

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



ESANSİYEL TREMOR OLGULARINDA BEYİN SAPI UYARILMIŞ
POTANSİYEL YANITLARI VE ODYOMETRİK İNCELEME

Dr. Yelda YILDIZ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

2008

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ESANSİYEL TREMOR OLGULARINDA BEYİN SAPI UYARILMIŞ
POTANSİYEL YANITLARI VE ODYOMETRİK İNCELEME

Dr. Yelda YILDIZ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Pervin İŞERİ

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Sezer Ş. KOMSUOĞLU

2008

Etik Kurul Onayının Tarih ve Numarası: 04.05.2006/ AEK-7/7 Proje No: 99

İÇİNDEKİLER	Sayfa
1. Amaç ve Kapsam	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Tremor ve Tremor Tipleri	2
2.1.1 Aksiyon tremoru	4
2.1.2 İstirahat tremoru	5
2.2 Esansiyel Tremor	7
2.2.1. Epidemiyoloji	7
2.2.2. Risk Faktörleri	7
2.2.3. Patoloji	9
2.2.4. Patofizyoloji	11
2.2.5. Tremorun Klinik Muayenesi	14
2.2.5.1. Lokalizasyon	18
2.2.5.2. İyileştiren ve Kötüleştiren Faktörler	18
2.2.6. Progresyon	19
2.2.7. Özürlülük	19
2.3 Tanı Kriterleri	19
2.4 Laboratuvar Çalışmaları	22
3. Uyarılmış Potansiyeller	23
3.1. Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller (BAEP)	24
3.2. Orta Latanslı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller (MLAEP)	26
4. Odyometri	28
5. Gereç ve Yöntem	30
6. İstatistik Yöntemler	31
7. Bulgular	32
7.1. ET Olgularının Demografik Özellikleri	32
7.2. ET Olgularının Klinik Özellikleri	33
7.3. BAEP Yanıtları	35
7.3.1. ET Olgularında BAEP Yanıtlarının Kontrol Olgularla Karşılaştırılması	35

7.3.2. ET Olgularında BAEP Yanıtlarının Tremorun Klinik Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi	39
7.4. MLAEP Yanıtları	40
7.4.1. ET Olgularında MLAEP Yanıtlarının Kontrol Olgularla Karşılaştırılması	40
7.4.2. ET Olgularında MLAEP Yanıtlarının Tremorun Klinik ve Demografik Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi	41
7.5. Konvansiyonel Tonal Odyometri	42
7.5.1. Tüm Frekanslarda İşitme Kaybı	42
7.5.1.1. ET Olgularında Tüm Frekanslarda İşitme Kaybının Kontrol Olguları ile Karşılaştırılması	42
7.5.2. Yüksek Frekanslarda İşitme Kaybı	43
7.5.2.1. ET Olgularında Yüksek Frekanslarda İşitme Kaybının Kontrol Olguları ile Karşılaştırılması	43
7.5.2.2. ET Olgularında Yüksek Frekanslarda İşitme Kaybı ile Tremorun Karşılaştırılması	44
7.5.2.3. Yüksek Frekanslarda İşitme Kaybının Tremorun Klinik ve Demografik Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi	45
7.5.2.4. Yüksek Frekanslarda İşitme Kaybının BAEP Yanıtları ile Karşılaştırılması	46
8. Tartışma	47
9. Sonuçlar ve Öneriler	56
10. Özet	58
10. Summary	59
11. Kaynaklar	60
12. Ekler	70
12.1. Esansiyel Tremor Takip Formu	70

KISALTMALAR

BDH:	Beyin Damar Hastalıkları
BAEP:	Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller (Brainstem Auditory Evoked Potentials)
ET:	Esansiyel Tremor
FLAIR:	Fluid Attenuated Inversion Recovery
fMRI:	Fonksiyonel Magnetik Rezonans Görüntüleme
ION:	İnferior Oliver Nukleus
KN:	Kohlear Nukleus
LC:	Locus Coeruleus
MGC:	Medial Genikulat Cisimcik
MLAEP:	Orta Latanslı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller (Middle Latency Auditory Evoked Potentials)
MS:	Multipl Skleroz
PET:	Pozitron Emisyon Tomografi
PH:	Parkinson Hastalığı
SSS:	Santral Sinir Sistemi
Vim	Ventral İntermedier Nukleus
YFİK:	Yüksek Frekanslarda İşitme Kaybı

TABLolar DİZİNİ		Sayfa
Tablo 1	Tremorun Klinik Özellikleri.....	3
Tablo 2	Esansiyel Tremor ile Parkinsoniyen Tremor Karşılaştırması	15
Tablo 3	Esansiyel Tremor Ayırıcı Tanısı.....	17
Tablo 4	Hareket Hastalıkları Topluluğunun Öngördüğü ET Tanı Kriterleri.....	20
Tablo 5	WHIGET Tanı Kriterleri.....	21
Tablo 6	Beyin Sapı Uyarılmış Potansiyeller.....	25
Tablo 7	Odyometri Formu ve Odyometrede Tanımlayıcı Kısaltmalar.....	28
Tablo 8	İşitme Kaybının Tanımlanması.....	29
Tablo 9	ET Olgularının Demografik Özellikleri.....	32
Tablo 10	ET Olgularında Tremor Şiddeti ve Dağılım.....	33
Tablo 11	ET Olgularındaki Tremorun Klinik Özellikleri.....	34
Tablo 12	ET Olgularında Fonksiyonel Kayıp ile Tremor Şiddeti Arasındaki İlişki.....	34
Tablo 13	Kontrol Gurubu ile ET Olgularının BAEP Patolojilerinin Karşılaştırılması.....	36
Tablo 14	Kontrol Gurubu ile ET Hastalarının BAEP Değerleri.....	37
Tablo 15	ET ve Kontrol Olgularında Sağda BAEP Yanıtları.....	38
Tablo 16	ET ve Kontrol Olgularında Solda BAEP Yanıtları.....	38

Tablo 17	ET ve Kontrol Olgularında BAEP İnterpik Latans Aralıkları.	38
Tablo 18	Sağ ve Sol Üst Ekstremitte Tremor Şiddeti ile Sağ ve Sol BAEP Yanıtlarının Karşılaştırılması.....	39
Tablo 19	Kontrol Gurubu ile ET Olgularının MLAEP Değerlerinin Karşılaştırılması.....	41
Tablo 20	Kontrol Gurubu ile ET Olgularının İşitme Kaybının Cinsiyet ile İlişkisi.....	42
Tablo 21	ET Olgularında İşitme Kaybı ile Tremor Karakteri Arasındaki İlişki	42
Tablo 22	Kontrol Gurubu ile ET Olgularında Yüksek Frekanslı İşitme Kaybı.....	44
Tablo 23	ET Olgularında Yüksek Frekanslı İşitme Kaybı ile Tremorun İlişkisi	44
Tablo 24	ET Olgularında Yüksek Frekanslarda İşitme Kaybının Özellikleri.....	45
Tablo 25	YFİK ile Solda BAEP Yanıtlarının Karşılaştırması.....	46
Tablo 26	YFİK ile Sağda BAEP Yanıtlarının Karşılaştırması	46
Tablo 27	YFİK ile Uzamış BAEP Yanıtlarının İlişkisi.....	46

ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ		Sayfa
Şekil 1	Tremorun Santral Kontrolü.....	5
Şekil 2	Harman.....	8
Resim 1	Esansiyel Tremor'da Nöropatolojik Bulgular.....	10
Şekil 3	Tremor Mekanizmaları.....	11
Şekil 4	Guillain-Mollaret Üçgeni.....	13
Şekil 5	Arşimed Spirali.....	16
Şekil 6	ET Olgusunda El Yazısı.....	16
Şekil 7	Tremorun Elektrofizyolojik İncelemesi.....	22
Şekil 8	İşitme Yolları ve Uyarılmış Potansiyeller.....	24
Şekil 9	Orta Latanslı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller.....	26
Şekil 10	BAEP Örneği.....	35
Şekil 11	MLAEP Örneği.....	40
Şekil 12	ET Olgumuzun Yüksek Frekanslarda Asimetrik Odyometri Eğrisi.....	43

1. AMAÇ VE KAPSAM

Esansiyel tremor (ET) simetrik başlangıçlı, sıklıkla ellerde görülen baş, ses, dil gibi vücudun diğer parçalarını da etkileyebilen; postüral ve/veya aksiyon tremoru ile karakterizedir. Frekansı 6–12 Hz arasında değişir. En yaygın (%4) hareket hastalığıdır (1,2). Yavaş ilerler. Yaşam süresini kısaltmaz ancak ileri evrelerde istemli hareketler aşırı titremeden dolayı oldukça kısıtlanarak fonksiyonel kayba neden olabilir (2,3,4).

Esansiyel tremorun patofizyolojisi tartışmalıdır. Esansiyel tremor olgularında PET görüntülemeleri serebellar hiperaktivitenin arttığını göstermiştir (5). Hayvanlarda ‘‘harmalin ile indüklenen tremor’’ tecrübeleri sonucunda patogeneizde ‘‘olivo-serebello-talamik-kortiko-spinal ring’’i takip eden santral bir osilatörün artmış uyarılabilirliği vurgulanarak buna karşı periferik kompensasyonun sağlanamaması ve santral hiperaktivitenin daha fazla güçlenmesinin patogeneizde rol oynayabileceği ileri sürülmüştür (6). Esansiyel tremor patofizyolojisinde adı geçen ‘olivo-serebello-talamo-kortikal döngü’ ve serebellar hiperaktivite fizyolojik olarak talamusun ventral intermedial nukleusunun stimülasyonu ile baskılanmaktadır (7).

Esansiyel tremorlu olgularda işitme kaybının gelişimini destekleyen patofizyoloji açıklık kazanmasa da Jankovic ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada ET olgularında işitme kaybının ellerdeki tremor ile orantılı olduğu ve ET’un ve işitme kaybının her ikisinin de ventral talamusda gelişmiş olan bir patolojiye bağlı olarak ortaya çıkmış olabileceği ileri sürmüştür (8). Son yıllarda ET’un heterojen bir hastalık olduğu ve ET olgularında işitme kaybının daha sık görüldüğü ve daha fazla özürülük yarattığına ilişkin yayınlar artmaktadır (78). Ancak talamusa ve ET patogenezinde adı geçen anatomik yapılara komşuluğu temel alınarak beyin sapı yapılarına yönelik elektrofizyolojik bir çalışma bulunmamaktadır.

Biz de çalışmamızda ET olgularında işitsel yolağı oluşturan yapıların elektrofizyolojik değişikliklerini ve bu değişikliklerin klinik bulgularla ilişkisini inceledik.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tremor ve Tremor tipleri

Tremor resiprokal innerve olan kasların alterne ve düzensiz senkron kasılmaları sonucu ortaya çıkan istemsiz ve ritmik osilatuar bir hareket olarak tanımlanabilir (9,10). Tremor ritmik olması nedeniyle diğer istemsiz hareketlerden ve agonist ve antagonist kasların etkilenmesi ile de klonusdan ayırt edilir (11). Fizyolojik ve patolojik olmak üzere iki genel kategori tanımlanmıştır. Fizyolojik tremor kasılan kas gruplarının hepsinde görülen; uyanıklıkta hatta uykunun bazı evrelerinde devamlılık gösteren aksiyon tremorudur. Hareket o kadar incedir ki gözle güçlkle fark edilebilir. Düşük amplitüdüdür ve frekans aralığı 8–13 Hz arasındadır. Erişkinlerde hâkim olan frekans 10 Hz' dir. Çocuklarda ve yaşlılarda biraz daha düşük frekans görülür (1,12). Bu tip bir tremor en iyi kollar ileri doğru uzatılarak parmakların açıldığı pozisyonda belirir. Bazı metabolik bozukluklar (hipertiroidizm, hiperkortizolizm, hipoglisemi), feokromasitoma, alkol ve diğer sedatif ilaçların geri çekilmesi, lityum, nikotinic asit, ksantin (kahve, çay, aminofilin, kola) ve kortikosteroid gibi bazı ilaçların etkisi, aşırı fiziksel egzersiz, yoğun korku ve endişenin sonucunda artarak artmış fizyolojik tremor adını alır (10,12). ET ile en sık karıştırılan tremor tipidir. Kollar, bacaklar ve seste de gelişebilmesine rağmen başta gelişmiyor olması tipiktir (13). ET ile sık karıştırılmasının nedenlerinden biri de birinci basamak tedavi ajanlarına iyi yanıt vermesi ve alkol yanıtının iyi olmasıdır (7,12).

Tremor terimi klinikte kullanıldığında aslında anormal veya patolojik tremordan bahsedilmektedir. Bu tipteki tremor belli kas gruplarında görülür. Sadece uyanıklık durumunda mevcuttur. Çoğu tipinde frekansı 4–7 Hz' dir veya fizyolojik tremorun yarısı hızındadır. Klinik değerlendirme ritmisite, amplitüd, frekans, hareket, postür ve gevşeme ile ilişkisi değerlendirilerek yapılır. Bu tür bir değerlendirme tremoru fasikülasyon, duyuşsal ataksi, myoklonus, asteriksis, klonus gibi tremor dışı durumlardan ayırır (14).

Tablo1:Tremorun Klinik Özellikleri				
Tremor tipi	Frekans /Hz	Amplitüd	Manevra	Örnek
İstirahat Tremoru	3 -6	Yüksek; Hedefe yönelik hareketle azalır	Kas grupları aktive olmayacak şekilde ekstremitayı yerçekimine karşı desteklemek	Parkinson hastalığı İlaça bağlı, (nöroleptik, metoklopramid)
Aksiyon Tremoru	--	--	İstemli kas kasılması	
Postural Tremor	4-12	Düşük; İstemli hareket ile artar	Ekstremita yerçekimine karşı tutulur	Fizyolojik tremor, ET, Metabolik hastalık, İlaç ya da Alkol yoksunluğu
Kinetik tremor				
<i>Basit Kinetik</i>	3-10	Hedefe yönelik hareketle değişmez	Ekstremitenin basit hareketleri	--
<i>İntansiyonel</i>	< 5	Hedefe yönelik hareketle artar	Hedefe yönelik hareket	Serebellar lezyon (inme, MS) İlaça bağlı (lityum, alkol)
<i>İzometrik tremor</i>	Orta	Değişken	Stabil bir nesneye karşı kas kontraksiyonu	Bir elle ağır bir nesneyi kavramak
<i>Task-spesifik tremor</i>	4-10	Değişken	Spesifik hareketle ortaya çıkar	Yazıcı tremoru, Müzisyen tremoru
Smaga S, American Family Physician 2003; 68:8				

2.1.1 Aksiyon tremoru

Aksiyon tremoru istemli kas kasılmaları sırasında (postural, intansiyonel ve izometrik) ortaya çıkar; tipik olarak tremor kollar gevşek bırakıldığında kaybolup kaslar aktif hale getirilince belirir. Hareketin daha dikkatle yapılması istendiğinde belirginleşir. Elektromyografik olarak agonist ve antagonist kaslarda değişken aktivite özelliği gösterir; istirahat veya statik tremorun tersine aksiyon tremorlu vakaların çoğunda karşı kaslarda gruplaşmış motor nöron deşarjlarında senkron ve simültane olmayan ancak rölatif olarak ritmik olan patlamalar görülür (1,11). Postural, kinetik, intansiyonel, task spesifik ve izometrik tremor alt gruplarını içerir.

a)*Postural tremor* ekstremitenin yerçekimine karşı pozisyonunu koruması sırasında ortaya çıkar.

b)*Kinetik tremor* kasların istemli olarak kasılması sırasında oluşur. Basit kinetik tremor için hareketin hedefe yönelik olması gerekmez (12,15).

c)*İntansiyonel tremor* ekstremiteler inaktifken ve istemli hareketin ilk kısmında yoktur ancak aksiyon devam ettikçe ve ya harekette ince ayarlamalar gerekirse (parmak burun testi) ortaya çıkar. Göze çarpan özelliği zahmetli ve dikkat gerektiren ve planlanmış hareketler sırasında ortaya çıkmasıdır. Frekansı 5 Hz'den düşüktür. Dentat nukleus ya da superior serebellar pedinkül'ün Beyin Damar Hastalıkları (BDH) ya da Multipl Skleroz (MS) gibi hastalıklara bağlı hasarı sonucunda etkilenen tarafta ortaya çıkar. Ek olarak dismetri, disdiadokokinezi, nistagmus, diz topuk testinin ve parmak burun testinin bozuk olması gibi serebellar bulgularla birlikte (2,7,9,12).

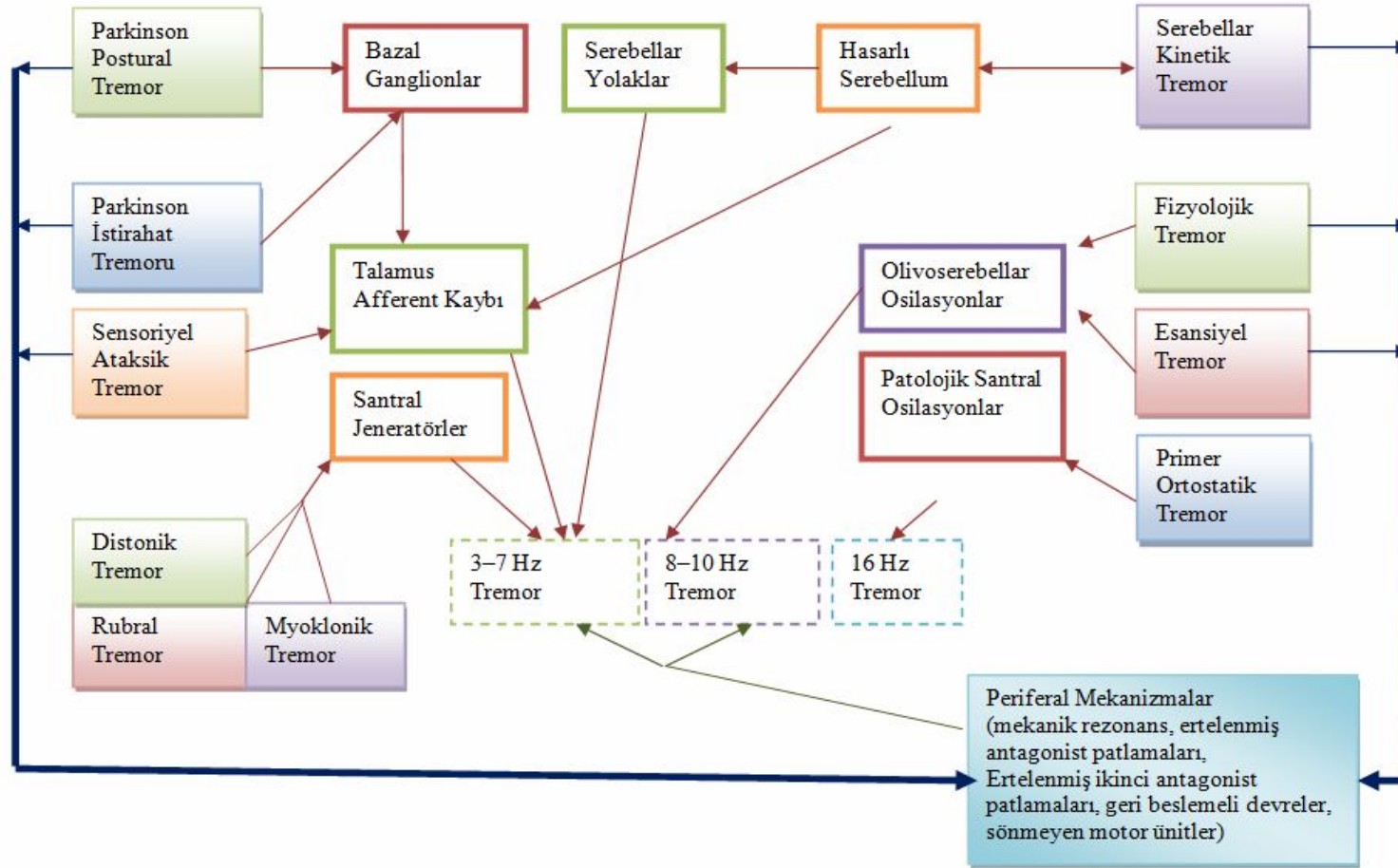
d)*İzometrik tremor* oluşumu için de sabit ve sert bir nesneye karşı oluşan direnç sırasında gelişen tremordan bahsedilir.

e)*Task spesifik kinetik tremorda* ise belirli hareketler sırasında oluşan tremordan bahsedilir (12).

2.1.2 İstirahat tremoru

İstirahat tremoru ET' dan sonra erişkinde en sık tremor nedenidir. Bu 4–6 Hz frekansı olan kaba ve ritmik bir tremordur. Tek tarafta ‘hap yapar tarzda’ başlar (10). Ek olarak rijidite, bradikinezi ve postural instabilite gibi ek nörolojik bulgular saptanabilir. İstirahat tremorunun ileri düzeyde ET olgularında da saptandığını vurgulayan yaklaşımlar vardır; ancak bu durum ekstremitesi yeterince istirahat haline getirilemeyen olgularda postural tremorun bir görünümü olarak değerlendirilir. Bunu önleyebilmek için hastanın oturtulması ve istirahat durumuna geçirilmesi gerekmektedir (13)

Şekil 1: Tremorun Santral Kontrolü



McAuley, et al. *Physiological and pathological tremors and rhythmic central motor control. Brain* 2000; 123:1545-1567

2.2 ESANSİYEL TREMOR

ET sıklıkla her iki üst ekstremitayı etkileyen yavaş progresif postural ve kinetik tremor ile karakterize bir sendromdur (14). En yaygın hareket hastalığı olmasına rağmen birçok açıdan az anlaşılmış bir hastalıktır. Bazen “benign tremor” olarak anılsa da yaşla birlikte artarak günlük aktiviteleri ileri derecede bozabilir (2). Tipik olarak aksiyon tremoru niteliğini taşır ancak postural ve kinetik tremor karakterini de yansıtabilir. Frekansı 4–12 Hz arasında değişir (6,14). Nispeten yavaş olan bu tremor ailenin birçok bireyinde tek nörolojik anormalliktir. Bu durumda ailesel ya da herediter tremor olarak isimlendirilir. Kalıtımı tama yakın penetranslı otozomal dominanttır. İdiyopatik ve famiyal tremorlar fizyolojik ve farmakolojik özellikleri açısından ayırt edilemezler. Olguların yalnızca küçük bir bölümü (%9) daha önce tanı almış ve tedavi görmekteyken büyük bir bölümü (%96,6) tedaviye ihtiyaç duymazlar. Buna rağmen olguların yaklaşık yarısı tremora bağlı özürülük tarif eder (1,16).

