kası ile tenar kastan elde edilen ULR'ler karşılaştırıldığında bu reflekslerin farklı nöral polisinaptik döngüleri kullanabileceği düşünüldü. PH'larında kliniğe postüral instabilite eşlik etmesi durumunda refleks yanıtların bazı bileşenlerinin elde edilemediği izlendi. Bu durum postüral instabilite varlığında ULR döngülerinin bozulduğu sonucunu çıkarmamıza neden oldu. Serebellar hastalarda trapez kasında ULR yanıtlar elde edilemedi. Ancak olgu sayıları yeterli olmadığından istatistiksel anlamlılık elde edilemedi. Bu gözlemin sonraki çalışmalar için yönlendirici olabileceği kanısına varıldı.

Sonuç olarak, ULR'ler postüral instabilitesi olan olgularda önemli elektrofizyolojik değişiklikler göstermektedir. Diğer postüral instabilite ile giden birçok nörodejeneratif hastalıklarda da benzer değişikliklerin olduğu genellemesinin yapılabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: ULR, Trapez kası, Postüral instabilite, PH

SUMMARY

ULRs are polysynaptic reflex cycles derived from both proximal and distal muscles. ULRs provide important information about ascending tractus from cortex to beginning point of stimulus and descending tractus and cortex from cortex to the point that stimulus can be recorded. The afferent pathway of the reflex is identical with the pathway that proprioceptive inputs are transferred. These proprioceptive data are used in order to provide the postural balance in static and mobile states. With the help of these data, body muscles and other muscle activities get adjusted.

The role of trapezius muscle, which belongs to body muscle subgroup, is to fix the scapula during head, neck and extremity motions. In other words, the trapezius muscle is an important proximal muscle to provide the postural balance.

Neurodegenerative diseases are commonly seen in the general population and among them Parkinson's is the leading disease. Mechanisms of postural disorders are multiple and complicated in these kind of diseases. Mostly, there are multiple causes leading to disease. Uncoordinated function between proprioceptive processing mechanisms and reflex cycles including both cortex and extra-cortex structures is one of these causes. It's a well-known fact that there are reflex connections between proximal and distal muscles; ULRs are one of these reflexes.

In this study, we aimed to investigate the changes in trapezius muscle, an important proximal muscle providing posture adjusting via ULRs, in patients who have postural instability and to determine if these changes were significant or not. We assessed 33 Parkinson's disease patients, 3 cerebellar degeneration patients, and 22 control cases. Postural instability was present in 13 Parkinson's disease patients. All the cerebellar disorder patients had significant body ataxia. The clinical state of Parkinson's disease patients were assessed by UPDRS score system. Cases were divided into two groups either having postural instability or not. All cases were assessed for peripheral nerve transmission and further electrophysiological tests applied to cases without any abnormalities. ULRs were recorded from distal thenar muscle (abductor pollicis brevis) and proximal trapezius muscles via bilateral medial nerve stimulation. Stimulation of median nerve was followed by simultaneous bilateral trapezius muscle recording, furthermore; 5 Hz TTMU was applied to the primary motor area point of thenar muscle in Parkinson's disease patients with postural disorder. ULRs and UPDRS were recorded both before and after this test by the finger tapping test.

Both our implications and data derived from statical analyses show that polysynaptic excitability is increased in Parkinson's disease cases, reflex responses can change via changes in cortex excitability by TTMU, and cortex plays a role in reflex organization. With the comparison of ULRs derived from trapezius and thenar muscles in Parkinson's disease patients, we hypothesized that these reflexes can trace different neural polysynaptic cycles. Some of the components of reflex responses couldn't be obtained in Parkinson's disease patients with postural instability, and this observation led us to the conclusion that ULR cycles are deteriorated in association with postural instability. ULRs

from the trapezius muscle couldn't be recorded in patients with cerebellar disorders. This result is not statically significant because of a small patient group, but this observation may be helpful for future studies.

In conclusion: ULRs have large electrophysiological variability in patients with postural instability; however, more studies are needed to make a conclusion that other diseases with postural instability have the same kind of variability.

