



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

# ESANSİYEL TREMOR HASTALARINDA P300 VE CNV POTANSİYELLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zakir KOÇ

Antalya, 2015



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

# ESANSİYEL TREMOR HASTALARINDA P300 VE CNV POTANSİYELLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Zakir KOÇ

Tez Danışmanı: Doç.Dr. Ebru BARÇIN

*“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”*

Antalya, 2015

## TEŐEKKÜR

Asistanlık sürem boyunca eğitimimi tamamlamam için özveriyle bana destek olan değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarım ve yardımcı personele, tezimde emeği geçen sayın Doç.Dr. Ebru BARÇIN'a, Prof.Dr. Sibel ÖZKAYNAK'a, Doç.Dr. Ferah KIZILAY'a,

Desteğini bir an olsun esirgemeyen biricik eşim Sonay KOÇ'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

# İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa :</u>
<b>Simgeler ve Kısaltmalar Dizini</b>	<b>iv</b>
<b>Şekiller Dizini</b>	<b>vi</b>
<b>Çizelgeler Dizini</b>	<b>vii</b>
<b>1. GİRİŞ ve AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	<b>3</b>
2.1. Esansiyel	3
2.1.1. Tanım ve tarihçe	3
2.1.2. Epidemiyoloji	3
2.1.3. Etyoloji	4
2.1.3.1. Genetik	4
2.1.3.2. Çevresel faktörler	7
2.1.4. Fiziopatoloji	9
2.1.5. Klinik özellikler	14
2.1.5.1. Motor özellikler	14
2.1.5.2. Non-motor özellikler	16
2.1.5.2.1. Kognisyon	16
2.1.5.2.2. Nöropsikiyatrik belirtiler	22
2.1.6. Tanı	27
2.1.7. Ayırıcı tanı	28
2.1.8. Tedavi	30
2.2. Nörofizyolojik Testler	32
2.2.1. P300	32
2.2.2. CNV	34
<b>3. GEREÇ ve YÖNTEM</b>	<b>38</b>
3.1. Örneklem	38
3.1.1. Dahil edilme kriterleri	38
3.1.2. Hariç tutulma kriterleri	38
3.2. Çalışmanın seyri	39
3.3. Veri Toplama Araçları	39
3.3.1. Nörofizyolojik testler	39
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	40
<b>4. BULGULAR</b>	<b>41</b>
4.1. Demografik veriler	41
4.2. P300 sonuçları	41
4.3. CNV sonuçları	46

<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>50</b>
<b>6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER</b>	<b>54</b>
<b>7. ÖZET</b>	<b>55</b>
<b>8. ABSTRACT</b>	<b>56</b>
<b>9. KAYNAKLAR</b>	<b>57</b>
<b>10. EKLER</b>	<b>70</b>
Ek 1. Hasta Değerlendirme Formu	70
Ek 2. Kontrol Değerlendirme Formu	71

## SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

<b>BDI</b>	Beck Depresyon Ölçeği
<b>BPI</b>	Kısa Ağrı Envanteri
<b>CNV</b>	Contingent negative variation
<b>CVLT</b>	California Sözel Öğrenme Testi
<b>DBS</b>	Derin beyin stimülasyonu
<b>DRD3</b>	Dopamine receptor D3
<b>EPQ-R</b>	Eysenck Kişilik Anketi
<b>ET</b>	Esansiyel Tremor
<b>ETM</b>	Hereditör Esansiyel Tremor
<b>FAS</b>	Verbal fluency test
<b>FDA</b>	Amerikan Yemek ve İlaç Birliği
<b>FUS/TLS</b>	Fused in Sarcoma/Translocated in Liposarcoma
<b>GABA</b>	Gama amino bütirik asit
<b>GDS</b>	Geriatrik Depresyon Ölçeği
<b>GPI</b>	Globus pallidus
<b>GWAS</b>	Genome wide association study
<b>HA</b>	Zarardan kaçınma
<b>HARS</b>	Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği
<b>HBS</b>	Huzursuz Bacak Sendromu
<b>HS1BP3</b>	Hematopoietic-Specific Protein 1 Binding Protein 3
<b>LINGO</b>	Leucine rich repeat and Ig domain containing
<b>MADRS</b>	Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği

<b>MCI</b>	Hafif bilişsel bozukluk
<b>NEDICES</b>	Neurological Disorders of Central Spain
<b>NHHI</b>	Huzurevi İşitme Handikap Endeksi
<b>OCPs</b>	Organoklorid pestisidler
<b>OİP</b>	Olaya ilişkin potansiyel
<b>OİEP</b>	Olaya ilişkin endojen potansiyel
<b>PET</b>	Pozitron emisyon tomografi
<b>PGCMS</b>	Philadelphia Geriatri Merkezi Moral Ölçeği
<b>PH</b>	Parkinson Hastalığı
<b>ROF</b>	Rey-Osterreith Kompleksi
<b>SLC1A2</b>	Solute carrier family 1 glial affinity glutamate transporter member 2
<b>STN</b>	Subtalamik nükleus
<b>TMT</b>	Trail Making Test
<b>UPSIT</b>	Pennsylvania Üniversitesi Koku Tanımlama Testi
<b>VLA</b>	Ventrolateral talamus
<b>WCST</b>	Wisconsin Card Sorting Test
<b>WMS</b>	Wechsler Bellek Ölçeği

## ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	Tremor anatomisi	10
4.1.	ET grubunda olan bir hastanın P300 trasesi	41
4.2.	Kontrol grubunda olan bir gönüllünün P300 trasesi	42
4.3.	Fz elektrotundan kayıtlanan P300 potansiyellerinin latanslarının karşılaştırılması	43
4.4.	Cz elektrotundan kayıtlanan P300 potansiyellerinin latanslarının karşılaştırılması	44
4.5.	Pz elektrotundan kayıtlanan P300 potansiyellerinin latanslarının karşılaştırılması	44
4.6.	Fz elektrotundan kayıtlanan P300 amplitüdlerinin karşılaştırılması	45
4.7.	Cz elektrotundan kayıtlanan P300 amplitüdlerinin karşılaştırılması	46
4.8.	Pz elektrotundan kayıtlanan P300 amplitüdlerinin karşılaştırılması	46
4.9.	ET grubundan bir hastanın CNV trasesi örneği	47
4.10.	Kontrol grubundan bir gönüllünün CNV trasesi örneği	47
4.11.	Fz, Cz, Pz elektrotundan kayıtlanan CNV latanslarının karşılaştırılması	49
4.12.	Cz, Pz elektrotundan kayıtlanan CNV amplitüdlerinin karşılaştırılması	49

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>Çizelge</u>		<u>Sayfa</u>
2.1.	Hareket Bozukluğu Derneği Konsensus Kriterleri	27
2.2.	ET ayırıcı tanısı	28
4.1.	Deneklerin demografik özellikleri	41
4.2.	Deneklerin P300 latans değerleri	43
4.3.	Deneklerin P300 amplitüd değerleri	45
4.4.	Deneklerin CNV latans ve amplitüd değerleri	48

# 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Esansiyel tremor (ET) hareket hastalıkları içerisinde en sık görülen hareket bozukluğudur (1). Postural ve/veya kinetik tremor ile karakterizedir. Motor özelliklerinin yanı sıra son yıllarda yapılan çalışmalarda non-motor semptomlarının da olduğu anlaşılmıştır.

ET prevalansı tüm yaş gruplarında %0,9 iken, 65 yaş üzerinde bu değer %4,6 olmaktadır (1). ET'nin ana klinik tablosu istemli hareket sırasında ellerde ve kollarda ortaya çıkan, sıklıkla 8-12 Hz'lik kinetik ve postural tremor şeklindedir. Tremordan etkilenen diğer anatomik bölgeler sırasıyla baş, vokal kordlar, gövde, bacaklar ve yüz bölgeleridir.

Patofizyolojisinde tek başına bir hastalık olmaktan ziyade ailesel bir hastalık olduğu (2), serebellum veya serebellar sisteminin bir hastalığı olabileceği (3), nörodejeneratif bir hastalık olabileceği (4), düşük gama aminobütirik asit (GABA) düzeyinin hastalıkta merkezi rol oynayabileceği (5) gibi hipotezler üzerinde durulmaktadır.

ET tedavi seçenekleri halen sınırlı olup tam olarak etkili değildir. Tedavi seçeneklerinin küratif olmadığı, sadece vakaların %50'sinde tremorda kısmen bir azalma sağlandığı ve maalesef %30-50 hastada etkisiz olduğu bilinmektedir (6). Genelde ilk tercih edilen, halen propranolol ve primidonken, refraktör tremoru olanlarda talamotomi veya talamusun derin beyin stimulasyonu (DBS) ile uyarılması şeklinde cerrahi tedavi seçenekleri yer almaktadır.

Önceki geleneksel görüş; hastalığın monosemptomatik olduğu şeklindeyken yeni çalışmalar ışığında bu görüş artık değişmiştir; ET'nin heterojen bir antite olduğu ortaya konulmuştur (7). Hastalığın sadece motor işlev bozukluğu olmadığı, parkinsonizm, distoni, serebellar disfonksiyon, huzursuz bacak sendromu, adlandırma ve yakın bellek başta olmak üzere hafif bilişsel bozukluk, kişilik ve mizaç bozukluğu, demans, doku ve işitme problemleri gibi motor olmayan ve duyuşsal semptomlarla da ilişkisi gösterilmiştir (8).

Bu çalışmanın amacı da ET hastalarında bilişsel fonksiyonların nörofizyolojik olarak değerlendirilerek bilişsel bozukluk varlığını araştırmaktır.

Çalışmamızda nöroloji polikliniğine başvuran ve ET tanısı alan hastaların elektrofizyolojik olarak P300 ve CNV (contingent negative variation) kayıtlamasıyla bilişsel değerlendirmeleri yapılarak bu grup hastalar yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş normal kontrollerle karşılaştırılmıştır. Literatürde bu konuyla ilgili hem P300 hem de CNV elektrofizyolojik testlerinin bir arada kullanıldığı çok az sayıda çalışma bulunmaktadır (9). Tez çalışması bu konudaki literatüre katkı sağlamak amacıyla planlanmıştır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Esansiyel Tremor**

#### **2.1.1. Tanım ve tarihçe**

ET terimi ilk kez 1874 yılında İtalya Siena Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden Prof.Dr.Pietro Burresi (10) tarafından kullanılmıştır. Burresi 18 yaşında ciddi aksiyon tremoru olan bir hasta tanımlamış ve 'simple essential tremor' terimini önermiştir. 5 yıl sonrasında İtalya Genova Üniversitesi'nden Prof.Dr.Edoardo Maraliano (11) 62 yaşında yaygın ekstremit ve gövde tremoru olan bir hasta tanımlamış, Burresi'den farklı olarak aynı hastanın annesinde de olduğunu bildirmiştir. Edoardo bu nedenle 'essential congenital tremor' terimini ileri sürmüştür. Avusturya Graz'dan Anton Nagy (12) (1863-1935) 26 yaşında adolesan dönemde başlayan ciddi ailesel tremoru olan bir hasta bildirmiş ve 'essential tremor' terimini önermiştir. Fulgence Raymond (13) (1842-1910) süregiden terim tartışmalarını 'ailesel komponentide olan esansiyel tremor' olarak isimlendirerek katılmıştır. 19. yüzyıl sonları ve 20. yüzyıl başından itibaren tıbbi literatürde 'esansiyel tremor' terimi ortak bir dil olarak kullanılmaya başlanmıştır. Yazarlar ET'yi kronik, yaşam boyu süren, herediter, diğer nörolojik bulguların yokluğunda, 3-12 Hz arası değişen frekanslardaki tremor olarak tanımlamışlardır (14).

#### **2.1.2. Epidemiyoloji**

ET en sık erişkin başlangıçlı hareket bozukluğu olup en yüksek prevalansa sahip nörolojik hastalıklar arasında yer almaktadır (1). Ancak prevalans tahminleri bir hayli farklılık göstermektedir. Bu konuda yapılan en geniş kapsamlı çalışma 'The NEDICES' çalışması (15) olmuştur. Bu çalışmada ET prevalansı 65 yaş üstünde %4.8 olup erkekler için bu oran %4,6, kadınlar içinse %5,0 olarak bildirilmiştir. Prevalans hem erkeklerde, hem de kadınlarda yaşla birlikte artmaktadır. Türkiye'de yapılan (16) popülasyon bazlı bir çalışmada 40 yaş üstü ET prevalansı %4.0 olarak bulunmuştur. Aynı yaş grubunda Finlandiya'da yapılan (17) bir çalışmada ise bu oran %5.6 olarak bildirilmiştir.

ET insidansı ile ilgili yapılan ilk çalışma ‘Rochester Epidemiology Project’dir (18). Bu çalışma sonucunda insidans 100,000’de 23,7 olup, 60-69 yaş arası 100.000’de 58,6, 70-79 yaş arası 100.000’de 76,6 ve 80 yaş ve üstü için 100.000’de 84,3 olarak bildirilmiştir. ‘The NEDICES’ çalışmasında (19) ise bu oran 65 yaş üstü için 100,000’de 616 olarak bildirilmiştir.

ET’de mortalite ile ilgili hiçbir riskin olmadığı ifade edilmesine rağmen, benzer yaş gruplarıyla karşılaştırıldığında bu inancı destekleyecek yeterli veri bulunmamaktadır. Rochester’da (MN, USA) (18) yapılan retrospektif bir çalışmada ET hastaları kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. ET tanısı sonrası sağkalım USA’da aynı bölgede yaşayan benzer yaş ve cinsiyetteki kontrol grubuyla karşılaştırıldığında benzer bulunmuştur. Bu çalışmada ortalama yaş 58 ve ortalama takip süresi 9,7 yıl olup, mortalitenin artabileceği daha ileri yaşlara kadar takip yapılmamıştır. Bu konuda daha ileri yaşları da içeren prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

### **2.1.3. Etyoloji**

ET genel olarak genetik bir bozukluk olarak kabul edilmektedir. ET olgularının %50-70 oranının genetik bir temele sahip olduğu tahmin edilmektedir. Büyük bir genetik komponente sahip olsa da çevresel faktörlerin etyolojide rol oynaması olasıdır. Nitekim %50 olarak belirtilen ailesel ET vakaları baz alındığında, 40 yaş üstü popülasyonun %2’sinin nonfamilyal ET olduğu bilinmektedir (22).

#### **2.1.3.1. Genetik**

ET erken yaşlarda başlangıçla birlikte %50-70 oranında ailesel olabilen bir bozukluktur. Uzun zamandır genetik faktörlerin ET’da önemli olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar sonucunda ET ile ilişkili dört lokus belirlenmiştir; hereditary essential tremor 1 (ETM1) [OMIM 190300], ETM2 [OMIM 602134], ETM3 [OMIM 611456] ve ETM4 [OMIM 614782] (20). Ancak, bugüne kadar, bir gende tekrarlanabilir mutasyonlara yol açabilecek hiçbir etken bildirilmemiştir.

ET ile ilgili genetik faktörlerin patolojiye katkısını destekleyen çalışmalarda dizigot ikizlere (%27-29) göre monozigot ikizlerde (%60-93) daha büyük uyum saptanmıştır (21). Ancak monozigot ikizlerde uyumun %100 olmaması hastalığın etyolojisinde çevresel faktörlerinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (22). ET'da hastalığın gelişimi için yeterli tek bir varyant allel barındıran hereditör otozomal dominant geçişli bir türünün olduğu düşünülmektedir. Bu ailesel (kalıtsal) ET durumunda özellikle doğrudur, ancak bazı raporlar birinci derece akrabalarda rölatif riskin %4,7 gibi düşük olduğunu, bu değer otzomal dominant veya resesif geçişlilerde beklenen %25-50 gibi değerlerden çok uzak olduğunu göstermiştir (23). Bu nedenle özellikle sporadik vakalarda düşük penetranslı otozomal dominant gen mutasyonları, yeni mutasyonlar, mendelian olmayan/multifaktöryel kalıtım ve çevresel faktörler gibi diğer modeller kabul edilmektedir.

Amerika ve Avrupa popülasyonları üzerinde yapılan GWAS (genome wide association study) çalışmasında (24) ET'da risk faktörü olarak tanımlanan ilk gen LINGO1 (Leucine rich repeat and Ig domain containing 1) geni olmuştur. İntronik varyantlar ve çevresel faktörler birlikte, LINGO1 ekspresyon düzeyleri veya paternini bozarak nihayetinde ET etyolojisine katkıda bulunabilmektedir (25). LINGO1 geni neokorteks, hipokampus, talamus, hipotalamus, bazal çekirdekler, amigdala, serebellum, beyin sapı ve olfaktor bulbusta saptanabilir düzeylerde bulunan, santral sinir sistemine spesifik bir gendir. LINGO1 gen ürünü proteinin, myelin ile bağlantılı inhibitörlere cevap olarak hücre içi sinyal iletimine aracılık ettiği bilinen 'nogo reseptör kompleksi'nin bir parçası olduğu bilinmektedir. Fonksiyonel analizler göstermiştir ki, LINGO1 inhibisyonu aksonal büyümeyi inhibe etmekte ve LINGO1 geni aksonal rejenerasyon ve aksonal canlılığın sürdürülmesinde birden fazla süreçte etki etmektedir (26). Ayrıca myelin bağımlı mekanizmalar aracılığıyla oligodendrosit farklılaşmasında negatif bir regülatör olarak görev yapmaktadır (27).

GWAS çalışmasında ikinci olarak SLC1A2 (solute carrier family 1 – glial affinity glutamate transporter – member 2) geni kesin ET hastalığı için Almanya, Avusturya, Danimarka ve Avrupa popülasyonlarında ilişkili bulunmuştur (28). SLC1A2, aynı zamanda EAAT2 veya glutamat transporter 1 (GLT 1) olarak da

bilinen, santral sinir sisteminde değişken sentezleme paternleri ile beş farklı üye içeren, glutamat transport ailesinin bir üyesidir. Bunlar sinaptik düzeyde hücre dışı glutamat düzeylerini düşük seviyede tutarak etki ederler. Hayvan çalışmalarında Slc1a2 (Slc1a2/) null mutasyonu neticesinde, hipokampus gibi ön beyin bölgelerinde artmış glutamat düzeyleri sonucunda NMDA ve glutamat reseptörlerinin aşırı aktivasyonu ile ilişkili ölümcül spontan nöbetler ve akut kortikal hasara hassasiyet gösterilmiştir (29). SLC1A2 genindeki olası mutasyonların hem fizyolojik hem de patolojik etkilerinin bir sonucu olarak ET hastalarında santral sinir sisteminde glutamerjik defektlere yol açtığı düşünülmektedir.

DRD3 (Dopamine receptor D3) geni kromozom 3q13.31 üzerinde bulunup ETM1 lokusunun ET hastalığına yatkınlık oluşturduğu bulunmuştur (30). DRD3 geni D2-benzeri reseptör ailesine ait olan bir dopamin reseptörü kodlar. DRD3 reseptörü nucleus accumbens, ventral pallidum, Calleja adaları, substantia nigra, ventral tegmental bölge, archicerebellumda dopaminerjik inervasyona son derece bağımlı olarak eksprese edilir.

HS1BP3 (Hematopoietic-Specific Protein 1 Binding Protein 3) kromozom 2p24.1 üzerindeki ETM2 lokusunda bulunan ET'ye yatkınlık oluşturan bir diğer gendir (31). HS1BP3 ilk defa 14.3.3 (tyrosine 3-monooxygenase/tryptophan 5-monooxygenase activation protein) protein taşıyıcısı olarak tanımlanmıştır. İlk bulgular HSBP3'ün interlekin-2 sinyal iletiminde bir rolü olduğu ve beyin dahil birçok dokuda gen ekspresyonunun olduğunu göstermiştir. 14-3-3 protein ailesi üyeleri beyinde büyük oranda serebellar purkinje hücreleri ve hippokampal piramidal hücrelerde sekrete edilmektedir. Bu proteinler katekolamin ve serotonin yollarının iki önemli enzimi olan tirozin ve triptofan hidroksilazın  $Ca_2^+$ /calmodulin-bağımlı protein kinase aktivasyonundan sorumludur (32). Bu nedenle nörotransmittere özel modülasyon fonksiyonu ve HS1BP3'ün potansiyel bir uygulayıcısı olarak 14.3.3 proteinlerinin kısıtlı ekspresyon paternleri tremor patogenezinde bir rol oynayabileceği hipotezi ile ilişkilendirilmiştir. Yapılan deneysel çalışmalarda bu proteinlerin aşırı ekspresyonu hücre yaşamını sürdürme kabiliyetinde bir azalma ile hücre büyümesinde inhibisyona yol açmıştır (31).

Ekzon sekanslama ile elde edilen çalışmalarda FUS/TLS (Fused in Sarcoma/Translocated in Liposarcoma) genindeki bir nonsense mutasyonun hastalık (chromosome 16p11.2, ETM4) ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (33). Kollektif sonuçlar FUS proteininin nöronal plastisitede rol oynadığını, muhtemelen ET'a yol açan mutasyonlara sahip hastalarda bu proteinin engellenmesinin, uygun bir santral sinir sistemi fonksiyonu için zarar verici etkilere yol açtığı düşünülmektedir (34).

### **2.1.3.2. Çevresel faktörler**

ET etyolojisi çeşitli karmaşık faktörlerin sonucu olması muhtemel oldukça yaygın bir hastalıktır. Çevresel faktörlerin diğer nörolojik dejeneratif hastalıklarda olduğu gibi önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir. Son yıllarda harman, kurşun, tarım ilacı, pestisid ile ilgili çalışmalar yapılmış, bu toksinlerin ET için risk faktörleri olup olmadığı araştırılmıştır.

ET muhtemel toksik nedenleri arasında beta karbolin alkaloidleri bulunmaktadır. Bunlar harmane, norharman, harmine ve harmaline içeren doğal olarak oluşan bir kimyasal madde grubudur. Beta karbolinler 5,6 karbon halkalı ve bir amin grubu içeren heterosiklik bir amin türüdür. Yüksek nörotoksik özelliktedirler ve ET'a benzeyen jeneralize aksiyon tremoruna yol açarlar. Beta karbolinler ET'un tremor frekansı, ilaca cevap özelliği, purkinje hücre kaybı, serebellum değişiklikleri gibi benzer özelliklerini taşır. Gönüllü insanlar arasında intravenöz harmin uygulananlarda akut ve kaba bir tremor ortaya çıktığı gözlenmiştir (35). Harmane (1-metil-9H-pirido [3,4-b] indol) beta karbolinler arasında en güçlü tremor üretenidir. Karbolin alkaloidler endojen olarak üretilmesine rağmen bir çalışmada diyet kaynaklarından alınan miktarın endojen kaynaklara göre 50 kat daha fazla olduğu belirtilmiştir (36). Beta karbolinler özellikle sığır, tavuk, domuz eti gibi pişmiş hayvansal etlerde yüksek oranlarda bulunur. Pişirme süresi ve sıcaklığıyla karbolin yoğunluğu doğru orantılı olarak artar. Aynı zamanda bitkisel kaynaklı gıdalar / maddeler, kahve, etanol ve tütünde de yüksek oranlarda bulunurlar. 100 ET üzerinde yapılan bir çalışmada kontrol grubuna göre ET hastaların kanlarındaki beta karbolin oranı daha yüksek

saptanmıştır (37). Artmış kan beta karbolin oranlarıyla serebellar hasar arasında bağlantı olabileceği düşünülmektedir.