2.2.1 Epidemiyoloji

Yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışma sonunda elde edilen prevalans değeri %0.008 ile %22 arasında değişmektedir (17,18,19,20, 21,22,23,24). Prevalanstaki bu çeşitlilik hastaların hastaneye müracaatlarındaki kısıtlılık ve tanı kriterlerin farklılığına bağlanmıştır. Ülkemizde Doğu ve arkadaşları tarafından yapılan prevalans çalışmasında bu oran 1000’de 2.37 olarak bulunmuştur (25).

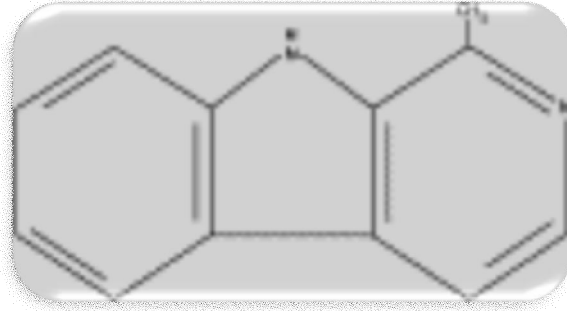
2.2.2 Risk Faktörleri

Yaş: Bilinen en açık risk faktörü yaştır. Yapılan tüm epidemiyolojik çalışmalarda prevalans ve insidansta yaşla birlikte artış gözlenir (22). Tremorun başlangıcı biri 2. diğeri 6. dekadda olan bimodal dağılım gösterir (10). Genetik incelemeler kalıtımın otozomal dominant olduğunu; penetransın ise 65 yaş civarında tamamlandığını desteklemektedir. Diğer bir çalışmada tremorun başladığı ikinci pik 52 yaş olarak bildirilmiş bu olgulara ET olarak tanı koyulma yaşının ise 72 olduğu saptanmıştır (26,22). Öte yandan çocuklukta başlayarak kalıcı da olabilir.

Cinsiyet: İspanya da 75 yaş üzeri olgular taranarak yapılan bir çalışmada olguların %57,6'sı kadın; %42,4'ü erkek olarak bildirilmiştir. Buna karşın olguların %51–80'inin erkek olduğunu ortaya koymaktadır (17,26).

Çevresel faktörler: Son yıllarda üzerinde durulan diğer bir mekanizma diyetle alınan β karbolin alkaloidleri; harmin ve harman ile ilgilidir. β karbolin alkaloidleri hayvansal proteinlerin yapısında bulunur; etin uzun süre yüksek sıcaklıkta pişirilmesi ile ortaya çıkar. Harmin ve harman ET olgularının kanında yüksek oranda bulunmuştur (36,37). ET olgularında β karbolin alkaloidlerinin metabolizmasında bozukluk olduğu ileri sürülmektedir. ET patofizyolojisinde çevresel faktörü konu alan diğer bir çalışma "delta-amino-levulinik asit dehidrataz" enzim aktivitesi üzerine etkili olduğunu düşünülen kan kurşun seviyeleri ile ilgilidir (38). Günümüzde kurşun ve β karbolinler dışında birçok tremor oluşturduğu ileri sürülen toksik madde (tütün, toluen, metanol, n-hekzan, karbon disulfid, organoklorid) araştırma aşamasındadır (39,40).

Şekil 2: Harman

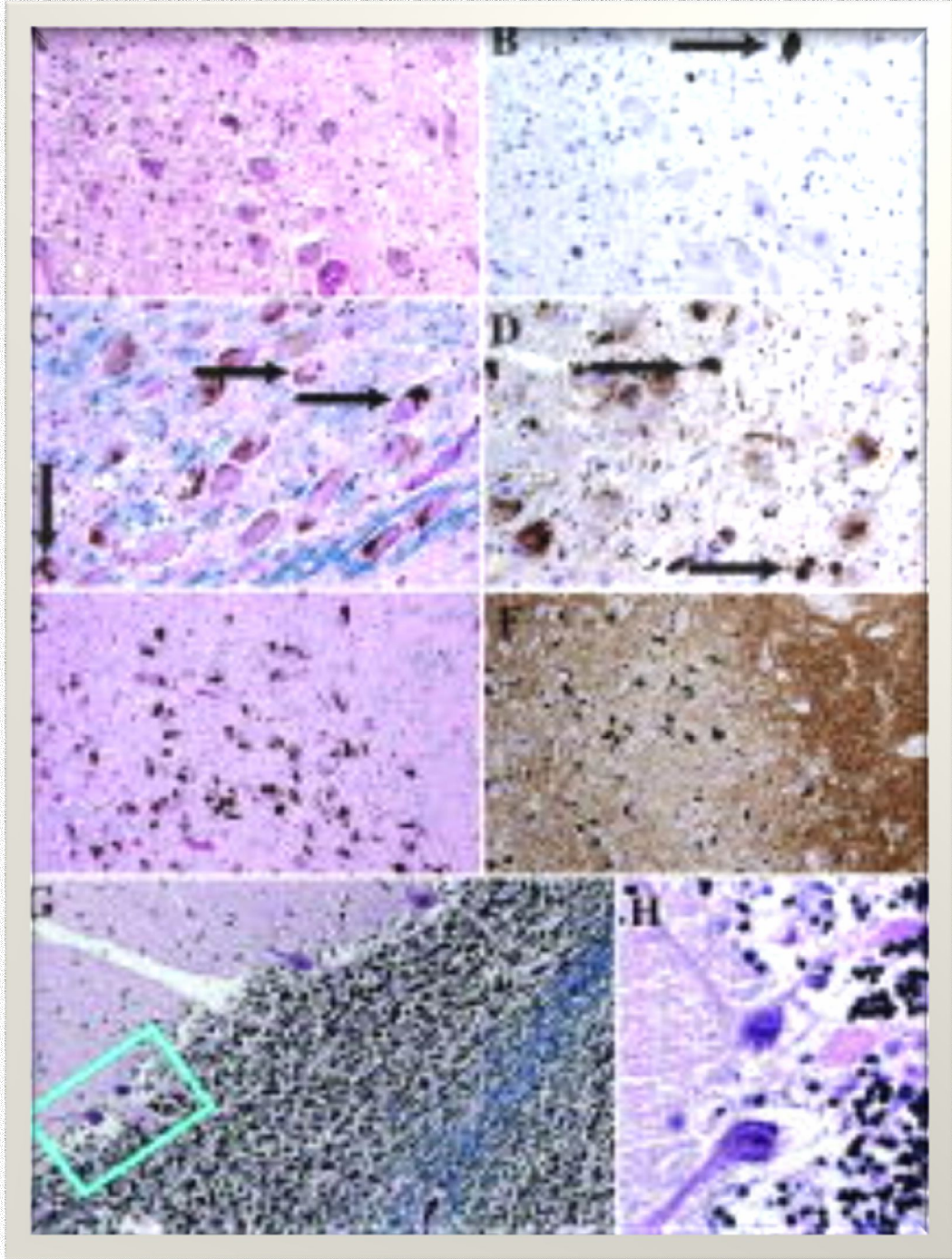


*Louis et al. Essential tremor. The Lancet Neurology
2005; 4:100-110*

2.2.3 Patoloji

ET olgularında yapılan postmortem incelemeler sınırlı sayıdadır ve heterojen bir görünüm sergilemektedir (41). Olguların bir bölümünde dikkati çeken serebellar bulgular vardır. Lorenz ve arkadaşları tarafından yapılan 10 olguluk ET grubunun incelemesi sonucunda klinik önemi tam olarak anlaşılamamış serebellar bozukluklara (torpedos) ve beyin sapında yoğunlaştığı gözlenen, Parkinson Hastalığı'nın (PH) bulgusu olan Lewy cisimciklerine işaret etmektedir (2,42,43). Louis ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada Locus Coeruleus (LC) düzeyindeki "Lewy body" cisimciklerine işaret edilmiştir. Burası norepinefrinin kaynağıdır. LC hasarı LC' un inhibitör purkinje hücreleri üzerindeki stimülatör etkinliğini azaltacaktır (44). Esansiyel tremor olgularında PH'nın aksine substantia nigrada patolojik değişikliklere rastlanmamıştır(45).

Resim 1: Esansiyel Tremor'da Nöropatolojik Bulgular



(A → F = 1. vaka ve G ve H = 2. vaka). (A) Luxol fast-blue ve hematoksilin-eosin (LH&E) Dorsal vagal nükleus'dan hazırlanan preparatlarda Lewy cisimcikleri (200×). (B) Alfa-sinüklein ile hazırlanan dorsal vagal nükleus kesitlerinde tek Lewy cisimciği (ok) (200×). (C) LH&E ile lokus ceruleus (LC)'dan hazırlanan preparatlarda çok sayıda Lewy cisimcikleri (ok) (200×). (D) Alfa-sinüklein ile lokus ceruleus'tan hazırlanan preparatta çok sayıda Lewy cisimcikleri (200×). Lewy cisimcikleri oklarla işaretlenmiştir. (E) Substantia nigra pars kompakta'dan LH&E ile hazırlanan preparatta Lewy cisimciği gözlenmemektedir. (100×). (F) Substantia nigra pars kompakta'dan alfa-sinüklein ile hazırlanan preparatta Lewy cisimciği gözlenmemektedir. (100×). (G) Serebellar folyo'dan LH&E ile hazırlanan preparatta torpedolar gözlenmektedir. (kutuda 2 tane) (100×). (H) 2 adet torpedo (G kutucuğu) (400×).

Louis, et al. Neuropathologic findings in essential tremor. Neurology 2006; 66:1756-1759

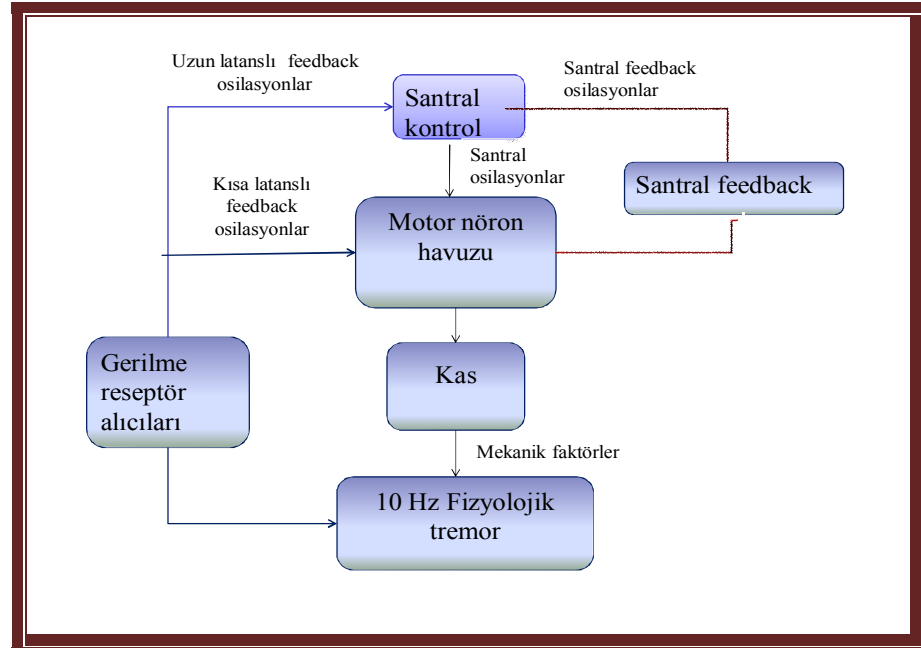
2.2.4 Patofizyoloji:

Tremor patofizyolojisi sınırlı sayıda temel faktör ile açıklanmıştır. Bunlar;

1. Ekstremitenin mekanik tremoru
2. Osilatuar aktiviteye bağlı refleks aktivasyonu
3. Santral osilatuarlar
4. İleri ve geri beslemeli mekanizmaların bozulduğu osilatuar aktivitedir.

Genel olarak ritmik aktivite oluşturan yapılara osilatör denir. İnsanda tremor oluşturma yetisine sahip yapılara da bu isim verilmiştir. Tremor oluşumunda rol alan osilatör oluşumun tek bir anatomik yapı olmadığı, birden fazla yapı ya da devrenin birlikte oluşturduğu bir oluşum olduğu düşünülmektedir. (9)

Şekil 3: Tremor Mekanizmaları



McAuley J. H, et al. Physiological and pathological tremors and rhythmic central motor control. Brain, 2000; 123: 1545-1567

Bu güne kadar ET patofizyolojini açıklayan hipotezler hayvan deneyleri, çevresel risk faktörleri, nöroradyolojik görüntüleme çalışmaları ve genetik temellere dayandırılmıştır (46). 1994 yılında Britton ve arkadaşları tarafından

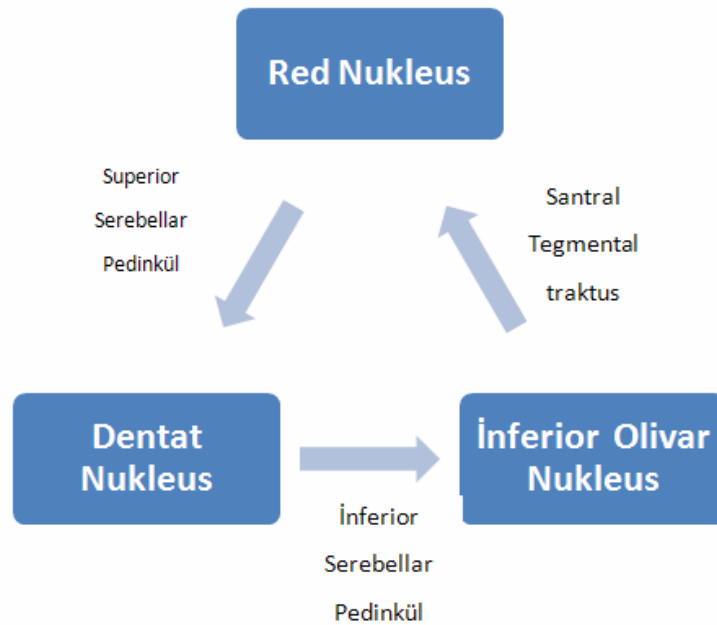
yapılan çalışmada ET'un EMG kullanılarak yapılan nörofizyolojik incelemeleri ekstremitenin agonist ve antagonist kaslarının ardışık patlamalarının bozulduğunu ortaya koymuştur.

Proton magnetik rezonans spektroskopik inceleme (¹H MRSI) kullanılarak 16 ET ve 11 kontrol grubu üzerinde yapılan çalışma sonucunda serebellar kortikal N Asetil Aspartat/Total kreatinin (NAA/tCR) oranındaki düşüklük serebellar kortikal düzeyde nöronal hasar ya da kaybı desteklemiştir (47). Literatürde üst ekstremitede intansiyonel tremor ve denge muayenelerinde beceriksizlik saptanan bazı ileri olgulardan bahsedilir ancak serebellar hastalıklar denge bozuklukları ve anormal göz hareketleri ile karakterizedir ve muayenelerinde ataksi olmaması ve saptanan okülomotor bulguların serebellar hastalıklarda saptanan okülomotor bulgulardan farklı olması serebellumun ET patofizyolojisinde tek başına rol alamayacağını düşündürmüştür (6,36,48,89). Ventral intermedial nukleusun cerrahi lezyonun ET' da rastlanan tremorun baskılanmasına neden olması talamokortikal yolakların patogenezdaki rolüne işaret etmektedir (49). Bu durum patogeneзде talamusun serebellar uyarının iletiminde aksamaya neden olarak rol oynayabileceğini düşündürmüştür (46,50).

Hua ve arkadaşlarının talamotomi sırasında yaptıkları analiz ön koldan kaydedilen EMG aktivitesi ile talamik aktivite arasında anlamlı bir ilişkiye işaret etse de harmalin ile ET benzeri tremor oluşturulan rat ve kedilerde yapılan elektrofizyolojik incelemeler tremor frekansı ile inferior olivar nukleus nöron ateşleme frekansı arasında senkronizasyon olduğunu göstermiştir (6,51,52). Pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmasında inferior olivar nukleusda hipermetabolizm saptanması inferior olivar nukleusun ET patofizyolojisindeki rolünü desteklemiştir (53). Harmalin ventromedial tegmental traktus ya da lateral serebellum hasarına neden olarak ET benzeri tremor yaratan, monoamin oksidaz inhibitörü (MAOI)'dür. Harmalin'in γ -aminobütirik asit_A (GABA_A) antagonist etkinliği ile inferior olive üzerinden etki ettiğini vurgulayan yayınlar vardır (6). Bu olgularda tremor frekansı ile inferior olivar nukleus nöron ateşleme frekansı arasında senkronizasyon olduğu gözlenmiştir. 2000 yılında

Frostholm ve arkadaşları tarafından fareler üzerinde yapılan hayvan deneyinde Harmalin'in temel etkinliğinin Purkinje hücreleri ve derin serebellar nukleuslarından ziyade olivar nukleusta diazepam duyarlı GABA reseptör içeren nöronların sayısını arttırmak şeklinde olduğu saptanmıştır (54). 2005 yılında Jankovic ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışma GABA_A reseptör $\alpha 1$ subunitinin ET için potansiyel oluşturduğu ileri sürülmüştür (31). $\alpha 1^{-/-}$ fareleri ile ET'lu olguların benzerlikleri insanda da benzer şekilde beyinde $\alpha 1$ ekspresyonunda kusur olabileceğini düşündürmüştür (55). Bu olgularda inferior olivar nukleustan kaynaklanan osilasyonların serebellum yoluyla vestibulospinal, retikülospinal ya da rubrospinal yolla iletildiği düşünülmektedir (46). ET' da gözlenen tremorun red nukleus, olivar nukleus ve serebellum arasında bulunan ve Guillain Mollaret üçgeni olarak isimlendirilen bu alanda yer alan anormal fonksiyona sahip santral osilatöre bağlı olarak ortaya çıkmış olabileceği düşünülmektedir (6,56).

Şekil 4: Guillain-Mollaret Üçgeni



Venturi F, et al. Hypertrophic olivary degeneration (HOD): an unusual way to degenerate.

Neuroradyology 2001

2.2.5 Tremorun klinik muayenesi

ET'un temel klinik bulgusu; el ve önkolun simetrik postural ve kinetik tremorudur. ET' da rastlanan kinetik tremor temel olarak intansiyonel tiptedir ve tartışmalı da olsa kinetik tremorun postural tremordan daha fazla görüldüğü düşünülmektedir. Kas tonusu normaldir, bradikinezi ve ataksi beklenmez. Postural tremor en iyi kollar yerçekimine karşı yere paralel olarak vücudun önünde uzatıldığında ya da dil dışarı çıkarıldığında değerlendirilebilir. Kinetik tremor ise "bardaktan su içme", "parmak burun testi" ve ya "bardaktan bardağa su aktarma" ile gösterilebilir (1,7,57).

ET olgularının 1/3'ü (%30–50) yanlış tanı almaktadır. Tanı yanlışlarının yaşandığı bu hastalıkların başında Parkinson hastalığı ve distoni olguları vardır. Bu durum hastalığın benzer klinik görünüm ile ortaya çıkmasından ziyade ET tanısında üzerinde anlaşılmış bir tanımlamanın yerleşmemiş olmasına bağlanabilir (58,59,60). Bu nedenle ET'un tanısında en önemli nokta ayırıcı tanısının doğru şekilde yapılmasıdır (3,6,61). Parkinson hastalığı unilaterale başlama eğiliminde olup %40 oranında istirahat tremoru ile başlar (7). Nörolojik muayenesinde maske yüz, antepulsif yürüme, bradikinezi, ekstremitenin asosiyel hareketlere katılmaması, dişli çark bulgusu gibi belirgin farklılıkları vardır. ET'un frekansının zamanla azalarak 2–8 Hz olarak saptanması ve amplitüdünün yaşa bağlı olarak artması yanlışlıkla Parkinson Hastalığı tanısı alması ile sonuçlanabilir. Ayrıca ET' da tremor daha çok parmakların fleksiyon ve ekstansiyonu ile karakterize iken PH'nda dirsekte rotasyon hareketi şeklindedir. İstirahat tremorunun varlığı incelenmeli karşı ekstremitenin istemli hareketi sırasında muayene edilen ekstremitedeki tonus artışı (*Froment sign*) sonucunda oluşan ve palpe edilen tremor yanlışlıkla dişli çark bulgusu olarak algılanmamalıdır. Re-emergent tremor varlığı sorgulanmalıdır. ET' da ellere postür verilmesi ile 0–1 saniyede tremor ortaya çıkarken PH'nda 9 saniye üzerinde gecikme beklenir. Bu durum "re-emergency" olarak nitelenir (52).