Key Words: ULR, Trapezius muscle, Postural instability, Parkinson's disease

KAYNAKLAR

- 1.Tataroglu C, Kucuk FK, Ozkul A. Upper and lower extremity proprioceptive input modulate EMG activity of the trapezius. *Journal of Electromyography and Kinesiology* 2011;21:77-81.
- 2.Alexander CM, Harrison PJ. The bilateral reflex control of the trapezius muscle in humans. *Exp Brain Res* 2002;142:418–424.
- 3.Tataroglu C, Sair A, Parlaz A, Deneri E. Effects of 1-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Long-Latency Reflexes and Cortical Relay Time. *J Clin Neurophysiol* 2011;28:319-322.
- 4.Abbuzzese G, Berardelli A. Sensorimotor Integration in Movement Disorders. *Movement Disorders* 2003;18:231-240.
- 5.Cruccu G, Deuschl G. The clinical use of brainstem reflexes and hand-muscle reflexes. *Clinical Neurophysiology* 2000;111:371-387.
- 6.Morton SM, Bastian AJ. Cerebellar Control of Balance and Locomotion. *Neuroscientist* 2004;10:247-259.
- 7.Fahn S, Jankovic J. *Principles and Practice of Movement Disorders*, Churchill Livingstone Elsevier, 2007.
- 8.Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Jankovic J. *Neurology in Clinical Practice*. Elsevier 2008.
- 9.Ropper AH, Brown RH. *Adams and Wictors Principles of Neurology*. The Mc Graw-Hill Company, eighth edition 2005.
- 10.Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2002; 14-2:223-236.
- 11.Bartels AL, Leenders KL. Parkinson's disease: The syndrome, the pathogenesis and pathophysiology. 2009;45:915-921.
- 12.Ostrem JL, Galifianakis NB. Overview of Common Movement Disorders. *Continuum Lifelong Learning Neurol* 2010;16(1):13–48.
- 13.Rajput AH, Birdi S. Epidemiology of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat.Disord* 1997;3:175-186.

- 14.Lau LMLD, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:525–35.
- 15.Özekmekçi S. Nöroloji, Parkinson hastalığı özel sayısı. *Türkiye klinikleri* 2003; cilt 1, sayı 3.
- 16.Akbostancı MC. Nöroloji, Parkinson Hastalığı özel sayısı. *Türkiye Klinikleri* 2008;cilt 1, sayı 4.
- 17.Conway KA, Harper JD, Lansbury PT. Accelerated in vitro fibril formation by a mutant alfa-synuclein linked to early-onset Parkinson disease. *Nature Medicine* 1998;4:1318-1320.
- 18.Kurth MC, Kurth JH. Genetic predisposition plays a role in nigral cell death in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 1999;5:169–172.
- 19.Trojanowski JQ, Lee VMY. Parkinson's disease and related alpha-synucleinopathies are brain amyloidoses. *Annals New York Academy of Sciences* 2003;991:107-110.
- 20.McNaught KSP, Olanow CW. Protein aggregation in the pathogenesis of familial and sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging* 2006;27:530–545.
- 21.Sorokin AV, Kim ER, Ovchinnikov LP. Proteasome System of Protein Degradation and Processing. *Biochemistry (Moscow)* 2009;74:1411-1442.
- 22.Komatsu M, Kominami E, Tanaka K. Autophagy and Neurodegeneration *Autophagy* 2006;2:315-317.
- 23.Vicente MM, Talloczy Z, Kaushik S, Massey AC, Mazzulli J, Mosharov EV, Hodara R, Fredenburg R, Wu DC, Follenzi A, Dauer W, Przedborski S, Ischiropoulos H, Lansbury PT, Sulzer D, Cuervo AM. Dopamine-modified alfa-synuclein blocks chaperone-mediated autophagy. *The Journal of Clinical Investigation* 2008;118:777-788.
- 24.Betarbet R, Sherer TB, Greenamyre JT. Ubiquitin–proteasome system and Parkinson's diseases. *Experimental Neurology* 2005;191:17–27.
- 25.Ciechanover A, Brundin P. The Ubiquitin Proteasome System in Neurodegenerative Diseases: Sometimes the Chicken, Sometimes the Egg. *Neuron* 2003;40:427–446.
- 26.Imai Y, Takahashi R. How do Parkin mutations result in neurodegeneration?. *Current Opinion in Neurobiology* 2004;14:384–389.
- 27.Sherman MY, Goldberg AL. Cellular Defenses against Unfolded Proteins: A Cell Biologist Thinks about Neurodegenerative Diseases. *Neuron* 200;29:15–32.

- 28.Fornai F, Lenzi P, Gesi M, Ferrucci M, Lazzeri G, Busceti CL, Ruffoli R, Soldani P, Ruggieri S, Alessandri MG, Paparelli A. Fine Structure and Biochemical Mechanisms Underlying Nigrostriatal Inclusions and Cell Death after Proteasome Inhibition. *The Journal of Neuroscience* 2003;23:8955-8966.
- 29.Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ.Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases.*Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1992;55:181-184.
- 30.Smaga S. Tremor. *Am Fam Physician.* 2003;68:1545-1552.
- 31.Reichmann H. Clinical Criteria for the Diagnosis of Parkinson's Disease. *Neurodegenerative Dis* 2010;7:284–290.
- 32.Ebadi M, Pfeiffer RF. *Parkinson's Disease*, CRC Press 2005.
- 33.Pahwa R, Lyons KE, *Handbook of Parkinson's Disease*.fourth edition 2007.
- 34.Proulx M, Courval FPD, Wiseman MA, Panisset M. Salivary Production in Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2005;20:204-207.
- 35.Gauntlett J, Gilbert and Brown JV, Reaction Time Deficits and Parkinson's Disease. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 1998;22:865–881.
- 36.Broussolle E, Krack P, Thobois S, Xie-Brustolin J, Pollak P, Goetz CG. Contribution of Jules Froment to the Study of Parkinsonian Rigidity. *Movement Disorders* 2007;22: 909-914.
- 37.Riley D, Lang AE, Blair RD, Birnbaum A, Reid B. Frozen shoulder and other shoulder disturbances in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1989;52:63-66.
- 38.Ashour R, Tintner R, Jankovic J. Striatal deformities of the hand and foot in Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2005;4:423–431.
- 39.Watts RL, Wiegner AW, Young RR. Elastic properties of muscles measured at the elbow in man: II. Patients with Parkinsonian rigidity. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1986;49:1177-1181.
- 40.Rothwell JC, Obeso JA, Traub MM, Marsden JD. The behaviour of the long-latency stretch reflex in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1983;46:35-44.