Mesleki veya mesleki olmayan yollarla kurşun maruziyeti, baskın özelliği aksiyon tremoru olan akut veya kronik bir bozukluğa yol açabilir. Kurşun inhalasyonu destrüktif serebellar bir patolojiye yol açar. Postmortem incelemelerde kronik kurşun maruziyetinin purkinje hücrelerinde hasara yol açtığı görülmüştür (38). ET ile kurşun maruziyeti arasındaki ilişkiyi inceleyen ilk çalışmada ET'lu hastalarda kan kurşun düzeyleri kontrollere göre daha yüksek bulunmuştur (39). Yine Türkiye'de (40) yapılan bir çalışmada ET'lu 105 hastada kan kurşun düzeyleri kontrollere göre yüksek saptanmıştır.

Pestisit maruziyeti ve ET arasındaki ilişki üzerinde oldukça az sayıda literatür mevcuttur. Özellikle organoklorid pestisidler (OCPs) aksiyon tremoruna yol açabilir. New York'ta (41) yapılan bir çalışmada serum OCPs kan konsantrasyonları ET ve kontrol grubunda benzer bulunmuştur. Bu çalışmadan sonra yapılan İspanya (42) ve Singapur (43) merkezli iki çalışmada da benzer şekilde fark bulunamamıştır.

ET'lu hastalarda etanol kullanımı tremor amplitüdünü azaltmakta kullanılsa da, kantitatif çalışmalar çelişkili sonuçlar vermektedir. Genel kabul edilmiş nedensel yol, bunun tersinden ziyade, ET'a sahip olmak yüksek oranda alkol almaya yol açmaktadır. Etanol purkinje hücre kaybına yol açan serebellar bir toksindir. ET ile serebellar patoloji arasındaki ilişki belirginleştikçe, son zamanlarda giderek akla sık gelen soru, etanol kullanımının ET'un artmış insidans riski ile ilişkisi, erken yaşlarda başlama insidansı veya progresyon hızındaki artış ile ilişkisi olup olmadığıdır (44).

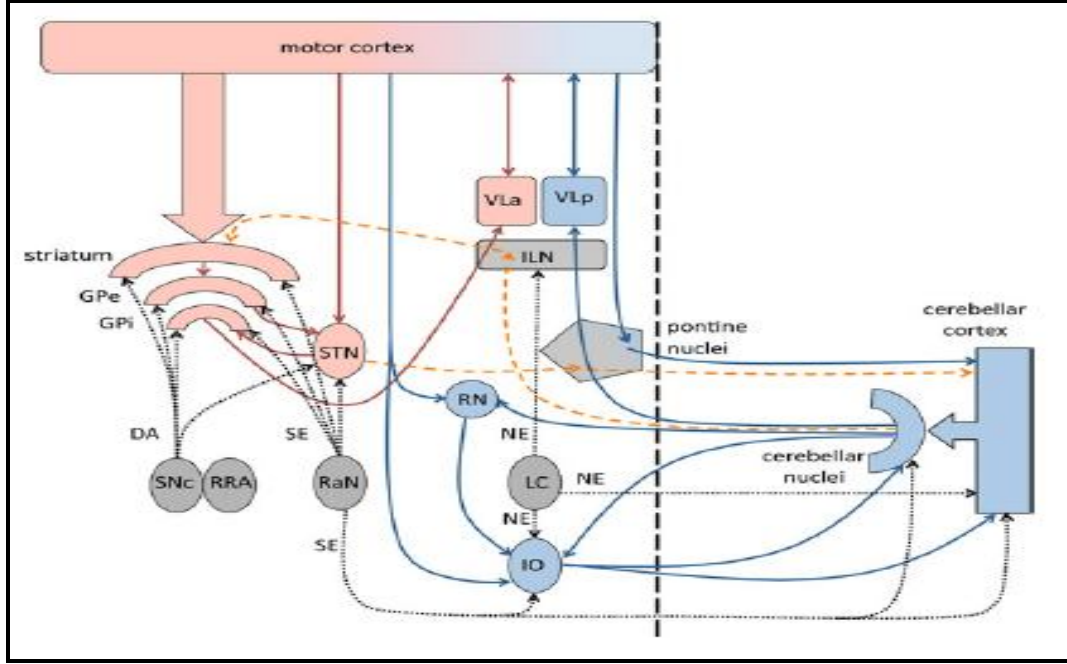
Çeşitli çalışmalarda sigara içenlerde PH riski daha düşük bulunmuştur. ET ve sigara ilişkisi ile ilgili hepsi İspanya'da yapılan 3 çalışma bulunmaktadır. Sigara ile olası düşük ET insidansı arasındaki ilişkinin biyolojik temeli net değildir. Nikotin, nigral dopamin içeren hücrelerde nörotoksin ile indüklenen dejenerasyon dahil toksik nörodejeneratif etkilere karşı koruyucu görev yapmaktadır. Erken epidemiyolojik çalışmalar sigara ve ET riski arasında doza bağımlı ters bir ilişki olduğunu göstermektedir (45).

Bazı tahminlere göre 40 yaş üstü nüfusun %2'sinde nonfamilial ET formu bulunmaktadır. Bu yüksek rakamlara rağmen, bu tremor için çevresel karşılıkları daha yeni keşfedilmeye başlanmıştır. Bu konuyla ilgili daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulduğu açıktır.

#### **2.1.4. Fیزیopatoloji**

##### **Tremorun anatomisi**

Tremor bazal ganglionlar, serebellar devre ve çeşitli nörotransmitter sistemlerinin bu devrelere projeksiyonundaki disfonksiyon ile ilişkilidir. Bazal ganglionlar ve serebellum talamusta ayrı bölgelere projekte olur: Globus pallidus (GPi) iç kısmı, ventrolateral talamus (VLA) ön kısmına GABAerjik inhibitör projeksiyonlar gönderir ve serebellar nükleuslar posterior ventrolateral talamusa (VLp) glutamerjik eksitatör projeksiyonlar gönderir (46). Bu nedenle serebellar çıktı aktivitesi nükleusların etkinliğini güçlendirir veya motor kortikal aktiviteyi kolaylaştırır (47). Oysa GPi aktivitesi motor kortikal aktiviteyi inhibe eder. Serebellum karşılıklı olarak kontralateral inferior olive ile bağlantı kurar: serebellar nükleuslar, serebellar korteksteki purkinje hücrelerine ve serebellar nükleuslara eksitatör projeksiyonlar gönderen inferior olivar nükleusa, GABAerjik inhibitör projeksiyonlar gönderir. Bazal ganglion ve serebellar devreler anatomik olarak bağlıdırlar. Bu, bazal ganglionlar ve serebellar devreleri birbirine bağlayan subtalamik nükleusu (STN) tremor devresinde önemli bir bağlantı merkezi yapar (48).



**Şekil 2.1.** Tremor anatomisi. Bazal ganglion, serebellar sistem ve modulator nörotransmitter sistem arasındaki ilişki görülmektedir.

### Patoloji

ET heterojen bir bozukluktur. Aksiyon tremorunun alternatif sebeplerinin dışlanmasına dayalı klinik bir tanıdır. Postmortem çalışmalarda Parkinson hastalarının substantia nigra pars compactadaki Lewy cisimlerinin varlığı gibi altın standart bir bulgusu yoktur. Yapılan bir çalışmada nörologlar tarafından üçüncü basamakta ET tanısı almadan önce hastaların %37'sine yanlış tanı konduğu gösterilmiştir. En sık konulan yanlış tanıları PH ve distoni oluşturmaktadır (49). Familial ET kavramına yol açan farklı ET subtipleri olabilir. Diğerlerini herediter, sporadik ve senil ET olarak ayırmak mümkündür (50). Bir çalışma grubu içinde farklı ET subtiplerinin varlığı özellikle küçük numunelerde, heterojen bulgulara yol açabilir.

### Nörodejenerasyon hipotezi

ET'un nörodejeneratif bir hastalık olup olmadığı ile ilgili güncel tartışmalar devam etmektedir. Louis (51), bu hipotezin önemli bir savunucusudur. Louis grubu tarafından ileri sürülen argümanlar ET'un sinsice başlayan ilerleyici bir seyir izlediği ve yaş ile ilişkili olduğu gerçeğidir. Ayrıca bazı çalışmalarda ET iki tanınmış nörodejeneratif hastalık Parkinson hastalığı ve Alzheimer hastalığı

gelişme riskinde artış ile ilişkilendirilmiştir (51). Bu hipotezin önde gelen karşıtları Rajput ve ark. (52) birçok patolojik anormalliklerin normal sınırlar içinde kaldığını ve ET süresi ile ilişkili olmadığını savunmaktadır.

ET patolojisi ile ilişkili çok az sayıda çalışma bulunmakta ve bu çalışmaların çoğunda çok az hasta sayısı yer almaktadır. Bu çalışmalar üç beyin bölgesinde odaklanmıştır; serebellum, inferior olive ve locus coeruleus. Çoğu kanıt serebellar hastalık için elde edilmiştir. Bugüne kadar en büyük postmortem çalışma 33 ET hastası ve 21 sağlıklı kontrolde yapılmıştır (53). Bu çalışmada, sekiz ET hastası (%24) locus coeruleus'unda Lewy cisimcikleri görülmüş ve serebellar Purkinje hücrelerinin ortalama miktarı kontrol grubuna göre ET hastalarında %25 daha düşük bulunmuştur. Bu biri serebellar hastalık ile ilişkili ve biri beyin sapı ile ilişkili olmak üzere iki ET subtipi olabileceğini düşündürmektedir. Aynı grup benzer şekilde daha sonraki çalışmalarda ET hastalarının neoserebellum ve vermislerindeki purkinje hücrelerinde aksonal şişme (torpido) ile purkinje hücre kaybını göstermiştir.

Sonuç olarak serebellumda nörodejenerasyon ile ilgili kanıtlar olmakla birlikte, daha fazla bağımsız örnekleme gereksinim duyulmaktadır. Locus coeruleus'daki nörojenerasyon ile ilgili bazı kanıtlar var iken, inferior olive ile ilgili herhangi bir bulguya rastlanılmamıştır.

### **GABA hipotezi**

Çeşitli türden kanıtlar ET'un inhibitör nörotransmitter GABA'nın anormal fonksiyonu ile ilişkili olduğu fikrini desteklemektedir. İlk olarak primidon, topiramet, gabapentin ve etanol gibi GABA'erişik iletimi artıran ilaçlar, ET tedavisinde etkilidir. İkinci olarak, ET hastalarının beyin omurilik sıvısında GABA düşük seviyelerde bulunmuştur (54). Üçüncüsü hayvanlarda GABA'erişik transmisyon ile deneysel girişim ET-benzeri postural tremoru uyandırabilir. Örneğin, harmalin inferior oliva'nın GABA-A reseptörlerini inhibe ederek serebellar afferentlerinin sinyal iletiminin artması sonucunda tremor oluşturma amaçlı önerilmiştir. Ayrıca, GABA-A reseptör  $\alpha 1$  bloklanmış farelerin ET'a benzeyen postürel ve kinetik tremor gösterdiği saptanmıştır (55). Dördüncüsü, nükleer görüntüleme çalışmalarında ET'da GABA reseptörlerine bağlanma

oranında artış bulunmuştur. Sekiz ET hastasında yapılan PET çalışmasında, Boecker ve ark. (56) tarafından ventrolateral talamus, serebellum dentat nükleusu ve premotor kortekste GABA-A reseptörlerine 11C-flumazenil bağlanmasında artış bulunmuştur. Ayrıca PET kullanılarak yapılan diğer çalışmalarda flumazenil bağlanma oranı ile titreme şiddeti arasında ilişki olduğu bildirilmiştir. Beşincisi Paris-Robidas ve ark. (57) tarafından yapılan postmortem bir çalışmada 10 ET hastası incelenmiş, serebellum dentat nükleus reseptörlerinde GABA-A düzeylerinde %35, GABA-B düzeylerinde %22-31 azalma olduğu gösterilmiştir. Bu hipotezi savunanlar dentat GABA reseptörü seviyelerinin azalmasının ET'de primer rol oynayabileceğini savunmuşlardır. Serebellar purkinje hücre aksonlarından salınan postsinaptik GABA aktivitesindeki kısıtlamanın derin serebellar nükleus aksonlarının disinhibisyonuna yol açtığını ileri sürmüşlerdir.

Derin serebellar çekirdeklerin nöronlarının aşırı aktivitesi muhtemelen tremor ile sonuçlanan, serebellotalamokortikal devre boyunca yukarıya doğru yayılabilir. ET'da dentat nükleus GABA-A reseptör düzeylerindeki azalma Boecker ve arkadaşlarının bildirdiği flumazenilin GABA-A reseptör bağlanmasındaki artış ile çelişiyor görünmektedir. Bir olasılık ET hastalarının hem dentat GABA reseptör düzeylerindeki azalmanın, hem de fonksiyonel reseptör anormalliklerinin flumazenil reseptör afinitesinde değişikliğe yol açtığıdır. Benzer şekilde Shill ve ark. (58) ET hastalarında postmortem yaptıkları çalışmada bir GABAerjik nöron belirteci olan parvalbumin düzeylerinin locus coeruleus ve ponsa anlamlı oranda azaldığını bildirmişlerdir. Tersine serebellar parvalbumin düzeyleri ve dopaminerjik ve noradrenerjik innervasyon belirteçleri ET hastalarında normal bulunmuştur (58). İlginç bir alt grup analizi bu bulgunun geç başlangıçlı ET hastalarında daha belirgin olduğunu, erken başlangıçlı ve uzun süreli ET hastalarında bulunmadığını göstermiştir (59). ET'da GABA'erjik anormalliklerin bilinen bir genetik temeli yoktur: çeşitli çalışmalar GABA reseptörü ve taşıyıcı polimorfizmi ile ET arasında bir ilişki bulamamıştır.

Sonuç olarak nörodejeneratif değişikliklerin geliştiği serebellum ve locus coeruleus ile aynı yerde GABAerjik tonda azalmayla ilgili sağlam kanıtlar bulunmaktadır.

### **Ossilasyon ağı hipotezi**

Geleneksel olarak ET araştırmalarının amacı tremora yol açan sebebi tek bir ossilatöre indirgemektir. Bu fikir talamus, inferior olive ve muhtemelen serebellar nükleusların nöronlarının kendine özgü elektriksel özelliklerine dayanır. Bu nöronlarının membranlarının hiperpolarizasyonu belirli bir frekansta bağımsız olarak ossilasyonlarına neden olur. Fizyolojik tremor, hareket sırasında inhibitör nucleo-oliver hücrelerin etkinliğini arttırması, tırmanıcı liflerin inhibitör purkinje hücrelerini aktive etmesi, böylece serebellar nükleus nöronlarına güçlü, senkronize bir inhibisyon uygulaması ile ortaya çıktığı şeklinde açıklanmaktadır (60). Bu, hücreler üzerinde ossilatr rebound potansiyellere yol açarak, talamus üzerinden motor kortekse ulaşan  $\pm 10$  Hz frekansta fizyolojik tremora yol açabilir.

Son yıllarda deneysel kanıtlar, patolojik tremorun tek bir ossilatr tarafından yönetildiği fikrine şüphe düşürmüştür. İlk olarak pek çok nöron grubunun, tremor oluşturan kas aktivitesiyle intermittant bir uyum sergilediği gösterilmiştir. Örneğin Raethjen ve ark. (61) ET'da kortikomuskler uyumun, periferik tremor aktivitesinde gözlemlenebilir değişiklikler olmadan aralıklı olarak kaybolduğunu göstermiştir. İkincisi, ET ve tremor dominant PH'de DBS elektrotları ile ilgili çalışmalar, posterior ventrolateral talamus içinde uzamsal olarak dağılmış tremor kümelerinin, tremoru yönetme yeteneğine sahip olduğunu göstermiştir (62). Bu bulgular, bölgelerarası bağlantı ve yönelmişlik gücü gibi ađ özelliklerine dikkati yöneltmiştir. Bu, şebeke ağı elemanları ve bağlantı yapısı arasındaki etkileşimleri değil de, gömülmüş ossilatrlerin hesaba katıldığı tek ossilatr hipotezleri ile çelişmektedir. Örneğin, istemli ve patolojik tremorlar (ET, PH) hepsi aynı serebellotalamokortikal devreden kaynaklanmasına rağmen, sadece patolojik tremorlar ikiyönlü talamokortikal etkileşim göstermektedir (63). Bu bulgular tam olarak ađ kompozisyonunun sürekli değişen bir şekilde, tremor ağının tüm bileşenleri arasında bir işbirliği modunu önermektedir (64). Bu şekilde, tüm ađ bileşenleri dinamik olarak birbirine sürükleyici ossilatrler olarak hareket edebilmektedir. Bu hipotez daha önceki tutarsız verileri açıklayabilir, örneğin, bazı hastalarda neden serebellar inme sonrası tremorun kaybolduğu gibi, fakat öte yandan diğer hastalarda tek taraflı serebellectomi sonrası tremor gelişebilmektedir

(65). Ayrıca serebellotalamokortikal devre içinde birkaç farklı yerdeki lezyonlar ET'ü ortadan kaldırmaktadır.

### **2.1.5. Klinik özellikler**

Hem motor, hem de motor olmayan semptomların görüldüğü ET dünyada en sık görülen hareket bozukluğudur. Bu bozukluk her yaşta görülebilmekle birlikte insidansı yaşla artmaktadır. Esansiyel tremorlu hastaların çoğu doğru tanımlanamamakta ve uygun tedavi şansını kaçırmaktadırlar. Son yıllarda yapılan çalışmalar hafif kognitif bozukluk, depresyon, anksiyete, sosyal fobi, kişilik ve davranış değişiklikleri, işitme ve koku bozuklukları gibi motor olmayan semptomların da ET'li hastalarda kontrol grubuna göre daha sık olduğunu ortaya koymaktadır. Bu yüzden esansiyel tremoru motor ve non-motor klinik özellikleriyle ele almak daha doğru olacaktır.

#### **2.1.5.1. Motor özellikleri**

ET hastalarında baskın klinik bulgu kinetik tremordur. Tremorun frekansı 4-12 Hz arasındadır ve genellikle yaş ile ters orantılı olarak yaşlı hastalarda bu aralık daha alt tremor frekansında görülür (66). Kinetik tremor yazı yazma, dökme, yemek yeme ve diğer günlük faaliyetlerde dahil olmak üzere pek çok istemli hareket sırasında oluşur. Ciddi ET'si olan hastalarda, vücudunun önünde uzanmış kollarını yere paralel tutmaları istenerek ortaya çıkarılabilen bir postural tremor vardır (66). Tedavi merkezlerinden ziyade epidemiyolojik çalışmalarla tespit edilmiş ET hastalarının neredeyse tamamı tedavi edilmemiş, tanı konulmamış, önemsiz denecek kadar tremora sahiptir (67). Ancak, gerçekte bu hastaların çoğu tremora bağlı işlevsel özürüllüğe sahiptir. Bu gibi durumlarla ilgili yapılan bir çalışmada, hastaların (%73) büyük bir kısmının birden fazla fonksiyonel alanda özürüllük yaşadığı bildirilmiştir (68). Genel olarak, ET'daki tremor yemek yeme, yazı yazma, kişisel temizlik, araba sürme gibi günlük yaşam aktivitelerinde özürüllüğe yol açmaktadır. Tıbbi müdahale raporlarında özürüllü veya ciddi düzeyde etkilenmiş son dönem ET hastalarının %90'dan fazlası fiziksel olarak beslenme ve kendi elbiselerini giyebilme yeteneğini kaybetmektedir (68). Bu hastalarda tremor, bağımsızlığında hatta kapasitesinde önemli kayba yol

açarak herhangi bir normal aktiviteyi önlemektedir (69). Klinik hastaların %15-25'i erken emekli olmak zorunda kalmakta ve %60'ı kontrol edilemeyen tremor nedeniyle terfi ve iş başvurularında kabul edilmemektedir (70).

ET'un tremoru en sık kollarda oluşur, ancak vücudun diğer bölgeleri özellikle baş ve ses, bazen de gövde, bacaklar, ayaklar, dil ve diğer yüz kaslarında oluşabilmektedir (69). Çalışma örneğine bağlı olarak hem baş ve hem de kol tremoru olan bireylerin oranı %34-53'tür (71). Birçok çalışmada, (kol tremoru eşlik etmeden) izole baş tremoru hastaların %1-10'unda nadir olarak meydana gelmektedir (71). ET ilerleyici bir hastalık olmasına rağmen, bu konuda birkaç uzamsal veri bulunmaktadır. Hastalığın progresyonu ile ilgili çoğu veri zaman içerisinde hasta takibi yapan, ya da hastalık süresi aralığında hastaların kesitsel verilerini inceleyen klinisyenlerin anekdotlarına dayanır (72). Bir çalışmada (73) 44 hasta 4 yıl boyunca prospektif olarak takip edilmiş, akselerometre ve yüzeyel elektrot kullanılarak ellerde tremor ve motor ünite değerlendirmesi yapılmıştır. Tremor amplitüdünde 4 yıl içerisinde %29'luk bir artış (yaklaşık yılda %7) ile klinik kötüleşme bildirilmiştir.

ET'nin bir diğer özelliği zamanla kollardan başa doğru somatotopik olarak yayılmasıdır. Baş tremorunu genellikle kol tremoru başlangıcından birkaç yıl sonra geliştirir (69,71).

Geleneksel olarak, ET'nin en tanınmış özelliği kinetik tremor olmuştur. Ancak, ortaya çıkan klinik tablo, klinik özellikler ile sayısız daha karmaşık bir bozukluğun parçasıdır. Bu klinik özelliklerin varlığı hastalar arasında homojen (klinik heterojenite) değildir.

### **Postural instabilite**

Çeşitli çalışmalar ET hastalarında postural instabilite ve ataksik yürüyüşü göstermiştir (74). ET hastaları dizartik konuşma veya nistagmus sergilememelerine rağmen, ciddi ET'u spinoserebellar ataksinin yürüme ataksisinden ayırtetmek zor olabilmektedir.