Tablo 2: Esansiyel Tremor ile Parkinson tremorunun karşılaştırması

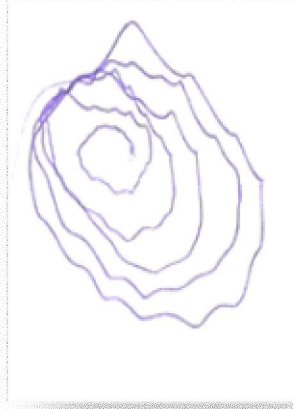
Esansiyel Tremor	Parkinson Tremoru
Frekans 4–12 Hz	Frekans 3–5 Hz
Aksiyon ve postural tremor	İstirahat tremoru
Tandem walk anormallikleri saptanabilir.	Rigidite bradikinezi ve postural instabilite
Alkol ile azalır. (%50–70)	Alkolden fayda görmez

*Sullivan; Characteristics of ET Versus Parkinsonian Tremor
From Neurology 2004; 10:250-258*

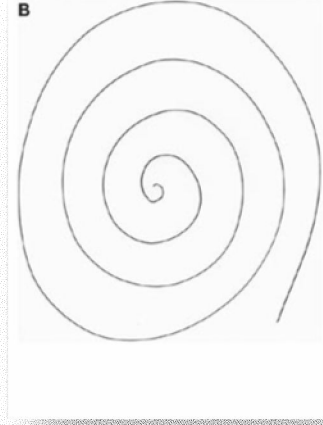
Postural ve kinetik tremor oluşturabilecek ilaçların ve maruz kaldığı toksik maddelerin öyküsü dikkatlice incelenmelidir. Hipomagnezemi, hipokalsemi, hiponatremi, hipoglisemi gibi metabolik durumlar, hiperparatiroidizm, tirotoksikoz gibi endokrinolojik hastalıklar ile alkol ve kokain yoksunluk sendromlarındaki gibi hiperadrenerjik durumların ortaya çıkardığı tremor ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Enerji içeceklerinin kafein içerdiği; kafeinin, stres ve anksiyetenin fizyolojik tremorda artış meydana getireceği unutulmamalıdır (10). Artmış Fizyolojik Tremor (AFT)'u ET' dan ayırt etmenin en güvenilir yöntemi EMG'dir. 0.25–1.5 gram ağırlık en fazla etkilenen ekstremiteye eklenerek EMG kaydı yapılır. Fizyolojik tremorda frekansda azalma beklenirken ET' da ve Parkinson hastalığında frekansda değişiklik olmaz (11).

Arşimed spirali çizdirme, yazı yazdırma, dokuz çubuklu oyun tahtası ET' da tremorun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Spiral çizdirme ve yazı yazmanın erken evrelerde tremoru saptayamaması ve dokuz çubuklu oyun tahtasının ise başka hastalıklarda da anormal bulgular sergilemesi olumsuz yanlarıdır. Ancak yazı yazdırma ve spiral çizdirme günlük hayata uygulanabilen pratik testler olduğundan yaygın olarak kullanılmaktadır (1). Böylece maksimum amplitüd incelenir. Arşimed spirali her iki elle, eller desteklenmeden yapılmalıdır.

Şekil 5: Arşimed Spirali



A.ET olgusu tarafından çizilen
Arşimed spirali

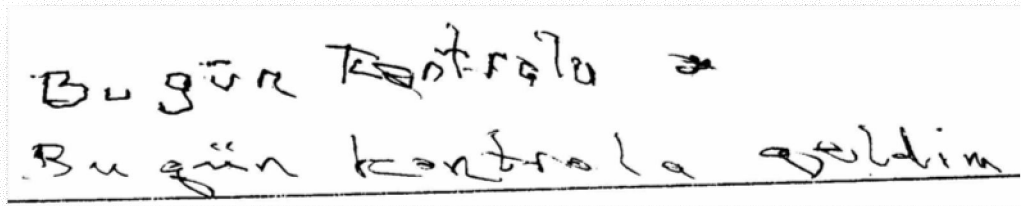


B.Normal birey tarafından çizilen
Arşimed spirali

Kocaeli Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Hastalıkları Birimi

Psikojenik tremorun ET'un ayırıcı tanısında önemli yeri vardır. Bazı olgular bir ekstremitede fleksör ve ekstansör kasların istemli kokontraksiyonları ile abartılı bir tremor ortaya çıkarabilirler (13). Frekansı ve amplitüdü değişkendir ve hasta dikkatini başka bir yöne yönlendirdiğinde tamamıyla kaybolabilir ya da parmağın zemine ritmik olarak vurması şeklinde uygulanan manevralarda sürüklenme izlenebilir (10). Oysa diğer organik nedenli tremorlar artar ya da değişmez. Etkilenen el veya kol muayene eden kişi tarafından tutulduğunda tremor ekstremitenin proksimaline ya da başka bir ekstremiteye kayabilir (62).

Şekil 6:ET Olgusunda El yazısı



Kocaeli Üniversitesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Hastalıkları Birimi

Tablo 3: Esansiyel Tremor Ayırıcı Tanısı						
Tanı	Tremor tipi	Frekans /Hz	Uni/ Bilateral	Etkilenen bölge	Alkol yanıtı	Diğer görünüm
Esansiyel Tremor	Postural, İntansiyonel	4–12	Genelde bilateral	Eller Baş Bacaklar Ses Çene	Sık	Hafif serebellar bulgular ya da göz hareketi anormallikleri olabilir.
Artmış Fizyolojik Tremor	Postural, İntansiyonel	8–12	Bilateral	Eller	Olabilir	Sıklıkla stres, kafein ve ilaçlarla ilişkili
Parkinson hastalığı	İstirahat	3–6	Genelde unilateral başlar	Eller Ayaklar Dudaklar (baş tutulumu nadir)	Olmaz	Bradikinezi rijidite, postural, instabilite
Serebellar	İntansiyonel Postural	<5	Unilateral / bilateral	Baş Gövdenin üst kısmı	Olmaz	Serebellar tutulumun diğer bulguları
Distoni	Postural	<7	Bilateral	Baş	Olmaz	Sensoriyel trik
Psikojenik	İstirahat / Postural	4–12	Unilateral /Bilateral	Kollar, Bacaklar Baş	Olmaz	Ani başlangıç, hastayı yorar, koaktivasyon bulgusu
Ortostatik Tremor	Postural	13–18	Bilateral	Genelde bacaklar	Olmaz	Oskültasyon
Wilson Hastalığı	Postural, İntansiyonel "kanat çırpma"	4–6	Bilateral	Kollar, Bacaklar Gövde	Olmaz	Karaciğer hastalığı, koordinasyon bozukluğu, dizartri, distoni, spastisite "Kayser–Fleisher halkası"
Task spesifik tremor	Task-spesifik	4–8	Unilateral	Eller Baş	Olmaz	Yazı yazma, enstrüman çalma, sportif aktivite
Holmes' s tremor "rubral tremor"	İstirahat, Postural, İntansiyonel	2–5	Lezyonun lokalizasyonuna bağlı	Kollar Gövde	Olmaz	Serebellar bulgular (red nukleus) (Lezyonu takiben 4 hafta–2 yıl sonra)
Nöropatik tremor	Postural, İntansiyonel	3–6	Bilateral	Kollar Bacaklar (nöropatinin olduğu bölge)	Olmaz	Nöropati ile ilişkili (genelde demyelinizan)

Nahab et al. Essential tremor, Practical Neurology 2007;7:222-233

2.2.5.1 Lokalizasyon

Genellikle her iki üst ekstremitte (%97), ses (%62) daha az oranda baş-boyun (%48), çene (%9), gövde (%4) ve alt ekstremitte (%9) etkilenir. Olguların tümünde ET ellerde başlar. Tremorun simetrik olarak görülme oranı farklı yayınlarda %55–75 olarak bildirilmiştir. %55'i asimetrik bulgularla gelirken %47'si asimetrik başlangıç tarifler (63). %52 oranında bilateral üst ekstremitte başlangıcı %34 oranında ise unilateral üst ekstremitte başlangıcı tariflenir (20). İlerlemiş vakalarda dudaklar, dil ve larinks tutulumu olur. Larinksin etkilenmesi sesin titremesine neden olur (26). Tutulum tek başına olabileceği gibi bu bölgelerin kombinasyonu şeklinde de olabilir; Louis ve arkadaşları tarafından 2005 yılında yapılan çalışmada bu durum dikkate alınarak tremorun dağılımı %23.4 ses + baş; %10 ses + baş + çene; %5 ses + çene; %1 çene + baş + ses + dil olarak bildirilmiştir (64). Geniş ailesel vaka çalışmalarında tek başına çene veya baş tremoruna rastlanmamıştır. Şiddetli bir izole kol ya da bacak tremoru başka bir hastalığı düşündürmelidir. Baş tremoru yapısı itibarı ile postüraldir ve baş desteklendiğinde kaybolur. Baş tremoru postural özellik gösterir ve %30 oranında ‘no no’ şeklindedir. %30 oranında intermittent özellik gösterir, konuşma ve yazma ile ortaya çıkabilir. %15 oranında ise devamlı özelliktedir. Öte yandan erkek hastalardaki postural tremor daha şiddetli olarak bulunmuştur. Ancak baş tremoru görülme sıklığı kadınlarda %91 olup erkeklere göre 2 kat fazladır (4).

2.2.5.2 İyileştiren ve Kötüleştiren Faktörler

Tremorların çoğu gibi ET da emosyonel durum, yorgunluk ve efor ile kötüleşir. Başlangıçta emosyonel aktivite ile ortaya çıkan tarzda aralıklı olabilirken zamanla kalıcı hal alır. Tremor amplitüdü heyecan, açlık, yorgunluk ile artar; istemli kontrol ve el becerisi gerektiren durumlarda baskılanabilir (3). Uykuda ve ekstremitenin tam olarak istirahat haline sokulması ile tremor kaybolur. ET olan olguların 2/3'ünde anksiyetenin kötüleştirici alkolün ise iyileştirici etkisi tanımlanmıştır (10,65). Oral olarak alınan etanolün aynı zamanda ataksiye neden olması etanolün ET

patogenezindeki bir ortak noktaya etki ettiğini düşündürmüştür. Bugün için kabul gören yaklaşım etanolün inferior olivar nukleus üzerinden; diğer bir görüş ise direkt olarak serebellumdaki alkole duyarlı gamma-aminobütirik asit reseptörleri üzerinden etki ettiği şeklindedir (65).

2.2.6 Progresyon

Olguları yavaş seyirli (olguların çoğu) ve hızlı seyirli olarak ayırmak mümkündür. Yavaş seyirli olgular 60 yaş üzerinde başlama eğilimindedir (241). Tremor şiddetinin hastalık süresi, yaş, ses tremorunun varlığı ve tremor nedeniyle kullanılan ilacın varlığı ile orantılı olarak arttığı bildirilmiştir (44). Yaş ile ilişkili bu şiddet artışı hastalığın doğasında olan ve yaştan bağımsız ve yaşla ilişkili nöronal yıpranma ve değişime işaret etmektedir (66). Tremorun frekansında yaşla birlikte azalma amplitüdünde ise artış olduğundan bahsedilebilir (67,68).

2.2.7 Özürlülük

ET olgularında yaşam beklentisinde farklılık saptanmamasına rağmen ileri olgularda tremor olgusunun el yazısı okunamaz, kaşığı ya da bardağı içindekileri dökmeden ağzına götüremez hale gelene kadar şiddetlenebilir (69,72). Olguların %85-100'ü tremora bağlı özürlülük yaşar. %25 herediter olgu ve %12 sekonder olgunun işini değiştirme veya iş bırakmak zorunda kaldıkları rapor edilmiştir (16,69).

2.3 Tam Kriterleri

1997 yılında Almanya'da yapılan Uluslararası Tremor Konferansı'nda kesin ET kriterleri tanımlanmıştır. Ancak bahsi geçen Kiel kriterleri artmış fizyolojik tremorun hafif ET olgularından ayırt edilmesinde yetersiz kalmıştır. Bu nedenle 1998'de Louis ve arkadaşları tarafından ileri sürülen "WHIGET" kriterleri tremorun ailevi özellikleri yerine; tremorun ritmi, amplitüdü (0,5-1 cm olmalı) değişik aktiviteler sırasında (işaretlemek, bardaktan bardağa su dökmek, spiral çizmek, kaşıkla su içmek gibi) niteliklerinin incelenmesi üzerine kurulmuştur (70). Bugün yaygın olarak kabul gören tanı kriteri ise 2003 yılında Pahwa ve arkadaşları tarafından geliştirilen tanı kriterleridir.

**Tablo 4: Hareket Hastahkları Topluluğunun Öngördüğü
ET Tanı Kriterleri (2000)**

Temel kriterler:

- Bilateral üst el ve önkolun aksiyon tremoru (Özellikle istirahat durumunda yok)
- Dişli çark fenomeni dışında nörolojik defisit yoktur.
- Distoni bulgusu olmaksızın izole baş tremoru olabilir.

***İkincil Kriterler: (olguların >50%, destekleyici kriterlerdir;
olmaları zorunlu değildir)***

- Süre (>3 yıl)
- Aile hikayesi
- Alkole yanıt

Kırmızı bayraklar:

- Tek taraflı olması, bacak tremoru, rijidite, bradikinezi, istirahat tremoru
- Dengesizlik
- Fokal tremor
- Anormal postür ile izole baş tremoru (başın yana ve ya öne eğik olması ile)
- Ani ve hızlı başlangıç
- İlaçlarla ortaya çıkması ya da artması

Nahab B. et al. Essential tremor., Practical Neurology 2007;7:222-233

Tablo 5:WHIGET Tanı Kriterleri

(Washington-Inwood Zirvesi Genetik Çalıştayı)

Kesin ET kriterleri (5 kriter tanımlanmalı)

1. Muayenede en az bir kolda a +2 postural tremor* (baş tremoru olabilir ancak tanı için yeterli değildir.)
2. Muayenede 4 görev sürecinde a +2 kinetik tremor ve iki görevde a +3 kinetik tremor. (Görevler; su doldurma, kaşıkla su içme, su içme, parmak burun testi, spiral çizme)
3. Muayenede bildirilen dominant elde tremor en az bir günlük aktiviteye (yeme, içme, yazma, elini) engel olmalıdır. Dominant elde tremor yoksa bu kriter dikkate alınmaz.
4. İlaç tedavisi, hipertiroidizm, alkol alımı ya da distoni, potansiyel etiyolojik faktör olarak kabul edilemez.
- 5 Psikojenik olmamalıdır (garip görüntülü, çelişkili karakterli, hasta çeldirilebilir, muayenede diğer psikiyatrik hastalık düşündürülen görünümler)

Muhtemel ET kriterleri (1a ya da 1b; 2 ve 3 tanımlanmalı)

- 1a. Kesin ET' de tanımlanan 2 madde
- 1b.Kafa tremorunun gözlenmesi
- 2.İlaç, alkol kullanımı, parkinsonizm, diğer bazal gangliyon hastalıkları ve hipertiroidizmin etiyolojik faktör olmaması
- 3.Psikojenik olmaması

Olası ET kriterleri

1. Muayenede 3 görev sürecinde a +2 kinetik tremor varlığı

* Tremor şiddet skalası

0=gözle görülmez;

+1= düşük amplitüdü zorlukla görülebilen veya aralıklı;

+2=orta derecede amplitüdü ve genellikle mevcut tremor aşikar titreme;

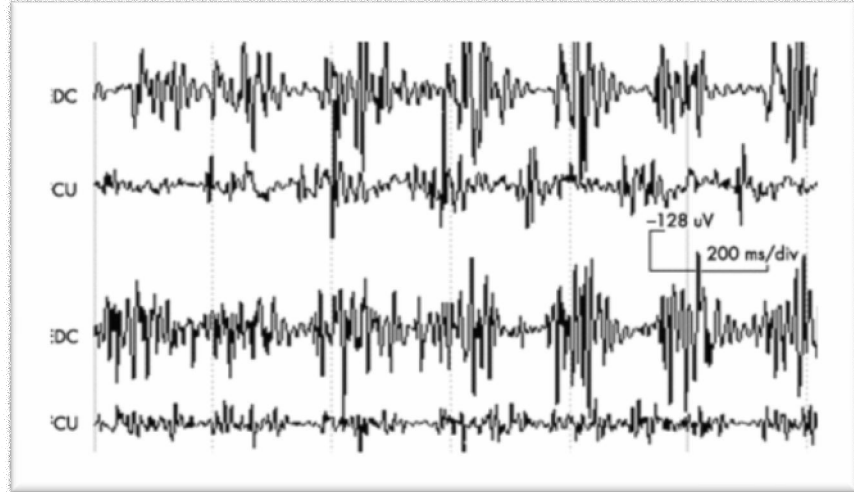
+3=yüksek amplitüd, geniş amplitüd, şiddetli ve silkinme tarzında(=jerky) tremor.

Louis et al. Diagnostic Criteria for Essential Tremor Arch Neurol. 1998;55:823-28.

2.4 Laboratuvar Çalışmaları:

ET için bilinen bir biyolojik marker yoktur. Aile hikayesi ET’u destekleyen olgularda ayırıcı laboratuvar ve görüntüleme çalışmaları gerekmezken şüpheli olgularda ayırıcı laboratuvar ve görüntüleme çalışmaları yapılır. Laboratuvar incelemeleri standart elektrolit değerleri, tiroid fonksiyon testleri, böbrek fonksiyon testleri, karaciğer fonksiyon testleri olarak yapılır (10,71). ET’ da EMG incelemesi agonist ve antagonist kaslarda neredeyse ritmik ve simültane aktivite patlamaları gösterir (senkron tremor); daha az sıklıkla özellikle tremor frekansı daha düşük olanlarda agonist ve antagonist kaslardaki aktivite alternedir (alterne atım tremoru) (11). 2004 yılında Gironel ve arkadaşları rutin nörofizyolojik incelemenin ET tanısında %97 sensitivite ve %88 spesifite gösterdiğini ileri sürmüştür (72,73). Buna rağmen günümüzde elektrofizyolojik incelemeler ET tanısından çok tremor frekansı, ritmi ve amplitüdünün saptanmasında ve uygulanan tedavinin takibinde kullanılmaktadır (74,75).

Şekil 7: Tremorun Elektrofizyolojik İncelemesi



*Nahab et al. Essential tremor, deceptively simple... Practical
Neurology 2007;7:222–233*

Elektromyografi'nin (EMG) tremor tiplerinin ve nedenlerinin ayrıştırılmasında önemli yeri vardır. Standart olarak EMG iğne ya da yüzeysel elektrotlar ile uygulanır. EMG kaydı tremor beklenen kas gruplarının istirahat ve postür halinde; belirlenmiş miktarlarda ağırlık yüklenerek, hastaya belirli frekanslarda tıklatma vazifeleri verilerek yapılır. Elektrofizyolojik testlerin kullanımında en çok faydalanıldığı durum ET ile "artmış fizyolojik tremorun" ayrımıdır. ET için vazgeçilmez olan klasik olarak 4–8 Hz olan tremor frekansının horizontal olarak ekstansiyon konumundaki ön kola 300 gram ağırlık uygulaması sonrasında tremor frekansında 1Hz'den az sürüklenme göstermesidir (59,74).

3.UYARILMIŞ POTANSİYELLER

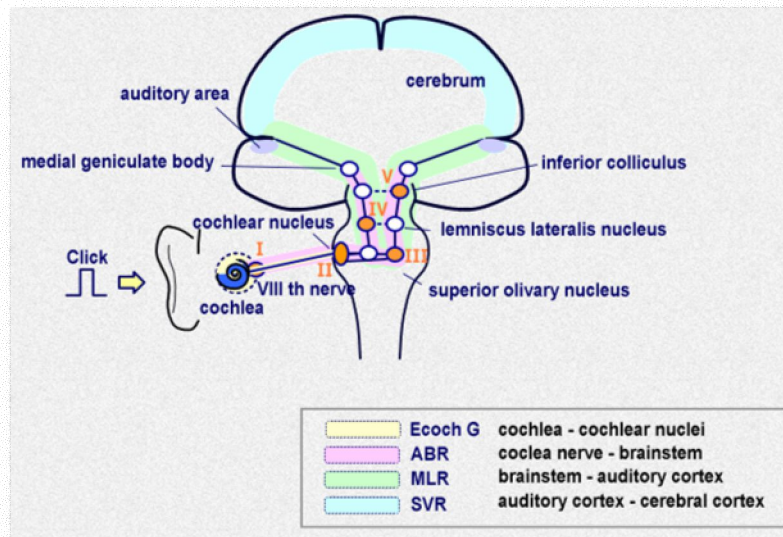
Belirlenmiş sensoriyel stimuluslarla uyarılan ve SSS'nden köken alan elektriksel potansiyeller uyarılmış potansiyeller olarak tanımlanmaktadır. Uyarılmış potansiyeller duyarlı, objektif ve defalarca kayıtlanabilir özelliktedir. Hasta kooperasyonu gerektirmedikinden oldukça objektiftir. Standart sonuçlar patolojik değerlerin normal kontrol grubu ile kolayca karşılaştırılmasına olanak vermektedir (76).

Kohlea'dan işitsel kortekse kadar santral işitsel yolların işitsel bir uyarımı sonucu ortaya çıkan potansiyeller; işitsel uyarılmış potansiyeller olarak tanımlanır. İşitsel uyarılmış potansiyeller ortaya çıkış sürelerine göre erken (0–10 msn), orta (10- 50 msn) ve geç latanslı (50- 500 msn) yanıtlar olarak incelenir. İnsan işitsel uyarılmış potansiyelleri oluşan pik latanslarının süresine göre sınıflandırılır. Erken yanıtlar ilk 10 msn'de oluşur ve sekizinci kranial sinir ve beyin sapı yapılarından kaynaklandığı için Brainstem Auditory Evoked Potentials (BAEP) ismi verilmiştir; Auditory Brainstem Responses (ABR) terimi de kullanılmaktadır (77).