- 41.Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science, Mc Graw-Hill Companies, Fourth edition, 2000.
- 42.Bronte-Stewart HM, Minn AY, Rodrigues K, Buckley EL, Nashner M. Postural instability in idiopathic Parkinson's disease: the role of medication and unilateral pallidotomy. *Brain* 2002;125:2100-2114.
- 43.Santos MJ, Kanekar N, Aruin AS. The role of anticipatory postural adjustments in compensatory control of posture: 1. Electromyographic analysis. *Journal of Electromyography and Kinesiology* 2010;20:388–397.
- 44.Adkin AL, Frank JS, Jog MS. Fear of Falling and Postural Control in Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2003;18:496–502.
- 45.Adkin AL, Frank JS, Carpenter MG, Peysar GW. Fear of falling modifies anticipatory postural control. *Exp Brain Res* 2002;143:160–170.
- 46.McAuley JH. The physiological basis of clinical deficits in Parkinson's disease. *Progress in Neurobiology* 2003;69:27–48.
- 47.Mesure S, Azulay JP, Pouget J, Amblard P. Strategies of segmental stabilization during gait in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 1999;129:573–581.
- 48.Chong RKY , Horak FB, Woollacott MH. Parkinson's disease impairs the ability to change set quickly. *Journal of the Neurological Sciences* 2000;175:57–70.
- 49.Morris M, Iansek R, Smithson F, Huxham F. Postural instability in Parkinson's disease: a comparison with and without a concurrent task. *Gait and Posture* 2000;12: 205–216.
- 50.Brooks DJ. Functional imaging studies on dopamine and motor control. *J Neural Transm* 2001;108:283–1298.
- 51.Kropotov JD, Etlinger SC. Selection of actions in the basal ganglia-thalamocortical circuits: review and model. *International Journal of Psychophysiology* 1999;31:197-217.
- 52.Krebs HI, Hogan N, Hening W, Adamovich SV, Poizner H. Procedural motor learning in Parkinson's disease. *Exp Brain Res* 2001;141:425–437.
- 53.Laforce JR, Doyon J. Differential role for the striatum and cerebellum in response to novel movements using a motor learning paradigm. *Neuropsychologia* 2002;40:512–517.

54. Frank JS, Horak FB, Nutt J. Centrally Initiated Postural Adjustments in Parkinsonian Patients On and Off Levodopa. *J Neurophysiol* 2000;84:2440-2448.
55. Henry SM, Fung J, Horak FB. EMG Responses to Maintain Stance During Multidirectional Surface Translations. *J Neurophysiol* 1998;80:1939-1950.
56. Dimitrova D, Horak FB, Nutt JG. Postural Muscle Responses to Multidirectional Translations in Patients With Parkinson's Disease. *J Neurophysiol* 2004;91:489-501.
57. Timmann D, Horak FB. Prediction and set-dependent scaling of early postural responses in cerebellar patients. *Brain* 1997;120:327-337.
58. Khudados E, Cody FWC, O'Boyle DJ. Proprioceptive regulation of voluntary ankle movements, demonstrated using muscle vibration, is impaired by Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:504-510.
59. Moore AP. Impaired sensorimotor integration in Parkinsonism and dyskinesia: a role for corollary discharges?. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1987;50:544-552.
60. Termoz N, Halliday SE, Winter DA, Frank JS, Patla AE, Prince F. The control of upright stance in young, elderly and persons with Parkinson's disease. *Gait and Posture* 2008;27:463-470.
61. Bloem BR, Steijns JAG, Smits-Engelsman BC. An update on falls. *Current Opinion in Neurology* 2003;16:15-26.
62. Stolze H, Klebe S, Zechlin C, Baecker C, Friege L, Deuschl G. Falls in frequent neurological diseases. *J Neurol* 2004;251:79-84.
63. Syrjala P, Luukinen H, Pyhtinen J, Tolonen U. Neurological diseases and accidental falls of the aged. *J Neurol* 2003;250:1063-1069.
64. Yvette AM, Grimbergen, Munneke M, Bloem BR. Falls in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2004;17:405-415.
65. Adkin AL, Frank JS, Carpenter MG, Peysar GW. Postural control is scaled to level of postural threat. *Gait and Posture* 2000;12:87-93.
66. Franchignoni F, Martignoni E, Ferriero G, Pasetti C. Balance and fear of falling in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*. 2005;11:427-433.
67. Pressley JC, Louis ED, Tang X, Cote L, Cohen PD, Glied S, Mayeux R. The impact of comorbid disease and injuries on resource use and expenditures in parkinsonism. *Neurology* 2003;60:87-93.