### **İstirahat tremoru**

ET'lu bazı hastalarda istirahatte tremor gelişebilmektedir (75). Üçüncü basamak bir referans merkezinde yapılan bir çalışmada (76) hastaların %18.8'inde bu türün nadir olmadığını gösterecek şekilde istirahat tremoru olduğu bildirilmiştir. İstirahat tremoru olan ET'lu hastaların olmayanlara göre daha uzun hastalık süresine ve daha şiddetli bir hastalığa sahip olduğu bildirilmiştir. Hiçbirinde bradikinezi veya rijiditenin klinik belirtileri bulunmamış, elektrofizyolojik özellikleri hafif Parkinsonizm ile uyumlu bulunmuştur (76). Birçok olasılık olmasına rağmen ET hastalarında istirahat tremoru nedeni belli değildir. Birincisi, ciddi uzun süreli ve yaygın hastalığı olan hastalarda, ET'ye neden olan patolojik süreç serebellum ya da serebellar çıkış bağlantıları dışında motor sistemlere yayılmış olabilir. Buna bazal ganglionlar ya da onların bağlantıları dahil olabilir. İlginç olarak, bir fluorodopa PET çalışmasında (77) ET hastalarının bazal ganglionlarına fluorodopa alımı, kontrollerin %10-13 altında gerçekleşmiş, fakat küçük çalışma örnekleminde dolayı fark anlamlı bulunmamıştır. İkinci olasılık istirahat tremorunun PH'nin sadece klinik olarak saptanabilir işareti olabilir olmasıdır. Bu ihtimale karşı kanıt, PH ile uyumlu patolojik bulguların, ET ve izole istirahat tremorlu 3 hastada bulunmamış olmasıdır (65). İkincisi, PET çalışmasında, mademki fluorodopa alımı ET hastalarında normalin altındadır, PH'de bu değer daha yukarıda olması, bu hastaların PH'ye sahip olmadığını desteklemektedir. Son olarak, PH'li hastaların erken özelliklerinden olan ciddi koku bozukluğunun, istirahat tremoru olan ET hastalarının çoğunda görülmemesi, PH'nin erken formu olmadığı düşüncesini desteklemektedir (78). Üçüncü olasılık, bazı hastalarda kolların tam dinlenme pozisyonunda olmamasıdır; bir postüral tremor, istirahat tremoru olarak görünebilir (79).

### **2.1.5.2. Non-motor özellikleri**

#### **2.1.5.2.1. Kognisyon**

Troster ve ark. (80) ilk defa tek taraflı talamik DBS uygulamasının ET'lu hastalarda kognisyon, duygudurum ve yaşam kalitesi üzerine etkilerini değerlendiren bir çalışma yapmıştır. Çalışmada cerrahi sonrası hastaların

vizyopersepsüel, yapısal yetenek, görsel dikkat, gecikmiş kelime hatırlama, cümle tekrarlama görevlerinde gelişme saptamış fakat sözel akıcılık yeteneğinde gerileme tespit edilmiştir (80). Çalışmada bir kontrol grubu olmaması nedeniyle kesin bir kognitif tutulum olup olmadığı kurgulanamamıştır. Lucas ve ark. (81) 80 yaşındaki ET'li bir erkek hastada bilateral talamik DBS uygulaması sonrası 'ON' ve 'OFF' dönemlerindeki sözel akıcılık ve geri çağırma yeteneğini incelemiştir. 'OFF' döneminde hastaların sözel akıcılık ve geri çağırma yeteneklerinde azalma tespit edilmiştir. Bu bulgular, sözel akıcılık puanları dışında, önemli bilişsel gelişmeyle beraber artmış tremor skorları ile ilişkili olarak ET'un non-motor özelliklerinin sekonder bir fenomen olduğunu düşündüren kanıtlar sağlamaktadır.

ET ve PH her zaman fenomenolojik örtüşme nedeniyle karşılaştırılmıştır. Gasparini ve ark. (82) ET'da frontal disfonksiyonu ilk araştıranlar olmuştur. Örneklem büyüklükleri küçük (27 hasta) olmasına rağmen, ET'da bilişsel bozukluğun PH ile benzer olduğunu bulmuşlar ve ET'nin PH'nin oligosemptomatik bilişsel varyasyonu olduğunu önermiştir. Lombardi ve ark. (83) 18 ET hastası üzerinde yaptıkları bir araştırmada sözel akıcılık, isimlendirme, yakın bellek, çalışma belleği ve mental set kaydırmada defisit bildirmiştir. Bu bulguları frontoserebellar devrelerdeki değişikliklere atfetmişler ve benzeri bilişsel bulguların serebellar lezyonlarda da olduğunu belirtilmiştir. Gasparini ve arkadaşları ET'lu hastalarda bilişsel özelliklerin birincil ve ikincil içeriklerinin yorumlanmasını zorlaştıracığından tremor skorlarını değerlendirmemiştir. Diğer araştırmacılar ET'lu hastalarda Gasparini ve ark. gibi bilişsel tutulumun ET'un primer özelliği olduğunu destekleyen benzer bilişsel bozukluklar bildirmiştir.

Lacritz ve ark. (84) demansı olmayan 13 ET'lu hastada bilişsel bozukluğun doğrulandığı bir dizi seri yayınlamıştır. ET'da bilişsel bozukluğun 2002 yılında Tröster ve ark. (85) yayınladığı 101 hastalık seriye kadar, küçük klinik serilerde tarif edilmiştir. Bilişsel bozukluk doğrulanmış ve bu bulgular serebellotalamokortikal yola atfedilmiştir. Nöropsikolojik test skorlarıyla tremor ciddiyeti arasında ilişki bulunamamış ve bilişsel bozukluğun ET'un birincil bir fenomeni olduğu vurgulanmıştır. ET hastalarında bilişsel bozukluğun temelini anlamak için büyük bir toplum tabanlı çalışma ile bulguları genelleştirmeye ihtiyaç duyulmuştur. Bu, NEDICES çalışmasında (15) yaşlılarda sık görülen ve

önemli nörolojik bozuklukların anketle 5278 kişilik bir kohort çalışmasında ele alınmıştır. ET, bu grup tarafından ayrıntılı bir şekilde incelenmiştir. Daha sonraki analizlerinde, 232 ET ve 696 kontrol grubu üzerinde global bilişsel performans, frontal yürütücü işlevler, sözel akıcılık ve hafıza testlerini içeren nöropsikolojik değerlendirme yapılmıştır. Kontrollere göre ET hastaları formal nöropsikolojik testlerde daha kötü bir performans göstermiş, ancak tremor süresi ve tremor puanları ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (15). Bu grup, daha sonra New York'ta bir toplum temelli kohort çalışma (86) ile doğrulanan, ET hastalarında hafif bilişsel bozukluk ve demansta artış olduğunu bulmuştur. Passamonti ve ark. (87) fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) kullanarak ET'da sözel akıcılıktaki disfonksiyonu incelemişler ve bu bozukluğu kortikoserebellar devrelerdeki değişikliğe bağlamışlardır. Ceresa ve ark. (88) uygulanabilir bir fMRI Stroop Task hazırlayarak ET hastalarında dikkat ve yürütme testleri üzerinde karşılaştırılabilir performans düzeylerine ulaşmak için ek bilişsel çaba sarfetmek gerektiğini göstermiştir.

ET'nin non-motor semptomlarının kökenini aydınlatılabilmek için her bir bilişsel yapı ayrı ayrı gözden geçirilmelidir.

### **Yürütücü işlev bozukluğu**

Yürütücü işlevler; sözel akıl yürütme, problem çözme, planlama, sıralama, dikkati sürdürme becerisi, girişime karşı direnç, geribildirim kullanımı, birden çok görev alma, başa çıkma yeteneği ve bilişsel esneklik gibi davranışsal yetkinlikleri ve bilişsel süreçleri içerir. Yürütücü işlevler ile ilgili testler; Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Stroop test, Trail Making Test (TMT), Verbal fluency test (FAS), Verbal fluency (letters and animals), Stroop test, Towers of London and Hanoi, Matrix reasoning testinden oluşmaktadır. Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Stroop test ve Trail Making Test (TMT) sonuçları birçok çalışmada anormal olarak bulunmuştur. Çok az sayıda çalışmada hastalarda bilişsel anormallikler ile tremor şiddeti puanları arasında korelasyon vardır (83,85). Çalışmaların çoğu tremor skoru (FTM Tremor Derecelendirme Ölçeği) ve yürütücü işlev bozukluğu arasında anlamlı bir korelasyon bulamamıştır. Kim ve ark. (89) 47 ET hastasıyla gerçekleştirdikleri prospektif bir çalışmada frontal

yürütücü fonksiyonlar ve tremor ciddiyet skoru arasında zayıf bir ilişki bildirmiştir. Son zamanlarda, Bhalsing ve ark. (90) bilişsel bozuklukları olan ve olmayan ET hastalarında yapısal görüntüleme yapmış, nöropsikolojik puanları ve çeşitli beyin yapılarındaki gri madde hacimleri arasında anlamlı pozitif bir korelasyon bildirmiş fakat tremor skoru ve gri madde hacmi veya nöropsikolojik puanları arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır. Bu klinik ve beyin görüntüleme çalışmaları ET'deki klinik anormalliklerin hastalık sürecinin ikincil bir etkisi olmaktan ziyade, hastalıkla ilişkili primer bir fenomen olabilir hipotezini desteklemektedir. Bunun aksine, Şahin ve ark. (91) 16 genç ET hastasını değerlendirmiş ve WCST puanları ile tremor puanları (Klinik Tremor Değerlendirmesi) arasında anlamlı bir ters korelasyon bildirmiştir.

### **Dikkat ve konsantrasyon bozukluğu**

Birçok yayınlanan literatür ET hastalarında bozulmuş dikkat ve konsantrasyon varlığını ortaya koymuştur (92, 93). Çeşitli çalışmalarda farklı nöropsikolojik test bataryaları uygulanmış, 'digit span forward and backward' en sık kullanılan test olmuştur. Bu test sonuçları Şahin ve Duane'nin bildirdikleri hariç, çoğu çalışmada anormal sonuçlanmıştır (91, 92, 93, 94). Bu farklılıklar, genç hastaların bu çalışmalara dahil olması nedeniyle olabilir. Kısa dikkat testi ve sembol arama testi gibi diğer daha az yaygın olarak kullanılan test sonuçlarının ET'da anormal olduğu bildirilmiştir (92). Genel olarak ET'de çoğu çalışmada, sürekli anormal sonuçlar gösteren kısa dikkat testi, digit span testi, TMT A testi ile dikkat bozukluğu gösterilmiştir. Çalışmaların hiçbiri dikkat ve konsantrasyon bozukluğu ile tremor skorları arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır, ancak büyük prospektif çalışmalar sistematik olarak bu alanların tüm analizi için gereklidir. Bu nedenle, mevcut delil dikkat bozukluğunun hastalığa ikincil bir bulgu olmaktan ziyade primer bir bulgu olabileceği görüşünü desteklemektedir.

### **Bellek bozukluğu**

ET'nin non-motor özelliklerini araştıran çalışmaların çoğu bellek bozukluğunu değerlendirmiş ve anlamlı anormallikler tanımlamıştır (83,85,91). Çeşitli nöropsikolojik testler bu etkiyi test etmek için kullanılmıştır. Lombardi ve arkadaşları California Sözel Öğrenme Testi (CVLT) kullanarak kısa ve uzun vadeli hatırlama, semantik ve seri kümeleme bozukluklarını ilk defa bildirmiştir (83). Bu gözlem daha sonra Benito (15) ve Tröster (85) tarafından desteklenmiştir. Aksine Şahin ve ark. (91) CVLT skorlarında ET ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptamamıştır. Wechsler Bellek Ölçeği (WMS) ve alt ölçekleri gibi farklı nöropsikolojik bataryalar kullanılarak belleğin değerlendirildiği çelişkili raporlar bulunmaktadır. Higginson ve ark. (93) 18 ET'lu hastada bir kohort değerlendirmesi yapmış ve WMS skorunda anlamlı bir bozulma saptamamıştır. Bununla birlikte Tröster ve ark. (85) ET'lu 101 hastada CVLT testi kullanarak önemli bellek bozukluğu raporlamış fakat aynı konularda WMS testi kullanılarak bu bulguyu çoğaltmada başarısız olmuştur. Bu, bellek değerlendirmesinde kullanılan testlerin, sonuçları etkileyebildiği anlamına gelmektedir.

Görsel hafıza üç çalışmada Rey-Osterreith Kompleksi (ROF) testi ile araştırılmıştır. İki alışmada ET ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamış, üçüncü çalışma olan Kim ve ark. (92, 93, 94) yaptığı çalışmada ise ROF tanıma alt ölçeğinde anlamlı bir bozulma bildirilmiştir. Kronenbuerger ve ark. (95) ET'lu hastalarda motor öğrenmeyi değerlendirmek için köklü bir paradigma olan göz kırpma refleksini kullanarak hastalarda örtük belleği test etmiştir. ET hastalarında anormal örtük bellek bildirilmiş, ancak şartlı refleks puanları ve tremor şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Genel olarak, mevcut kanıtlar ET hastalarında CVLT skorlarındaki en fazla anormal sonuçların, açık ve çalışma belleğindeki bozukluklar olduğunu göstermektedir. Ancak, çalışmaların hiçbirisi nöropsikolojik puanlar ve klinik tremor puanları arasında anlamlı bir ilişki nitelendirmemiş, yine bellek bozukluklarının ET'un primer bir fenomeni olma olasılığını düşündürmüştür.

### **Görsel-mekansal fonksiyon bozuklukları**

ET’da görsel-mekansal işlevler ile ilgili bir bilgi eksikliği vardır (83, 85, 91). Lombardi (83), Tröster (85) ve Şahin (91), hastaların bu bozukluklarını keşfetmek için Benton yüz tanıma testi, Benton çizgi yönü ve Hooper görsel organizasyon testini kullanmıştır. Ayrıca ikinci grup, hastaların bozukluklarını daha fazla değerlendirmek için bir blok tasarımı kullanmıştır (91). ET’da görsel mekansal işlevlerde Lombardi ve arkadaşları anlamlı bir anormallik bildirmemiş fakat Şahin ve arkadaşları blok tasarımı dışındaki testlerin çoğunda görsel-mekansal anormallikler bildirilmiştir. Tröster mikst sonuçlar bildirmiştir.

Genel olarak hala görsel-mekansal alan bozukluğunun ET’un non-motor özelliğinin primer veya sekonder bir özelliği olup olmadığını belirlemek için ET hastalarının araştırılması gerekmektedir.

### **Kişilik özellikleri**

ET, son yıllarda yapılan birçok çalışmanın bilişsel değişikliklere ışık tutmasıyla motor bir bozukluk olmaktan çok daha öte bir hastalık olmuştur. Kişilik değişiklikleri, Huntington hastalığı ve Parkinson gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıkların önemli bir non-motor özelliği olarak bildirilmiştir. Bu nedenle, kişilik değişikliklerinin ET hastalarında oluşabilir olma ihtimalinin araştırılması gerekmektedir. Chatterjee ve ark. (96) kişilik profillerini keşfetmek için ET’lu 55 hastada üç boyutlu bir kişilik anketi (TPQ) kullanmıştır. İlk kez ET hastaları zarardan kaçınma (HA) açısından değerlendirilmiştir. Ancak, HA alt ölçek puanları diğer birçok nörodejeneratif hastalıkta görüldüğü gibi, kişilik bozukluğunun ET’un primer bir bozukluğu olarak görülebilmesini destekler nitelikte tremor şiddeti veya öznel ve nesnel özürülük ölçekleri ile ilişkili bulunmamıştır. Bu gözlemler Thenganatt ark. (97) tarafından da 60 hastada aynı TPQ anket kullanılarak değerlendirilmiştir. Tremor HA alt puanları, tremor şiddeti ve süresi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Lorenz ve ark. (98) tarafından Alman popülasyonunda yapılan 105 hastalık büyük bir çalışmada Eysenck Kişilik Anketi’nin (EPQ-R) gözden geçirilmiş bir hali kullanılmıştır. EPQ-R kişiliği üç boyutlu olarak değerlendirmektedir; dışadönüklük (E), nevroz (N), ve psikotizm (P). ET hastalarının normal popülasyondan daha yumuşak

fikirli, daha kibar ve daha az agresif olduğunu düşündüren, EPQ-R'nin P-ölçeğinde önemli ölçüde düşük puan bildirilmiştir. Lorenz ve ark. (98) tarafından bildirilen EPQ-R puanları ile tremor şiddeti veya süresi arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

ET hastalarında kişilik profilini araştıran tüm çalışmalar, kişilik değişikliklerinin hastalığın primer özelliği olabileceğini düşündüren, titreme skorları veya süresi ile korelasyon olmayan HA kişiliğini bildirmiştir. Büyük izlem çalışmaları ile bu özel kişilik profilinin hastalığın pre-morbid veya ko-morbid bir özelliği olup olmadığı araştırılıp, ET hasta kişiliğini karakterize etmek gerekmektedir.

#### **2.1.5.2.2. Nöropsikiyatrik belirtiler**

##### **Anksiyete**

Tröster ve arkadaşları tek taraflı talamik DBS uygulanan 40 ET hastasında ameliyattan 3 ve 12 ay sonra anksiyete düzeylerinde azalma tespit etmiştir (80, 99). Cerrahi sonrası anksiyetede bu iyileşme sekonder talamik yollardaki iyileşmeye veya tremordaki iyileşmeye bağlı olmuş olabileceği düşünülmüştür. Louis ve ark. (100) 37 ET hastasında fonksiyonel özürülük ilişkilerini değerlendirmiş ve psikolojik faktörlerin bu hastalarda fonksiyonel özürülük ile ilişkili olup olmadığını tespit etmiştir. Anksiyetenin performans tabanlı işlerde daha çok zorlukla ve hastaların kendi bildirdikleri özürülük ile daha çok ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bulguları tremor şiddetinden bağımsız olmuştur. Doğu ve ark. (101) Türkiye'nin Mersin ilinde 89 ET hastasında kapı-kapı anketi ile bir çalışma yürütmüş ve sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında anksiyete düzeylerini anlamlı düzeyde yüksek tespit etmiştir. Bu bulgular tremor şiddetiyle korelasyon göstermiştir. Tan ve ark. (102) Asya nüfusundaki ET hastalarının daha anksiyeteli olduğunu göstermiş, bunun tremor süresiyle değil şiddetiyle ilişkili olduğunu bildirmiştir. Chandran ve ark. (103) tarafından yapılan benzer bir çalışmada ET'lu 50 Asya'lı hastada Hamilton Anksiyete Derecelendirme Ölçeği (HARS) kullanılmış, hastalarda daha yüksek anksiyete puanları bildirilmiş, ancak tremor şiddeti puanları ile HARS puanları ilişkili bulunmamıştır.

Özetle, mevcut kanıtlar ET hastalarının kontrollere göre daha anksiyöz olduğu hipotezini desteklemektedir ve anksiyete önemli ölçüde günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirebilme yeteneğini etkilemektedir. Ancak, tremor skorları ile anksiyete korelasyonuna ilişkin çelişkili raporlar bulunmaktadır. Bu çelişkili sonuçlar anksiyetin, ET ile ilişkili primer bozukluk veya sekonder bir fenomen olup olmadığını söylemeyi zorlaştırmaktadır.

### **Depresyon**

Depresyon ET hastalarında üzerinde yoğun olarak çalışılan önemli bir konudur. Küçük vaka-kontrol çalışmaların ile büyük kapı-kapı anketleri arasında değişen çeşitli raporlar, depresyonun ET'un bir parçası olduğunu gözler önüne sermiştir (83, 104). Lombardi ve ark. (83) Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDS) kullanarak 18 hastada depresyonu sistematik olarak değerlendiren ilk araştırmacılar arasındadır. Hastalarda tremor şiddeti puanı ile ilişkili olmayan belirgin depresyon bulunmuştur (83). Aynı süre içinde, Lacritz ve ark. (84) 13 hastada küçük bir çalışma yapmış ve Beck Depresyon Ölçeği (BDI) ile 13 hastanın 4'ünde orta-hafif depresyon bildirmiş, ancak tremor şiddeti skoru ile bu bulgular arasında bir ilişki bulunmamıştır. Doğu (101) ve Louis (104) iki büyük kapı-kapı anketi yapmış ve ET hastalarında belirgin depresyon bildirmiştir. Chandran ve ark. (83), 89 hasta üzerinde yapılan bir ankette Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeği (HDRS) puanları ile tremor skorlarını birbiriyle ilişkili bulmuş, bu bulgu Lombardi (103), Louis (104) ile birlikte NEDICES çalışma grubunun Philadelphia Geriatri Merkezi Moral Ölçeği (PGCMS) kullanarak moral üzerine ET hastalarına yaptığı çalışma ile çelişmiş ve önemli bir farklılık saptanmıştır. Çalışmalarında, PGCMS skor, ajitasyon ve yalnız memnuniyetsizlik alt skorları kontrollere göre ET hastalarında düşük olduğu saptanmış, ancak PGCMS skoru tremor süresi şiddet puanları ile ilişkili bulunmamıştır. Onlara göre düşük moral, kısmen hafif tedavi edilmemiş depresyonun bir kopyası olabileceği düşünülmüştür (104).

Li ve ark. (105) Montgomery-Asberg Depresyon Derecelendirme Ölçeği (MADRS) ile ET'si olmayan 112 depresif hasta ile ET'lu 61 depresif hastayı değerlendirmiş ve ET hastalarında depresyonun belirgin özelliklerini bildirmiştir.

ET hastalarının, ET’u olmayan depresif hastalarla kıyaslandığında daha fazla konsantrasyon, deneyimli bitkinlik ile ilgili sorunlara sahip olduğu bulunmuş; ‘bildirilmiş üzüntü’, ‘hissetme yetersizliği’, ‘kötümser düşünceler’ gibi öğeler daha az rapor edilmiştir (105).

Bu nedenle, mevcut kanıtlar anksiyete ve depresyonun da ET’un önemli non-motor belirtilerinden olduğunu göstermiştir. Tremor şiddeti ile korelasyon konusunda çelişkili raporlar vardır, böylece bu ruh hali değişikliklerinin ET’nin ayrılmaz bir parçası ya da sadece ikincil bir fenomeni olup olmadığını anlama konusunda açık bir tartışma tutmak gerekmektedir.

### **Uyku**

33 ET hastası ve 21 kontrolden oluşan bir otopsi çalışmasında, Louis ve ark. (3), özellikle locus coeruleus’daki, beyin sapı Lewy cisimlerinin varlığını vurgulamıştır. Çeşitli fonksiyonları arasında, locus coeruleus’un uyku düzenlenmesinde aktif rol oynadığı bilinmektedir. Adler ve ark. (105) ET, PH ve huzursuz bacak sendromu (HBS) olan hastalarda REM uyku davranış bozukluğu (RDB) ve gündüz aşırı uyku hali (EDS) prevalansını kontrol grubuyla karşılaştırmıştır. Epworth Uykululuk Skalası (ESS) skorlarında ET’lu hastalar ve kontroller arasında herhangi bir anlamlı fark bulunmamış, oysaki PH ve HBS hastalarında kontrollere göre ESS skorlarında anlamlı bir fark bulunmuştur (106). Gerbin ark. (106) 120 ET ve 40 PH olan olguda Pittsburgh Uyku Kalitesi İndeksi (PSQI) ve ESS kullanılarak uykuyu değerlendirmiştir. ET hastaları ve kontrol grubu arasında ayarlanabilir ESS ve PSQI puanlarında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Bunun yanında Chandran ve ark. (102) 50 ET hastası ve kontroller ile yaptıkları çalışmada ESS ve PSQI skorlarında iki grup arasında anlamlı bir fark bulamamıştır. Bu sonuçlar, Gerbind ve ark. (107) tarafından rapor edilen bulgulara göre farklıdır. Bu farklılıklar cinsiyet, çalışma durumu, sigara ve kafein alımı, uyku efektleri ile ilaçlar, hastalık süresi ve depresyon gibi çeşitli faktörleri dikkate alan Gerbind ve arkadaşları tarafından kullanılan düzeltilmiş ESS ve PSQI puanları nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.