3.1 Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller (BAEP)

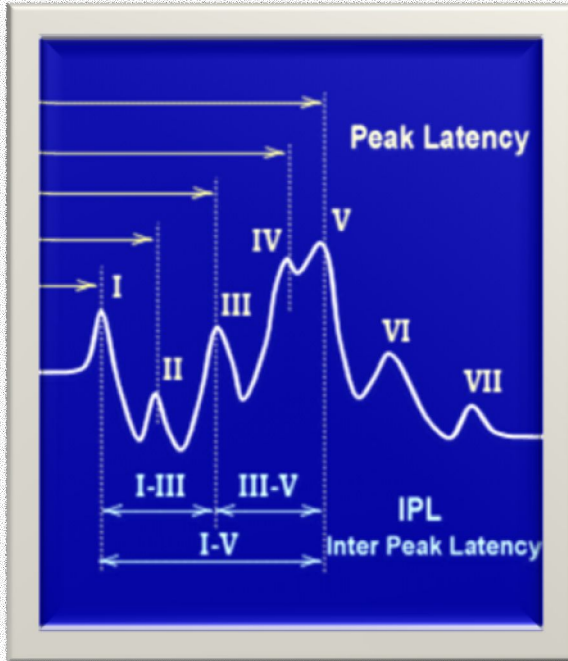
BAEP insanlarda bir veya iki kulağa işitme eşiği üstünde bir ses (klik) stimulusu verilerek elde edilir ve verteks üzerinden kayıtlanır (78). BAEP ses stimulusu verildikten sonra 10 milisaniye içinde ortaya çıkan 7 tane dalgadan oluşur. Dalgaların latansları ile dalga isimleri hemen hemen özdeşdir. I. yanıt sekizinci kranial sinirden köken alır. BAEP kayıtlarında I. yanıtın normal olarak elde edilmesi, uygulanan klik uyarının kohlea ve periferik işitme yolları tarafından uygun şekilde algılandığını gösterdiği için değerli bir bulgudur. II. yanıt kaudal pons düzeyindeki kohlear nukleuslardan, III. yanıt ponsun alt kısmında ipsilateral kohlear nukleustan ipsilateral olivar nukleusa ve trapezoid cisimcik ile kontrilateral superior olivar nukleusa giden sinyallerden oluşur. IV. yanıt lemniskus lateralis nukleuslarından, V. yanıt mezensefalonda bulunan kontrilateral kollikulus inferiordan, VI. yanıt korpus genikulatum laterale'den ve VII. yanıt talamokortikal projeksiyonlardan kaynaklanır (79,80,81,82).

Şekil 8: İşitme Yolları ve Uyarılmış Potansiyeller



Bu şemanın yararlı yönleri olmasına rağmen bu aşırı sadeleştirme patolojik cevapların yorumlanmasında karışıklığa neden olmaktadır. Moller ve arkadaşları tarafından yapılan intraoperatif kayıtlamalarda dalga I ve II'nin sekizinci sinir aktivitesini yansıttığı, dalga III'ün kohlear nukleus seviyesinden kaynaklandığını, dalga IV'ün kohlear nukleus, superior olivar kompleks ve biraz da lateral lemniskus seviyesindeki fonksiyonu yansıtmıştır (83).

Tablo 6: Beyin Sapı Uyarılmış Potansiyeller



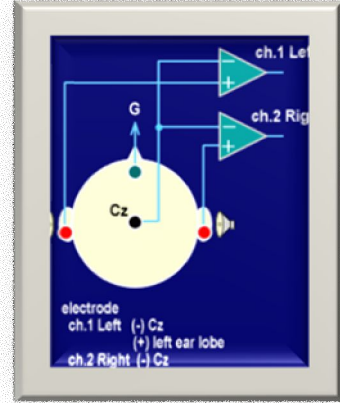
		<i>Normal Değerler</i>	<i>2SD msn</i>	
			80dB	40dB
LATANS	I	1,5(0,2)	2,1(0,4)	
	II	2,9(0,2)	3,2(0,6)	
	III	3,9(0,3)	4,1(0,4)	
	IV	5,1(0,4)	5,3(0,6)	
	V	5,8(0,6)	6,2(0,6)	
İnterpik latans	I-III	2,2(0,2)	2,2(0,2)	
	III-V	1,9(0,4)	1,9(0,4)	

Neuropeak M1 EP Navigator Nihon Kohden First Edition

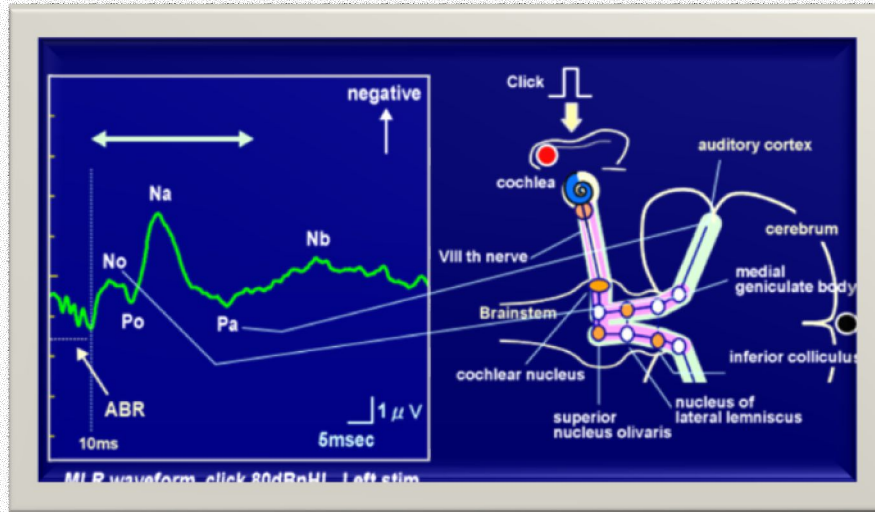
Chiappa K. H. Evoked Potentials in Clinical Medicine, Lippincott Williams & Wilkins, 1997

3.2 Orta Latanslı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller (MLAEP)

BAEP’i takip eden dalgalar ise 10–50 msn içinde ortaya çıkan orta latanslı uyarılmış potansiyeller [Middle Latency Responses (MLR) ve ya Middle Auditory Evoked Potentials (MLAEP)] terimi ile anılmaktadır. (77) MLAEP komponentleri her iki hemisferde, maksimal olarak frontosantral bölgelerden skalptan kayıtlanmaktadır.



Şekil 9: Orta Latanslı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller



Neuropeck M1 EP Navigator Nihon Kohden First Edition

No, Po, Na, Pa, Nb ve Pb (ya da P1) yanıtlarından oluşur. No ve Po potansiyelleri en erken ortaya çıkan potansiyellerdir ve sıklıkla postaurikular ve temporal miyojenik yanıtlarla iç içe geçerler, tüm hastalarda elde edilemeyebilir. Nb ve Pb potansiyelleri ise çok stabil değillerdir ve kişiden kişiye farklılıklar gösterebilir. 2006 yılında Almeida ve arkadaşları tarafından 50 sağlıklı birey üzerinde yapılan taramada MLAEP latansları N0 (latansı; 8

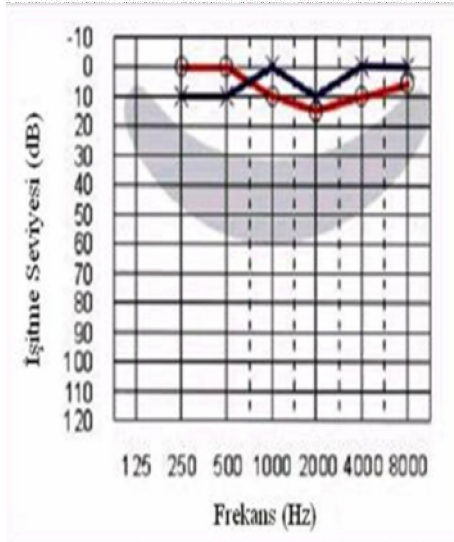
msn), P0 (latansı; 12,09 msn), Na (latansı; 18 msn), Pa (latansı; 29,41 msn), Nb (latansı; 41,43 msn) ve P1 (ya da Pb) (51,44 msn) olarak bildirilmiştir (78).

Na ve Pa en stabil olarak elde edilen yanıtlardır. Na komponentinin subkortikal bölgelerden medial genikulat cisimcik, brachium colliculi, inferior colliculus, talamus ve talamokortikal projeksiyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Magnetoensefalografi (MEG) çalışmaları sonucunda elde edilen veriler ışığında; Pa'nın talamik nukleus, lemniskal yollar ya da Heschl girusunun medial parçasından kaynaklandığı düşünülmektedir (84). Pb'nin ise supratemporal girusun lateral yüzünden kaynaklandığını ortaya koymuştur. MLAEP yanıtları ile BAEP yanıtları birlikte değerlendirildiğinde, kohleadan temporal kortekse kadar olan işitsel yolağın fonksiyonunu göstermektedir (78, 80,86,85). Kayıtlamada karşılaşılan güçlükler ve ortaya çıkan potansiyellerin kaynağı konusundaki tartışmalar, kayıtlama sırasında miyojenik potansiyeller ile karışmaları MLAEP'in klinik kullanımını sınırlamıştır (77).

4. ODYOMETRİ

Saf ses odyometre saf ton sesler verilerek işitme eşiğini saptamaya yarayan sübjektif bir yöntemdir ve odyometrik testlerin temelidir. Odyometrelerde hava yolu ile kemik yolu eşikleri birbirine çakışacak şekilde kalibrasyon yapılmıştır; bu testle hava yolu ve kemik yolu işitme eşikleri saptanır (87). Test yapılırken hastanın çevresindeki seslerden etkilenmeyeceği ses geçirmez bir odada bulunması gerekir. Tetkike başlamadan önce hastaya her ses duyduğunda düğmeye basarak işaret vermesi söylenir. Teste hava yolu işitme eşiklerinin ölçümü ile başlanır. 0,5-1 saniye sürelerle verilen 1000-2000-4000-8000 frekansları öncelikle hastayı rahatsız etmeyecek en yüksek seviyede başlanarak 10 dB'lik azaltmalarla hastanın duyamadığı seviyeye kadar azaltılır; daha sonra 5 dB'lik artırımlar yapılır. Hastanın tekrar duyabildiği seviyedeki ses işitme eşigi olarak kaydedilir. Bu tekniğe "Huhson Westlake" metodu denir (88).

Tablo 7: Odyometri Formu ve Odyometrede Tanımlayıcı Kısaltmalar



Sağ kulak		Sol kulak
Kırmızı		Mavi
O	Havayolu	X
O veya Δ	Hava yolu (maskeli)	O veya &
<	Kemik yolu	>
[Kemik yolu (maskeli)]
↓	Cevap yok	↓

http://www.ozida.gov.tr/egitim/egitimseti/isitme_clip_image016.jpg

Esmer N, Klinik Odyoloji, Birinci Baskı, 1995

Tablo 8: İşitme Kaybının Tanımlanması

0-20 dB	Normal İşitme
20-40 dB	Hafif işitme kaybı
40-60 dB	Orta şiddette işitme kaybı
60-80 dB	Şiddetli işitme kaybı
80-100 dB	Derin işitme kaybı
100 dB ve üstü	Total İşitme Kaybı

Esmer N, Klinik Odyoloji, Birinci Baskı, 1995

Kemik yolu ölçümleri mastoid kemik üzerine koyulan bir vibratör aracılığı ile yapılır. Kemik yolu ile ölçüm genellikle 1000, 2000, 4000 ve 500 Hz'de yapılır. Hava yolu eşikleri işitme yollarını kulaktan işitme merkezine kadar total olarak gösterirken, kemik yolu eşikleri kohlea ile işitme merkezi arasındaki mesafeyi gösterir. Bu nedenle hava yolu ile kemik yolu işitme eşikleri arasındaki fark bize lezyonun yeri hakkında bilgi verebilir. Test sonucunda elde edilen işitme eşikleri odyogramda işaretlenir. Sesin Hertz (Hz) cinsinden frekansı apsiste; desibel (dB) cinsinden şiddeti ise ordinatta gösterilir. Bu işaretleme sırasında standardizasyon amacı ile her iki kulağın hava ve kemik yolları farklı şekilde sembolize edilmektedir. Hava yolu ve kemik yolu işitme eşikleri arasındaki farka göre varsa işitme kaybı İletim tipi, Sensorinöral, Mikst tip olarak sınıflandırılır (92). Hava ve kemik yolu işitme eşikleri arasındaki farka göre işitme kayıpları elde edilen eşiklerin derecesine göre sınıflandırılır (88).

5.GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı Hareket Hastalıkları Polikliniğine 2006–2007 yılları arasında müracaat eden ve Hareket Hastalıkları Topluluğunun Öngördüğü ET Tanı Kriterleri (2000) temel alınarak ET tanısı alan 15 kadın, 15 erkek toplam 30 hasta dahil edildi. Çalışmaya işitme kusuru tarifleyen, ET dışında işitme kusuru oluşturma olasılığı olan ek nörolojik, odyolojik ve sistemik hastalığı olan hastalar alınmadı. Kontrol gurubu olarak ise hasta gurubu ile genetik bağı olmayan; yaş ve cinsiyet dağılımı hasta grubuyla eş olan ve odyolojik sorunu olmayan ve işitme kusuru oluşturma olasılığı olan nörolojik ve sistemik hastalığı olmayan kişilerden rastgele olarak seçildi.

BAEP kayıtlaması için ipsilateral mastoid-Cz elektrodları kullanıldı. Elektrotların her iki hemisferin değerlendirilmesini sağlayacak şekilde birincisi alıcı ikincisi referans ve diğeri toprak elektrot olarak yerleştirildi. 90 dB klik uyarı uygulandı. Filtreleme için 100–3000 Hz kullanıldı. 10 msn içindeki BAEP yanıtları 1000 ortalama kullanılarak değerlendirildi. I, II, III, IV, V. yanıt latansları, I-III, I-V, III-V. intermik latansları değerlendirildi. BAEP yanıtları için I-III, I-V, III-V intermik latanslarında ve I., II., III., IV ve V. Latanslarında uzama (2 SD üzerindeki değer) patolojik olarak değerlendirildi.(Tablo 6)

MLAEP kayıtlamalarının tümü, Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyarılmış Potansiyeller Laboratuvarı'nda gerçekleştirilerek değerlendirildi. Kayıtlama için hasta veya kontrol gurubu loş ve sessiz bir odaya alınarak pozisyon verildi. İşlemin nasıl yapılacağı ve nasıl bir klik uyarı duyacağı gösterildi. Kayıtlama boyunca çalışmaya katılan kişiler uyanıktı ancak işlem sırasında gözlerini kapatarak uyuklamasına engel olunmadı. Uygun bir materyal ile (skinpure) cilt temizliği yapılarak vertekse ve her iki mastoid üzerine kayıtlama için Ag/AgCl (gümüş-gümüş klorür) yüzeyel disk elektrot yerleştirildi. Kayıtlamaya ancak elektroansefalogram zemini stabil olduğunda başlandı. Her iki (sağ/sol) kulaktan ayrı ayrı (monoaural) veya bilateral uyarım ile (biaural) kayıtlama

yapıldı. Uyarı için 80 dB şiddetinde klik uyararı verildi. Uygulanan klik uyararının süresi 0,1 msn idi. Kontrilateral kulağa -40 dB maskeleyme uygulandı. Tekrarlama hızı 10 Hz, amplifikasyon ise 100-3000 Hz olarak uygulandı. 100 msn inceleme zamanı içinde 500 kez averajlanarak 10-80 ms'de ortaya çıkan pozitif ve negatif yanıtlar tespit edildi. Pozitif yanıtlar Po, Pa ve Pb, negatif yanıtlar ise No, Na ve Nb manüel olarak işaretlendi. Latanslar milisaniye(msn) olarak ölçüldü. MLAEP yanıtları için Na, Pa, Nb pik latanslarında kontrol grubuna göre 2 SD üzerindeki değerler ya da yanıtın elde edilememesi patolojik olarak değerlendirildi. Tüm kayıtlamalar Nihon-Kohden Neuropack MEB-9204K cihazı ile yapıldı.

Odyometri incelemelerinin tümü Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Kulak Burun Boğaz Hatalıkları Anabilim Dalı Odyometri Laboratuvarı'nda gerçekleştirilerek değerlendirildi. Çalışmaya katılan kişilerin odyolojik geçmişi sorgulanarak direkt ve indirekt akustik refleks, timpanometri ve konvansiyonel tonal odyometri (250-8000 Hz frekans) uygulandı. Değerlendirme tüm frekanslarda ve yüksek frekanslarda olmak üzere iki şekilde yapıldı. Tüm frekanslar 250-8000 Hz arasındaki frekansların ortalaması alınarak yapıldı. Yüksek frekanslar ise 2500-4000-8000 Hz frekansları arasındaki yanıtların ortalaması alınarak yapıldı. Her iki kulak arasında 10 dB farklılık asimetri olarak değerlendirildi.

6. İstatistik Yöntemler

Araştırmanın verileri SPSS versiyon 13.0 (Statistical Package for Social Sciences) paket programında değerlendirildi. Normal dağılıma uygunluk testinde Kolmogrov-Smirnov testi kullanıldı. Hasta ve kontrol grubunun çeşitli özelliklerinin karşılaştırılmasında nümerik veriler Student t testi, normal dağılıma uymayan değişkenler için ise Mann-Whitney U testi uygulandı. Kategorik özellik gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılmasında Pearson ve Fisher ki-kare testleri uygulandı. Grafikler, Microsoft Office Excel 2007 programında yapıldı. Analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak 0.05 kabul edildi.

7. BULGULAR

7.1 ET Olgularının Demografik Özellikleri

ET hasta grubunda 15 kadın, 15 erkek, yaşları 21–81 arasında değişen toplam 30 hasta incelendi. Kontrol gurubu hasta gurubuyla yaş ve cinsiyet açısından eş sağlıklı bireylerden seçildi. Hasta ve kontrol grupların yaş ortalaması $56,6 \pm 19,2$ ' ydi. Hastaların 18'inde aile öyküsü mevcuttu. Hastaların ortalama hastalık süresi 5 yıl ile 35 yıl arasında değişiyordu; median hastalık süresi 9 idi ve ortalama $12,1 \pm 8,3$ yıl idi. (Tablo 9)

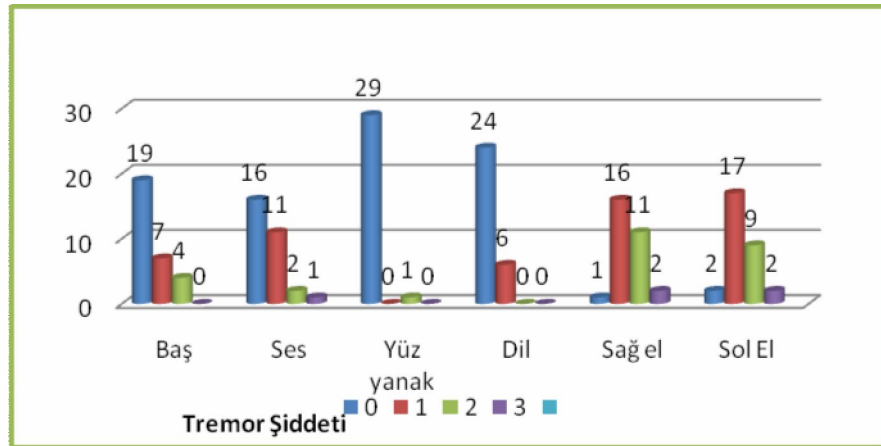
Tablo 9: ET Olgularının Demografik Özellikleri			
Özellikler		Sayı	%
Dominant taraf	Sağ	19	63,3
	Sol	1	36,7
Aile Öyküsü	Var	18	60
	Yok	12	40
Cins	Kadın	15	50
	Erkek	15	50
Hastalık süresi	5–10 yıl	19	63,3
	11–15 yıl	2	6,7
	16–20 yıl	4	13,3
	21 yıl üstü	5	16,7
İlaç Kullanımı*	Yok	13	43,3
	Propronolol	11	36,7
	Primidon	3	10
*iki hasta hem primidon hem propranolol kullanıyor			

Hastaların %43,3'ü (n:13) ilaç kullanmaz iken %36,7'i (n:11) Propronolol, %10'u (n:3) Primidon kullanıyordu; %10'u (n:3) ise tanımlanan ilaçların dışında olan bir tedavi kullanıyordu. Hastaların % 3,3'ünde (n:1) yüz-yanak tremoru, %30'unda (n:9) dil tremoru mevcuttu. Sağ kol ve sol kol tremor şiddeti ve Arşimed spirali skoru medianları 1 idi.