- 68.Hunt AL, Sethi KD. The Pull Test: A History. *Movement Disorders* 2006;21:894–899.
- 69.Bloem BR, Beckley DJ, Hilten BJV, Roos RAC. Clinimetrics of postural instability in Parkinson's disease. *J Neurol* 1998;245:669–673.
- 70.Martignoni E, Riboldazzi G, Calandrella D, Riva N. Motor complications of Parkinson's disease, *Neurol Sci* 2003;24:27–29.
- 71.Okuma Y, Yanagisawa N. The Clinical Spectrum of Freezing of Gait in Parkinson's Disease. *Movement Disorders* 2008;23:426–430.
- 72.Browner N, Giladi N. What Can We Learn From Freezing of Gait in Parkinson's Disease?. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2010;10:345–351.
- 73.Langston JW. The Parkinson's Complex: Parkinsonism Is Just the Tip of the Iceberg. *Annals of Neurology* 2006;59:591-596.
- 74.Löhle M, Storch A, Reichmann H. Beyond tremor and rigidity: non-motor features of Parkinson's disease. *J Neural Transm.*2009;116:1483–1492.
- 75.Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5:235–245.
- 76.Park A, Stacy M. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurol* 2009;256: 293–298.
- 77.Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2008;15:14–20.
- 78.Grinberg LT, Rueb U, Alho ATL, Heinsen H. Brainstem pathology and non-motor symptoms in PD. *Journal of the Neurological Sciences* 2010;289:81–88.
- 79.Ziemssen T, Reichmann H. Non-motor dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2007;13:323–332.
- 80.Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP. Prevalence, Clinical Manifestations, Etiology, and Treatment of Depression in Parkinson's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2001;13:87-196.
- 81.McDonald WM, Richard IH, DeLong MR. Prevalence, Etiology, and Treatment of Depression in Parkinson's Disease. *Biol Psychiatry* 2003;54:363–375.
- 82.Walsh K, Bennett G. Parkinson's disease and anxiety. *Postgrad Med J* 2001;77:89–93.
- 83.Caviness JN, Lue L, Adler CH, Walker DG. Parkinson's Disease Dementia and Potential Therapeutic Strategies. *CNS Neuroscience and Therapeutics* 2011;17:32-44.

- 84.Aarsland D, Larsen JP, Cummings JL, Laake K. Prevalence and Clinical Correlates of Psychotic Symptoms in Parkinson Disease. *Arch Neurol*.1999;56:595-601.
- 85.Wolters EC. Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2009;15:6–12.
- 86.Dickson DW, Fujishiro H, Orr C, DelleDonne A, Josephs KA, Frigerio R, Burnett M, Parisi JE, Klos KJ, Ahlskog JE. Neuropathology of non-motor features of Parkinson disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2009;15:1–5.
- 87.Chaudhuri KR, Naidu Y. Early Parkinson's disease and non-motor issues. *J Neurol* 2008;255:33–38.
- 88.Sethi KD. Clinical aspects of Parkinson disease. *Current Opinion in Neurology* 2002;15:457-460.
- 89.Larner AJ. A dictionary of neurological signs. Springer Science &Business Media, Inc. Second Turkish Edition 2008:1-315.
- 90.Morton SM, Bastian AJ. Mechanisms of cerebellar gait ataxia. *The Cerebellum*. 2007;6:79–86.
- 91.Ouchi Y, Nobezawa S, Okada H, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Kanno T, Torizuka T. Neutral substrates for postural balance in humans. *International Congress Series* 2002;1232:479–483.
- 92.Afifi AK, Bergman RA. *Functional Neuroanatomy: Text and Atlas*, 2nd Edition. 2005.
- 93.Warrenburg BPCV, Bakker M, Kremer BPH, Bloem BR, Allum JHC.Trunk Sway in Patients With Spinocerebellar Ataxia. *Movement Disorders* 2005;20:1006–1013.
- 94.Casabona A, Valle MS, Bosco G, Perciavalle V. Cerebellar encoding of limb position. *The cerebellum* 2004;3:172-177.
- 95.Diener HC, Dichgans J, Bacher M, Guschlbauer B. Characteristic alterations of long-loop "reflexes" in patients with Friedreich's disease and late atrophy of the cerebellar anterior lobe *Journal of Neurology,Neurosurgery, and Psychiatry* 1984;47:679-685.
- 96.Kobayashi M, Leone AP. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurology* 2003;2:145–56.
- 97.Ertekin C. Santral ve periferik EMG. Meta basım ve matbaacılık hizmetleri. 2006
- 98.Öge AE, Baykan B, Nöroloji, 2. Baskı. Nobel tıp Kitapevleri 2011.
- 99.Canavero S. Textbook of therapeutic cortical stimulation. Nova Science Publishers 2009.