Leon ve ark. (108) 65 yaş üzeri bireyler üzerinde prospektif, toplum temelli bir çalışma yapmış, kısa uyku süresi ve ET riski arasında anlamlı bir ilişki

bulmuştur. Bulgular ET için azalmış uyku süresinin bir risk olabileceğini göstermiştir (108).

Birçok çalışmadan elde edilen kanıtlar, uyku düzensizliğinin PH'da mevcut olana benzer şekilde ET'da bulunduğunu ortaya koymuştur (109). Ancak, büyük takip çalışmaları bu bulguları doğrulamak için gereklidir.

### **Renkli görme**

Amakrin ve interplexiform retina hücrelerinde lokalize dopamin, reseptif görme alanının merkez-çevre antagonizmasını modüle etmektedir. PH olan hastalar bulanık bozulmuş renkli görmeden şikayet etmeseler de, bu PH'nın iyi bilinen bir non-motor özelliğidir (110). Birkaç çalışma PH'da görüldüğü gibi ET'de de renk görme anormallikleri olup olmadığını belirlemeye çalışmıştır. Oh ve ark. (111) 36 ET hastasında Farnsworth-Munsell 100 Hue testi kullanarak yaptıkları çalışmada ET hastaları ve kontrol grubu arasında toplam hata puanlarında anlamlı bir fark olmadığını bildirmiştir. Louis ve ark. (102) 55 ET hastasında benzer sonuçlar tanımlamıştır.

PH ve ET arasında örtüşen özellikler olmasına rağmen, renkli görme PH'nın izole non-motor bir özelliğidir ve muhtemelen ET hastalarında etkilenmemektedir.

### **Aşırı terleme**

Aşırı terleme ET'un bir belirtisi olarak 20.yy başlarında bildirilmiş ve daha sonra 1972 yılında Edmund Critchley (102) tarafından rapor edilmiştir. Diamond ve ark. (104) ET'lu bir hastada DBS komplikasyonu olarak bir hiperhidroz olgusu tanımlamıştır. Ancak, bu raporlardan beri, hiperhidroz ve ET arasında bir ilişki ile ilgili literatürde hiçbir yayın bulunmamaktadır.

### **Ağrı**

Chandran ve ark. (103) Kısa Ağrı Envanteri (BPI) ölçeği kullanarak ET hastalarında ağrı şiddeti ve müdahalesinde artışlar raporlamıştır. Ancak, BPI puanları ve tremor şiddeti skoru ile süresi arasında bir korelasyon bulunmamıştır.

Bu bulgular ağrının ET'un primer özelliği olabileceğini göstermekle birlikte, daha büyük çalışmalar ve daha fazla kanıtı ihtiyacı vardır.

### **Koku alma**

ET'un nörodejeneratif bir hastalık olduğu konusunda artan kanıtlarla birlikte nörobilimciler, koku alma fonksiyonunu PH gibi diğer nörodejeneratif hastalıklarda değişmesi nedeniyle, ET'da da incelemiştir. Louis ve ark. (115) 37 ET hastasını değerlendirmiş ve kontrollerle karşılaştırıldığında Pennsylvania Üniversitesi Koku Tanımlama Testi (UPSIT) skorlarında anlamlı düşüklük bildirmiş, ancak bu puanlar tremor şiddeti veya süresi ile ilişkili bulunmamıştır. Aynı grup (116) ayrıca çalışmayı 87 hastaya genişletmiş, UPSIT skorlarında benzer düşüklük bildirmiş, aynı zamanda tremor şiddeti ile ilişkili saptamamıştır. Bunun aksine, Busenbark ve ark. (117) 16 ET hastası ve kontrol grubu arasında UPSIT skorlarında anlamlı fark bildirmemiş ve Shah ve ark. (118) 59 ET hastası ve kontrol grubu arasında koku olayına ilişkin potansiyeller (OERPs) ve UPSIT skorlarında herhangi anlamlı bir fark bulamamıştır.

Özetle, bu çelişkili raporlar koku bozukluğunun ET'un primer non-motor bir özelliği olduğu sonucunu desteklemek için yeterli değildir.

### **İşitme**

Bugüne kadar, sadece iki büyük çalışmada ET hastalarında işitme fonksiyonu değerlendirilmiş ve her iki çalışmada da işitme yollarının ET'da etkilenebileceği ileri sürülmüştür. Ondo ve ark. (119) 250 ET hastasında Huzurevi İşitme Handikap Endeksi (NHHI) testini kullanarak ilk defa işitmeyi değerlendirmiştir. ET hastalarında kontrollere göre daha fazla işitme engeli varlığı ve bu değer düşüklüğünün tremor şiddeti ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. 248 ET hastasından oluşan büyük bir nüfus tabanlı vaka-kontrol çalışmasında Leon ve ark. (120) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ET hastalarında önemli bir işitme bozukluğu bildirmiştir. Hastaların tremor şiddeti puanları rapor edilmemiştir.

### 2.1.6. Tanı

ET tanısında çeşitli klinik tanı kriterleri öne sürülmüştür. Hareket Bozukluğu Derneği Konsensus Kriterleri (121) yaygın olarak kullanılmaktadır (Çizelge 2.1.). Washington Heights-Inwood Genetik Çalışması ET tanı kriterleri (122) olarak özellikle epidemiyolojik çalışmalar için benzer şekilde yararlı, ET ve artmış fizyolojik tremor arasındaki ayırım için önemlidir.

**Çizelge 2.1.** Hareket Bozukluğu Derneği Konsensus Kriterleri.

<b>Kesin ET için tanı kriterleri</b>
<b>Dahil edilme kriterleri</b>
1. Bilateral kinetik tremor ve/veya postural tremor
2. Persistan ve görülebilir şekilde ellerde ve kollarda tremor olması
3. > 5 yıl üzerinde olması
<b>Dışlama kriterleri</b>
1. Diğer anormal nörolojik belirtiler (Froment belirtisi hariç)
2. Artmış fizyolojik tremorun bilinen nedenlerinin varlığı
3. Eş zamanlı veya yakın zamanda tremorojenik ilaçlara maruz kalma veya bir ilaç bırakma durumunun varlığı
4. Tremorun başlangıcından önce 3 ay içinde sinir sistemine doğrudan ya da dolaylı travma
5. Psikojenik kökenli klinik kanıt yada öykü
6. İnanırcı ani başlangıçlı veya kademeli bozulma kanıtı

Muhtemel ET hastalarına tanısal yaklaşım öykü, fizik muayene ve laboratuvar testlerinden oluşmaktadır (69). Öykü alınırken başlangıç yaşı, tremorun lokalizasyonu, tremorun zaman içindeki gelişimi, aile öyküsü ile birlikte sorgulanmalıdır. Kafein, sigara ve çeşitli ilaçlar (lityum, prednizon, sodyum valproat, astım inhalerleri) ET’u taklit eden artmış fizyolojik tremoru kötüleştirebilir ve bundan dolayı mevcut tüm ilaçların envanterinin kafein alımı ve sigara alışkanlıkları ile birlikte çıkarılması önemlidir. Tremor hastalarında ET dışındaki bozukluklar olabilir. Hipertiroidisi olan hastalarda ishal, kilo kaybı, ve ısı intoleransı şikayeti olabilir. PH olan hastalarda, normal yüz ifadesinin kaybı,

assosiye hareketlerde azalma, yavaşlık veya katılık ile distonisi olan hastalarda bacaklarda ağrı veya spazm görülebilir.

### 2.1.7. Ayırıcı tanı

ET ile karışan, klinikte sıklıkla yanlış tanılara yol açan durumlar söz konusudur (Çizelge 2.1). Aşağıda bu durumlara değinilecektir.

**Çizelge 2.2.** ET ayırıcı tanısı.

ET ayırıcı tanısı
<ul style="list-style-type: none"><li>• Parkinson hastalığı</li><li>• Distoni</li><li>• Artmış fizyolojik tremor</li><li>• Yazıcı tremoru</li><li>• Serebellar tremor</li><li>• İlaça bağlı tremor</li><li>• Hipertiroidi</li><li>• Wilson hastalığı</li></ul>

Bir fizik muayene sırasında, klinisyen dikkatle tremor özelliklerini değerlendirmelidir. Parkinson hastalığı olan birçok hastanın postural veya kinetik tremoru olmasına rağmen, istirahat tremoru, otopsi ile kanıtlanmış PH olan hastaların yaklaşık %85'inde mevcuttur. İstirahat tremoru ET'a eşlik etmesine rağmen, genellikle uzun süreli ciddi kinetik tremorun varlığında oluşur (123). Buna karşılık, PH olan birçok hastada sadece hafif ya da orta derecede postural veya kinetik tremor ile birlikte ortaya çıkan bir istirahat tremoru vardır. Distonisi olan hastaların %20-30'unda ET'a benzer postural tremor bulunmaktadır, ama daha yakından bir incelemeyle tremorun ET'dan farklı olduğu anlaşılabilir; tremor düzenli bir salınımdan ziyade düzensiz, sarsak ve geçici tremor çözünürlüğüne neden olacak bir el ya da kol pozisyonunun olduğu sıfır noktasına sahiptir.

İki ortak klinik durum ET ve PH arasındaki ayırım ile ET ve distoni arasındaki ayırımdır. Genellikle ET hastalarında meydana gelmeyen PH'nın bazı özellikleri; vücudun bir yarısının tutulması, bradikinezi ve rijiditedir. ET'un postural tremoru el bileğinin fleksiyonu ve ekstansiyonunu içerirken, PH'de

sıklıkla el bileği rotasyonu (özellikle internal rotasyon) görülür. Pür ET hastalarında meydana gelmeyen distoni özellikleri; distonik hareketler veya duruşlar, ilgili kas sisteminin hipertrofisi (örneğin distonik boyun tremoru olan hastalarda sternokleidomastoid kas), ağrı şikayetleri veya etkilenen vücut bölgesinde çekilme, bir sıfır noktası, duysal oyun (yani tremor şiddetini azaltmak için titrek vücut bölgesine dokunma yöntemi) ve ritmik olmayan bir tremordan oluşur.

ET aynı zamanda artmış fizyolojik tremordan da ayırt edilmelidir. ET'daki aksiyon tremoru, artmış fizyolojik tremordan amplitüd olarak daha yüksek ve frekans olarak daha düşük olmasına rağmen, ET'daki hafif aksiyon tremoru ve ciddi artmış fizyolojik tremor benzer amplitüdlere sahip olabilir. Buna ek olarak genç ET hastalarında tremor frekansı yüksek olabilir (10-12 Hz) ve artmış fizyolojik tremorun frekans aralığında olabilir. Bu durumda, bazı üçüncü basamak sağlık merkezlerinde mevcut olan kollara bağlanan akselerometrelerle kantitatif bilgisayarlı tremor analizi klinisyene yol gösterebilir. Ekstremitelere ağırlık yüklemeye artmış fizyolojik tremorda tremor frekansı azalırken, ET'da azalmaz.

Yazıcı tremoru iki tipe ayrılır; 1-sadece yazı yazma sırasında ortaya çıkan, 2-yazsın veya yazmasın elin yazma postürünü almasıyla ortaya çıkan tremor (122). Bazı durumlarda yazıcı tremoru ET'nin bir özelliği olabilir.

Serebellar tremor ET'dan daha yavaştır (2-4 Hz). Amplitüd değişken ve ritim düzensizdir (123). Üst ekstremitede, ET'un distal tremorunun aksine proksimal tremor vardır. Serebellar tremor aktiviteyle ve hedefe ulaşırken çıkan bir tremordur. ET'un bir tanı özelliği olan postural tremor, serebellar disfonksiyonun bir parçası değildir (122).

ET'a sahip olduğundan şüphelenilen hastanın değerlendirilmesinde son adım laboratuvar araştırmasıdır. Hipertiroidinin semptom ve belirtileri varsa tiroit fonksiyon testleri yapılmalıdır. 40 yaş altında aksiyon tremor ile gelen bir hastada, Wilson hastalığı olasılığı açısından serum seruloplazmin araştırılmalıdır. Wilson hastalığı olan hastaların %95'inde seruloplazmin düşüktür (<20 mg / dL) (124). Wilson hastalığını düşündüren diğer klinik özellikler varsa (örneğin dizartri, distoni, parkinsonizm), deneyimli bir göz hekimi tarafından slit-lamb muayenesi yapılmalıdır. Descemet zar üzerinde Kayser-Fleischer halkaları nörolojik

anormalliklerle birlikte Wilson hastalığı olan hastaların %99.3'ünde tespit edilir (125). Ayrıca lityum, valproik asit, antidepresan gibi birçok ilaç ET'ü taklit edebilir.

PET ile ET'lu bazı hastalarda serebellar ve kırmızı nükleer kan akımında göreceli bir artış gösterilmesine rağmen, bu testin tanısız geçerliliği kanıtlanmamıştır (126). Striatal dopamin transportörü görüntülemesi ET ve PH'nın ayırt edilmesinde yararlı olabilir. PH olan hastalarda striatal dopamin transportör konsantrasyonları kontrol grubuna göre daha düşüktür; ET'ü olan bazı hastalar azalmış değerlere sahip olabilir, ancak, genel olarak kontrol grubuyla benzerdir (127).

Kantitatif bilgisayarlı tremor analizi, kollara bağlı akselerometrelerle, ET'daki tremorun diğer tremor türlerinden ayırt edilmesinde klinisyene yol gösterebilir, ancak tanısız geçerliliği kanıtlanmamıştır. Sonuç olarak ET tanısı klinik bir tanıdır, hiçbir radyolojik, serolojik ve patolojik belirteci yoktur.

### **2.1.8. Tedavi**

ET tedavi seçenekleri halen sınırlı olup tam olarak etkili değildir. Bugüne kadar tedavide kullanılan bütün ilaçlar hipertansiyon veya epilepsi gibi başka bir hastalığın tedavisi için denenirken şans eseri ET'da etkili olduğu görülerek bulunmuştur. Hiçbir ilacın semptomatik düzelmede diğerinden belirgin derecede daha üstün olduğu düşünülmemektedir.

### **Farmakolojik tedavi**

ET tedavi seçenekleri halen sınırlı olup tam olarak etkili değildir. Bugüne kadar tedavide kullanılan bütün ilaçlar hipertansiyon veya epilepsi gibi başka bir hastalığın tedavisi için denenirken şans eseri ET'da etkili olduğu görülerek bulunmuştur. Hiçbir ilacın semptomatik düzelmede diğerinden belirgin derecede daha üstün olduğu düşünülmemektedir.

Farmakolojik tedaviye, tremora bağlı günlük aktivitelerde güçlük veya engellenme durumunda ihtiyaç duyulmaktadır. Tüm hastalar tedavi seçeneklerinin küratif olmadığı, sadece vakaların %50'sinde tremorda kısmen bir azalma

sağlandığı ve maalesef %30-50 hastada etkisiz olduğu konusunda iyice bilgilendirilmelidir (128).

Genelde ilk tercih edilen, halen propranolol ve primidonken, refraktör tremoru olanlarda talamotomi veya talamusun derin beyin stimülasyonu ile uyarılması şeklindeki cerrahi tedavidir (129).

Propranolol, nonselektif beta adrenerjik reseptör antagonistidir ve Amerikan Yemek ve İlaç Birliği (FDA) tarafından ET tedavisi için onaylanan tek ilaçtır. Başlangıç dozu 30-60 mg/günken, toplam etkili günlük doz 60-240 mg/gün olarak belirlenmiştir. 13 çift-kör plasebo kontrollü çalışmada tremor amplitüdünde ortalama %68 (%32-75) azalmanın olduğu gösterilmiştir. Atenolol, sotalol, nadolol, metoprolol, nimodipin, verapamil, nifedipin, nikardipin, flunarizin ve klonidin gibi diğer antihipertansif tedavi seçeneklerinin plaseboya göre ET belirtilerinde azalmaya neden olduğu ortaya konulmuş olsa da bu konuyla ilgili çalışmalar sınırlı sayıdadır ve daha geniş sayılı ve kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır (130).

Pirimidon, akselerometri ve klinik derecelendirme skalaları kullanılarak yapılan çok sayıda çalışmada tremor miktarında %50 azalmaya neden olarak ET tedavisinde etkili olduğu görülen antiepileptik bir ilaçtır. Başlangıç dozu 25 mg/gün olup, 4 günde bir aralıklarla 25 mg doz artışı yapılabilmektedir. En sık görülen yan etkisi sedasyon, bulantı, baş dönmesi, ilk ve en düşük dozda bile görülebilen akut toksik reaksiyondur.

Gabapentin, topiramet, zonisamid, levetirasetam ve pregabalin gibi diğer antiepileptiklerin de ET tedavisinde etkili oldukları ile ilgili pek çok çalışma olmasına rağmen bu tedavilerin uzun süreli takip edildiği, geniş tabanlı, yeterli çalışma halen bulunmamaktadır (130-135).

Botulinum toksin A kullanılarak yapılan kemodenerjasyonun ET'lu hastalardaki el tremorunda azalmaya neden olduğu gösterilmiştir. Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada fleksör ve ekstansör karpi radialis ve ulnaris kas gruplarına yapılan botulinum toksin enjeksiyonu ile postural ve kinetik tremorda orta derecede azalmanın olduğu görülmüştür (136).

Daha nadir olarak alprazolam, klonazepam gibi benzodiazepinlerin, fenobarbital gibi barbitüratların, amantadin gibi antivirallerin, asetazolamid gibi

karbonik anhidraz inhibitörlerinin ve bronkodilatatörlerden teofilinin plaseboya göre tremorda azalma sağladığı gösterilmiş olsa da, bu ilaçların etkinlik ve güvenilirlikleri yapılan çalışmalarca yeterince desteklenememiştir.

### **Cerrahi tedavi**

Medikal tedaviye dirençli ET'lu hastalarda stereotaksik talamotomi cerrahi prosedürü uygulanması önerilmektedir. Bu cerrahi işlemin, tremor semptomlarında %80-90 iyileşme sağladığı bildirilmektedir. İşlemin en sık görülen yan etkileri dizartri, verbal ve kognitif kayıp, konfüzyon, somnolans ve paralizidir (137). Diğer bir cerrahi seçenek ise yüksek frekanslı elektriksel aktivite ile hedef alan olan talamusun ventral intermediate nukleusunun göğüs duvarına yerleştirilen bir jeneratör ile uyarılması esasına dayanan derin beyin stimülasyonu şeklindedir. Klinik çalışmalar, derin beyin stimülasyonunun tremorda %60–90 etkili olduğunu göstermektedir. En sık görülen yan etkileri dizartri, parestezi, dengesizlik, iskemik değişiklikler, güçsüzlük ve jeneralize motor nöbetlerdir (138).

## **2.2. Nörofizyolojik Testler**

### **2.2.1. P300**

P300 Sutton ve arkadaşları tarafından 1965 yılında tanımlanan, saçlı deri üzerinden yapılan kayıtlamalarda santral ve parietal alanlarda orta hat üzerinde en yüksek amplitüde ulaşan pozitif bir dalga olup olaya ilişkin endojen potansiyellerin (OİEP) en iyi bilinenidir. Değişik uyaran modaliteleri P300 elde edilmesinde kullanılabilir. Genellikle kullanılan uyaram yöntemi sık yineleyen erek dışı uyaranlar arasından daha az sıklıkta ve gelişigüzel düzende yinelenen erek uyaranların ayırt edilmesi prensibine dayanan “oddball paradigması / şaşırtmalı uyaran dizisi”dir. Kişiden erek uyaranla karşılaştığında bunu sayması ya da düğmeye basması istenir (139).

Yaş, dikkat derecesi, görevin göreceli uzunluğu gibi bireye ait faktörler, uyarının şiddeti, modalitesi, probabilitesi, yinelenme sıklığı ve randomizasyonu gibi uyarana ait faktörlerle kullanılan frekans filtreleri, analiz zamanı, elektrod yerleşim yerleri, göz devinimlerinin monitorizasyonu gibi teknik faktörler P300

latans ve amplitüdünü değişik derecelerde etkiler (139). P300 amplitüdü verilen görevdeki ayırım için dikkati oluşturan nöronal kaynakların görevini ne kadar yaptığı ile orantılıdır, ayrıca verilen uyarın ile o uyarının bellekteki kaydına ait bilginin karşılaştırılması işlemi sırasındaki santral sinir sistemi aktivitesini yansıtır. P300 latansı ise uyarının sınıflandırılma hızını yansıtır. Dikkatin paylaşılması ve yakın bellek oluşumunun altında yatan nöronal aktivitenin zamansal ölçümünde latans duyarlı bir parametredir (140).

P300 jeneratörü olarak diensefalon, medial temporal lob yapıları, çeşitli neokortikal alanlar dahil olmak üzere beyinin pek çok bölgesi öne sürülmüştür. Saçlı deriden kayıtlanan P300'ün sentroparietal ya da parietal bölgede en yüksek amplitüde ulaştığı genel bir görüştür (139).

P300 bilişsel işlevlere bağlı nöral olayların bir belirtici olduğundan yoğun psikofizyolojik araştırmalara konu olmuştur. şizofreni, demans, infantil otizm, çocukluk çağı dikkat bozuklukları, alkolizm, depresyon, obsesif kompulsiv bozukluk, epilepsi ve multipl skleroz gibi kognitif süreçlerin etkilendiği bir çok hastalıkta klinik kullanımındaki yerini bulmuştur. Çeşitli araştırmacılar, P300'ün karar vermenin bir belirtisi, belirsizliğin çözümü, görevin yerine getirilmesi, yanıt stratejilerinin kayması gibi olaylar sonucunda oluştuğunu bildirmiştir. Bazı araştırmacılar ise P300 oluşumunun daha geniş bir davranışsal çatıya dayandığını ya da bir çok mekanizmanın süperpozisyonuna bağlı olduğunu ileri sürmüşlerdir (139).

şaşırtmalı uyarın düzeneği ile oluşturulan OİEP kayıtlamalarında P300'den başka potansiyel komponentleri de oluşur. Bunların başlıcaları N100, P200 ve N200'dür (139).

N100 ve P200 genellikle ekzojen kökenli oluğu kabul edilen potansiyeller olup erek dışı uyarınlarla daha belirgin olarak kayıtlanır. N100 P300'den farklı olarak frontal ve santral alanlarda parietalden daha yüksek amplitüdedir ve uyarın probabilitelerinden etkilenmez (139). N100 potansiyeli uyarından sonraki 90-200 ms içerisinde tepe yapan negatif bir defleksiyondur ve genellikle 200 ms'de ortaya çıkan pozitif bir dalga olan P200 bileşeni ile birlikte oluşur. P200 endojen bileşenler de içerir. N100 habitüasyon gösteren bir potansiyel olduğundan uyarının tekrarlaması durumunda amplitüdü azalır, uyarın özelliklerindeki herhangi bir değişim habitüasyon etkisinin ortadan kalkmasına ve amplitüdün tekrar artmasına yol açar. Deneğin dikkat seviyesindeki bir artış N100

amplitüdünde bir artışa yol açarken P200 genliğinde bir azalmaya yol açar. P200 bileşeninin uyarıların niteliklerinin tespiti ve ayırt edilmesi ve seçici dikkat ile ilişkili olduğu kabul edilmektedir. P200'ü oluşturan kaynakların N100'ü oluşturanlarla örtüşen vertekste geniş bir alana yayıldığı gösterilmiştir (141).