7.2 ET Olgularının Klinik Özellikleri

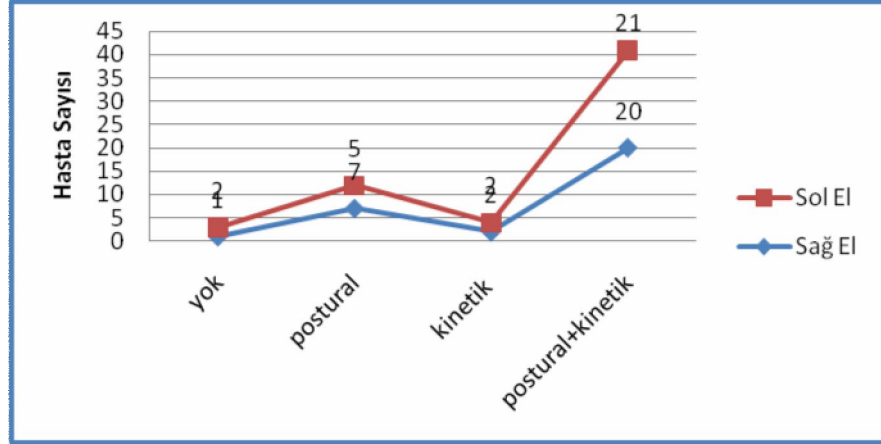
ET olgularının tremor lokalizasyonu ile sağ eldeki tremor şiddeti karşılaştırıldığında baş ,dil ve yüz tremoru olan olguların %100'ünün (n:30), ses tremoru olan olguların ise %97'inin (n:29) sağ el tremorunun şiddeti hafif-orta derecede olduğu saptandı. Her iki elde şiddetli tremor saptanmazken sağ elde tremor olmayan olguların oranı %3 (n:1) sol elde tremor olamayan olguların oranı %6'ydı (n:2). Sağ el tremoru değerlendirildiğinde %63(n:16) oranında hafif, %36 (n:2) oranında orta, %6(n:2) oranında ağır derecede tremor saptandı. Sol el tremoru değerlendirildiğinde ise %56(n:17) oranında hafif, %30(n:9) oranında orta, %6(n:2) oranında şiddetli tremor olduğu gözlemlendi.(Tablo 10)

Tablo 10:ET Olgularında Tremor Şiddeti ve Dağılımı



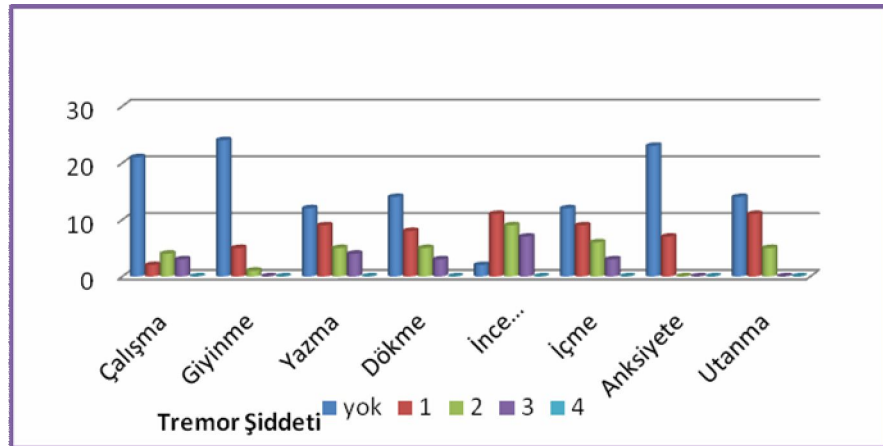
ET olgularının sağ el tremoru değerlendirildiğinde %3'ünde (n:1) tremor olmadığı, %23'ünde (n:7) postural tipte, %6'sında (n:2) kinetik tipte ve %60'ında kinetik ve postural tremorun birlikte görüldüğü saptandı. Sol el değerlendirildiğinde olguların %6'sında (n:2) tremor saptanmazken %16'sında (n:5) %6'sında (n:2)kinetik, %70'inde (n:21) postural ve kinetik tremorun birlikte olduğu gözlemlendi. (Tablo 11)

Tablo 11: ET Olgularındaki Tremorun Klinik Özellikleri



ET olguları fonksiyonel kayıp açısından değerlendirildiğinde 'utanma' tarifleyen olguların %84'ünün (n:25), giyinmede güçlük tarifleyen olguların %100'ünün (n:30), dökmede güçlük tarifleyen hastaların %90'mın (n:27), ince hareketlerde güçlük tarifleyen hastaların %73'ünün(n:22), içmede güçlük tarifleyen olguların ise %90'mın(n:27) hafif-orta derecede sağ el tremoru olduğu saptandı. (Tablo 12)

Tablo 12: ET Olgularında Fonksiyonel Kayıp ile Tremor Şiddeti Arasındaki İlişki

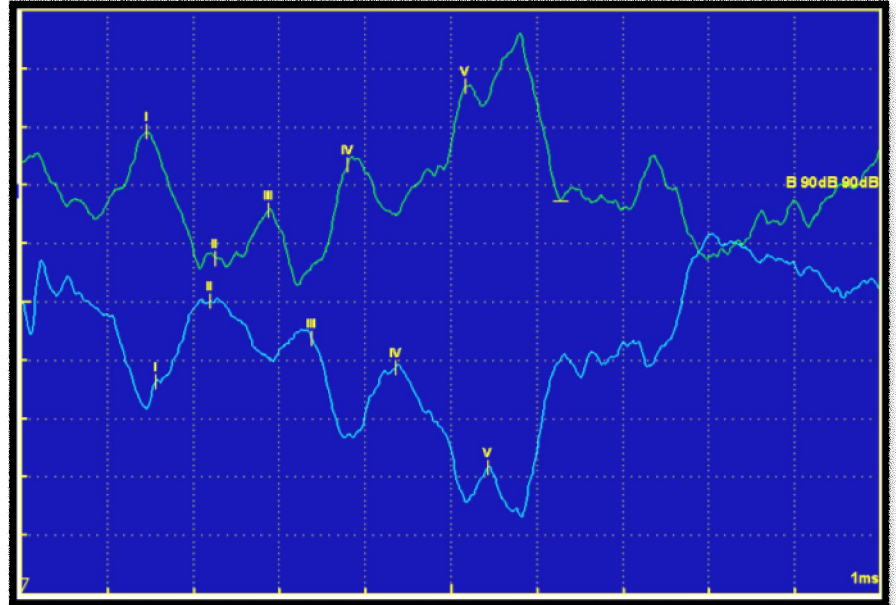


7.3 BAEP Değerleri

7.3.1. ET Olgularında BAEP Yanıtlarının Kontrol Olgularla Karşılaştırılması

Normal kontrol gurubunda I-III interpike latansı ortalama (2.08 ± 0.33), III-V (2.1 ± 0.37), I-V (4.1 ± 0.52), sol I (1.89 ± 0.48), sol II (2.96 ± 0.41), sol III (4.03 ± 0.59), sol IV (5.09 ± 1.04) sol V (6.26 ± 1.15) sağ I (1.65 ± 0.26), sağ II (2.74 ± 0.27), sağ III (3.73 ± 0.34), sağ IV (4.98 ± 0.50) sağ V (5.75 ± 0.47) olarak bulundu. ET 'lu hastalarda I-III interpike latansı ortalama (2.12 ± 0.29), III-V (1.86 ± 0.2), I-V (3.98 ± 0.4), sol I (2.27 ± 0.43), sol II (3.23 ± 0.39), sol III (4.36 ± 0.42), sol IV (5.44 ± 0.54) sol V (6.61 ± 0.66) sağ I (1.80 ± 0.33), sağ II (2.97 ± 0.28), sağ III (3.94 ± 0.27), sağ IV (5.16 ± 0.33) sağ V (6.61 ± 0.66) olarak bulundu (Tablo 10). BAEP yanıtları incelendiğinde sağ II ve III ve sol I ve II pik latanslarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi. (Tablo 13) (Tablo 14)

Şekil 10: BAEP Örneği



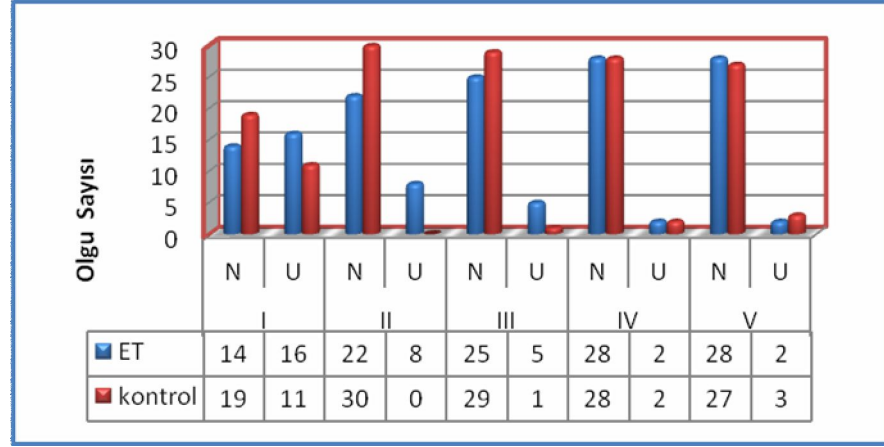
Tablo 13: Kontrol Gurubu ile ET Olgularının BAEP Patolojilerinin Karşılaştırılması

BAEP		ET(%)		Kontrol(%)		P	
SAĞ	I	N	14	(%46.6)	19	(%63.3)	>0.05
		U	16	(%53.3)	11	(%36.6)	
	II	N	12	(%40)	30	(%100)	Fisher =0.005
		U	18	(%60)	0	(%0)	
	III	N	25	(%83.3)	29	(%96.6)	Fisher >0.05NS
		U	5	(%16.6)	1	(%3.3)	
	IV	N	28	(%93.3)	28	(%93.3)	Fisher NS
		U	2	(%6.6)	2	(%6.6)	
	V	N	28	(%93.3)	27	(%76.6)	Fisher NS
		U	2	(%6.6)	3	(%23.3)	
SOL	I	N	4	(%1.3)	14	(%46.6)	0.01
		U	26	(%98.6)	16	(%53.3)	
	II	N	7	(%23.3)	14	(%46.6)	NS
		U	23	(%76.6)	16	(%53.3)	
	III	N	9	(%30)	14	(%46.6)	NS
		U	21	(%70)	16	(%53.3)	
	IV	N	18	(%70)	19	(%63.3)	NS
		U	12	(%30)	11	(%36.6)	
	V	N	6	(%20)	18	(%70)	0.003
		U	24	(%80)	12	(%30)	
I-III	N	27	(%90)	26	(%98.6)	Fisher NS	
	U	3	(%10)	4	(%1.3)		
III-V	N	30	(%100)	25	(%83.3)	Fisher NS(0.052)	
	U	0	(%0)	5	(%16.6)		
I-V	N	29	(%96.6)	25	(%83.3)	Fisher NS	
	U	1	(%3.4)	5	(%16.6)		

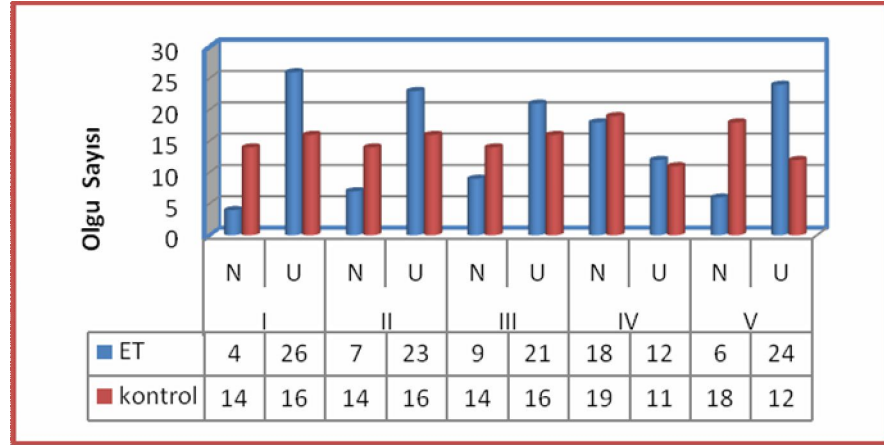
Tablo 14: Kontrol Gurubu ile ET Hastalarının BAEP Değerleri					
		Kontrol grubu (ort ± s. sapma) n=30	ET grubu (ort ± s. sapma) n=30	Test İstatistiği	p
Sağ	I	1.65±0.26	1.80±0.33	1.79**	0.074
	II	2.74±0.27	2.97±0.28	3.196**	0.002
	III	3.73±0.34	3.94±0.27	2.056*	0.04
	IV	4.98±0.50	5.16±0.33	1.57**	0.123
	V	5.75± 0.47	5.81±0.37	0.902*	0.367
Sol	I	1.89±0.48	2.27±0.43	3.232*	0.001
	II	2,96±0.41	3.23±0.39	2.677*	0.007
	III	4.03±0.59	4.36±0.42	1.908*	0.056
	IV	5.09±1.04	5.44±0.54	1.708*	0.88
	V	6.26±1.15	6,61±0.66	1.42*	0.161
	I-III	2.08±0.33	2.12±0.29	0.584**	0.561
	III-V	2.1±0.37	1.86±0,2	1.909*	0.056
	I-V	4.1±0.52	3.98±0,4	0.362*	0.717
		*Mann Whitney U		**Student t testi	

ET olguları hastalık süresi 15 yıl altı ve üstü olarak ikiye ayrılarak yapılan karşılaştırmada her iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. ET olgularının cinsiyeti, yaşı, sağ el tremorunun klinik özellikleri ile BAEP yanıtları arasında anlamlı ilişki saptanmazken uzamış pik latansları ile odyometri incelemeleri, MLAEP değerleri ve el tremorunun baskın olduğu taraf arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. (Tablo15)(Tablo16)(Tablo17) (Tablo18)

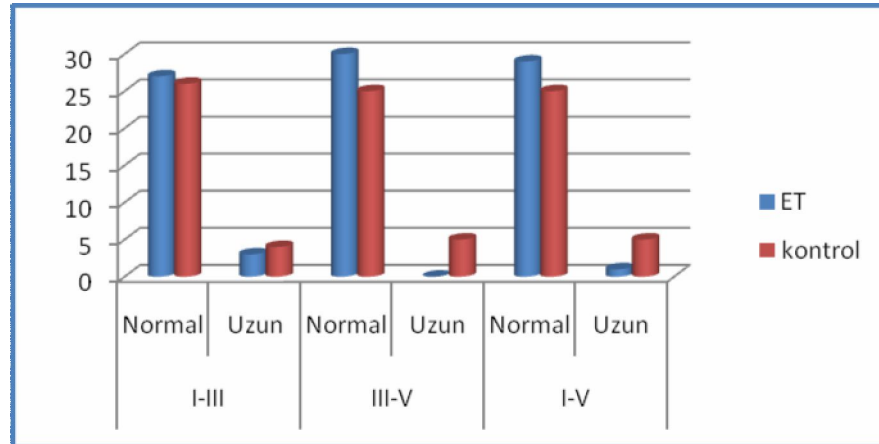
Tablo 15: ET ve Kontrol Olgularında Sağda BAEP Yanıtları



Tablo 16: ET ve Kontrol Olgularında Solda BAEP Yanıtları

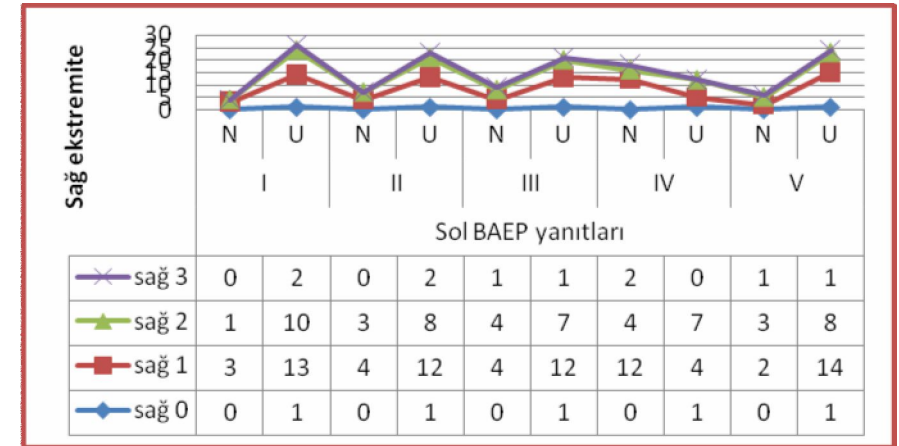
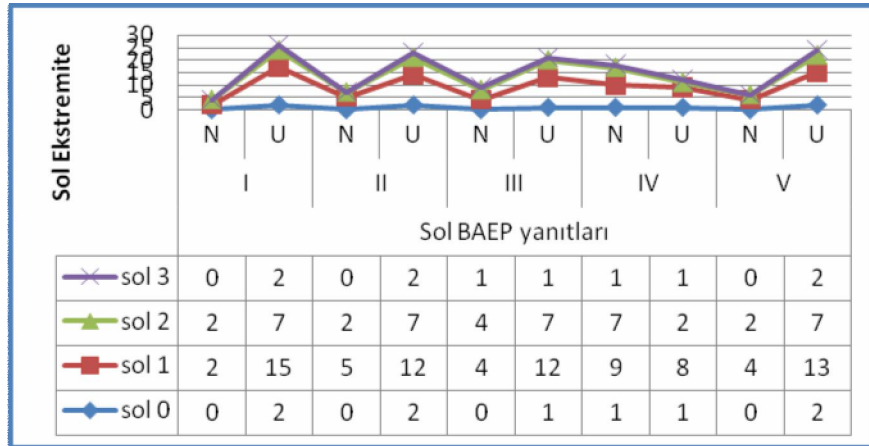
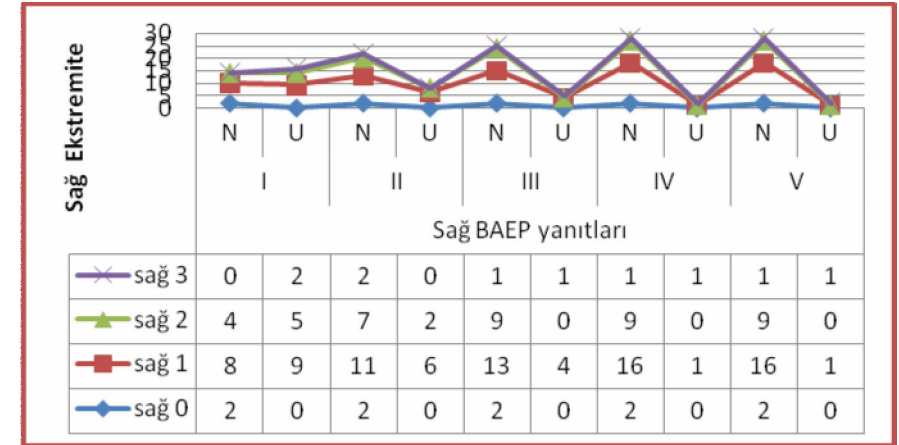
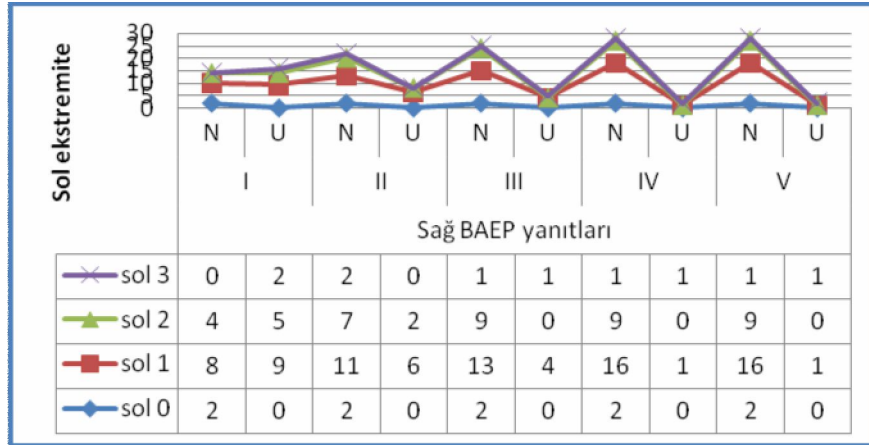


Tablo 17: ET ve Kontrol Olgularında BAEP İnterpik Latans Aralıkları



7.3.2. ET Olgularında BAEP Yanıtlarının Tremorun Klinik Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi

Tablo 18: Sağ ve Sol Üst Ekstremitre Tremor Şiddeti ile Sağ ve Sol BAEP Yanıtlarının Karşılaştırılması

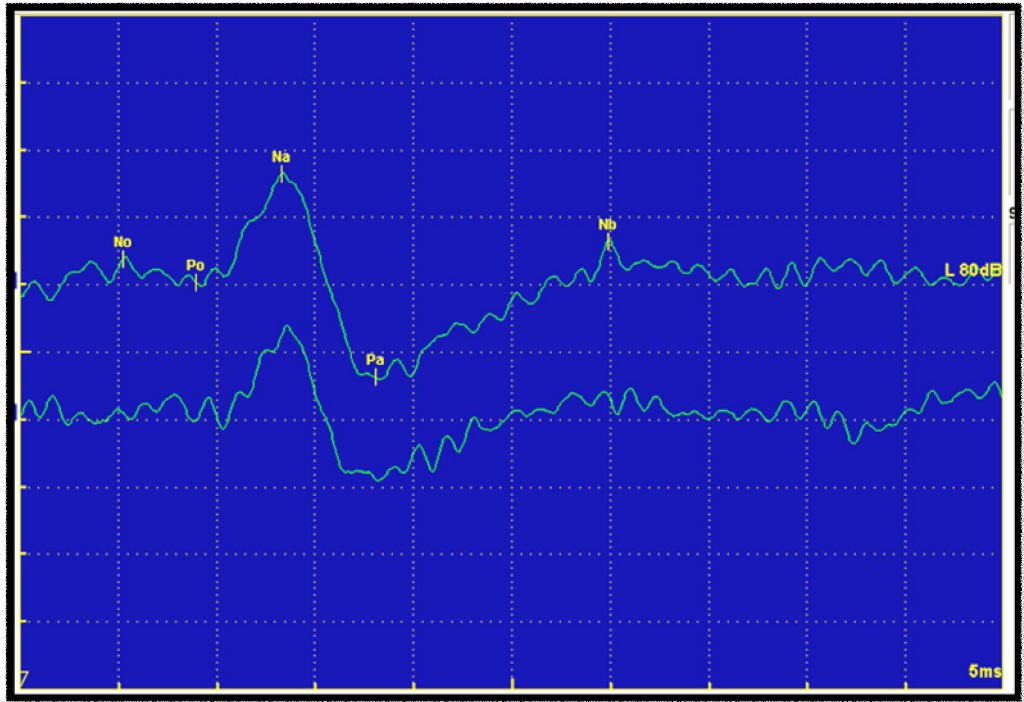


7.4 MLAEP Değerleri

7.4.1. ET Olgularında MLAEP Yanıtlarının Kontrol Olgularla Karşılaştırılması

MLAEP sonuçları; kontrol gurubunda sağ Na pik latansı ortalama (13.29 ± 2.07), sağ Pa (17.76 ± 2.60), sağ Nb (23.65 ± 3.40), sol Na (12.88 ± 2.22), sol Pa (17.15 ± 2.75), sol Nb (22.84 ± 2.20) olarak bulundu. ET' lu hastalarda sağ Na latansı ortalama (12.44 ± 1.78), sağ Pa (16.89 ± 1.84), sağ Nb (23.47 ± 3.29), sol Na (12.60 ± 1.77), sol Pa (17.12 ± 1.58), sol Nb (22.63 ± 3.33) olarak bulundu (Tablo 12). MLAEP yanıtları kontrol grubu ile ET grubunda incelendiğinde sağ, sol, tüm pik latanslarda (Na, Pa, Nb) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Şekil 11: MLAEP Örneği



7.4.2. ET Olgularında MLAEP Yanıtlarının Tremorun Klinik ve Demografik Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi

Tablo 19: Kontrol Gurubu ile ET Olgularının MLAEP Değerlerinin Karşılaştırılması					
	Kontrol grubu (ort±s.sapma) n=30	ET grubu (ort±s.sapma) n=30	Test istatistiği	p	
Sağ	Na	13.29±2.07	12.44±1.78	1.488	0.137
	Pa	17.76±2.60	16.89±1.84	1.490	0.142
	Nb	23.65±3.40	23.47±3.29	0.206	0.838
Sol	Na	12.88±2.22	12.60±1.77	0.522	0.604
	Pa	17.15±2.75	17.12±1.58	0.466	0.641
	Nb	22.84±2.20	22.63±3.33	0.526	0.599

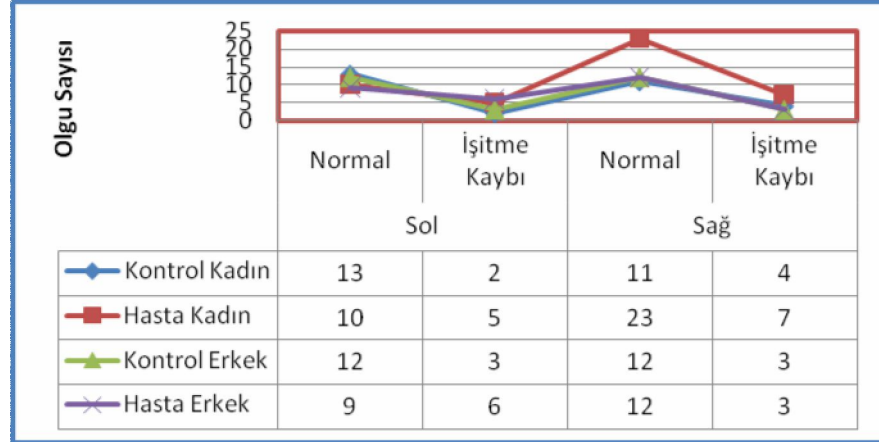
ET olgularının MLAEP değerleri olguların yaşları, hastalık süreleri, aile hikayeleri, cinsiyetleri, ilaç kullanım öyküsü, tremorun tipi ve şiddeti açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir farklılık saptanmadı.