100. Edwards MJ, Talelli P, Rothwell JC. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in patients with movement disorders. *Lancet Neurol* 2008; 7:827–40.
101. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 1998;108:1–16.
102. Duus P. Topical Diagnosis in Neurology. Palme yayıncılık 2001, 3. Basım Türkçe basım.
103. Noth J, Podoll K, Friedemann HH. Long-loop reflexes in small hand muscles studied in normal subjects and in patients with Huntington's disease. *Brain* 1985;108:65-80.
104. McNulty PA, Türker KS, Macefield VG. Evidence for strong synaptic coupling between single tactile afferents and motoneurons supplying the human hand. *Journal of Physiology* 1999;518-3:883—893.
105. Caccia MR, McComas AJ, Upton AR, Blogg T. Cutaneous reflexes in small muscles of the hand. *Journal of Neurology, Neurosurgery Psychiatry*, 1973;36:960-977.
106. Tataroglu C, Tursen U, Unal O, Kaya TI. Long-latency reflexes in patients with Behçet's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2004;220:67– 71.
107. Deuschl G, Lücking CH, Schenck E. Hand muscle reflexes following electrical stimulation in choreatic movement disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1989;52:755-762.
108. Alexander CM, Harrison PJ. Reflex connections from forearm and hand afferents to shoulder girdle muscles in humans. *Exp Brain Res* 2003;148:277–282.
109. Hallett M, Berardelli A, Delwaide P, Freund HJ, Kimura J, Lücking C, Rothwell JC, Shahani BT, Yanagisawa N. Central EMG and tests of motor control. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr clin Neurophysiol* 1994;90:404-432.
110. Tataroglu C, Genc A, Idiman E, Cakmur R, Idiman F. Cortical Relay Time for Long Latency Reflexes in Patients with Definite Multiple Sclerosis. *Can. J. Neurol. Sci.* 2004;31:229-234.
111. Naumann M, Reiners K. Long-latency reflexes of hand muscles in idiopathic focal dystonia and their modification by botulinum toxin. *Brain* 1997;120:409–416.

- 112.Hunter JP, Ashby P, Lang AE. Afferents contributing to the exaggerated long latency reflex response to electrical stimulation in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1988;51:1405-1410.
- 113.Siebner HR, Rossmeier C, Mentschel C, Peinemann A, Conrad B. Short-term motor improvement after sub-threshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2000;178:91–94.

EKLER

Ek1: Birlesik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS)

I. Düşünme, Davranış ve Ruhsal Durum (Madde 1-4) Her madde hasta ile görüşme temelinde değerlendirilir.

1.Zihinsel Bozukluk

0-Yoktur.

1-Hafif derecededir (beraberinde baska sorunlar olmaksızın olayların kısmen hatırlanması ile birlikte olan tutarlı unutkanlık).

2-Dezoryantasyonla birlikte olan orta düzeyde bellek yitimi ve karmaşık sorunları çözmede orta düzeyde güçlük.

3-Zaman ve sıklıkla yer dezoryantasyonu ile birlikte ciddi bellek yitimi, sorunları çözmede ciddi zorluk.

4-Yalnız kimliği ile ilgili oryantasyonun korunması dışında ağır bellek yitimi. Muhakeme ve problemleri çözmede yetersizlik vardır. Bakım için çok fazla yardım gereksinimi vardır. Hiçbir zaman yalnız bırakılamaz.

2.Düşünce Bozukluğu (Demans veya İlaç entoksikasyonuna bağlı)

0-Yoktur.

1-Canlı rüyalar vardır.

2-İçgörünün sağlam olduğu "selim" halüsinasyonlar.

3-Ara sıra yada sık sık olabilen halüsinasyon veya hezeyanlar; içgörü bozulmuştur; günlük aktiviteyi engelleyebilir.

4-Sürekli halüsinasyon, hezeyanlar veya psikoz vardır. Kendine bakamaz.

3.Depresyon

0-Yoktur.

1-Üzüntü veya suçluluk dönemleri normalden fazla, ancak gün boyu yada haftalarca sürmez.

2-Sürekli depresyon hali (1 hafta veya daha fazla).

3-Vejetatif semptomlarla birlikte sürekli depresyon hali (uykusuzluk, istahsızlık, ilgi kaybı, kilo kaybı).

4-Vejetatif semptomlar ve intihar düşünceleri ya da girişimi ile birlikte sürekli depresyon.

4.Motivasyon/İnisiyatif

0-Normal

1-Eskisinden daha az atılgan, daha pasif

2-Seçilmiş (rutin olmayan) aktivitelere ilgisizlik veya inisiyatif kaybı.

3-Günlük (rutin) faaliyetlere ilgisizlik veya inisiyatif kaybı.