N200 iki ayrı komponenti yansıtmaktadır, biri kontrollü işlev diğeri otomatik işlevdir. Başka bir deyişle şaşkırtmalı uyarı dizisindeki sık yineleyen uyarıların nadir uyarıların arasındaki karşılaştırmanın bir belirtisidir. Bazı araştırmacılar N200 ile P300'ün erken komponentlerinin aynı nöral olaylardan kaynaklandığını ama N200'ün görevden bağımsız olarak uyarı probabilitelerini yansıtırken P300'ün uyarı probabilitesiyle görev arasındaki etkileşime bağımlı olduğunu belirtmektedir (139).

### **2.2.2. CNV (Contingent negative variation)**

Walter ve arkadaşları tarafından 1964 yılında, sabit ön periyotta 'Contingent negative variation', CNV ya da 'Expectancy Wave', E dalgası olarak adlandırılmış bir yüzey negatif potansiyel sapmadır (142). CNV insan beyninde bekleme ve sensorimotor birlikteliğin bir elektriksel işareti olarak tanımlanmış, belirli aralıklarla 2 duysal uyarı verildiğinde, egemen olan frontosantral kafa derisinden yazdırılan yüzey negatif bir potansiyeldir (142). Uyarılardan ilki stimulus 1 (S1), ikincisine stimulus 2 (S2) adı verilmiştir. 1. uyarı koşullanmayı sağlamakta, belli bir süre sonra 2. uyarının geleceğini ona hazırlık yapılması gerektiğini haber vermektedir. 2. uyarı da bir iş ya da karar görevi buyurmaktadır. S1 olarak genellikle ses ya da ışık kullanılmakta (klik ve flaş olarak), S2 olarak da yine klik, ton, flaş ya da titreşim ışık, tablo, elektrik şok olmaktadır. CNV bu iki uyarının beklendiği ön periyotta 'foreperiod'da ortaya çıkmaktadır. Genellikle 1-1.5 sn bir ön periyotta gelişen CNV'lerin kafa derisinden yazdırılması içinde, uzun zaman sabiteli ya da DC kayıt yapan yükselteçler, bilgisayar ve yazdırıcı aygıtların birlikte kullanımı gerekmektedir (143).

CNV amplitüdü ve süresi üzerinde önemli farklılıklar, tipik deney düzeninde ve koşullarında değişiklikler yapılırsa ortaya çıkmaktadır. Örneğin, kompleks görevlerin, basit görevlere oranla daha küçük CNV ürettiği bildirilmiştir (144).

CNV'nin biçimsel özelliği, temel çizgiden yukarı defleksiyon şeklinde yüzey negatif kayma olarak tanımlanabilir. S1 den yaklaşık 30 msn sonra başlayan dalganın bir çıkan bir de inen bacağı vardır (145,146). CNV yukarı defleksiyonun gidişine göre 3 tipe ayrılmıştır (147,148,149,150).

Tip 1 – En sık rastlanan ve temel çizgiden testere dişi gibi yükselen CNV biçimidir.

Tip 2 – Çıkan bacağın birdenbire keskin yükselişi ve sabit bir negativite ile karakterize 'kare dalga' şeklinde CNV biçimidir.

Tip 3 – Çıkan bacağın keskince yükselişi ve S2'ye doğru ılımlı negativite azalması ile karakterize 'çatı' ya da 'kubbe'ye benzer CNV biçimidir (147).

CNV'nin inen bacağı CNV'nin rezolüsyonu olarak adlandırılır (147,151). CNV dalgalarının inen bacağının çizgiye dönüşü hem normal, hem de hasta kişilerde değişik şekillerde olabilmektedir (152).

Amplitüd ölçümleri CNV'yi değerlendirmede kullanılan önemli kriterlerden biridir. Normal kişilerde yapılan çalışmalarda bulunan amplitüd değerleri 10-50 mikrovolt arasındadır, ortalama 20 mikrovolt olarak kabul edilmektedir (153). CNV amplitüdünün genellikle en yüksek vertekste olduğu, frontal alanlarda daha düşük olduğu saptanmıştır (148).

Walter CNV'yi frontal lobların büyük alanlarında ortaya çıkan, yavaş elektrik aktivitesinin bir yansıması olarak yorumlamıştır. Bu aktivitenin özellikle frontal korteksin üst tabakalarındaki apikal dendritlerin yaygın depolarizasyonuna bağlı olduğu belirtilmişse de, yavaş potansiyellerin intrakranial kaynakları tam olarak belirlenmiş değildir (154,142).

Low (155), CNV'nin kortekste oluşabilmesi için normal işlev gören bir diensefalon ve parasantral bölgelerde normal veya normale yakın bir kortekse gereksinim olduğunu vurgulamaktadır. Çünkü talamusta yerleşen bir lezyon, hastanın bilinci tamamen açık ve işbirliği içinde olsa da, CNV'nin oluşumunu engellemektedir. Yaygın serebral hastalıklarda ve parasantral bölgenin işlevini bozan lezyonlarda CNV oluşmamaktadır. Buna karşılık parasantral kortikal alanların korunduğu, büyük yer kaplayan oluşumlar ya da infarktlar CNV'yi etkilemektedir.

Talamokortikal sistem, olaya CNV ile dikkat ve arousal fonksiyonları arasındaki ilişki açısından bakıldığında, CNV elektrogenezinde gerçekten umut verici bir kaynak olarak görülmektedir. Ancak, mediotalamik-frontokortikal

yolların kesintiye uğratıldığı olgularda frontal CNV elde edilmiştir (156). Bir çalışmada (157) ventromediodorsal talamusun kortikal CNV üzerine hızlandırıcı fasilatör etkisi işaret edilmiştir. CNV'nin talamus ya da beyin sapı retiküler formasyonu gibi derin yapılardan köken aldığı kanısına varılan hayvan çalışmaları bildirilmiştir (158,159,160).

CNV çalışmalarında dikkati çeken en önemli özellik, CNV amplitüdünün uyarıların fiziksel niteliklerinin iyi kontrol edildiği koşullarda bile, aynı deney seansı içinde değişebilmesi olmuştur. Bu gözlem, CNV'nin kontrol edilemeyen endojen değişikliklerle bağlantısını düşündürmektedir. CNV ile beyin işlevi arasındaki olası ilişkiler bazı kuramlar halinde sunulmuştur. Bunlar kısaca şöyle özetlenebilir;

**Bekleyiş (Expectancy) Kuramı:** Walter ve ark. (161) tarafından ortaya atılmış ve S2 olasılığının düştüğü yani bekleyişin azaldığı durumlarda CNV amplitüdünde azalma görülmesi kuramı destekleyen gözlemler olarak sunulmuştur. Ancak CNV'nin yalnız beklentiyle ilişkili olmadığı, daha pek çok psikolojik fonksiyonun işe karıştığı artık tartışmasız kabul edilmektedir (149).

**Niyet (Conation) Kuramı:** Low ve ark. (162) CNV'nin bir işi yapmaya bilinçli niyet etme, karar verme ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (162). S2'ye verilen yanıtların nitelik ve niceliğinin değiştirilmesi ile görülen CNV değişiklikleri, bu kuramı destekleyen kanıtlar olarak gösterilmiştir. Örneğin; S2'ye motor yanıt verildiğinde CNV amplitüdünün büyümesi, yine S2 için güçlü bir bekleyişin bulunması, motor yanıt gerektiren ve gerektirmeyen denemeler karşılaştırıldığında motor yanıt verildiği zaman CNV amplitüdünün daha büyük olması, kuramın destekleyici görüşleridir (163). Ancak S2'ye motor yanıt olmadığında hem CNV'nin ortaya çıkışında, hem de amplitüdünde görülen değişiklikler ve ayrıca motor yanıt değişikliği olmaksızın S2 değişiklikleri ile CNV amplitüdünün düşmesi bu kuramın karşısında olan gözlemlerdir (148).

**Güdülenme (Motivation) Kuramı:** Irwin ve ark. (164) CNV'nin güdülenmeyi arttıran öğelerle bağlantılı olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bu kuram daha sonraları başka araştırmacılar (165, 166) tarafından da desteklenmiştir. S2 dikkatli ayırt etme gerektiren güç görevlerde CNV büyüklüğünün saptanması güdülenme kuramının destekleyicisi olarak gösterilmektedir. Buna karşın, dikkat dağınıklığı durumunda, ne denli güç görevler verilirse verilsin, CNV de düşme

gözlemlenmiştir. Kişinin rahat ya da çabuk davrandığı durumlarda anlamlı CNV farklılığı bulunmaması, kuramı yetersiz kılan diğer bir neden olmuştur (167)

Dikkat (Arousal) Kuramı: Bu kuram dikkatlilik ve ‘arousal’da görülen değişikliklerle CNV’nin etkilenmesinden doğmuştur. Dikkatlilik ve dikkat dağınıklığı durumlarında farklılık gösteren CNV’ler elde edilmiştir (168, 149, 169, 157). Dikkat dağınıklığı durumunda CNV amplitüdlerinin etkilendiği gösterilmiştir (170, 171, 148). Bu kuramın kanıtlanması için çok çalışan ve kuramsal bir örnek sunan Tecce ve ark. (148, 149) dikkat, dağılım ve ‘arousal’ düzeyi değişikliklerinden CNV’nin etkilendiğini göstermiştir. Deneysel olarak, dikkat dağınıklığının yüksek ‘arousal’, tersine yüksek ‘arousal’ düzeyinin de dikkat dağınıklığı yarattığı durumlarda küçük amplitüdü CNV’ler elde edilmiştir (148,149,172).

Bu gözlemlerin sonucu olarak da CNV oluşumunda dikkat dağınıklığı ve ‘arousal’ın önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (148). CNV’nin, hangi yüksek serebral işlevleri yansıttığı konusunda yapılan gözlemler ve önerilen kuramlar tek başına yeterli bir açıklama getirememektedir. Ancak dikkat, ‘arousal’, bekleyiş, niyet gibi kavramların kognitif işlevlerle ilişkili olduğu göz önünde bulundurulacak olursa CNV’nin temel olarak bu işlevlerin bir yansıması olduğu belirtilebilir.

Karmaşık psikolojik olayların santral sinir sistemindeki bilgi işleminin bir yansıması olarak kabul edilen CNV nörolojik, psikiyatrik hastalıklarda, kognitif fonksiyonların ve ilaç etkileşimlerinin değerlendirilmesi amacıyla kullanılmaktadır. CNV’nin amplitüdü, yaşlılarda, bilişsel bozukluk gösteren presenil kişilerde ve Alzheimer tipi demanslarda düşme göstermiştir (173, 175, 176). Orta derecede organik beyin sendromu olan hastaların nootropik ilaç uygulamasında sonra CNV amplitüdlerinin, önceki değerlerine göre, önemli ölçüde arttığı saptanmıştır (174). Unilateral ve bilateral hemisferik lezyonlu hastalarda ve sistem etkilenmesi bulunan olgularda anlamlı CNV farklılıkları saptanmıştır (177).

### **3. GEREÇ ve YÖNTEM**

#### **3.1. Örneklem**

Çalışmaya 6 (altı) aylık süre içerisinde Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Nöroloji Polikliniği'ne çalışma yürütücüsünün çalıştığı mesai saatleri içerisinde başvuran ve ET tanısı konmuş hastalar dâhil edildi. Hasta grubunun oluşturulmasından sonra kontrol grubu olarak aynı polikliniğe başvuran ve yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi açısından eşleştirilmiş sağlıklı gönüllüler belirlendi. Seçilmiş olan hasta grubu için literatürde yer alan benzer çalışmalardaki olgu sayısı temel olarak alındı (9,178,179).

##### **3.1.1. Dahil edilme kriterleri**

Çalışmaya katılmayı kabul eden, nöroloji kliniğinde gerekli tetkikleri tamamlanarak Hareket Bozukluğu Derneği Konsensus Kriterleri'ne (Bkz. Çizelge 2.1) göre ET tanısı konan, 18-55 yaş arası tüm hastalar dâhil edildi. Onam formunu dolduran, nörodejeneratif ve kronik sistemik herhangi bir hastalığı, depresyon veya diğer psikiyatrik herhangi bir rahatsızlığı ve uyku bozukluğu olmayan, alkol, kafa travması, ilaç bağımlılığı öyküsü olmayan tüm gönüllüler çalışmanın kontrol grubunu oluşturmak üzere değerlendirildi.

##### **3.1.2. Hariç tutulma kriterleri**

Hasta grubu için şikâyetleri Hareket Bozukluğu Derneği Konsensus Kriterleri'ni karşılamayan 18 yaş altı ve 55 yaş üstü hastalar ile Froment belirtisi (karşı uzvun istemli hareketi esnasında etkilenen uzvun pasif hareketinde “dişli çark fenomeni”) dışında nörolojik belirtileri olan, artmış fizyolojik tremor nedenleri saptanan, halen ve öncesinde tremorejenik ilaçlara maruziyeti olan, primer ortostatik tremor tanısı alan, santral ve periferik sinir sistemine direkt ya da indirekt travma öyküsü olan, psikojenik tremora ait öykü ya da klinik kanıt, ani başlangıç veya basamaklı kötüleşme anamnezi olan, izole ses, dil veya çene tremorları olan, pozisyon ve işe-özümlü tremorların varlığı, işitsel P300 testi ve CNV testine kooperasyonu engelleyecek işitme ve görme kaybı olan hastalar çalışmaya alınmadı. Kontrol grubu için nörodejeneratif ve kronik sistemik

herhangi bir hastalığı, depresyon veya diğer psikiyatrik herhangi bir rahatsızlığı ve uyku bozukluğu olan, alkol, kafa travması, ilaç bağımlılığı öyküsü olan gönüllüler çalışmaya alınmadı.

### **3.2. Çalışmanın Seyri**

Hareket Bozukluğu Derneği Konsensus Kriterleri'ne uyan ET tanısı almış olan 20 hasta ve herhangi bir kognitif alanda değişikliğe yol açacak nörolojik ve/veya sistemik bir hastalığı olmayan 20 sağlıklı gönüllü değerlendirmeye alındı. Nöroloji polikliniğine başvuran ET tanısı almış olan hastalar ve bilişsel bozukluğa yol açacak sistemik ve/veya nörolojik hastalığı olmayan sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edilme ve hariç tutulma kriterleri açısından değerlendirilip uygun bulunanlara çalışma hakkında bilgi verilerek katılmaları teklif edildi ve kabul edenlere onam formu imzalatılarak çalışmaya alındı. Hasta grubunda hastalığın süresi, almakta oldukları tedaviler, eşlik eden hastalıklar, eğitim süreleri gibi demografik bilgilerin kaydedildiği bir çalışma formu (Ek-1) dolduruldu. Hasta grubuyla benzer olarak kontrol grubundaki denekler için değerlendirme test sonuçları ve benzer demografik veriler için başka bir form (Ek-2) düzenlendi. Hastalar ve kontrol grubu P300 latans ve amplitüdü ile CNV negatif pik latans ve amplitüdü açısından karşılaştırıldı.

### **3.3. Veri Toplama Araçları**

#### **3.3.1. Nörofizyolojik testler**

Hasta ya da sağlıklı gönüllüler işitsel P300 ve CNV kayıtlaması için sessiz ve dikkatlerinin dağılmayacağı bir odaya alındı. Kayıtlama Nihon Kohden Neuropack M1 marka cihaz ile yapıldı. P300 ve CNV kayıtlaması sırasında Ag/AgCl disk elektrotlar kullanılarak, P300 için aktif elektrotlar Fz, Cz ve Pz, referans elektrot kulak memesine yerleştirildi. Hasta ya da sağlıklı gönüllülere kulaklık takıldı. Stimülasyon yöntemi standart işitsel 'odd ball paradigm' 'şaşırtmalı uyaran dizisi' olup, %80 sıklıkta yinelenen kalın (1 kHz) tondaki sesler arasından %20 sıklıkta ortaya çıkan ince tondaki (2 kHz) seslerin ayırt edilerek sayılması şeklinde uygulandı. Hastadan ya da sağlıklı gönüllüden duyduğu ince

tondaki sesleri sayması istendi. Hedef uyarıların dikkat edilmesi ve sayılması sonucunda ortaya çıkan potansiyellerden elde edilen traseler değerlendirilip Fz, Cz, Pz elektrotlarından kayıtlanan traselerde P300 latansı ve pikten pike kadar olan P300 amplitüdü ölçüldü. CNV testinde P300 testindeki elektrotlara ek olarak ışık uyarını veren gözlük takıldı. Hastaya ya da sağlıklı gönüllüye uyarıyı algıladığını belirtmesini sağlayacak bir buton verilerek S1 işitsel uyarı, S2 görsel uyarı olmak üzere iki uyarı verileceği açıklandı. Birinci (S1) uyarıyı duyduğunda beklemesi söylenerek, ikinci (S2) görsel ışık uyarısını algıladığında butona basması istendi. Böylece S2 den önce oluşan negatif potansiyel Fz, Cz, Pz elektrotlarından cilt üzerinden kayıtlandı. Kayıtlanan traselerde negatif pik latansı ve negatif pik amplitüdü ölçüldü.

### **3.4. İstatistiksel değerlendirme**

Çalışma sonrası elde edilen veriler “SPSS (Statistical package for the social sciences) 15.0 for Windows” paket programına girildi. Grupları oluşturan denek sayılarından normal dağılıma uyanlar parametrik test olarak “Student t testi” kullanılarak, normal dağılıma uymayanlar “Mann-Whitney U testi” kullanılarak değişkenlerin gruplar arasında fark içerip içermediği karşılaştırıldı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Veriler

Çalışmaya alınan 20 hasta (14 kadın, 6 erkek) ve 20 kontrol (14 kadın, 6 erkek) değerlendirildi. Hasta grubu için ortalama yaş 34,2 ( $\pm 11,2$ ) iken, kontrol grubunda ise 34 ( $\pm 10,9$ ) idi ( $p=1,000$ ). Hasta grubu için ortalama eğitim süresi 10,5 ( $\pm 3,6$ ) yıl iken, kontrol grubunda ise 10,6 ( $\pm 3,7$ ) idi ( $p=0,966$ ). İki grup arasında yaş, cinsiyet ve eğitim süreleri açısından anlamlı fark yoktu (Çizelge 4.1).

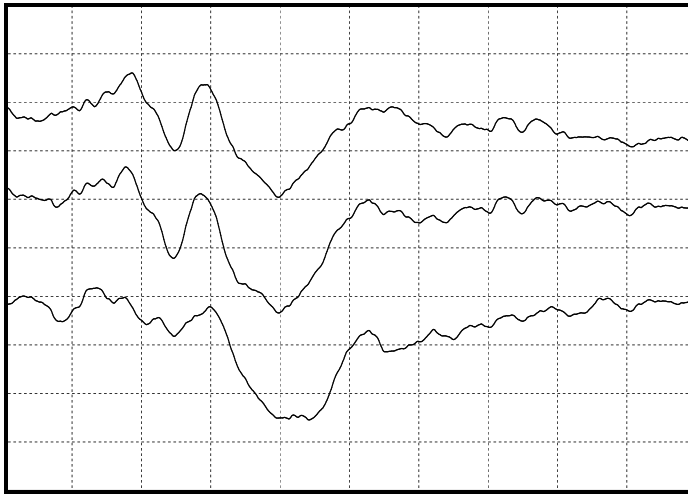
Çizelge 4.1. Deneklerin demografik özellikleri.

	Hasta	Kontrol	<i>p</i> Değeri
Yaş	34,2 $\pm$ 11,2	34 $\pm$ 10,9	1,000
K/E*	14/6	14/6	1,000
Eğitim süresi (yıl)	10,5 $\pm$ 3,6	10,6 $\pm$ 3,7	0,966

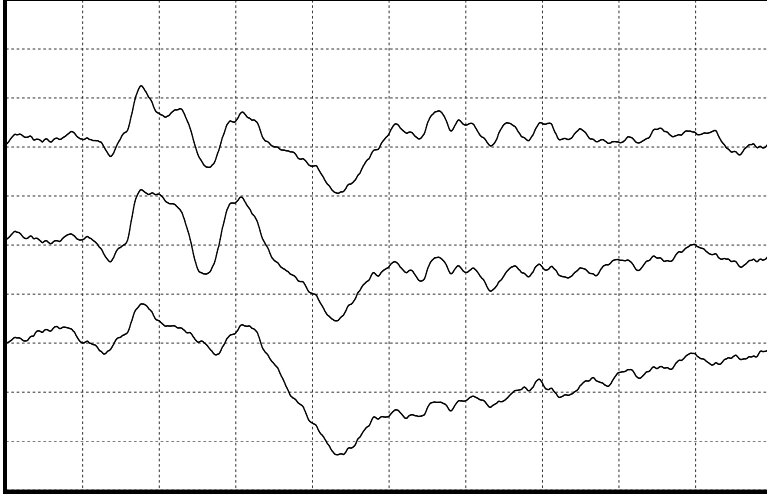
\*K: kadın, E: erkek

### 4.2. P300 Sonuçları

Fz, Cz ve Pz elektrodlarından kayıtlamayla elde edilen traselerden N100, P200, N200, P300 latansı ve N100-P200, P200-N200 ve N200-P300 amplitüdü ölçüldü. Şekil 4.1’de ET grubunda olan bir hastanın P300 trasesi, Şekil 4.2’de ise kontrol grubunda olan bir gönüllünün P300 trasesi görülmektedir.