7.5 Konvansiyonel Tonal Odyometri

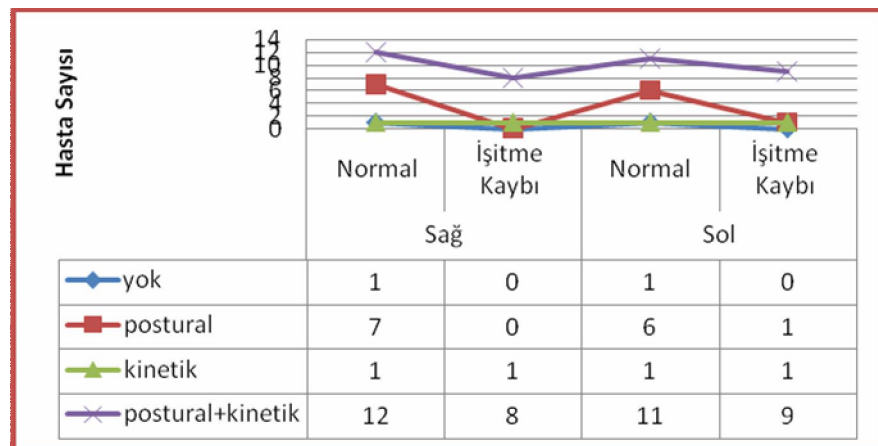
7.5.1 Tüm Frekanslarda İşitme Kontrol Olguları ile Karşılaştırılması

Konvansiyonel tonal odyometri incelemesinde tüm frekanslar değerlendirildiğinde (250–8000 Hz frekans aralığında) kontrol gurubunda %83'ünde (n:25) normal; %16,6'ında (n:5) sensorinöral tipte işitme kaybı saptandı. ET gurubunda ise (250–8000 Hz frekans aralığında) %63,3 (n: 19)'ünde normal %36,6'ında (n:11) hastada ise sensorinöral tipte işitme kaybı saptandı. ET gurubundaki odyometrik inceleme kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak değerlendirilmedi. İşitme kaybı ile hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, ilaç kullanımı, tremorun karakteri, lokalizasyonu ve tarafı arasında korelasyon saptanmadı.

Tablo 20: Kontrol Gurubu ile ET Olgularının İşitme Kaybının Cinsiyet ile İlişkisi



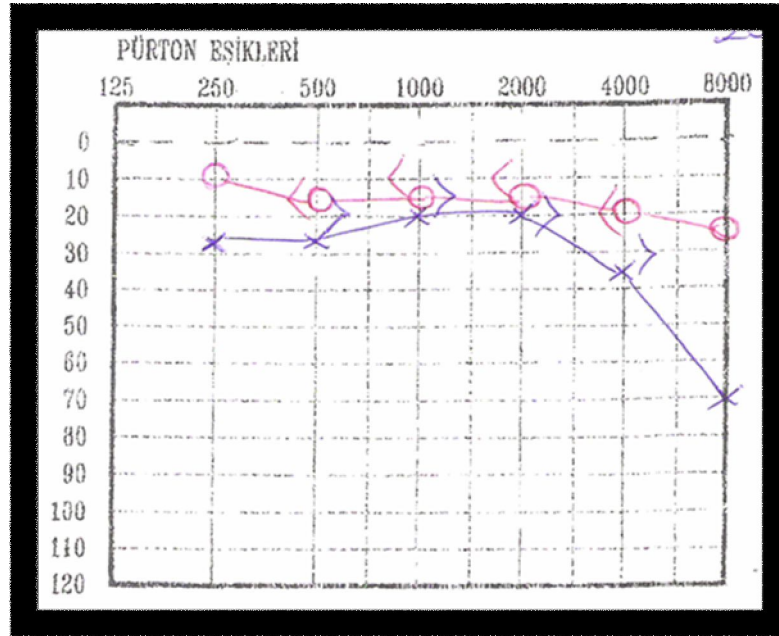
Tablo 21 : ET Olgularında İşitme Kaybı ile Tremor Karakteri Arasındaki İlişki



7.5.2 Yüksek Frekanslı İşitme Kaybı (YFİK)

Olguların pür ton odyometri incelemelerinde (2500–4000–8000 Hz frekanslarında 3 farklı frekansta 5dB; 2 farklı frekansta 10 dB ve 1 frekansta 20 dB farklılık asimetri olarak değerlendirildi. İşitme kaybının daha fazla olduğu taraf temel alınarak “sağda asimetrik YFİK”, “solda belirgin YFİK”, “simetrik YFİK” ve “normal” olmak üzere 4 grup oluşturuldu.

Şekil 12 : ET Olgumuz un Yüksek Frekanslarda Asimetrik Odyometri Eğrisi



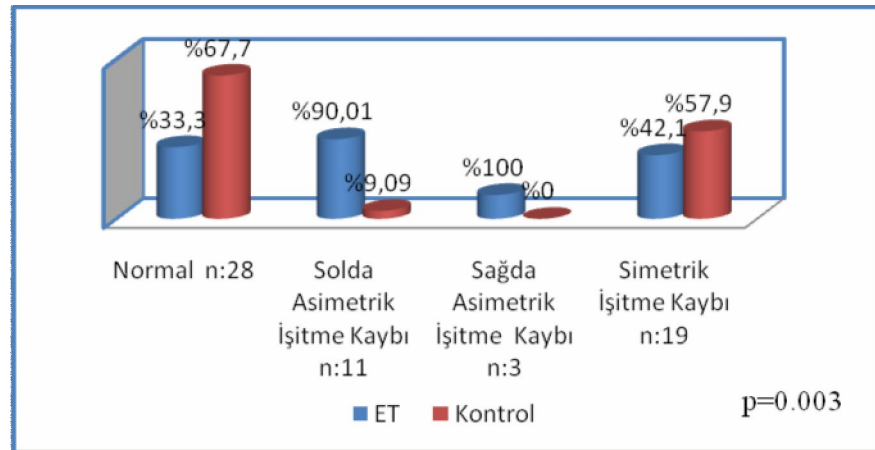
7.5.2.1. ET Olgularında Yüksek Frekanslarda İşitme Kaybının Kontrol Olguları ile Karşılaştırılması

ET gurubunun %60'ında (n:18) normal, %33,3'ünde (n:10) solda belirgin % 10'unda (n:3) sağda belirgin YFİK ve % 26,6'sında (n: 8) yüksek frekanslarda simetrik işitme kaybı olduğu saptandı. Asimetrik solda belirgin işitme kaybı olgularının %90,01'inin (n:10) asimetrik sağda belirgin işitme kaybı olgularının ise %100'ünün (n:3) ET olgularından oluştuğu gözlemlendi.(Tablo 22) Asimetrik işitme kaybı ile uzamış olduğu saptanan sağ I ve II. ; sol II ve III. latansların ilişkisi değerlendirildiğinde korelasyon saptanmadı. (Tablo 25) (Tablo 26) (Tablo 27)

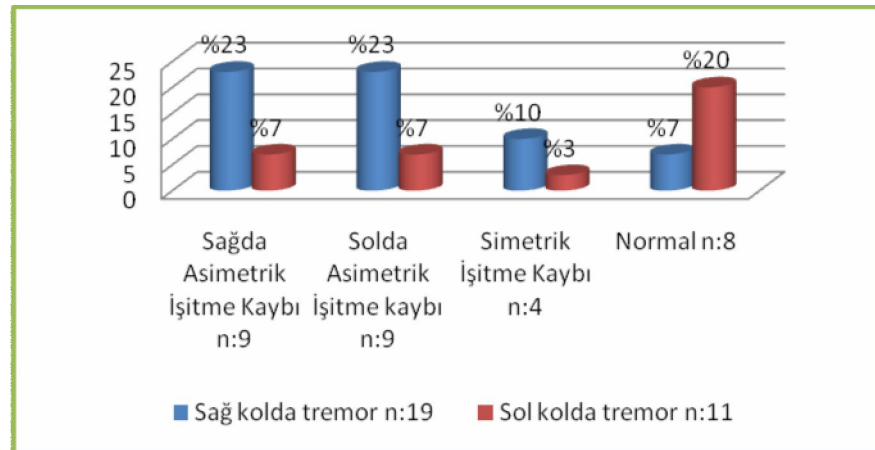
7.5.2.2. ET Olgularında Yüksek Frekanslarda İşitme Kaybı ile Tremorun Karşılaştırılması

YFİK ile MLAEP yanıtları arasında da anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0,05$). ET gurubunda işitme kaybının aynı ya da karşı tarafındaki ellerdeki tremor şiddeti karşılaştırıldığında işitme kaybı ile tremor şiddeti arasında korelasyon saptanmadı. (Tablo 23) Yüksek frekanslarda olan işitme kaybı ile hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, ilaç kullanımı, tremorun karakteri, lokalizasyonu arasında korelasyon saptanmadı ($p=0.003$ $\chi^2=13.837$). (Tablo 24)

Tablo 22 : Kontrol Gurubu ile ET Olgularında Yüksek Frekanslı İşitme Kaybı

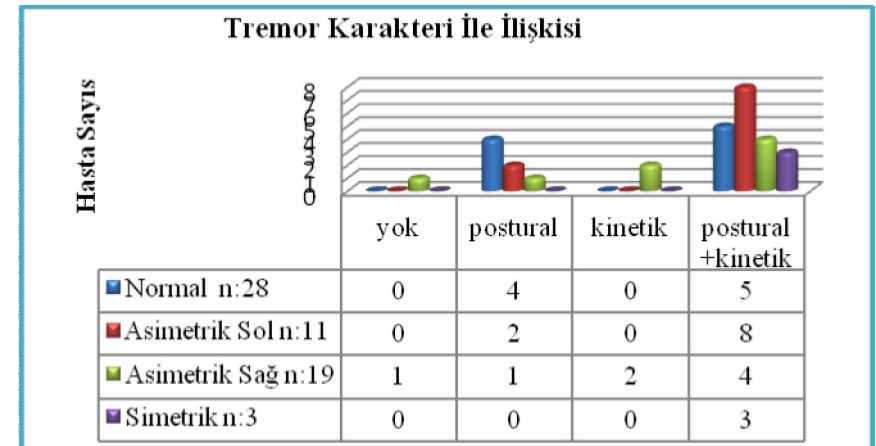
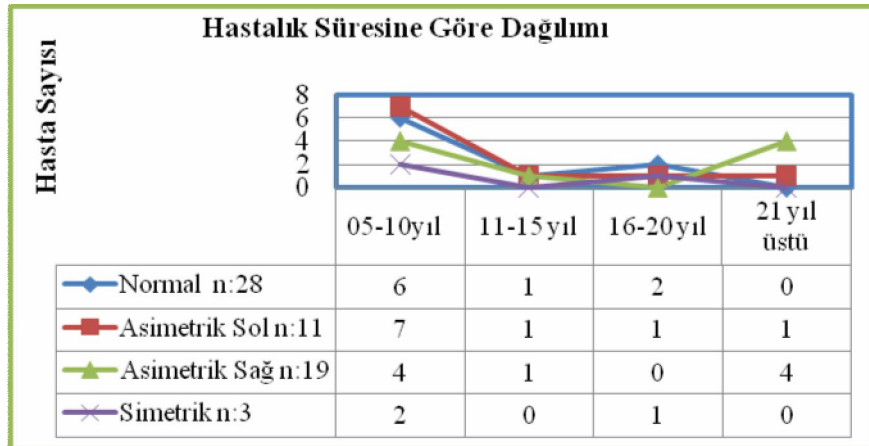
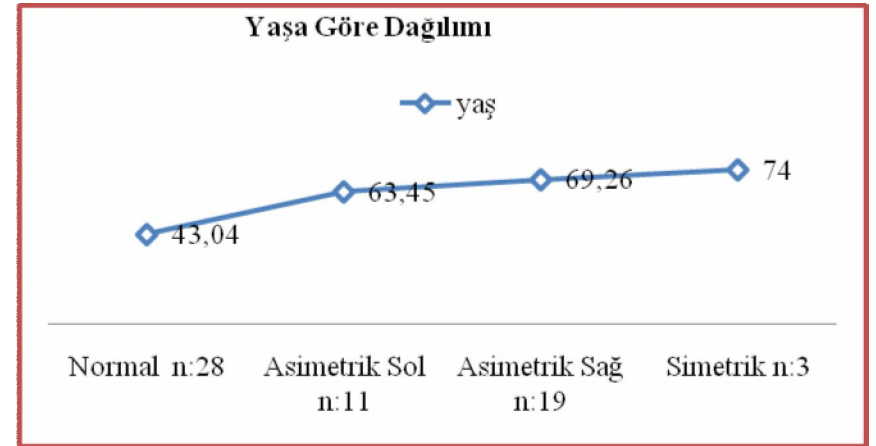
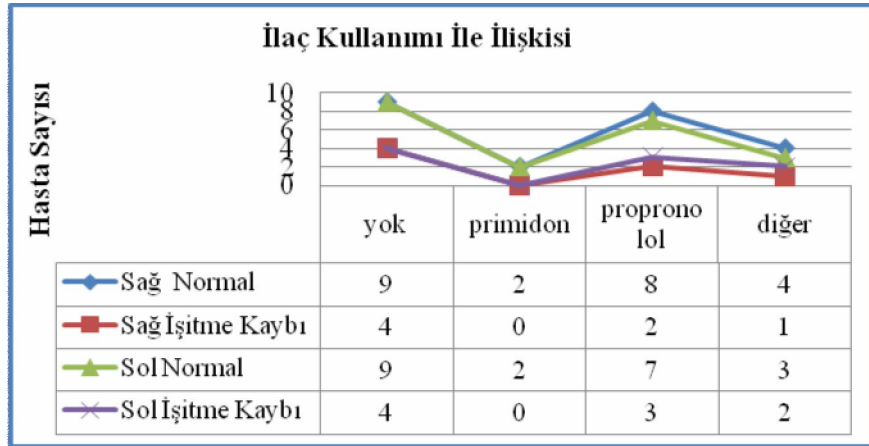


Tablo 23 :ET Olgularında Yüksek Frekanslarda İşitme Kaybı ile Tremor İlişkisi



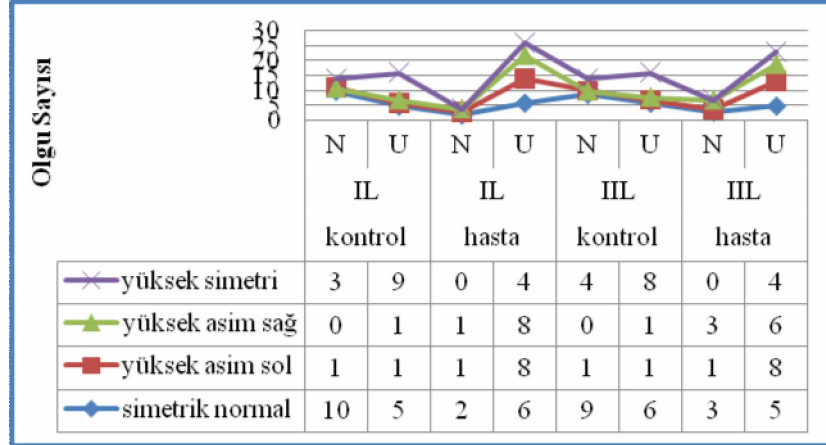
7.5.2.3. Yüksek Frekanslarda İşitme Kaybının Tremorun Klinik ve Demografik Özelliklerine Göre Değerlendirilmesi

Tablo 24: ET Olgularında Yüksek Frekanslarda İşitme Kaybının Özellikleri

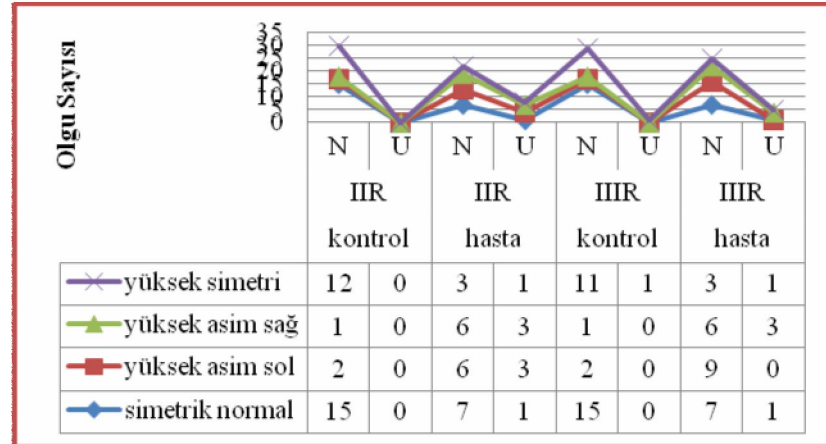


7.5.2.4. Yüksek Frekanslarda İşitme Kaybının BAEP Yanıtları ile Karşılaştırılması

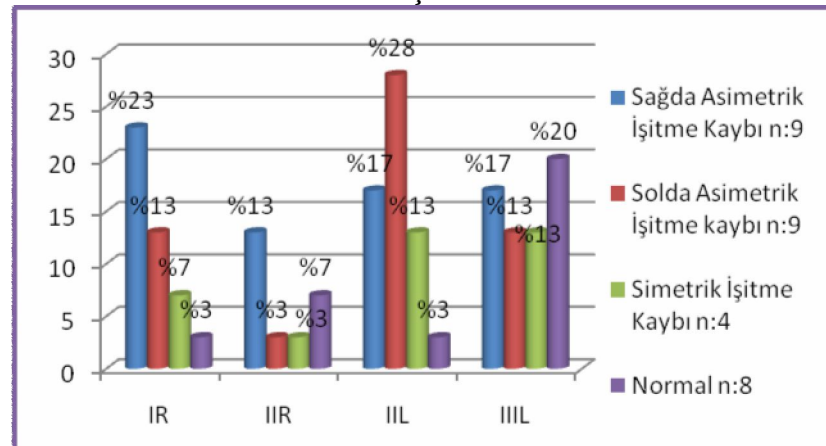
Tablo25 : YFİK ile Solda BAEP Yanıtlarının Karşılaştırması



Tablo 26 :YFİK ile Sağda BAEP Yanıtlarının Karşılaştırması



Tablo 27: YFİK ile Uzamış BAEP Yanıtlarının İlişkisi



8.TARTIŞMA

ET genel popülasyonun % 1-2'sini etkileyen ve tanımsal olarak distoni dışında başka nörolojik bulguların eşlik etmediği bir hareket bozukluğu hastalığıdır (8,92). Ancak son yıllarda heterojen bir hastalık olduğu yönünde yayınların sayısı artmaktadır (52,92). Yapılan çalışmalarda denge ve yürüme bozukluklarının yanında işitme kaybının da eşlik ettiği gösterilmiştir (8,78). Bu çalışmalar ET'lu olguların işitme fonksiyonlarının incelenmesi ve karşılaştırılması sonucunda ET olgularında özellikle yüksek frekanslarda belirgin olan işitme kaybı ve karmaşık cümleleri anlama kusurunun varlığını ortaya koymuş; tremor şiddeti ile işitme kaybı ve işitme cihazı kullanımının doğru orantılı olarak arttığı bildirilmiştir (8). Bir başka bildirim dayalı işitme kaybı taramasında kontrollerle karşılaştırıldığında, ET olgularının %30'unun daha fazla işitme kaybından yakındıkları gözlenmiştir. ET olgularında saptanan işitme kaybı odyometrik inceleme sonucunda saptanan işitme kaybından, beklenenden fazla özür lülük yaratmaktadır (91). Bu da ET ile işitme kaybı arasında fonksiyonel bir ilişki olabileceğini göstermiş ve bu konuya ilginin artmasına neden olmuştur. Yapılan bu çalışmaların hastalığın klinik özelliğini olduğu kadar hastalığın patofizyolojisine de ışık tutması beklenmektedir (78).