4-İçer kapanma, tam motivasyon kaybı.

II.Günlük Yaşam Aktiviteleri (On ve off dönemleri belirtilir) (Madde 5-17)

Her madde "on" ve "off" dönemleri için ayrı ayrı değerlendirilir. "On" ve "off"dönemlerinden neyin kastedildiğini hastanın anlaması sağlanmalıdır. Böylece "on" ve"off" dönemleri için günlük fonksiyonel yeterliliği hakkındaki sorularınızı yanıtlayabilir.

5.Konusma

0-Normal

1-Hafif etkilenmiş, anlaşılmada güçlük yoktur.

2-Orta düzeyde etkilenmiş, bazen tekrarlaması istenebilir.

3-Ciddi düzeyde etkilenmiş, sıklıkla cümleleri tekrarlanması istenir.

4-Çoğu zaman anlaşılamaz.

6.Salivasyon

0-Normal

1-Hafif artmıştır, ağızda tükürük artışı belirgindir; geceleri daha fazla olabilir.

2-Orta düzeyde tükürük artışı; ağızdan çok az akabilir.

3-Belirgin tükürük artışı; ağızdan biraz akar.

4-Mendil gerektirecek kadar fazla miktarda salya akması olur.

7.Yutma

0-Normal

1-Lokma nadiren boğazına takılır.

2-Lokma ara sıra boğazına takılır.

3-Yumuşak gıdalarla beslenir.

4-Nazogastrik tüp veya gastrostomi gereklidir.

8.El yazısı

0-Normal

- 1-Çok hafif yavaşlama veya harflerde küçülme
- 2-Orta derecede yavaşlama veya harflerde küçülme; tüm kelimeler okunabilir.
- 3-Ağır derecede etkilenme, kelimelerin tümü okunamaz.
- 4-Kelimelerin çoğu okunamaz.

9.Yiyecekleri kesme/ Ev aletlerini kullanma

0-Normal

1-Biraz yavaş ve beceriksizce, fakat yardıma gereksinimi yoktur.

2-Çoğu yiyeceği kesebilir, biraz yardıma gereksinimi vardır.

3-Yiyecekler baskası tarafından kesilmelidir, ancak hala yavaş bir biçimde kendisi yiyebilir.

4-Beslenmesi için yardıma ihtiyacı vardır.

10.Giyinme

0-Normal

1-Biraz yavaş fakat yardımsız giyinebilir.

2-Ara sıra düğmeleme veya giysilerin kollarını giymede yardım gerekebilir.

3-Çoğunlukla yardıma ihtiyaç duyar, fakat tek parça ise kendisi yapabilir.

4-Tamamen yardım gerekir.

11.Kişisel temizlik

0-Normal

1-Biraz yavaş fakat yardımsız yapabilir.

2.Duş yada banyo yapmasında yardım gerekir veya çok yavaş olarak yapabilir.

3-Yıkanmak, diş fırçalamak ve banyoya gitmek için yardım gerekir.

4-Foley sonda veya diğer mekanik araçlara gereksinimi vardır.

12.Yatakta dönmek / Yatak örtülerini düzeltmek

0-Normal

1- Biraz yavaş fakat yardımsız yapabilir.

2-Yatakta dönebilir veya çarsafını düzeltebilir fakat bunları yapmada çok zorlanır.

3-Harekete baslar ancak dönemez yada tek basına çarsafını düzgün tutamaz.

4-Tamamen yardım gerekir.

13. Düşme (Donakalmaya bağlı olmayan)

0-Yoktur.

1-Nadir olarak düşer.

2-Ara sıra düşer, günde bir kereden daha az.

3-Ortalama günde bir kez düşer.

4-Günde bir kereden fazla düşer.

14.Yürürken kilitlenme (Donakalma)

0-Yoktur.

1-Yürürken nadiren kilitlenme, yürümeye baslarken duraksama olabilir.

2-Ara sıra yürürken kilitlenir.

3-Sıklıkla kilitlenme, ara sıra kilitlenmeye bağlı düşme.

4.Kilitlenmeye bağlı sık sık düşebilir.

15.Yürüme

0-Normal

1-Hafif zordur, ayaklarını sürüyerek veya kollarını az sallayarak yürüyebilir.

2-Orta derecede güçlük, fakat yardıma ihtiyacı az yada yok.

3-Yürümede ciddi güçlük, destek gerekir.

4-Yardımla dahi yürüyemez.

16.Tremor

0-Yoktur.

1-Çok hafif veya nadir görülür.

2-Orta derecededir, hastayı rahatsız eder.

3-İleri derecededir, pek çok faaliyeti etkiler.

4-Çok ağır derecededir, hemen hemen tüm aktiviteleri etkiler.

17.Parkinsonizmle ilgili duysal yakınmalar

0-Yoktur.

1-Ara sıra uyuşma, karıncalanma veya hafif ağrı hissi.