Şekil 4.1. ET grubunda olan bir hastanın P300 trasesi

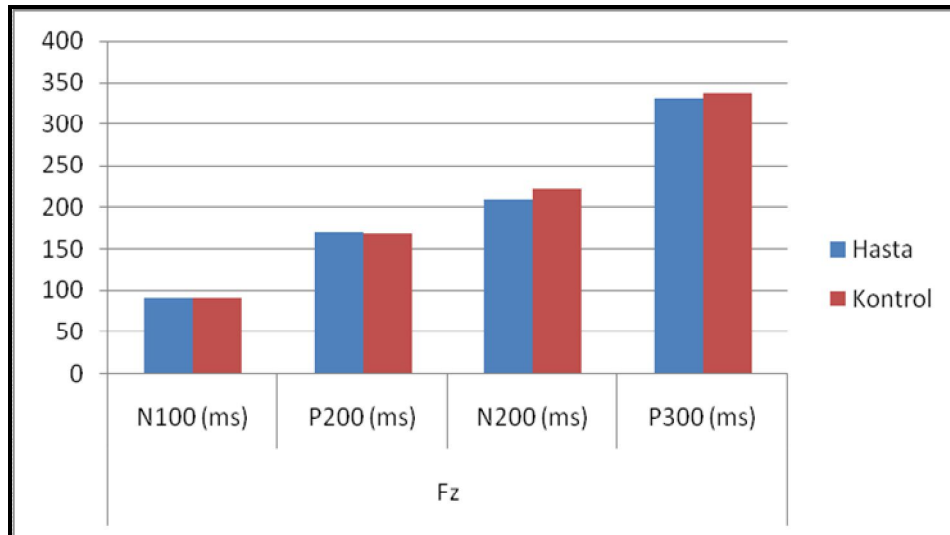


**Şekil 4.2.** Kontrol grubunda olan bir gönüllünün P300 trasesi

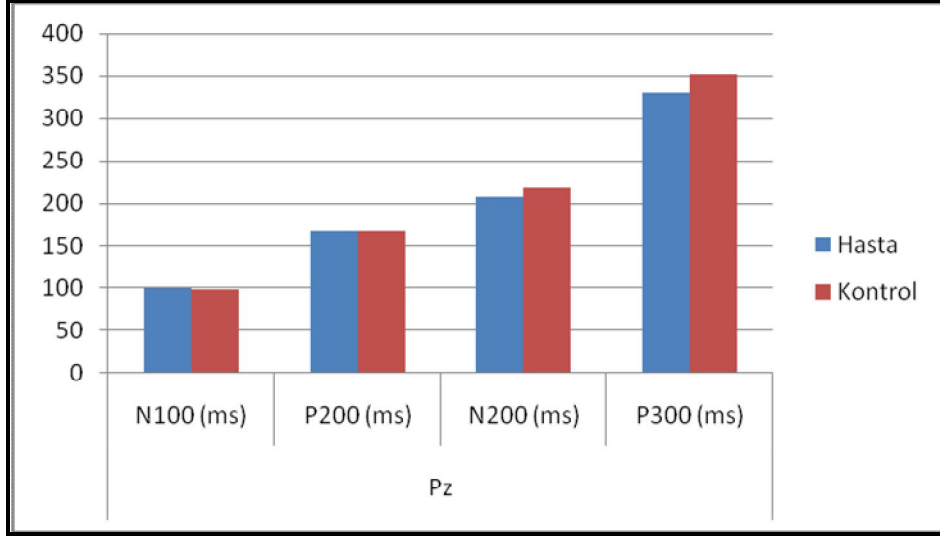
Latans ölçümleri değerlendirildiğinde hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Dikkat ve yakın bellekle ilişkili olduğu düşünülen P300 için ölçülen latans değerlerinin her gruptaki ortanca, minimum-maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri Çizelge 4.2'de özetlendi. Şekil 4.3'te Fz elektrotundan, Şekil 4.4'te Cz elektrotundan, Şekil 4.5'te Pz elektrotundan kayıtlanan N100, P200, N200 ve P300 latanslarının karşılaştırılması görülmektedir (179).

**Çizelge 4.2.** Deneklerin P300 latans değerleri.

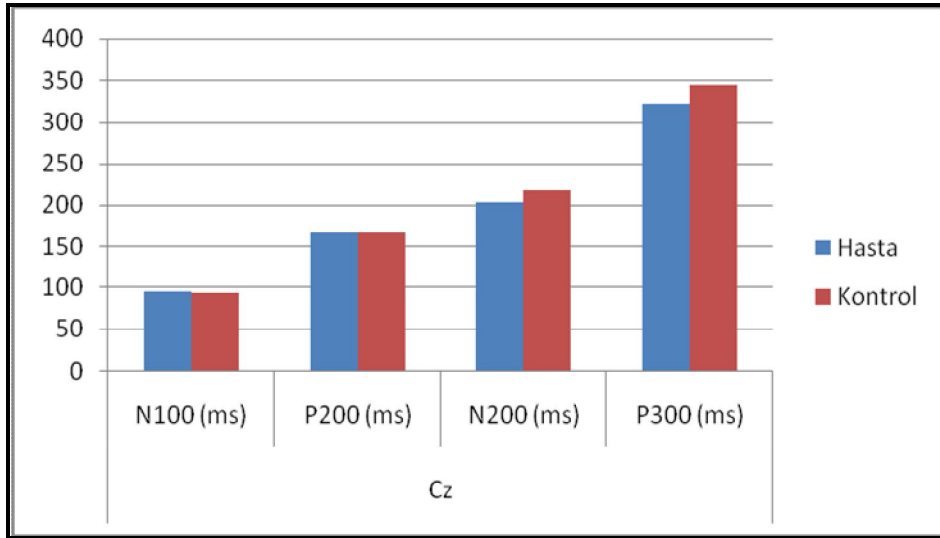
		Hasta	Kontrol	<i>p</i> Değeri
<b>Fz</b>	<b>N100 (ms)</b>	92,5 (75-138) 99,5±18,7	91 (77-138) 95,6±16,3	0,616
	<b>P200 (ms)</b>	170,5 (100-204) 164,7±24,4	169 (131-217) 168,8±20,11	0,871
	<b>N200 (ms)</b>	209,5 (129-278) 214,5±33,4	222,5 (189-263) 223,6±17,6	0,286
	<b>P300 (ms)</b>	330,5 (267-410) 329,4±32,1	337,5 (287-400) 341,7±28,7	0,210
<b>Cz</b>	<b>N100 (ms)</b>	96,5 (79-123) 97,7±11,2	94,0 (76-135) 96,3±13,6	0,725
	<b>P200 (ms)</b>	167,5 (99-179) 161,2±18,5	168 (134-200) 165,9±16,08	0,626
	<b>N200 (ms)</b>	204,5 (128-277) 210,5±33,1	219 (192-258) 221,7±15,8	0,186
	<b>P300 (ms)</b>	322 (263-415) 327,4±35,1	344 (290-398) 340,5±28,2	0,212
<b>Pz</b>	<b>N100 (ms)</b>	99,5 (26-121) 94,7±20,2	98 (70-139) 100±16,7	0,701
	<b>P200 (ms)</b>	167,5 (99-207) 163,4±23,6	167,5 (118-208) 167,3±25,5	0,725
	<b>N200 (ms)</b>	208,5 (145-275) 209,9±33,1	219 (184-279) 221,3±23,9	0,221
	<b>P300 (ms)</b>	331,5 (260-434) 333,8±38,	351,5 (287-462) 351,1±39,3	0,107



**Şekil 4.3.** Fz elektrotundan kayıtlanan potansiyellerin latanslarının karşılaştırılması



**Şekil 4.4.** Cz elektrotundan kayıtlanan potansiyellerin latanslarının karşılaştırılması



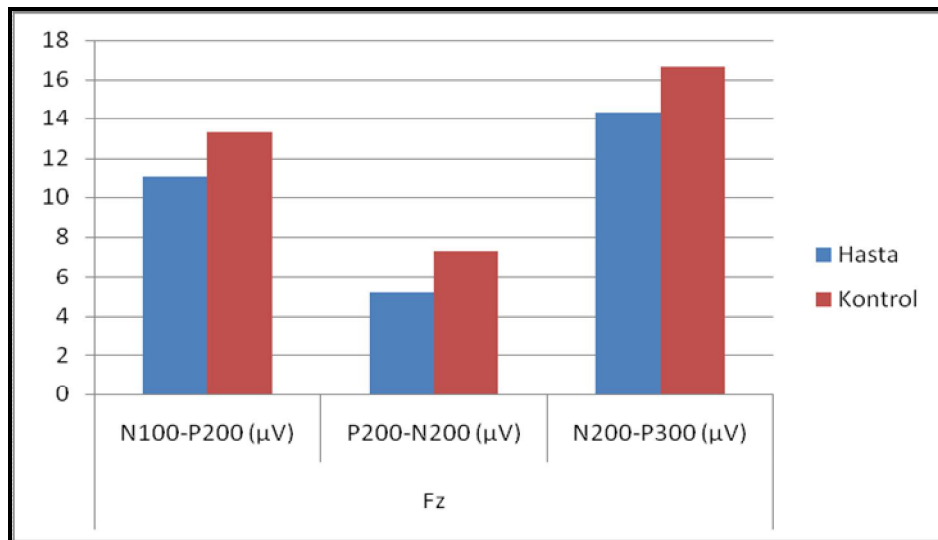
**Şekil 4.5.** Pz elektrotundan kayıtlanan potansiyellerin latanslarının karşılaştırılması

Amplitüd ölçümleri incelendiğinde ise Fz ve Cz elektrotlarından ölçülen P200-N200 amplitüd değerleri kontrol grubunda, ET hasta grubuna göre yüksek bulundu ve bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,020$ ,  $p=0,012$ ). P300 için ölçülen amplitüd değerlerinin her gruptaki ortanca, minimum-maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri Çizelge 4.3’de özetlendi.

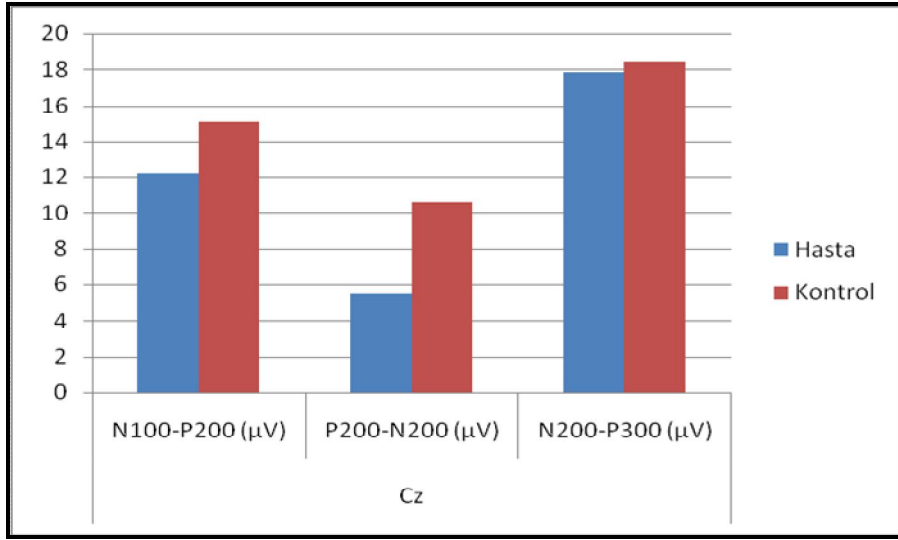
Şekil 4.6’da Fz elektrotunda, Şekil 4.7’de Cz elektrotundan, Şekil 4.8’de Pz elektrotundan elde edilen traselerden ölçülen N100-P200, P200-N200 ve N200-P300 karşılaştırılması görülmektedir.

**Çizelge 4.3.** Deneklerin P300 amplitüd değerleri.

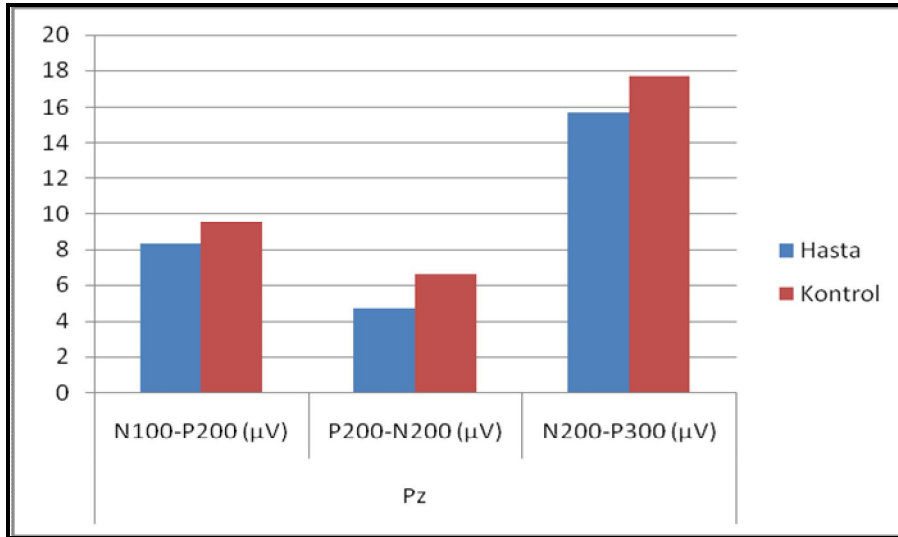
		Hasta	Kontrol	<i>p</i> Değeri
Fz	N100-P200 (µV)	11,03 (0,95-19,5) 10,7±4,27	13,31 (6,5-28,06) 13,03±5	0,148
	P200-N200 (µV)	5,27 (2,03-18,1) 5,74±3,63	7,31 (1,79-17,99) 7,98±3,65	0,020*
	N200-P300 (µV)	14,3 (5,51-24,58) 15,04±5,77	16,6 (5,27-28,1) 16,96±6,62	0,335
Cz	N100-P200 (µV)	12,23 (0,83-21) 12,43±4,28	15,06 (8,15-23,7) 14,37±4,54	0,172
	P200-N200 (µV)	5,57 (1,91-18,1) 6,79±4,01	10,61 (2,03-21,2) 10,13±4,49	0,012*
	N200-P300 (µV)	17,8 (7,19-32,49) 18,04±6,8	18,41 (3,34-35,8) 18,82±8,25	0,748
Pz	N100-P200 (µV)	8,39 (0,96-14,15) 7,98±3,25	9,59 (4,67-14,03) 9,48±3,06	0,141
	P200-N200 (µV)	4,73 (1,32-12,95) 5,63±3,23	6,65 (1,55-12,59) 7,04±2,62	0,140
	N200-P300 (µV)	15,71 (6,71-45,6) 17,9±8,83	17,7 (9,35-27,1) 17,9±5,79	0,655



**Şekil 4.6.** Fz elektrotundan kayıtlanan amplitüdlerin karşılaştırılması



**Şekil 4.7.** Cz elektrotundan kayıtlanan amplitüdlerin karşılaştırılması

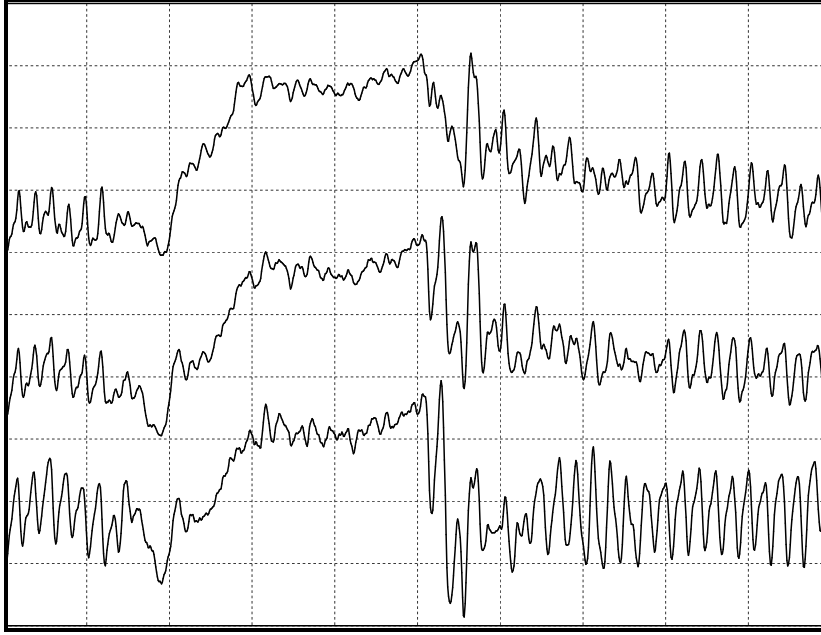


**Şekil 4.8.** Pz elektrotundan kayıtlanan amplitüdlerin karşılaştırılması

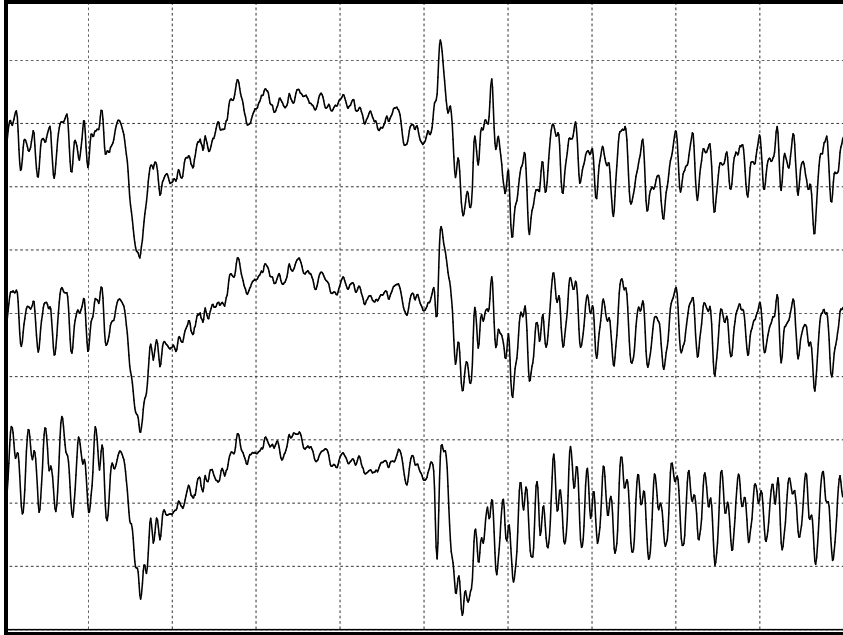
### 4.3. CNV Sonuçları

Her iki grubun katılımcılarının Fz, Cz ve Pz elektrotlarından kayıtlanan negatif pik latans ve negatif pik amplitüd değerleri karşılaştırıldı. Elde edilen potansiyeller ile her iki grup arasında latans ve amplitüd ölçümleri arasında fark olup olmadığı analiz edildi.

Şekil 4.9’da ET grubunda olan bir hastanın CNV trasesi, Şekil 4.10’da ise kontrol grubunda olan gönüllünün CNV trasesi görülmektedir.



**Şekil 4.9.** ET grubundan bir hastanın CNV trasesi örneği.



**Şekil 4.10.** Kontrol grubundan bir gönüllünün CNV trasesi örneği.

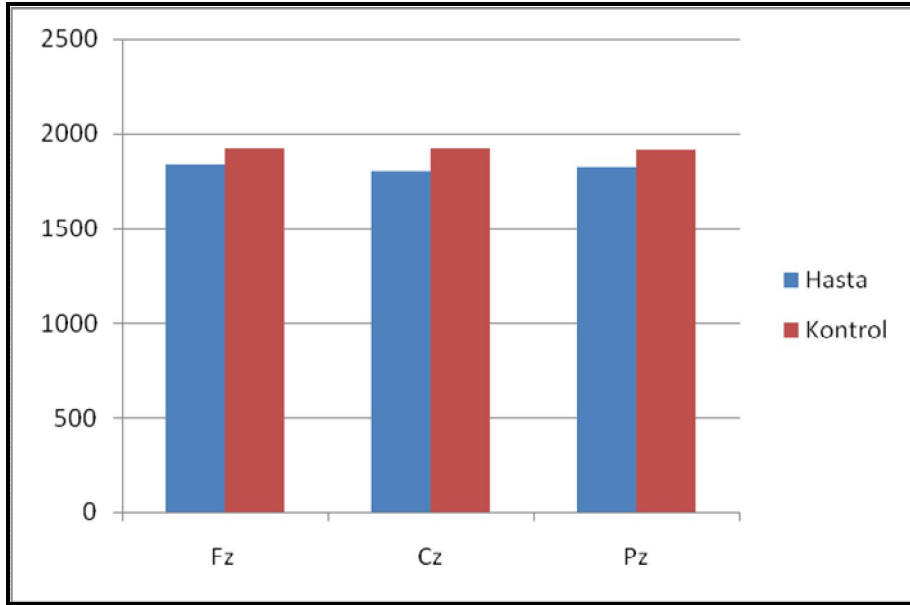
Negatif pik latans ölçümleri incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı fark görülmedi. Negatif pik amplitüd ölçümleri değerlendirildiğinde ise Cz elektrotundan kayıtlanan amplitüd değeri kontrol grubunda, ET hasta grubuna göre yüksek bulundu ve bu değer istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,012$ ).

CNV için ölçülen latans ve amplitüd değerlerinin her iki gruptaki ortalama, minimum-maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri Çizelge 4.4'de özetlendi.

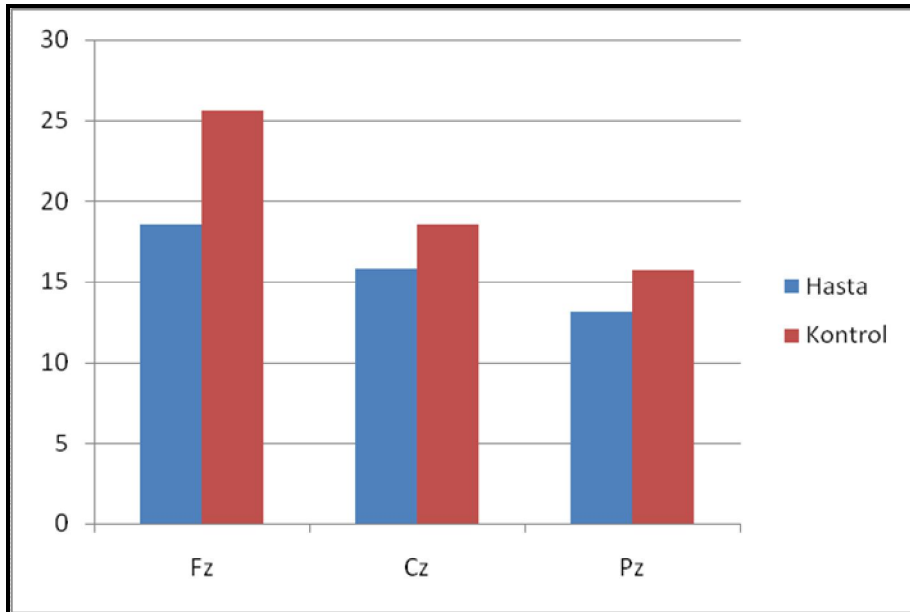
Şekil 4.11'de Fz, Cz, Pz elektrotundan kayıtlanan negatif pik latans değerlerinin karşılaştırılması ile Şekil 4.12'de Fz, Cz, Pz elektrotundan kayıtlanan negatif pik amplitüd değerlerinin karşılaştırılması görülmektedir.

**Çizelge 4.4.** Deneklerin CNV latans ve amplitüd değerleri.

		Hasta	Kontrol	<i>p</i> Değeri
<b>Fz</b>	<b>Negatif pik latans (ms)</b>	1835 (1515-2060) 1841±155	1925 (1575-2090) 1879±158	0,448
	<b>Negatif pik amplitüd (µV)</b>	18,64 (12-2074) 123±459	25,6 (14,51-45) 24,01±8,44	0,234
<b>Cz</b>	<b>Negatif pik latans (ms)</b>	1807 (1515-2140) 1840±176	1922 (1585-2070) 1872±138	0,538
	<b>Negatif pik amplitüd (µV)</b>	15,83 (9,47-28.9) 16,26±4,44	18,64 (12,59-29) 18,8±4,96	0,012*
<b>Pz</b>	<b>Negatif pik latans (ms)</b>	1825 (1470-2065) 1818±193	1912 (1555-2040) 1860±149	0,448
	<b>Negatif pik amplitüd (µV)</b>	13,1 (8,66-23,98) 14,02±4,72	15,71 (10,6-24,3) 16,75±4,52	0,056



**Şekil 4.11.** Fz, Cz, Pz elektrotundan kayıtlanan latansların karşılaştırılması.



**Şekil 4.12.** Fz, Cz, Pz elektrotundan kayıtlanan amplitüdlerin karşılaştırılması.

## 5. TARTIŞMA

ET’da biliş üzerindeki çalışmalarda ağırlıklı olarak iki alanda değerlendirme yapılmıştır; çeşitli nöropsikolojik yetenekler, özellikle yürütücü işlevler bütünlüğü ve ne ölçüde ET hastalarının hafif bilişsel bozukluk (MCI) veya demans gelişme riski altında oldukları. Son klinik çalışmalar (180) ET hastalarında, özellikle dikkat, yürütücü işlevler, çalışma belleği ve sözel akıcılık gibi alanlarda hafif bilişsel bozukluklar ile karşılaşabileceğini göstermiştir. NEDICES çalışmasından gelen bir dizi makalede ET ile bilişsel bozukluk ilişkisi, MCI yaygınlığı ve demans prevalans ve insidansı incelenmiştir. Aynı çalışmada, 65 yaşından sonra başlayan ET ile MCI ve demans prevalansı arasında bir ilişki gösterilmiştir (181), (182).