ET'un ortaya çıkmasına neden olan nörofizyolojik mekanizmalar tam olarak aydınlığa kavuşturulamamıştır. Serebellar lezyona bağlı olarak tremorun belirgin olarak azalması, ileri olgularda saptanabilen ve alkol alımı ile kontrol altına alınabilen serebellar bulgular (intansiyonel tremor, ataksik ve dismetrik denge kusurları, okülomotor bulgular ve anormal el-göz koordinasyonu) nedeniyle ET patogenezi ile ilişkin ilk öngörüler ET'un serebellar patolojiye bağlı olarak ortaya çıktığı şeklinde olmuştur. (6,46,94,95,). Daha sonra yapılan PET ve fMRI çalışmaları bu fikri desteklemiş ancak tremorun kinematik analizi sonucunda serebellumun ET patogeneziindeki rolünün sadece serebellar geri besleyici mekanizmalarla ilişkili olduğu vurgulanmıştır (9,95,99,100,104).

Öte yandan harmalin ile yapılan hayvan deneylerinde ET eşdeğeri tremor oluşturulmuş ve harmalinin etkinliğini İON üzerinde gösterdiği ortaya konmuştur (94,95). Tremor patogenezinin sorumlu tutulan osilasyonların kaynağının İON olduğu; serebellum tarafından taşınarak belki de arttırılarak talamusa, motor kortekse, red nukleus ve retiküler nukleus gibi beyin sapı yapılarına ulaştırılıyor olabileceği kabul görmüştür. (56,67). Buna rağmen İON' un bu etkinliğini destekleyen sınırlı sayıda görüntüleme çalışması vardır (94,96).

Talamusun bazal ventrolateral çekirdeğindeki küçük stereotaksik lezyonlar ya da ventral intermedier nukleusunun cerrahi ablasyonu ve derin beyin stimülasyonu sonucunda ET olgusundaki tremorun ortadan kalkması patogenezinde talamusun rolüne işaret etmektedir (97). Ayrıca patogenezinde talamusun rolünü destekleyen pek çok fMRI ve PET çalışması ve elektrofizyolojik inceleme vardır (51,95,98,99,100,101). Talamusun ET'daki rolüne ilişkin 3 alternatif teori ileri sürülebilir; bunlardan birincisi tremor oluşumuna neden olan osilasyonların talamokortikal ağ tarafından ortaya çıkarılabileceğidir; ikincisi tremor aktivitesi sonucunda oluşan sensoriyel girdilerin talamus tarafından iletilmesi üçüncüsü ise talamus dışındaki bir osilatörün impulslarının talamus tarafından kortekse taşındığı yönündedir (91,98). Olivar osilasyonlar serebellum tarafından taşınarak talamusa, motor kortekse ve red nukleus ve retiküler nukleus gibi beyin sapı yapılarına ulaştırılıyor olabilir (67). Bugün yaygın kabul gören görüşe göre serebellum GABA'erjik yol aracılığıyla İON' un osilatör aktivitesinin kontrolünde görev alır ve bu şekilde motor koordinasyonun zamanlamasını sağlar (102,105). Talamus İON' tan kaynaklanan osilasyonların serebellumun derin nukleuslarında beslenerek serebellumun nöbetçi nukleusu olarak da tanımlanan Ventral İntermedier Nukleus (Vim) vasıtasıyla motor kortekse iletiminde anatomik bir bağlantı olarak rol almaktadır (52,67,99)

Son yıllarda yapılan bir çalışmada işitme kaybının ve ET'un her ikisinin de ventral talamusda gelişmiş olan bir patolojiye bağlı olarak ortaya çıkmış olabileceği her iki hastalık arasındaki ortak noktanın her ikisinde de hücreler

arasındaki iletişimi düzenleyen gap junction proteini olan konneksin proteinleri olabileceğini ve ET’ da gözlenen tremorun en az bir konneksin proteininin mutasyonuna bağlı olarak ritmojen hücrelerde ortaya çıkan hipersenkroniye bağlı olarak oluştuğu ileri srmştir (8, 78).

2003 ve 2007 yılında yapılan iki çalışmada ET’lu olguların işitme fonksiyonlarının incelenmesi ve karşılaştırılması sonucunda ET olgularında özellikle yüksek frekanslarda belirgin olan işitme kaybı ve karmaşık cmleri anlama kusurunun varlığını ortaya konmuştur (8,91). Tremor şiddeti ile işitme kaybının ve işitme cihazı kullanımının orantılı olarak arttığı bildirilmiştir. ET olgularında saptanan işitme kaybının odyometrik inceleme sonucunda saptanan işitme kaybından beklenenden fazla zrllk yaratıyor olduğuna işaret edilmiştir. ET ile işitme kaybı arasında fonksiyonel bir ilişki olabileceği ileri srlmştir. Ancak bu çalışmalarda çalışmaya dahil edilen ET hastaları işitme kaybı şikayeti olan olgularıdır. Bu nedenle bu çalışmalarda ET ile işitme kaybı arasında özellikle istatistiksel olarak anlamlı derecede korelasyon bulunmuştur. Bu çalışmaların zayıf yönü çalışmaya dahil edilme kriterlerinden kaynaklanmaktadır. řu anki bilgilerimize göre işitme kaybı şikayeti olmayan tüm ET hastalarının dahil edildiği; işitme yollarının beyin sapı uyarılmış potansiyelleri ile incelenmesine ait sistematik bir çalışma yoktur.

Biz alışmamızda işitme şikayeti olmayan ET hastalarının odyometrik incelemeleri, MLAEP ve BAEP bulguları arasındaki ilişkiyi, bu verilerin tremor şiddeti arasındaki korelasyonunu ve işitme kaybı tariflemeyen ET olguları ile kontrol gurubunun konvansiyonel odyometri incelemelerini karşılaştırdık. ET hastalarında semptomlar ortaya çıkmadan işitsel yolakta olabilecek değişiklikleri inceledik. İlk bakışta göze çarpan asimetriyi tanımlamak amacıyla AMCLASS sınıflaması kullanıldı. AMCLASS odyogramın konfigürasyonunu, işitme kaybının ağırlığını, lezyonun yerini, her iki kulak arasındaki asimetriyi temel alan tanımlayıcı bir metottur. AMCLASS sınıflandırmasına göre sağ ve sol kulak arasında 250–8000 Hz aralığında 3 ve ya üstü frekansta 10 dB, 2 üstü frekansta 15 dB ve bir

frekansta 20 dB farklı asimetri olarak tanımlanır (115). Bizim çalışmamızda tanımlanan bu asimetri sadece yüksek frekanslarda saptanmıştır ve sağ ile sol kulak arasında 1000 Hz üzerindeki farklılık temel alınmış; bu olgular asimetrik YFİK olarak isimlendirilmiştir.

İşitsel yolağın kohleadan işitsel kortekse kadar tüm seviyelerinde asimetriden bahsedilebilir. Sağ ve sol kohleanın farklı sensorinöral karakterler sergiledikleri; kohlear amplifikasyon ve otoakustik emisyonun sola göre daha fazla olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalar sol kulağın daha hızlı ve duyarlı olduğunu sağ kohleanın ise travmaya daha dayanıklı olduğunu ortaya koymuştur (122). İşitsel yolaktaki asimetri kohleadan sonra olivo-kohlear sistemde de devam etmektedir. Sağ kulağın uyarılması sonucunda sola göre daha büyük BAEP yanıtları olduğu; bu durumun beyin sapı yapılarında sola göre daha fazla sayıda nöronun aktive olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir. III ve V. yanıtlarda sağ taraf lehine yüksek amplitüd ve kısa latans bildirilmiştir. Diğer bir çalışma ise III ve V. yanıtların ve I-V; III-V interpike latansların erkeklerde daha uzun olduğu ve V. yanıtın kadınlarda erkeklere göre 0,2 msn daha kısa olduğunu ortaya koymuştur (123,124). Öte yandan cinsiyet, yaş, işitme seviyesi, stimulus şiddetinin BAEP yanıtlarının latansları üzerinde etkili olduğu bilinmektedir. Yüksek frekanslı işitme kaybında I. latansın; tüm frekanslardaki işitme kaybı varlığında V. yanıtın uzadığı tespit edilmiştir (124). Diğer bir çalışmada ise sol hemisferin oksijen ihtiyacının sağa göre fazla olduğu saptanmış; bu durum lisanın dominant hemisfer ile ilişkisine bağlanmıştır (126). Talamus düzeyinde ise basit tonal sinyallerden ziyade kompleks işitsel uyarılar ile gözlenebilen asimetriden bahsedilmiştir (127). Literatürde özellikle yüksek frekanslarda olan fizyolojik bir asimetriden bahsedilmemiştir.

Asimetrik işitme kaybının etyolojisini aydınlatmak ise uzun uğraşlar gerektirir. Akut başlangıçlı işitme kaybı olgularında ilk akla gelen vestibüler schwannoma'dır. Asimetrik işitme kaybı; glomus jugulare tümörü, bası yapan ektazik bazgiller arter, petröz apeksin granülomu, temporal lob kitle, demyelinizan hastalıklar, labirintit, vestibüler nörit, intralabirintin hemoraji,

otospongiosis, amiloidozis, nörosifilis, tiroid hastalıkları, nörotoksik maddeler, ataksi ve distoni sendromları ile ilişkilendirilir (116,119,120). Herediter olgular ise sendromik ve sendromik olmayan işitme kaybı başlıkları altında incelenir. Odyometrik incelemede yüksek frekanslarda asimetrik işitme kaybı ile karakterize sendromik olmayan işitme kaybı konneksin proteinlerinden Cx26 ile ilişkilendirilmiştir. Cx 26 mutasyonuna bağlı sendromik olmayan asimetrik işitme kaybına Türk toplumunda varlığını bildiren yayımlar vardır. Kompanse edilebilmesi nedeniyle tespit edilmesi gecikse de genellikle çocukluk döneminde bulgu vererek tespit edilmektedir (118).

Asimetrik işitme kaybının yaş, cins ve dominant el ile ilişkili olmadığını ortaya konmuştur (117). ET olgularında da tremorun asimetrik karakterde alabileceği bilinmektedir (22,63). Yapılan bir çalışmada olguların da %75'inde simetrik iken %25'inde dominant elde başladığı bildirilmiştir. Diğer bir çalışmada ise olguların %55'i asimetrik %47'si simetrik başlangıçlı olduğu ifade edilmiştir (16 ,63). ET olgularında Vim frekansı ile kontrlateral kasın EMG frekansı ve ipsilateral somatosensoryel EEG frekansının orantılı olduğunu ortaya koymuştur (101). Bu durum asimetrik tremor oluşumundaki elektrofizyolojik asimetriyi ortaya koymaktadır. Biz de çalışmamızda ET gurubu %60 (n:18) oranında normal, %10 (n:3) oranında sağda asimetrik YFİK , %33,3(n:10) oranında solda asimetrik YFİK ve %26,6 oranında (n:8) yüksek frekanslarda simetrik işitme kaybı olduğunu saptadık. Çalışmamızda solda belirgin asimetrik YFİK olgularının %90,01'inin (n:10) sağda belirgin asimetrik YFİK olgularının ise %100'ünün (n:3) ET olgularından oluşmuştu (Tablo:23). İşitsel yolağın inferior kollikulusa kadar tüm basamaklarda bilateral projeksiyonları olduğu düşünülerek ET gurubunda işitme kaybını aynı ya da karşı tarafındaki ellerdeki tremor şiddetiyle karşılaştırdık. İşitme kaybı ile tremor şiddeti arasında ilişki saptamadık. Odyometri eğrilerinin ilk değerlendirmelerinde dikkati çeken asimetrik YFİK'nın kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı

farklılık saptanmaması çalışmaya dahil edilen olgu sayısının az olması ve ET olgularının hastalık şiddetinin hafif düzeyde olmasına bağlı olabilir.

Esansiyel tremorlu hastalarda gözlenen işitme kaybı ve tremoru ortaya çıkaran patoloji beyin sapında yer alan ve serebelluma bağlantıları olan yolların etkilenmesi sonucu olabileceği için beyin sapı uyarılmış potansiyellerinin işitme fonksiyonundaki kayıp ile tremor arasında herhangi bir bağlantısı olup olmadığını değerlendirmek amacıyla Beyin Sapı Uyarılmış Potansiyelleri'ni inceledik.

BAEP verilen stimulusu takip eden 10 msn içerisinde ortaya çıkan 7 dalgadan I. dalga 8. sinirden, II. dalga ipsilateral kohlear nukleusdan, III. dalga superior olivar çekirdekten, IV. dalga lateral lemniskusdan ve V. dalga ise inferior kollikulusdan kaynağını alır. Yapılan çalışmalarda ipsilateral inferior kollikulus lezyonlarında V. dalganın etkilenmediği ancak kontrlateral lezyonlarda kaybolduğu görülmüştür. Bilateral inferior kollikulus lezyonlarında işitsel agnozi tanımlanmıştır. Bugün bilinen bilgiler daha çok radyolojik görüntüleme yöntemleri ile tespit edilebilen lezyonların BAEP ile doğrulanması esasına dayanmaktadır (82,83,103). V. dalganın özellikle stimulus uygulanan kulağın karşı tarafındaki inferior kollikulus tarafından oluştuğu düşünülür. Çalışmaya katılan hastaların BAEP yanıtları incelendiğinde sağ II. (2.97 ± 0.28) ve III. (3.94 ± 0.27) ve sol I. (2.27 ± 0.43) ve II. (3.23 ± 0.39) pik latanslarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulduk (Tablo 10). Her iki grup arasında pik latanslar arasındaki bu farklılık bize 8. sinir ve nukleus kohlearis ve superior olivar çekirdekle ilişkili olabileceğini düşündürdü. Nervus ve nukleus kohlearis latansları uzun olan olguların odyometri incelemeleri tekrar değerlendirilerek daha önce saptanan YFİK'nı araştırdık. Ancak uzamış pik latansları ile odyometri incelemeleri, el tremorunun baskın olduğu taraf arasında anlamlı bir ilişki saptamadık. Buna ek olarak ET' li hastaların BAEP kayıtlamasından elde edilen sağ II ve III; sol I ve II pik latanslarındaki uzama ile hastalık süresi, hastanın yaşı ve cinsiyeti, ilaç kullanımı, tremorun klinik özellikleri

arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir korelasyon yoktu. $\chi^2=10,981$
 $p=0,089$

Çalışmamızda talamus düzeyindeki nörofizyolojik değişiklikleri değerlendirmek için hasta ve kontrol gurubunun MLAEP'ni inceledik. MLAEP yanıtları bilateral primer işitsel korteksi içerecek şekilde bilateral temporal loblardan ve talamokortikal projeksiyonlardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Na ve Pa en stabil olarak elde edilen yanıtlardır. Na 10–25 msn ve Pa 22–40 msn aralığında ortaya çıkarlar. N0 (latansı; 8 ms), P0 (latansı; 12 ms), Nb (latansı; 40 ms) ve P1 (ya da Pb) (40–50 ms)'de elde edilirler (78,103,106). Brakiyum kollikuli ve inferior kollikulus yoluyla taşınan işitsel impulsların MGC' ulaştığı ve MGC'in özellikle ventral liflerinin talamusun istasyonu gibi rol oynadığı buradan kalkan impulsların ise işitsel radyasyonu oluşturarak işitsel kortekse taşındığı bilinmektedir. Na'yı ve Pa'yı oluşturan impulslar kaynağını ipsilateral MGC'den işitsel kortekse kadar ulaşan işitsel potansiyellerden alırlar (107,108). Na anomalileri genellikle talamus veya subkortikal beyaz cevher lezyonlarında saptanmaktadır (80,86). Pa'nın özellikle stimulus uygulanan kulağın kontrlateralinde beyin sapından temporal loba ulaşan işitsel impulslar sonucu oluştuğu ve hala tartışmalı olsa da Pa'nın primer işitsel korteksteki Heschl girusunun medial kısmından kaynaklandığı düşünülmektedir. (79,85,106). Nb ve Pb'nin kaynağı bilinmemektedir ancak yapılan çalışmalar Pb'nin Heschl girusunun daha çok anterior ve lateral kısmından muhtemelen asosiasyon alanından kaynaklandığını ortaya koyuyor (77). ET'lu hastalarda sağ Na latansı ortalama (12.44±1.78), sağ Pa (16.89±1.84), sağ Nb (23.47±3.29), sol Na (12.60±1.77), sol Pa (17.12±1.58), sol Nb (22.63±3.33) olarak bulundu (Tablo 12). MLAEP yanıtları kontrol gurubu ile ET gurubunda incelendiğinde sağ ve sol tüm pik latanslarda (Na, Pa, Nb) istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Yüksek frekanslardaki işitme kaybının talamus düzeyindeki asimetri ile ilişkisini inceleyebilmek için Na'nın da asimetric olabileceğini düşünerek fizyolojik özelliklerine ek olarak sayısal olarak da tremor şiddetiyle karşılaştırdık; her iki grup arasında anlamlı bir

ilişki bulunmadı. Yüksek frekanslarda olan işitme kaybı ile hastanın yaşı, cinsiyeti, hastalık süresi, ilaç kullanımı, tremorun karakteri, lokalizasyonu arasında korelasyon saptanmadı. $p=0.003$ $\chi^2=13.837$).

Konvansiyonel odyometri ve BAEP incelemeleri bize 8. sinir ve nukleus kohlearis ve superior olivar çekirdekle ilişkili bir patolojiyi işaret etti. Bugünkü bilgilerimize göre kohlear sinirin liflerini veya nukleuslarını tutan infarktlar, tümörler veya demyelinizan plaklar tek taraflı işitme kaybı ile sonuçlanırlar. Kohlear nukleuslar ve onların temporal loblardaki primer işitsel alanlar ile bağlantılarındaki lezyonlar ise santral sağırılık ile sonuçlanır. İşitsel impulslar aynı anda her iki işitsel kortekse ulaştırıldığından tek taraflı işitsel korteks lezyonları işitme kaybına neden olmaz (113,114). Çünkü kohlear sinir pontomeduller bileşkeden beyin sapına girdikten sonra KN, Superior Olivar Kompleks(SOK), İnferior Kollikulus, Medial Lemniskular düzeyinde ilerlerken ipsilateral ve kontrilateral lifler verir. Dorsal kohlear nukleusda baş ve boyundan gelen pozisyonel somatosensoriyel impulslar sesin spektral ipuçlarının tanımlanmasında rol alır. Sesin içeriği ve lokalizasyonun irdelendiği yer lemniskularlarken her iki kulaktan gelen inputların zamansal dağılımı ve ses şiddeti açısından ise KN irdeler. Kokleadan işitsel kortekse kadar tüm yapılar tonotopik olarak organize olmuşlardır ve sesin frekansını kokleadan apekse olan uzaklığını temel alarak logaritmik olarak kopyalayarak iletirler (109,110,111,112). Bu nedenle retrokohlear patolojilerle; konuşmayı anlama, konuşma ayırt etme, rahat dinleme seviyesi, kısa ses seviyelerine duyarlılık ve ses yüksekliğinin modülasyon kusurları tanımlanmıştır. Bu klinik durumların tespitinden Alternate Binaural Loudness Balance (ABLB) test, Monaural Loudness Balance (MLB) test, Short Increment Sensitivity İndex (S.I.S.I.) test, Threshold Tone Decay (T.T.D) test, Speech Audiometry, Speech Discrimination (SDS) test, Uncomfortable Loudness Level, Lafon'un Fonetik testinden bahsedilebilir(87). Sonuçlar değerlendirilirken çalışmamızdaki odyometrik incelemenin "pür ton odyometri" ile sınırlı tutulduğu göz ardı edilmemelidir

Bizim alışmamızda olgularımızın çoğunluğunun hastalığın erken döneminde saptanmış olması, gurubun işitme kaybı tariflemeyen hastalardan oluşması ve odyometri incelemesinin konvansiyonel odyometri ile sınırlandırılmış olması odyometrik incelemede göze çarpan asimetrinin elektrofizolojik zeminin ortaya konmasını güçleştirmiştir. Konunun aydınlatılabilmesi için daha geniş serilerde, işitme kaybı tariflemeyen olgularda yapılacak yeni çalışmalar gerekmektedir.

9. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Esansiyel tremorlu olgularda işitme kaybının gelişimini destekleyen patofizyoloji açıklık kazanmasa da yapılan çalışmalar esansiyel tremor olgularında işitme kaybının ellerdeki tremor ile orantılı olduğunu vurgulanmıştır. Bu da ET ile işitme kaybı arasında fonksiyonel bir ilişki olabileceğini göstermiş ve bu konuya ilginin artmasına neden olmuştur. Hayvanlarda “harmalin ile indüklenen tremor” tecrübeleri sonucunda patogeneizde “olivo-serebello-talamik-kortiko-spinal ringi” takip eden santral bir osilatörün hiperaktivitesinin patogeneizde rol oynayabileceği ve bu hiperaktivitenin fizyolojik olarak talamusun ventral intermedial nukleusunun stimülasyonu ile baskılandığı saptanmıştır. ET olgularında özellikle yüksek frekanslarda olduğu bildirilen işitme kaybı olgularının odyometrik ve beyin sapı incelemelerini değerlendiren herhangi bir çalışma bildirilmemiştir.

Biz de çalışmamızda “Olivopontocerebellar ring” deki bozukluğa bağlı olarak beyin sapı ve beyin sapı ile ilişkili yapılarda gelişen elektrofizyolojik değişiklikleri incelemeyi amaçladık. Çalışmaya Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Hastalıkları Polikliniğine müracaat eden ve Hareket Hastalıkları Topluluğunun Öngördüğü ET Tanı Kriterleri (2000) temel alınarak ET tanısı alan 30 hasta ve hasta grubu ile genetik bağı olmayan, yaş ve cinsiyet dağılımı hasta grubuyla eş olan 30 normal kontrol dahil edildi. Çalışmaya işitme kusuru tarifleyen, ET dışında işitme kusuru oluşturma olasılığı olan ek nörolojik, odyolojik ve sistemik hastalığı olan hastalar alınmadı. Her iki gruba konvansiyonel odyometri, MLAEP, BAEP kayıtlamaları yapıldı. Konvansiyonel tonal odyometri incelemesinde tüm frekanslar değerlendirildiğinde (250–8000 Hz frekans aralığında) kontrol grubunda 25 kişide (%83) normal; 5 kişide (%16,6) sensorinöral tipte işitme kaybı saptandı. Ancak kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak değerlendirilmedi. Odyometrik incelemelerde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tremorun karşı tarafında YFİK izledik. 2000–8000 Hz frekans aralığında olguların %63,3(n:19) normal; %36,6 (n: 11)’sı ise sensorinöral tipte işitme kaybı saptandı.