2-Sık sık uyuşma, karıncalanma veya ağrı; rahatsız edici değil.

3-Sık sık ağrı hissi.

4-Dayanılmaz ağrılar.

III.Motor Muayene (Madde 18-31)

Muayene sırasında hastanın içinde bulunduğu durum zemininde her madde değerlendirilir.

İlerideki takipler hastanın muayenesi günün aynı saatinde ve hastanın ilaç alma aralıklarına uygun bir zamanda yapılır.

18.Konusma

0-Normal.

- 1-Hafif derecede ifade, söyleyiş ve/veya ses gürlüğü kaybı.
- 2-Orta derecede bozulma, tekdüze geveleyerek fakat anlaşılabilir konuşma.
- 3-İleri derecede bozulma, anlaşılması zordur.
- 4-Anlaşılmaz.

19.Yüz ifadesi

- 0-Normal
- 1-Çok hafif mimik azlığı, normal "ifadesiz yüz" sayılabilir.
- 2-Yüz ifadesinde hafif fakat kesin olarak ifade azlığı vardır.
- 3-Orta derecede hipomimi; dudaklar bazen aralık kalır.
- 4-İleri derecede ya da tam yüz ifadesi kaybı ile birlikte kalıp yada donuk yüz; dudaklar 0.6 mm.den daha fazla aralık kalır.

20.İstirahat tremoru

- 0-Yoktur.
- 1-Çok hafiftir ve nadiren görülür. Seyrek olarak var.
- 2-Düşük amplitüdlü ve sürekli yada orta amplitüdlü, ancak aralıklıdır.
- 3-Orta amplitüdlü ve çoğu zaman vardır.
- 4-Yüksek amplitüdlü ve çoğu zaman vardır.

21.Ellerde aksiyon veya postüral tremor

- 0-Yoktur
- 1-Çok hafiftir; hareketle ortaya çıkar.
- 2-Orta amplitüdlüdür; hareketle ortaya çıkar.
- 3-Orta amplitüdlür; hareketle olduğu kadar postürün sürdürülmesiyle de ortaya çıkar.
- 4-Yüksek amplitüdlüdür, yemek yemesini engeller.

22.Rijidite (Hasta oturur durumda ve gevşek bir haldeyken büyük eklemlerin pasif hareketine göre değerlendirilir. Dişli çark ihmal edilir).

- 0-Yoktur.
- 1-Çok hafiftir veya karşı uzvun hareketi ile saptanabilir.
- 2-Hafif-orta derecededir.
- 3-İleri derecededir, fakat hareket açıklığı tamdır.
- 4-İleri derecededir, hareket açıklığı zorlukla elde edilir.

23.Parmak vurma (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, başparmak ve işaret parmağını mümkün olduğunca büyük amplitüdlü ve hızlı olarak vurur).

0-Normal

1-Hafif derecede azalma ve/veya amplitüdde azalma

2-Orta derecede bozulmustur. Belirgin ve çabuk yorulma vardır. Ara sıra hareketlerde duraklamalar olabilir.

3-İleri derecede bozulmustur. Harekete başlamada sık tereddüt ve hareketi yürütürken duraklamalar olabilir.

4-Hareketi çok güç yapabilir.

24.El hareketleri (Hasta her iki elini ayrı ayrı mümkün olduğunca büyük amplitüdlü ve hızlı olarak açar ve kapar).

0-Normal

1-Hafif derecede yavaşlama ve/veya amplitüdde azalma.

2-Orta derecede bozulmustur. Belirgin ve çabuk yorulma vardır. Ara sıra hareketlerde duraklamalar olabilir.

3-İleri derecede bozulmustur. Harekete başlamada sık tereddüt ve hareketi yürütürken duraklamalar olabilir.

4-Hareketi çok güç yapabilir.

25.Ardı sıra hızlı el hareketleri (vertikal ve horizontal düzlemde, mümkün olabilen en yüksek amplitüdde her ele eszamanlı pronasyon-supinasyon hareketi yaptırılır)

0-Normal

1-Hafif derecede yavaşlama ve/veya amplitüdde azalma.

2-Orta derecede bozulmuştur. Belirgin ve çabuk yorulma vardır. Ara sıra hareketlerde duraklamalar olabilir.

3-İleri derecede bozulmustur. Harekete başlamada sık tereddüt ve hareketi yürütürken duraklamalar olabilir.

4-Hareketi çok güç yapabilir.

26.Ayak çevikliği (Hasta, ayağının tümünü kaldırmak suretiyle topuğunu yere ardarda ve hızlı vurur. Hareketin amplitüdü yaklaşık 10 cm olmalıdır).

0-Normal

1-Hafif derecede yavaşlama ve/veya amplitüdde azalma.

2-Orta derecede bozulmuştur. Belirgin ve çabuk yorulma vardır. Ara sıra hareketlerde duraklamalar olabilir.

3-İleri derecede bozulmuştur. Harekete başlamada sık tereddüt ve hareketi yürütürken duraklamalar olabilir.