Olaya ilişkin potansiyeller (OİP) bilişsel görevlerin yerine getirilmesi sırasında ortaya çıkan beynin elektrik sinyalleridir. OİP anormallikleri demans ile birçok nörodejeneratif hastalıklarda bilişsel işlev bozukluğunun önemli göstergeleridir (183). Çalışmalar özellikle OİP’in P300 bileşeni üzerine odaklanmıştır. Araştırmalar P300 bileşeninin beynin dikkat ve bellek işlevleri hakkında temel bilgiler sağladığını göstermiştir. P300 bileşeninin amplitüdü tahsis edilen dikkat miktarı ile orantılıdır; bunun sonucu olarak, değişen hedefe yeterli miktarda dikkat verildiğinde amplitüdün büyüklüğü artmaktadır (183). P300 bileşeninin latansı dış uyaranların değerlendirilmesinde bilgi işlem süresini gösterir ve uzun süreli gecikme uyarının sınıflandırılmasında yavaşlığı yansıtır (183). N100 ve P200 potansiyelleri eksojen duyu bileşenleri olarak kabul edilir ve dikkat ve duyuşal işleme ile ilişkilendirilmiştir. N200 bileşeni bilişsel yetenekteki erken değişikliği gösterir (184).

Birçok yeni çalışma prefrontal korteks ve frontoserebellar şebeke tarafından yerine getirilen bilişsel işlevlerin ET hastalarında bozulmuş olduğunu göstermiştir (82,83,91). Gasparini ve ark. (82) ET hastalarında nöropsikolojik değerlendirmeler gerçekleştirmiştir. Bu nöropsikolojik bulgularda frontal tip bilişsel bozukluk gösteren dikkat ve kavramsal düşünme görevlerinde önemli ölçüde etkilenmeye işaret edilmiştir.

Lombardi ve ark. (83) kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, sözel akıcılık, adlandırma, zihinsel set kayması, sözel bellek ve çalışma belleği testlerinde ET hastalarında daha kötü bir performans bulmuştur. Yazarlar bilişsel işlev bozukluğunun, bilişsel frontoserebellar devre fonksiyonu anormalliklerine bağlı olduğunu önermiştir. Tröster ve ark. (85) dikkat ve yürütücü işlev defektleri kayıtlamıştır. Benito Leon ve ark. (186) ET hastalarında bilişsel işlevler ile ilgili büyük bir nüfus tabanlı vaka-kontrol çalışması gerçekleştirmiştir. 65 yaş ve üstü ET hastalarında kontrollere göre unutkanlığın daha yaygın olduğu, demans riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Benzer bir çalışma (187) yaşlı ET hastalarında demans riski varlığını göstermiştir. İleri yaş başlangıçlı ET hasta grubunda, genç ET hasta grubu ve kontrol grubuna göre demans gelişme riski daha yüksek bulunmuştur.

Kim ve ark. (93) 34 ET'lu hastada yaptıkları bir çalışmada dikkat, dil, sözel bellek ve frontal yürütücü işlevlerini değerlendiren birden fazla bilişsel testte bozukluk bildirmiştir. Bilişsel işlevlerin çoğu alanındaki anormallikler hastalığın klinik özelliklerine ek olarak, subklinik bilişsel bozukluğu düşündürmektedir.

Bizim çalışmamızda kontrollerle ET hasta grubu karşılaştırıldığında P300 latanslarında anlamlı farklılık bulunmamıştır. Bu bulgular Balaban ve ark. (189) tüm P300 parametrelerinde buldukları latans uzamasından farklıdır. Balaban ve arkadaşlarının (189) motor cevap paradigması kullanarak yaptıkları P300 çalışması dışında zihinsel sayma görevi kullanarak yapılan Pauletti ve arkadaşlarının (9) çalışmasında P300 subkomponentleri olan P3a ve P3b gösterilmiştir. Bu çalışmada P3a latansı ET hasta grubunda anlamlı derecede uzamış bulunmuşken, P3b komponentinde fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamız Antal ve arkadaşlarının (184) bulduğu sonuçlarla benzer şekilde P300 latanslarında ET ve kontrol grubunda anlamlı farklılık göstermemiştir.

P300 amplitüd değerleri karşılaştırıldığında ise bizim çalışmamızda Fz ve Cz elektrotundan kayıtlanan P200-N200 amplitüdü kontrollere göre ET hasta gurubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0,020$ ,  $p=0,012$ ). Bu bulgular Balaban ve arkadaşlarının bulgularıyla benzer şekilde bulunmuştur. Antal ve ark. (178) bildirdiği tüm P300 amplitüdüdeki artış bizim çalışmamızdaki ET hasta gurubunda görülmemiştir. Pauletti (9) ise yaptığı

çalışmada P300 amplitüd değerlerinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bildirmemiştir.

Çalışmamızda ayrıca bir diğer olaya ilişkin potansiyel olan CNV bileşenini çalıştık. “Beklenti dalgası” olarak ta isimlendirilen bu beynin yavaş dalgasının spesifik seçim davranışlarını içeren yüksek mental fonksiyonlara aracılık ettiğine ve zaman bilgisini işleme için ayrılan dikkat kaynaklarının miktarına bağlı olarak değiştiğine inanılmaktadır (188). CNV oluşumu en az iki ana farklı psikofizyolojik süreçleri içerir: ikaz işaretine dikkatli yönelimi ve beklenti ve motor yanıtı hazırlanması (189).

Bizim çalışmamızda CNV latans ve amplitüd değerleri ET hasta grubu ve kontrol gurubunda karşılaştırılmış ve her iki grup arasında CNV latanslarında anlamlı bir fark saptanmazken, Cz elektrotundan kayıtlanan negatif pik amplitüd değeri ET grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0,012$ ). Bu bulgular literatürde bu konudaki tek çalışma olan Pauletti ve arkadaşlarınınkinden farklıdır. Pauletti ve ark. (9) CNV değerlerinde ET ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulamamıştır.

CNV tarafından açıkça yansıtılan kaynak mobilizasyonu, beklenti, motivasyon ve duygu içeren çeşitli işlemlerin yanı sıra dikkat, uyarılma, motivasyon ve karar, psikofizyolojik açıdan ET hastalarında etkili bir şekilde temsil edilecek gibi görünür. Bu nedenle, CNV oluşumu altında yatan karmaşık mekanizmanın ET hastalarında kısmen korunmuş olduğunu iddia edebiliriz.

ET’da bilişsel bozulmanın patofizyolojik mekanizması iyi bilinmemektedir. Özellikle frontal bölgede ve temporoparietal alanda yaygın beyaz cevher patolojik incelemesi bildirilmiştir (93). Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme çalışmaları serebellum, kırmızı nükleus, globus pallidus, talamus ve duyuşal motor kortekste aktivite ortaya koymuştur. Manyetik rezonans spektroskopisi çalışmaları nöron kaybı ile uyumlu olarak serebellum, kortikal bölgede kreatin ile N-asetil-L-aspartat oranında azalma göstermiştir (50). Postmortem çalışmalarda serebellar purkinje hücre kaybı, gliozis, aksonal ‘torpido’ ve locus coeruleus’ta Lewy cisimciği dejenerasyonu saptanmıştır (3,50,53). Birçok hipotezde ET’a bağlı bilişsel işlev bozukluğu önerilmiştir. Önemli bir faktör olarak, ponsun locus coeruleus alanında Lewy cisimciği dejenerasyonu sonucu noradrenerjik

projeksiyonların artan tükenmesi, serebellar ve diğer serebral kortikal patolojinin yanı sıra bilişsel işlev bozukluğunda önemli bir rol oynayabilir (190, 191).

Bu çalışma, objektif elektrofizyolojik test yöntemleri ile ET hastalarında kontrol grubu ile sonuçlarını karşılaştırarak subklinik bilişsel tutulumu kanıt sağlamayı amaçlamıştır. Tremorun kendisi fonksiyonel bir rahatsızlık oluşturur. Bu fonksiyonel bozuklukların yanında, bilişsel fonksiyon bozuklukları artabilir ve günlük yaşam aktivitelerinde zorluklar yaratabilir (191). OİP çalışması ET hastalarında erken bilişsel bozukluğun belirlenmesinde duyarlı bir yöntem gibi gözükmektedir. ET hastalarında OİP ile ilgili yapılan çok az sayıda çalışma bulunmaktadır ve birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. Ancak bu çalışma sonucunda ET hastalarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında P200-N200 amplitüdü ile Cz elektrotundan kayıtlı CNV amplitüdündeki azalma dışında belirgin farklılık saptanmamıştır.

Ancak yinede P300 ve CNV testinin duyarlılığı hafif bilişsel değişiklikleri saptamada yeterli değildir (192). Bilişsel bozukluğun ileri evrelerinde özellikle P300 latansında uzama belirginleşmektedir. Bizim çalışmamızda P300 latans ve amplitüdünün ET hasta grubunda kontrol grubuyla benzer bulunması, ET hastalarında hafif bilişsel değişikliklerinin olmadığı anlamına gelmemektedir. Yine CNV değerlerinde belirgin bir farklılık olamaması hafif bilişsel bozukluğu dışlamamaktadır. Bu konuda hafif bilişsel değişiklikleri saptamada nöropsikiyatrik testlerden faydalanılabilir.

Gerek P300 gerekse CNV ile ilgili ET hastalarındaki çalışmaların yetersizliği nedeniyle bu konuda daha fazla örneklem büyüklüğü ve bilgi birikimine ihtiyaç olduğu aşikardır. Çalışmamız bu konudaki literatüre katkı sağlamayı amaçlamıştır. Gelecekte ET'daki bilişsel bozukluk ile ilgili yapılacak daha fazla çalışmayla bu konuya daha iyi ışık tutulacaktır.

## 6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızda ET hastalarında elektrofizyolojik testler kullanılarak bilişsel bozukluğun varlığını gösterebilmek amaçlanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda bilişsel bozukluğun varlığını saptamak amacıyla nöropsikolojik testlerin kullanıldığı çok sayıda çalışma yer almaktadır. Bu konuda objektif bir veri sunan elektrofizyolojik testlerin kullanıldığı ise çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Çalışmalarda daha çok P300 bileşeni kullanılmış, bir çalışmada CNV testine yer verilmiştir. P300 ile ilişkili çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bildirilmiştir. CNV'nin kullanıldığı çalışmada ise kontrollerle karşılaştırıldığında ET grubunda fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda olaya ilişkin potansiyeller (OİP) olan P300 ve CNV testleri kullanılarak ET hastalarında kognitif defisit varlığı araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen 20 hasta ve yaş, cinsiyet ve eğitim seviyesi açısından eşleştirilmiş 20 kontrolün, dikkat, yakın bellek ve beklenti ile ilişkili P300 ve CNV değerleri karşılaştırılmıştır. P300 latanslarında her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmazken, amplitüd karşılaştırılmasında P200-N200 amplitüdü kontrol grubuna göre ET hasta grubunda anlamlı oranda düşük bulunmuştur. CNV latans ve amplitüd değerlerinde ise ET grubunda Cz elektrotundan kayıtlı CNV amplitüdü anlamlı olarak düşük bulunmuştur.

Olaya ilişkin potansiyeller bilişsel bozukluğu saptamada objektif bir veri sunmasının yanında hafif bilişsel bozukluğu saptamadaki duyarlılığı yeterli değildir. Bizim çalışmamızda P300 ve CNV değerleri arasında ET hasta grubu ile kontrol grubu arasında belirgin farklılık saptanmaması, ET'da hafif bilişsel değişikliklerin olmadığı anlamına gelmemektedir. Bu konuda nöropsikolojik testler kullanılarak hafif bilişsel değişiklikler saptanabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda nöropsikolojik testlerden faydalanılmaması bir eksiklik olarak kabul edilebilir. Ayrıca örneklem büyüklüğünün daha büyük tutulması ET'da bilişsel bozukluğu saptamada daha duyarlı olabilir. ET ile ilgili elektrofizyolojik testlerin kullanıldığı daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır. Hafif bilişsel bozukluğu saptamada OİP'lerin laboratuvar desteği sunabileceği kanısındayız, ancak bu konuda daha çok bilgi birikimiyle bu konuya ışık tutulabilecektir.

## 7. ÖZET

### ESANSİYEL TREMOR HASTALARINDA P300 VE CNV DEĞİŞİKLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Esansiyel tremor (ET) en yaygın hareket bozukluklarından biridir ve uzun bir süre monosemptomatik bir bozukluk olarak kabul edilmiştir. Esansiyel tremor geleneksel olarak saf motor bir hastalık olarak kategorize edilmiş olmakla birlikte, yapılan kesitsel ve uzunlamasına çalışmalar ET hastalarında bilişsel bozukluk olabileceğini göstermiştir. Biz çalışmamızda olaya ilişkin potansiyelleri (OİP) kullanarak, ET hastalarında bilişin psikofizyolojik yönlerini araştırdık.

ET'lu 20 hasta ile 20 yaş eğitim ve cinsiyet uyumlu sağlıklı kontrole psikofizyolojik değerlendirme yapıldı. P300 ve Contingent Negative Variation (CNV) değerleri kaydedildi. P300 ve CNV latans ve amplitüdü değerlendirildi.

P300 latanslarında hastalar ve kontroller arasında hiçbir farklılık ortaya çıkmazken, P200-N200 amplitüdü ET grubunda anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0,012$ ). CNV parametrelerinde Cz elektrotundan kayıtlamada amplitüd ET grubunda anlamlı olarak düşük bulundu ( $p=0,012$ ). İki grup arasında CNV latanslarında fark gözlenmedi.

Sonuç olarak, ET ile kontrol grubu arasında P300 ve CNV parametrelerinde belirgin fark saptanmaması, ET hastalarında hafif bilişsel değişikliklerin olmadığı anlamına gelmemektedir. Bu konuda ET'da bilişsel bozukluklarla ilgili elektrofizyolojik testlerin kullanıldığı daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

**Anahtar sözcükler:** Esansiyel tremor, kognitif fonksiyon.

## **8. ABSTRACT**

### **EVALUATION OF P300 AND CNV CHANGES IN PATIENTS WITH ESSENTIAL TREMOR**

Essential tremor (ET) is one of the most common movement disorders and has long been considered a monosymptomatic disorder. While essential tremor has traditionally been categorized as a pure motor disease, cross-sectional and longitudinal studies of cognition in ET have been demonstrated that these patients may have cognitive dysfunction. We investigated the psychophysiological aspects of cognition in ET, using event-related potentials (ERPs).

Twenty patients with ET and 20 age-education and sex-matched healthy controls underwent a psychophysiological evaluation. P300 components and the Contingent Negative Variation (CNV) were recorded. The latencies and amplitudes of the P300 and CNV were evaluated.

P200-N200 amplitude was significantly smaller in the ET group ( $p=0.012$ ), while no differences emerged between patients and controls in P300 latencies. CNV amplitude was significantly smaller at the Cz electrode in the ET group ( $p=0.012$ ). No differences were observed between in the two groups in CNV latencies.

As a result, P300 and CNV parameters did not show significant differences between in the two groups, does not mean that there aren't mild cognitive changes in ET patients. In this regard, there is a need to further studies using electrophysiological tests related to cognitive changes in ET patients.

**Key words:** Essential tremor, cognitive function.

## 9. KAYNAKLAR

1. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov Disord* 2010; 25: 534-41.
2. Louis ED. 'Essential tremor' or 'the essential tremors': is this one disease or a family of diseases? *Neuroepidemiology* 2013; 42: 81-9.
3. Louis ED, Faust PL. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007; 130: 3297-307.
4. Benito-León J. Tremor Other Hyperkinet Mov (NY) 2014 Jul 22;4:252. doi: 10.7916/D8765CG0. eCollection 2014.
5. Boecker H, Weindl A. GABAergic dysfunction in essential tremor: an 11C-flumazenil PET study. *J Nucl Med* 2010; 51: 1030-5.
6. Zesiewicz TA, Chari A. Overview of essential tremor. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 401-8.
7. Benito-Leon J, Louis ED. Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2: 666-78.
8. Benito-Leo'n J. Essential tremor: from a monosymptomatic disorder to a more complex entity. *Neuroepidemiology* 2008; 31: 191-2.
9. Pauletti C, Mannarelli D. Attention in essential tremor: evidence from event-related Potentials *J Neural Transm* 2013; 120: 1061-8.
10. Buresi P. Sopra un caso di tremore essenziale. *Memore originali. Conferenza raccolta dallo studente Alfredo Rubini (22 febbraio 1874, Siena). Lo Sperimentale* 1874; 33: 475-81.
11. Maragliano E. Tremore essenziale congenito. *Note di Clinica Medica. Genova: Tipografia Del R. Istituto Sordo Muti* 1879; 7-12.
12. Nagy A. Ueber hereditären juvenilen Tremor. *Neurologisches Zentralblatt* 1890; 9: 557-9.
13. Raymond F. Sur le tremblement essentiel hére'ditaire. *Le Bulletin Medical* 1892; 6: 205-9.
14. Louis ED. Historical underpinnings of the term essential tremor in the late 19th century. *Neurology* 2008; 71: 856-9.
15. Bermejo-Pareja F, Benito-Leon J. The NEDICES cohort of the elderly. Methodology and main neurological findings. *Rev Neurol* 2008; 46: 416-23.

16. Dogu O, Sevim S. Prevalence of essential tremor: door-to-door neurological exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology* 2003; 61: 1804–7.
17. Rautakorpi I, Takala J. Essential tremor in a Finnish population. *Acta Neurol Scand* 1982; 66: 58–67.
18. Rajput AH, Offord KP. Essential tremor Rochester, Minnesota: a 45-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 466–70.
19. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Louis ED. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 2005; 64: 1721–5.
20. Jean-Francois Schmouh, Patrick A. Rouleau Genetics of essential tremor: From phenotype to genes, insights from both human and mouse studies. *Progress in Neurobiology* 2014; 119–20, 1–19.
21. Lorenz D, Frederiksen H. High concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age. *Neurology* 2004; 62: 208–11.
22. Tanner CM, Goldman S. Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology* 2007; 57: 1389–91.
23. Louis ED. Etiology of essential tremor: should we be searching for environmental causes? *Mov Disord* 2001; 16: 822–9.
24. Stefansson. Variant in the sequence of the LINGO1 gene confers risk of essential tremor. *Nat Genet* 2009; 41: 277–9.
25. Zhou ZD, Sathiyamoorthy S. LINGO-1 and neurodegeneration: pathophysiologic clues for essential tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov* 2012; 2: 51.
26. Mi S, Sandrock A. LINGO-1 and its role in CNS repair. *Int J Biochem Cell Biol* 2008; 40: 1971–8.
27. Chan JR, Watkins TA. NGF controls axonal receptivity to myelination by Schwann cells or oligodendrocytes. *Neuron* 2004; 43: 183–91.
28. Thier S. Polymorphisms in the glial glutamate transporter SLC1A2 are associated with essential tremor. *Neurology* 2012; 79: 243–8.
29. Mitani A, Tanaka K. Functional changes of glial glutamate transporter GLT-1 during ischemia: an in vivo study in the hippocampal CA1 of normal mice and mutant mice lacking GLT-1. *J Neurosci* 2003; 23: 7176–82.
30. Gulcher JR. Mapping of a familial essential tremor gene. FET1, to chromosome 3q13. *Nat Genet* 1997; 17: 84–7.
31. Higgins JJ, Lombardi RQ. HS1-BP3 gene variant is common in familial essential tremor. *Mov Disord* 2006; 21: 306–9.

32. Takemoto Y, Furuta M. Isolation and characterization of a novel HS1 SH3 domain binding protein. HS1BP3. *Int Immunol* 1999; 11: 1957–64.
33. Merner ND. Exome sequencing identifies FUS mutations as a cause of essential tremor. *Am J Hum Genet* 2012; 91: 313–9.
34. Lagier-Tourenne C, Polymenidou M. TDP-43 and FUS/TLS: emerging roles in RNA processing and neurodegeneration. *Hum Mol Genet* 2010; 19: 46–64.
35. Robertson HA. Harmaline-induced tremor: the benzodiazepine receptor as a site of action. *Eur J Pharmacol* 1980; 67: 129–32.
36. Pfau W, Skog K. Exposure to beta-carbolines norharman and harman. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2004; 802: 115–26.
37. Louis ED, Zheng W, Jurewicz EC. Elevation of blood beta-carboline alkaloids in essential tremor. *Neurology* 2002; 59: 1940–4.
38. Walsh TJ, Tilson HA. Neurobehavioral toxicology of the organoleads. *Neurotoxicology* 1984; 5: 67–86.
39. Louis ED. Association between essential tremor and blood lead concentration. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1707–11.
40. Dogu O, Louis ED. Elevated blood lead concentrations in essential tremor: a case-control study in Mersin, Turkey. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1564–8.
41. Louis ED. Organochlorine pesticide exposure in essential tremor: a case-control study using biological and occupational exposure assessments. *Neurotoxicology* 2006; 27: 579–86.
42. Jiménez FJ, Alonso-Navarro H. Environmental risk factors for essential tremor. *Eur Neurol* 2007; 58: 106–13.
43. Prakash KM, Fook-Choong S. Exploring the relationship between caffeine intake and essential tremor. *J Neurol Sci* 2006; 251: 98–101.
44. Louis ED, Jurewicz EC. Semiquantitative study of current coffee, caffeine and ethanol intake in essential tremor cases and controls. *Mov Disord* 2004; 19: 499–504.
45. Louis ED. Environmental Epidemiology of Essential Tremor. *Neuroepidemiology* 2008; 31: 139–49.
46. Anderson ME, Turner RS. Activity of neurons in cerebellar-receiving and pallidal-receiving areas of the thalamus of the behaving monkey. *J Neurophysiol* 1991; 66(3): 879–93.
47. Horne MK, Butler EG. The role of the cerebello-thalamo-cortical pathway in skilled movement. *Prog Neurobiol* 1995; 46(2–3): 199–213.