4-Hareketi çok güç yapabilir.

27.Sandalyeden kalkmak (Hasta, arkası düz ahşap veya metal bir sandalyeden kollarını göğsünde çaprazlayarak kalkmaya çalışır).

0-Normal

1-Yavaştır yada birkaç kez denemesi gerekebilir.

2-Sandalyenin kollarına basarak kendini yukarı iter.

3-Geri düşecek gibi olur ve birkaç kez denemesi gerekebilir, fakat yardımsız kalkabilir.

4-Yardımsız kalkmayı beceremez.

28.Postür

0-Normal dik postür

1-Hafifçe öne eğilmiş postür; yaşlı kişi için normal olabilir.

2-Orta derecede öne eğilmiş postür, kesinlikle anormaldir; hafif derecede bir yana eğilmiş olabilir.

3-Kifozla birlikte ileri derecede öne eğik postürdedir; bir tarafa doğru orta derecede eğilebilir.

4-Postürde aşırı derecede bozuklukla birlikte belirgin fleksiyon vardır.

29.Yürüyüş

0-Normal

1-Yavaş yürür, küçük adımlarla ayağını sürüyebilir, fakat giderek hızlanma (festinasyon) veya öne itilme (propulsiyon) yoktur.

2-Zorlukla yürür fakat yardıma ihtiyacı çok az yada yoktur; biraz festinasyon, küçük adımlar yada propulsiyon olabilir.

3-ileri derecede öne eğilmiş postür ve kifoz; orta derecede bir yana eğilmiş olabilir.

4-Çok ileri derecede fleksiyon ve aşırı postür anormalliği

30.Postural kararlılık (Hastanın ayakları birbirinden hafifçe uzak ve gözleri açık konumda ayakta duruyor iken, omuzlarından ani olarak geriye doğru çekilmesine verdiği yanıt değerlendirilir).

0-Normal

1-Geriye doğru gider fakat yardımsız toparlanır.

2-Postural cevap yoktur, muayene eden kisi tutmazsa düşer.

3-Çok dengesizdir, kendiliğinden dengesini kaybedecek gibidir.

4-Yardımsız ayakta duramaz.

31.Beden bradikinezi ve hipokinezi (Yavaşlık, kararsızlık, kol sallamada azalma, amplitüd küçülmesi ve hareket yetersizliğini genel olarak içerir).

0-Yoktur.

1-Hareketi temkinli gösteren çok hafif yavaşlık; bazı kişiler için normal sayılabilir. Amplitüd azalması olabilir.

2-Hareketin hafif derecede yavaşlığı ve yetersizliği kesinlikle anormaldir. Amplitüd kısmen azalmıştır.

3-Orta derecede yavaşlık, hareketin yetersizliği yada küçük amplitüdlü olması.

4-Belirgin yavaşlık ve hareketin yetersizliği veya küçük amplitüdlü olması.

IV. Tedavi Komplikasyonları (Son bir haftaya ait)

A.Diskineziler

32.Süre: Diskineziler uyanırken günün ne kadarını kapsıyor? (Öykü bilgisi)

0-Yoktur.

1-Günün % 1-25'ini .

2.Günün % 26-50'sini.

3.Günün % 51-75'ini.

4.Günün % 76-100'ünü.

33.Özürlülük: Diskineziler ne kadar kısıtlayıcıdır? (Öykü bilgisi; muayene ile değişebilir)

0-Kısıtlayıcı değildir.

1-Hafif derecededir.

2-Orta derecededir.

3-Ağır derecededir.

4-Tamamen kısıtlayıcıdır.

34.Ağrılı Diskineziler: Diskineziler ne kadar ağrılıdır?

0-Ağrılı diskinezi yoktur.

1-Hafif derecededir.

2-Orta derecededir.

3-Şiddetlidir.

4-Ağırdır.

B.Klinik Dalgalanmalar

35.Erken sabah distonisi varlığı (Öykü bilgisi):

0-Hayır

1-Evet

36.Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenen "off" dönemi var mı?

0-Hayır

1-Evet

37.Bir ilaç dozundan sonraki zaman içinde beklenmedik "off" dönemi var mı?

0-Hayır

1-Evet

38. Herhangi bir "off" dönemi aniden, örneğin birkaç saniye içinde ortaya çıkıyor mu?

0-Hayır

1-Evet

39.Gündüz uyanık olduğu zamanın "off" döneminde geçen ortalama süresi ne kadardır?

0-Yoktur.

1-Günün % 1-25'i.

2-Günün % 26-50'si.

3-Günün % 51-75'i.

4-Günün % 76-100'ü.

C.Diğer komplikasyonlar

40.Hastada istahsızlık, bulantı veya kusma var mı?

0-Hayır.

1-Evet.

41.Hastanın uykusuzluk veya aşırı uyuma gibi herhangi bir uyku bozukluğu var mı?

0-Hayır.

1-Evet.

42.Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mı?

0-Hayır.

1-Evet.