48. Hoshi E, Tremblay L. The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nat Neurosci* 2005; 8(11): 1491–3.
49. Jain S, Lo SE, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor?. *Arch Neurol* 2006; 63(8): 1100–4.
50. Deuschl G, Elble R. Essential tremor; neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Mov Disord* 2009; 24(14): 2033–41.
51. Louis ED. Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry. *Lancet Neurol* 2010; 9(6): 613–22.
52. Rajput AH, Robinson CA. Essential tremor is not dependent upon cerebellar Purkinje cell loss. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18(5): 626–8.
53. Louis ED, Faust PL. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007; 130(12): 3297–307.
54. Málly J, Baranyi M. Change in the concentrations of amino acids in CSF and serum of patients with essential tremor. *J Neural Transm* 1996; 103(5): 555–60.
55. Kralic JE, Criswell HE. Genetic essential tremor in  $\gamma$ -aminobutyric acid A receptor  $\alpha 1$  subunit knockout mice. *J Clin Invest* 2005; 115(3): 774–9.
56. Boecker H, Weindl A. GABAergic dysfunction in essential tremor: an 11C-flumazenil PET study. *J Nucl Med* 2010; 51(7): 1030–5.
57. Paris-Robidas S, Brochu E. Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor. *Brain* 2012; 135(1): 105–16.
58. Shill HA, Adler CH. Brain biochemistry in autopsied patients with essential tremor. *Mov Disord* 2011; 27(1): 113–7.
59. Deuschl G. Locus coeruleus dysfunction: a feature of essential orsenile tremor? *Mov Disord* 2012; 27(1): 1–2.
60. Nieuwenhuys R, Voogd J, Van Huijzen C, van Huijzen C, Voogd J. The human central nervous system. New York: Springer 2008.
61. Raethjen J, Govindan RB. Cortical involvement in the generation of essential tremor. *J Neurophysiol* 2007; 97(5): 3219–28.
62. Pedrosa DJ, Reck C. Essential tremor and tremor in Parkinson’s disease are associated with distinct ‘tremor clusters’ in the ventral thalamus. *Exp Neurol* 2012; 237 (2).
63. Muthuraman M, Heute U. Oscillating central motor networks in pathological tremors and voluntary movements. What makes the difference? *NeuroImage* 2012; 60(2): 1331–9.

64. Raethjen J, Deuschl G. The oscillating central network of essential tremor. *Clin Neurophysiol* 2012; 123(1): 61–4.
65. Dupuis M, Evrard FL. Disappearance of essential tremor after stroke. *Mov Disord* 2010; 25(16): 2884–7.
66. Brennan KC, Louis ED. Is essential tremor predominantly a kinetic or a postural tremor? A clinical and electrophysiological study. *Mov Disord* 2002; 17: 313–6.
67. Louis ED, Ottman RA. The Washington Heights Essential Tremor Study: methodologic issues in essential-tremor research. *Neuroepidemiology* 1997; 16: 124–33.
68. Louis ED, Barnes LF, Albert SM. Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov Disord* 2001; 16: 914–20.
69. Critchley M. Observations on essential tremor (heredofamilial tremor). *Brain* 1949; 72: 113–39.
70. Rautakorpi I. Essential tremor. An epidemiological, clinical and genetic study. In: *Research reports from the Department of Neurology, University of Turku, Finland*. Turku: University of Turku 1978; 12.
71. Louis ED, Ford B, Frucht S. Factors associated with increased risk of head tremor in essential tremor: a community-based study in northern Manhattan. *Mov Disord* 2003; 18: 432–36.
72. Louis ED, Jurewicz EC. Community-based data on associations of disease duration and age with severity of essential tremor: implications for disease pathophysiology. *Mov Disord* 2003; 18: 90–3.
73. Elble RJ. Essential tremor frequency decreases with time. *Neurology* 2000; 55: 1547–51.
74. Singer C, Sanchez-Ramos J, Weiner WJ. Gait abnormality in essential tremor. *Mov Disord* 1994; 9: 193–6.
75. Rajput AH, Rozdilsky B, Ang L, Rajput A. Significance of Parkinsonian manifestations in essential tremor. *Can J Neurol Sci* 1993; 20: 114–7.
76. Cohen O, Louis ED. Rest tremor in essential tremor patients: prevalence, clinical correlates, and electrophysiological characteristics. *Arch Neurol* 2003; 60: 405–10.
77. Brooks DJ, Playford ED. Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system: an 18F-Dopa PET study. *Neurology* 1992; 42: 1554–60.
78. Louis ED, Jurewicz EC. Olfaction in essential tremor patients with and without isolated rest tremor. *Mov Disord* 2003; 18: 1387–9.

79. Louis ED, Ottman RA. The Washington Heights Essential Tremor Study: methodologic issues in essential tremor research. *Neuroepidemiology* 1997; 16: 124–33.
80. Tröster AI, Fields JA. Neuropsychological and quality of life outcome after thalamic stimulation for essential tremor. *Neurology* 1999; 53: 1774–80.
81. Lucas JA, Rippeth JD. Neuropsychological functioning in a patient with essential tremor with and without bilateral VIM stimulation. *Brain Cogn* 2000; 42: 253–67.
82. Gasparini M, Bonifati V. Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study. *J Neurol* 2001; 248: 399–402.
83. Lombardi WJ, Woolston DJ. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2001; 57: 785–90.
84. Lacritz LH, Dewey R Jr.. Cognitive functioning in individuals with “benign” essential tremor. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 125–9.
85. Tröster AI, Woods SP. Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology? *Eur J Neurol* 2002; 9: 143–51.
86. Thawani SP, Schupf N, Louis ED. Essential tremor is associated with dementia: prospective population-based study in New York. *Neurology* 2009; 73: 621–5.
87. Passamonti L, Novellino F. Altered cortical-cerebellar circuits during verbal working memory in essential tremor. *Brain* 2011; 134: 2274–86.
88. Cerasa A, Passamonti L. Fronto-parietal overactivation in patients with essential tremor during Stroop task. *Neuroreport* 2010; 21: 148–51.
89. Kim JS, Song IU. Impact of tremor severity on cognition in elderly patients with essential tremor. *Neurocase* 2010; 16: 50–8.
90. Bhalsing KS, Upadhyay N. Association between cortical volume loss and cognitive impairments in essential tremor. *Eur J Neurol* 2014; 21: 874–83.
91. Sahin HA, Terzi M. Frontal functions in young patients with essential tremor: a case comparison study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18: 64–72.
92. Higginson CI, Wheelock VL, Levine D, King DS, Pappas CT, Sigvardt KA. Cognitive deficits in essential tremor consistent with frontosubcortical dysfunction. *J Clin Exp Neuropsychol* 2008; 30: 760–65. 24.
93. Kim JS, Song IU. Cognitive impairment in essential tremor without dementia. *J Clin Neurol* 2009; 5: 81–4.
94. Duane DD, Vermilion KJ. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2002; 58: 1706.

95. Kronenbuerger M, Gerwig M. Eyeblink conditioning is impaired in subjects with essential tremor. *Brain* 2007; 130: 1538–51.
96. Chatterjee A, Jurewicz EC. Personality in essential tremor: further evidence of non-motor manifestations of the disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 958–61.
97. Thenganatt MA, Louis ED. Personality profile in essential tremor: a case-control study. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 1042–4.
98. Lorenz D, Schwieger D. Quality of life and personality in essential tremor patients. *Mov Disord* 2006; 21: 1114–8.
99. Fields JA, Troster AI. Neuropsychological and quality of life outcomes 12 months after unilateral thalamic stimulation for essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 305–11.
100. Louis ED, Barnes L. Correlates of functional disability in essential tremor. *Mov Disord* 2001; 16: 914–20.
101. Dogu O, Louis ED. Clinical characteristics of essential tremor in Mersin, Turkey; a population-based door-to-door study. *J Neurol* 2005; 252: 570–4.
102. Tan EK, Fook-Chong S. Non-motor manifestations in essential tremor: use of a validated instrument to evaluate a wide spectrum of symptoms. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 375–80.
103. Chandran V, Pal PK. Non-motor features in essential tremor. *Acta Neurol Scand* 2012; 125: 332–7.
104. Louis ED, Benito-Leo'n J, Bermejo-Pareja F. Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Self-reported depression and antidepressant medication use in essential tremor: cross-sectional and prospective analyses in a population-based study. *Eur J Neurol* 2007; 14: 1138–46.
105. Li ZW, Xie MJ. Characteristics of depressive symptoms in essential tremor. *J Clin Neurosci* 2011; 18: 52–6.
106. Adler CH, Hentz JG. Probable RBD is increased in Parkinson's disease but not in essential tremor or restless legs syndrome. *Parkinsonism Relat Disord* 2011; 17: 456–8.
107. Gerbind M, Viner AS, Louis ED. Sleep in essential tremor: a comparison with normal controls and Parkinson's disease patients. *Parkinsonism Relat Disord* 2012; 18: 279–84.
108. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Short sleep duration heralds essential tremor: a prospective, population-based study. *Mov Disord* 2013; 28: 1700–7.

109. Driver-Dunckley ED, Adler CH. Movement disorders and sleep. *Neurol Clin* 2012; 30: 1345–58.
110. Pieri V, Diederich NJ. Decreased color discrimination and contrast sensitivity in Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2000; 172: 7–11.
111. Oh YS, Kim JS. Color vision in Parkinson's disease and essential tremor. *Eur J Neurol* 2011; 18: 577–83.
112. Louis ED, Gerbin M, Viner AS. Color vision: a study of essential tremor cases versus normal controls. *Eur J Neurol* 2012; 19: 1136–9.
113. Critchley E. Clinical manifestations of essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1972; 35: 365–72.
114. Diamond A, Kenney C. Hyperhidrosis due to deep brain stimulation in a patient with essential tremor. Case report. *J Neurosurg* 2007; 107: 1036–8.
115. Louis ED, Bromley SM. Olfactory dysfunction in essential tremor: a deficit unrelated to disease duration or severity. *Neurology* 2002; 59: 1631–3.
116. Applegate LM, Louis ED. Essential tremor: mild olfactory dysfunction in a cerebellar disorder. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 399–402.
117. Busenbark KL, Huber SJ. Olfactory function in essential tremor. *Neurology* 1992; 42: 1631–2.
118. Shah M, Muhammed N. Olfactory tests in the diagnosis of essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2008; 14: 563–8.
119. Ondo WG, Sutton L. Hearing impairment in essential tremor. *Neurology* 2003; 61: 1093–7.
120. Benito-Leo'n J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Reported hearing impairment in essential tremor: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology* 2007; 29: 213–7.
121. Deuschl G, Bain P, Brin M. Consensus statement of the Movement Disorder Society on tremor. *Ad Hoc Scientific Committee. Mov Disord* 1998; 13 (suppl): 2–23
122. Louis ED, Klatka LA. Comparison of extrapyramidal features in 31 pathologically confirmed cases of diffuse Lewy body disease and 34 pathologically confirmed cases of Parkinson disease. *Neurology* 1997; 48: 376–80.
123. Elble RJ. Tremor: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Neurol Clin* 2009; 27: 679–95.
124. Scheinberg IH, Sternlieb I. *Wilson disease*. Philadelphia: WB Saunders 1984.
125. Walshe JM, Yealland M. Wilson disease: the problem of delayed diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 692–6.

126. Jenkins IH, Bain PG. A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections. *Ann Neurol* 1993; 34: 82–90.
127. Louis ED, Shungu D. Metabolic abnormality in essential tremor: a 1H magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neurosci Lett* 2002; 333: 17–20.
128. Zesiewicz TA, Chari A. Overview of essential tremor. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010; 6: 401-8.
129. Zesiewicz TA, Elble R. Practice parameter: Therapies for essential tremor. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005; 64: 2008-20.
130. Leigh PN, Jefferson D. Beta-adrenoreceptor mechanisms in essential tremor; a double-blind placebo controlled trial of metoprolol, sotalol and atenolol. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983; 46: 710-5.
131. Ondo WG, Jankovic J. Topiramate Essential Tremor Study Investigators. Topiramate in essential tremor: a double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2006; 66: 672-7.
132. Connor GS, Edwards K., Tarsy D. Topiramate in essential tremor: findings from double blind, placebo-controlled, crossover trials. *Clin Neuropharmacol* 2008; 31: 97-103.
133. Morita S, Miwa H, Kondo T. Effect of zonisamide on essential tremor: a pilot crossover study in comparison with arotinolol. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 101-3.
134. Bushara KO, Malik T, Exconde RE. The effect of levetiracetam on essential tremor. *Neurology* 2005; 64: 1078-80.
135. Ferrara JM, Kenney C. Efficacy and tolerability of pregabalin in essential tremor: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *J Neurol Sci* 2009; 285: 195-7.
136. Brin MF, Lyons KE. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Neurology* 2001; 56: 1523-8.
137. Schuurman PR, Bosch DA. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med* 2000; 342: 461-8.
138. Carpenter MA, Pahwa R. Reduction in voice tremor under thalamic stimulation. *Neurology* 1998; 50: 796-8.
139. Yaltkaya K, Nuzumlalı D. Olaya ilişkin endojen potansiyeller. *Klinik Nörofizyoloji, EEG-EMG Derneği Yayınları No: 2. İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi* 1994.

140. Ekmekçi B. Parkinson demansında rivastigminin kognitif fonksiyonlara etkisinin P300 ve nöropsikolojik testlerle değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Antalya 2010.
141. Kara FS. Multipl skleroz ve nöro-behçet hastalıklarında kognitif süreçlerdeki bozuklukların olaya ilişkin beyin potansiyelleriyle incelenmesi. Yüksek Lisans Tezi, İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İstanbul 2006.
142. Walter WG, Cooper R. Contingent negative variation an electronic sign of sensorimotor association and expectancy in the human brain. *Nature* 1964; 203: 380.
143. Creutzfeld O, Houchin C. Cortical DC potentials and neuronal activity. *Handbook of EEG and clinical neurophysiology*, ed, ch, Remond A, vol 2, Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam 1974; 20-4.
144. Mc Callum WC. Cognitive aspects of slow potential changes. Cognitive components in cerebral event-related potentials and selective attention. *Prog Clin Neurophysiol* Vol6, ed Desmendt JE; Karger, Basel 1979; 151-71.
145. Loveless NE, Sanford AJ. Slow potentials correlates of preparatory set. *Biological Psychology* 1974; 1: 303.
146. Loveless NE, Sanford AJ. The impact of warning signal intensity on reaction time and components of the contingent negative variation. *Biological Psychology* 1975; 2: 217-26.
147. Bosten F. Psychopathological correlation of the non-specific portion of visual and auditory evoked potentials and the associate contingent negative variation. *The evoked potential*; Ed, Cobb- Morocutti, Elsevier Publishing Company, Amsterdam 1967; 131.
148. Tecce JJ. Contingent negative variation and individual differences. *Arch Gen Psychiatry* 1971; 24: 1-16.
149. Tecce JS. Contingent negative variation and psychological processes in men. *Psychological Bulletin* 1972; 77: 73-108.
150. Weinbweg H, Michalewshitt H, Koopman R. The influence of discriminations on the form of the contingent negative variation. *Neuropsychologia* 1976; 14: 87-95.
151. Wilkinson RT, Spence MT. Determinants of the post-stimulus resolution of the contingent negative variation (CNV). *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1973; 35: 503-9.
152. Timsit-Berthier M, Delaunay J, Konickx N. Slow potential changes in psychiatry. Contingent negative variation. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1973; 35: 335-61.
153. Smith DBD. Some interrelations between the contingent negative variation and evoked potentials. *Psychophysiology* 1976; 13: 399-404.

154. Tecce JJ. Contingent negative variation. *Electroencephalography*, Ed, Ernst Niedermeyer F, Lopes de Silva, Urban and Schwarzenberg, Baltimore-Munich 1982; 543-62.
155. Low MD, Mc Sherry JW. Event-related potentials and the electroencephalogram in patients with proven brain lesions. Cognitive components in cerebral event-related potentials and selective attention, prog. *Clin Neurophysiol*, vol 6, ed.Desmed JE Karger, Basel 1979; 258.
156. Zappoli R, Papinim. Contingent negative variation (CNV) in patients with known frontal lobe lesions. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1975; 39: 216-7.
157. Tsherhassova VI, Zimkina AM, Zolotarev FY. Neurophysiological mechanism of CNS potentialities in functional state disturbances. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1977; 43: 458.
158. Borda RP. The effects of altered drive state on the contingent negative variation in rhesus monkeys. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1970; 29: 173-80.
159. Chiarini RJ. Slow potential changes from cat cortex and classical aversive conditioning. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1969; 26: 399-406.
160. Rebert CS. The effect of reaction time feedback on reaction time and contingent negative variation. *Psychophysiology* 1972; 9: 334-9.
161. Walter WG, Cooper R. The origin and significance of the contingent negative variation or 'expectancy wave'. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1965; 18: 720.
162. Low MD, Mc Sherry JW. Further observations of psychological factors involved in CNV genesis. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1968; 25: 203-7.
163. Loveless NE, Sanford AJ. Effects of age on the contingent negative variation and preparatory set in reaction-time task. *J Gerontol* 1974; 29: 53-63.
164. Irwin DA, Knott JR. Motivational determinants of the CNV. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1966; 21: 538-43.
165. Mc Adam DW, Knott JR. Cortical slow potential changes in man related to interstimulus interval and to pretrial prediction of interstimulus interval. *Psychophysiology* 1969; 5: 349.
166. Milstein W, Small JG. CNV studies of motivation and frustration. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1972; 33: 249.
167. Wazsak M, Obrist WD. Relations of slow potential changes to response speed and motivation in man. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1969; 27: 113-20.
168. Sumitsuji N. BSP in emotional expression. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1975; 15: 399.

169. Tecce JJ, Savignano-Bowmen J. Distraction arousal hypothesis. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1976; 41: 277-86.
170. Friedman D, Hakerem G, Sutton S, Fleiss JL. Effect of stimulus uncertainty on the papillary dilation response and vertex evoked potential. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1973; 34: 475-84.
171. Mc Callum WC. The CNV as a cortical sign of attention in man. *Attention in Neurophysiology* 1969; 40-63.
172. Tecce JJ. Chlorpromazine effects on brain activity (CNV) and reaction time in normal women. *Psychopharmacologia* 1975; 43: 293-7.
173. Michalewski HJ, Thompson LW. Age difference in CNV; reduced frontal activity in the elderly. *J Gerontol* 1980; 35: 542-9.
174. Amabile G, Fattapposta F. Electrophysiological (CNV) analysis related to pharmacological treatment. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1986; 64: 521-4.
175. Zappoli R, Versari A. Contingent event-related potentials and reaction time in presenile subjects with initial mild cognitive decline or probable Alzheimer-type dementia. *Italian J Neurol Science* 1990; 11: 113-30.
176. Zappoli R, Versari A. Topographic CNV activity mapping, presenile mild primary cognitive decline and Alzheimer type dementia. *Neurophysiol Clin* 1991; 21: 473-83.
177. Idiman F. Normalde ve santral sinir sistemi hastalıklarında “contingent negative variation”. Doçentlik Tezi 1980.
178. Antal A, Dibo G. P300 component of visual event-related potentials distinguishes patients with idiopathic Parkinson’s disease from patients with essential tremor. *J Neural Transm* 2000; 107: 787–97.
179. Balaban H, Senturk IA. The role of event-related potentials in subclinical cognitive dysfunction in essential tremor. *J Clin Neurophysiol* 2012; 29: 65–9.
180. Bermejo-Pareja F. Essential tremor; a neurodegenerative disorder associated with cognitive defects? *Nat Rev Neurol* 2011; 7: 273–82.
181. Louis E, Benito-Leon. and Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Faster rate of cognitive decline in essential tremor cases than controls: a prospective study. *Eur J Neurol* 2010; 17: 1291–7.
182. Louis E, Benito-Leon and Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Cognitive and motor functional activity in non-demented community-dwelling essential tremor cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 997–1001.
183. Golob EJ, Irimajiri R, Starr A. Auditory cortical activity in amnesic mild cognitive impairment: relationship to subtype and conversion to dementia. *Brain* 2007; 130: 740–52.

184. Antal A, Dibó G. P300 component of visual event-related potentials distinguishes patients with idiopathic parkinson's disease from patients with essential tremor. *J Neural Transm* 2000; 107: 787–97.
185. Lai CL, Lin RT. The role of event-related potentials in cognitive decline in Alzheimer's disease. *Clin Neurophysiol* 2010; 121: 194–9.
186. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Neurological disorders in central Spain (NEDICES) study group. Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology* 2006; 66: 69–74.
187. Bermejo-Pareja F, Louis ED, Benito-León J. Neurological disorders in central Spain (NEDICES) study group. Risk of incident dementia in essential tremor: a population-based study. *Mov Disord* 2007; 22: 1573–80.
188. Mc Callum WC, Walter WG. The effect of attention and distraction on the contingent negative variation in normal and neurotic subjects. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1968; 35: 319–29.
189. Cui RQ, Egkher A. High resolution spatiotemporal analysis of the contingent negative variation in simple or complex motor tasks and a non-motor task. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 1847–59.
190. Gadea M, Martínez-Bisbal MC. Spectroscopic axonal damage of the right locus coeruleus relates to selective attention impairment in early stage relapsing-remitting multiple sclerosis. *Brain* 2004; 127: 89–98.
191. Galvin JE. When a tremor is not just a tremor: cognitive and functional decline in essential tremor, a more complex disorder than we thought. *J Am Med Dir Assoc* 2009; 10: 218–20.
192. Pokryszko-Dragan A, Słotwiński K. Modality-specific changes in P300 parameters in patients with dementia of the Alzheimer type. *Med Sci Monit* 2003; 9(4): CR182-186.

## 11. EKLER

Ek 1. Hasta Değerlendirme Formu.

### HASTA DEĞERLENDİRME FORMU

#### ESANSİYEL TREMOR TANILI HASTALARDA İŞİTSEL P300 VE CNV YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

AD-SOYAD:	YAŞ:	CİNSİYET:
DOSYA NO:	EĞİTİM SÜRESİ:	
TLF:	EL DOMİNANSI:	
KAYIT TARİHİ:		

NÖROLOJİK MUAYENE:	ÖZ GEÇMİŞ: DİĞER HASTALIKLAR:  KULLANILAN İLAÇLAR:
HASTALIK SÜRESİ:	

P300	N1	P2	N2	P3	N1-P2 AMP	P2-N2 AMP	N2-P3 AMP
Fz							
Cz							
Pz							

CNV	NEGATİK PEAK LATANS	NEGATİF PEAK AMPLİTÜD
Fz		
Cz		
Pz		

Ek 2. Kontrol Değerlendirme Formu.

**KONTROL DEĞERLENDİRME FORMU**

**ESANSİYEL TREMOR TANILI HASTALARDA İŞİTSEL P300 VE CNV  
YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

<b>AD-SOYAD:</b>	<b>YAŞ:</b>	<b>CİNSİYET:</b>
<b>DOSYA NO:</b>	<b>EĞİTİM SÜRESİ:</b>	
<b>TLF:</b>	<b>EL DOMİNANSI:</b>	
<b>KAYIT TARİHİ:</b>		

<b>NÖROLOJİK MUAYENE:</b>	<b>ÖZ GEÇMİŞ: DİĞER HASTALIKLAR:</b>
	<b>KULLANDIĞI İLAÇLAR:</b>

<b>P300</b>	<b>N1</b>	<b>P2</b>	<b>N2</b>	<b>P3</b>	<b>N1-P2 AMP</b>	<b>P2-N2 AMP</b>	<b>N2-P3 AMP</b>
<b>Fz</b>							
<b>Cz</b>							
<b>Pz</b>							

<b>CNV</b>	<b>NEGATİK PEAK LATANS</b>	<b>NEGATİF PEAK AMPLİTÜD</b>
<b>Fz</b>		
<b>Cz</b>		
<b>Pz</b>		