Odyometri eğrilerinin ilk değerlendirmelerinde dikkati çeken yüksek frekanslarda olan asimetrik işitme kaybında kontrol gurubu ile karşılaştırıldığında istatistik olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Solda asimetrik YFİK olgularının %90,01'inin (n:10) sağda asimetrik YFİK olgularının ise %100'ünün (n:3) ET olgularından oluştuğu tespit ettik. Ancak işitme kaybının aynı taraf ya da karşı taraftaki tremor şiddeti ile korelasyonuna ait veri saptanmadı. Odyometrik inceleme sonucunda saptanan asimetrinin beyin sapı ve talamus düzeyinde kaynağını araştırmak amacıyla BAEP ve MLAEP yanıtları ile karşılaştırdık. MLAEP yanıtları kontrollerle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı. BAEP yanıtları incelendiğinde ise sağ II ve III; sol I ve II pik latanslarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi. Ancak uzamış BAEP pik latansları ile konvansiyonel odyometri incelemesi, MLAEP değerleri ve el tremorunun baskın olduğu taraf arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.

ET olgularında da talamustan kayıtlanan osilasyonların karşı ekstremiteden yapılan EMG kayıtları ile korelasyon gösterdiği bilinmektedir. Bu durum ET patogenezinde olan asimetriyi desteklemektedir. Konvansiyonel odyometri incelemeleri sonucunda saptadığımız asimetrik YFİK bize ET oluşumundaki asimetriyi düşündürdü. YFİK ile tremor şiddeti arasında ilişki saptanmaması olgularımızın etkileniminin hafif düzeyde olmasına ve hasta gurubumuzun sağ ve sol kol arasındaki tremor şiddetinin belirgin farklılık göstermemesine ve hasta sayımızın kısıtlı olmasına bağlı olabilir. BAEP incelemeleri ise bize 8. sinir ve nukleus kohlearis ve superior olivar çekirdek düzeyindeki bir patolojiyi düşündürdü. Kohlear nukleuslar ve temporal loblardaki primer odituar alanlar ile bağlantılarındaki lezyonların santral sağırlık ile sonuçlandığı bilinmektedir. Retrokohlear patolojilerle; konuşmayı anlama, konuşma ayırt etme, rahat dinleme seviyesi, kısa ses seviyelerine duyarlılık ve ses yüksekliğinin modülasyon kusurlarının konvansiyonel odyometri ile tespitinin kısıtlılığı düşünülerek konunun açıklanabilmesi için daha çok olgunun katıldığı daha ileri odyometri teknikleri kullanılarak yapılan incelemeler gerekmektedir.

10. ÖZET

Esansiyel tremorun monosemptomatik bir bozukluk olduğunu ileri süren geleneksel görüş günümüzde değişmektedir. Yapılan çalışmalar denge ve yürüme bozukluklarının yanında işitme kaybının da eşlik ettiği ve işitme kayıplarının tremor şiddeti ile orantılı olduğunu ortaya koymuştur. Yaşanan özürülük ve işitme cihazı kullanma ihtiyacı ise yapılan odyometrik incelemelerde beklenenden daha fazla bulunmuştur. ET olgularında özellikle yüksek frekanslarda olduğu bildirilen işitme kaybı olgularının odyometrik ve beyin sapı incelemelerini değerlendiren herhangi bir çalışma bildirilmemiştir. Biz bu çalışmada, ET'lu hastalarda beyin sapı ve sekizinci kranial sinirde gelişebilecek elektrofizyolojik değişiklikleri incelemeyi amaçladık. Çalışmaya 2006–2007 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim dalı Hareket Hastalıkları Polikliniğine müracaat eden ve Hareket Hastalıkları Topluluğunun Öngördüğü ET Tanı Kriterleri (2000) temel alınarak ET tanısı alan toplam 30 hasta dahil edildi. Kontrol gurubu ise hasta gurubu ile genetik bağı olmayan; yaş ve cinsiyet dağılımı hasta grubuyla eş olan olgulardan seçildi. Her iki guruba da işitme kusuru ya da işitme kusuru oluşturma olasılığı olan nörolojik ve sistemik hastalığı olmayan kişiler dahil edilmedi. Her iki guruba konvansiyonel odyometri, MLAEP, BAEP kayıtlamaları yapıldı. BAEP yanıtları incelendiğinde sağ II ve III; sol I ve II pik latanslarında her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi. Ancak uzamış BAEP pik latansları ile konvansiyonel odyometri incelemesi, MLAEP değerleri ve el tremorunun baskın olduğu taraf arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Odyometrik incelemelerde istatistiksel olarak anlamlı olmasa da tremorun karşı tarafında YFİK izledik. Odyometrik inceleme sonucunda saptanan asimetrinin beyin sapı ve talamus düzeyinde kaynağını araştırmak amacıyla BAEP ve MLAEP yanıtları karşılaştırıldı; anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Anahtar Sözcükler: Esansiyel Tremor, Orta Latanslı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller(MLAEP), Beyin Sapı İşitsel Uyarılmış Potansiyeller(BAEP), İşitme Kaybı, Odyometre

10. SUMMARY

The traditional opinion which alleges essential tremor as a mono-symptomatic disorder is amending at present. The studies being conducted have displayed that, hearing impairment accompany to balance and walking disorders and hearing deficiencies are correlated to intense of tremor. Observed disablement and the need to use of hearing aid have found more than expected on audiometric examinations. There is not any reported study that evaluates audiometric and brainstem examinations on hearing deficiency phenomenon's which were informed as especially seen in high frequency at ET events. We have aimed to examine the electro-physiological changes on brain peduncle and related to brain peduncle structure of ET patients at this study. Thirty patients with ET have been examined who has applied Kocaeli University Movement Disorders Clinic between 2006 - 2007 years. Normal controls included spouses and other non-genetically related people accompanying our patients. The ones who correspond to the description of hearing deficiency or the ones who has audiological, systemic illnesses that can cause hearing deficiency were not included to the study in both groups. Conventional audiometer, MLAEP and BAEP recordings have been kept for the both group. When BAEP answers were examined, statistically significant differences were observed between two groups on peak latencies Right II & III with Left I and II. But lengthened BAEP peak latencies and conventional audiometer examines has not stated any significant correlation between MLAEP values and dominant hand tremor side. Although it is not statistically significant, during audiometric examines we have observed high frequency hearing deficiencies at reverse side of tremor. BAEP and MLAEP responses are compared in order to investigate the source of asymmetry obtained during audiometric examine at the level of brain peduncle and thalamus but not a significant relation has been confirmed.

Keywords: Essential Tremor, Middle Latency Auditory Evoked Potentials (MLAEP), Brainstem Audio Evoked Potentials (BAEP), Hearing Impairment, Audiometer

11. KAYNAKLAR

1. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Essential tremor—the most common movement disorder in older people. *Age and Ageing* 2006; 35: 344–349
2. Rajput A, Robinson C, Rajput A. Essential tremor course and disability: A clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology* 2004; 62: 932–936
3. Louis E. Essential tremor. *The Lancet Neurology*. 2005; 4: 100–110
4. Louis E, Barnes L, Albert S. Correlates of functional disability in essential tremor. *Movement Disorders* 2001;16: 914–920
5. Jenkins IH, Bain PG, Colebatch JG et al. A positron emission tomography study of essential tremor. *Ann Neurol*. 1993; 34: 82–90
6. Lorenz D, Deuschl G. Update on pathogenesis and treatment of essential tremor. *Curr Opin Neurol*. 2007; 20: 447–52
7. Nahab FB. Essential tremor, deceptively simple. *Practical Neurology* 2007; 7: 222–233
8. Ondo W, Sutton L, Dat Vuong K, et al. Hearing impairment in essential tremor. *Neurology* 2003; 61; 1093–1097
9. Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M. The Pathophysiology of tremor. *Muscle & Nerve* 2001: 717–735
10. Sharon S. Tremor. *American Family Physician*. 2003; 68: 1546–1552
11. Bhagwan T, Robert R. Physiological and pharmacological aids in the differential diagnosis of tremor. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry* 1976; 39: 772–783
12. Bain P. Tremor. *Parkinsonism and related disorders* 2007;13;369–S374
13. Bhidayasiri R. Differential diagnosis of common tremor syndromes. *Postgraduate Medical Journal* 2005;81:756–762
14. Sullivan K, Hauser R, Zesiewicz T. Essential tremor: epidemiology, diagnosis, and treatment. *The Neurologist* 2004; 10: 250–258
15. Findley L. Classification of tremors. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1996;13: 122–132
16. Bain P, Findley L, Thompson P. Et al. A Study of hereditary essential tremor. *Brain* 1994: 117; 805–824

17. Benito-León J, Pareja F, Morales J, et al. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Movement Disorders* 2006; 18; 389–394
18. Benito-León J, Louis E, Bermejo P. et al. Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology* 2006;66;69–74
19. Tan L, Venketasubramanian N, Ramasamy V, et al. Prevalence of essential tremor in Singapore: a study on three races in an Asian country. *Parkinsonism & Related Disorders* 2005; 11; 233–239
20. Tse W, Libow L, Neufeld R, et al. .Prevalence of movement disorders in an elderly nursing home population. *Archives of Gerontology and Geriatrics* 2008; 46: 359–366
21. Dotchin C, Walker R. The prevalence of essential tremor in rural northern tanzania. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2008
22. Louis E, Wendt K, Ford B. Senile tremor. *Gerontology* 2000; 46: 12-16
23. Mancini M, Stracci F, Tambasco N, et al. Prevalence of essential tremor in the territory of Lake Trasimeno, Italy: Results of a population-based study. *Movement Disorders* 2007; 22; 540–545
24. Louis E, Ottman R, Hauser A. How Common is the most common adult movement disorder? estimates of the prevalence of essential tremor throughout the world *movement disorders* 1998; 13: 914–920
25. Dogu O, Sevim S, Camdeviren H, et al. Prevalence of essential tremor: Door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology* 2003; 61; 1804–1806
26. Whaley N, Putzkea J, Babaa M, et al. Essential tremor: Phenotypic expression in a clinical cohort. *Parkinsonism & Related Disorders* 2007; 13: 333–339
27. Lorenz D, Frederiksen H, Moises H, et al. High concordance for ET in monozygotic twins of old age. *Neurology* 2004;62(2); 208–211
28. Louis E, Ford B, Frucht S, et al. Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: A community-based family study. *Annals of Neurology* 2001; 49: 761–769

29. Aridona P, Ragonesea P, De Fuscob M, et al. Further evidence of genetic heterogeneity in familial essential tremor. *Parkinsonism& Related Disorders* 2008;14: 15–18
30. Blaira M, Maa S, Phibbsa F, et al. Reappraisal of the role of the DRD3 gene in essential tremor. *Parkinsonism and Related Disorders* 2008; 14: 471–475
31. Deng H, Le W, Jankovic J. Genetics of essential tremor. *Brain* 2007;130(6): 1456–1464
32. Higgins J, Lombardi R, Pucilowska J, et al. A variant in the HS1-BP3 gene is associated with familial essential tremor. *Neurology*. 2005; 64: 417–421
33. Louis E, Benito-León J, Ottman R, et al. A population-based study of mortality in essential tremor. *Neurology* 2007; 69(21): 1982–1989
34. Tan E, Prakash K, Fook-Chong S. Et al. DRD3 variant and risk of essential tremor. *Neurology* 2007; 68(10): 790–791
35. Shaochun M, Thomas D, Marcia B. Familial essential tremor with apparent autosomal dominant inheritance: Should we also consider other inheritance modes? *Movement Disorders* 2006; 21: 1368–1374
36. Deuschl G, Bergman H. Pathophysiology of nonparkinsonian tremors. *Movement Disorders* 2002; 17: 41-S48
37. Louis E, Jiang W, Pellegrino K. Elevated blood harmane (1-methyl-9H-pyrido[3,4-b]indole) concentrations in essential tremor. *Neurotoxicology* 2008; 29: 294–300
38. Louis E, Jurewicz E, Applegete L. Association between essential tremor and blood lead concentration. *Environmental Health Perspectives* 2003; 111: 1707–1711
39. Louis E. Etiology of essential tremor: Should we be searching for environmental causes? *Movement Disorders* 2001; 16: 822–829
40. Louis E, Factor-Litvak E, Parides M. Organochlorine pesticide exposure in essential tremor: A case–control study using biological and occupational exposure assessments. *Neurotoxicology* 2006; 27: 579–586
41. Sethi K. Tremor. *Current Opinion in Neurology* 2003; 16(4): 481–485

42. Tomonaga M. Neurofibrillary tangles and Lewy bodies in the locus ceruleus neurons of the aged brain. *Acta Neuropathologica* 1981; 53: 165–168
43. Yahr M, Orosz D, Purohit D Co-occurrence of essential tremor and Parkinson's disease: clinical study of a large kindred with autopsy findings. *Parkinsonism & Related Disorders* 2003; 9: 225–231
44. Louis E, Vonsattel J, Honig L. et al. Neuropathologic findings in essential tremor. *Neurology* 2006; 66(11): 1756–1759
45. Louis E, Faust P, Vonsattel J, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007;130(12): 3297–3307
46. McAuley J, Marsden C. Physiological and pathological tremors and rhythmic central motor control. *Brain* 2000; 123; 1545–1567
47. Louis E, Shungu D, Chan S. Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neuroscience Letters* 2002; 333: 17–20
48. Helmchen C, Hagenow A, Miesner J, et al. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain*, 2003;126: 1319–1332
49. Lozano A. Vim Thalamic Stimulation for tremor. *Archives of Medical Research* 2000; 31: 266–269
50. Britton T, Thompson P, Day B. L, et al. Rapid wrist movements in patients with essential tremor. *Brain* 1994; 117: 39–47
51. Hua S, Lenz F, Zirh T, et al. Thalamic neuronal activity correlated with essential tremor. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 273–276
52. Wilms H, Sievers J, Deuschl G. Animal models of tremor. *Movement Disorders* 1999; 14: 557–571
53. Tariq M, Arshaduddin M, Biary N. 2-Deoxy- -glucose attenuates harmaline induced tremors in rats. *Brain Research* 2002; 945: 212–218
54. Frosthalm A, Evans J, Cummings S. Harmaline-induced changes in gamma aminobutyric acid receptor; A subunit mRNA expression in murine olivocerebellar nuclei. *Molecular Brain Research* 2000; 85: 200–208

55. Miwa H. Rodent models of tremor. *The Cerebellum* 2007; 6: 66 -72
56. Montignya C, Lamarre Y. Rhythmic activity induced by harmaline in the olivo-cerebello-bulbar system of the cat. *Brain Research* 1973; 53: 81–95
57. Brennan K, Jurewicz E, Ford B, et al. Is essential tremor predominantly a kinetic or a postural tremor? A clinical and electrophysiological study. *Movement Disorders* 2002; 17: 313–316
58. Schrag A, Münchau V, Bhatia K. Essential tremor: an overdiagnosed condition? *J Neurol* 2000; 247: 955–959
59. Deuschl G, Krack P, Lauk M. et al. Clinical neurophysiology of tremor. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1996; 13(2): 110–121
60. Tan E, Luma S, Prakash K. Clinical features of childhood onset essential tremor. *European Journal of Neurology* 2006; 13: 1302–1305
61. Benito-León J, Louis E. Clinical update: diagnosis and treatment of essential tremor. *Lancet*; 2007: 369;1152–4
62. Kenney C, Diamond A, Nichte Mejia. Distinguishing psychogenic and essential tremor. *Journal of the Neurological Sciences* 2007; 263: 94–99
63. Louis E, Wendt K, Pullman S. Is essential tremor symmetric? *Arch Neurol.* 1998; 55: 1553–1559
64. Louis E, Borden S, Moskowitz C. ET centralized brain repository: Diagnostic validity and clinical characteristics of a highly selected group of ET. *Movement disorders* 2005; 20: 1361–1365
65. Klebe S, Stolze H, Gensing K. et al. Influence of alcohol on gait in patients with essential tremor. *Neurology* 2005; 65(1): 96–101
66. Putzke J, Whaley N, Baba Y, et al. Essential tremor: Predictors of disease progression in a clinical cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77(11): 1235–7
67. Elble RJ. Central mechanisms of tremor. *J Clin Neurophysiol.* 1996;13(2): 133–44
68. Louis E, Jurewicz E, Watner D, et al. Community-based data on associations of disease duration and age with severity of essential tremor: Implications for disease pathophysiology. *Movement Disorders* 2002; 18: 90–93

69. Rajput A, Offord K, Beard M, et al. Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1984; 47: 466–470
70. Louis E, Ford B, Lee H, et al. Diagnostic criteria for essential tremor. *Arch Neurol.* 1998; 55: 823–828
71. Benito-León J, Louis E. Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nature Clinical Practice Neurology* 2006; 2: 666–678
72. Louis E, Pullman S. Comparison of clinical vs. electrophysiological methods of diagnosing of essential tremor. *Movement Disorders*, 2001; 16: 668–673
73. Gironell A, Kulisevsky J, Pascual-Sedano B, et al. Routine neurophysiologic tremor analysis as a diagnostic tool for essential tremor: a prospective study. *J Clin Neurophysiol.* 2004; 21(6): 446–50
74. Jain S, Lo S, Louis E. Common Misdiagnosis of a common neurological disorder. *Arch Neurol.* 2006;63:1100–1104
75. Milanov I. Clinical and electromyographic assessment of essential tremor treatment. *Parkinsonism & Related Disorders* 2002; 8: 343–348
76. Glasscock M, Jackson C, Josey A. *İşitsel beyin sapı cevabı el kitabı.* İstanbul, Güneş Kitabevi, 1998
77. Borgmann C, Roß B, Draganova R, et al. Human auditory middle latency responses: influence of stimulus type and intensity. *Hearing Research* 2001; 158: 57–64
78. Almeida F, Pialarissi P, Júnior L. Auditory middle latency evoked responses: A Standardizing Study *Rev Bras. Otorrinolaringol* 2006; 72(2): 227–34
79. Johkura K, Matsumoto S, Hasegawa O. Defective auditory recognition after small hemorrhage in the inferior colliculi *Journal of the Neurological Sciences* 1998; 161: 91–95
80. Woods DL, Clayworth CC, Knight RT, et al. Generators of middle- and long-latency auditory evoked potentials: implications from studies of patients with bitemporal lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1987 Mar; 68(2): 132–48

81. Kimiskidis VK, Lalaki P, Papagiannopoulos S. Sensorineural hearing loss and word deafness caused by a mesencephalic lesion: clinicoelectrophysiologic correlations. *Otol Neurotol*. 2004 Mar;25(2):178–82
82. Vitte E, Tankéré F, Bernat I, et al. Midbrain deafness with normal brainstem auditory evoked potentials. *Neurology* 2002; 58(6): 970–973
83. Shaw NA. A possible collicular component of the auditory evoked potential and its relationship to brainstem and cerebellar auditory potentials. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1992; 32(12): 579–90
84. Mendez M, Geehan G. Cortical auditory disorders: clinical and psychoacoustic features. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1988; 51: 1–9
85. Kraus N, Ozdamar O, Hier D, et al. Auditory middle latency responses (MLRs) in patients with cortical lesions. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1982; 54(3):275–87
86. Fischer C, Bogner L, Turjman F. Auditory evoked potentials in a patient with a unilateral lesion of the inferior colliculus and medial geniculate body. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1995; 96(3):261–7
87. Esmer N, Akıner M, Karasalihoğlu A. *Klinik Odyoloji*. Ankara: Bilim Yayınları,1995: 55–89
88. Çakır N. *Otolaringoloji- Baş Boyun Cerrahisi*. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi,1999: 9–35
89. Pinto A, Lang A, Chen R. The cerebellothalamocortical pathway in essential tremor. *Neurology* 2003; 60(12): 1985–1987
90. Jankovic J. Essential tremor: A heterogenous disorder. *Movement Disorders* 2002; 7: 638–644
91. Benito-León J, Louis E, Bermejo P. et al. Reported hearing impairment in essential tremor: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology* 2008; 29: 213

92. Choa T, Fischera C, Nighoghossian N, et al. Auditory and electrophysiological patterns of a unilateral lesion of the lateral lemniscus. *Audiol Neurotol* 2005;10:153–158
93. Stolze H, Petersen G, Raethjen J, et al. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain*. 2001;124: 2278–86
94. Hallett M, Dubinsky RM. Glucose metabolism in the brain of patients with essential tremor. *J Neurol Sci*. 1993; 114(1): 45–8
95. Wills J, Jenkins I, Thompson D, et al. Red nuclear and cerebellar but no olivary activation associated with essential tremor: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 1994; 36: 636–642
96. Elble R. Report from a U.S. conference on essential tremor. *Movement Disorders* 2006; 21:2052–2061
97. Dupuis MJ, Delwaide PJ, Boucquey D, et al. Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke. *Mov Disord*. 1989;4(2):183–7
98. Hua S, Lenz F. Posture-related oscillations in human cerebellar thalamus in essential tremor are enabled by voluntary motor circuits. *J Neurophysiol* 2005; 93: 117–127
99. Elble R. Origins of tremor. *The Lancet* 2000; 355: 1113–1114
100. Bucher S, Seelos K, Dodel R, et al. Activation mapping in functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1997;41:32–40
101. Marsden J, Ashby P, Dowsey P, et al. Coherence between cerebellar thalamus, cortex and muscle in man. *Brain* 2000; 123:1459–1470
102. Bengtsson F, Hesslow G. Cerebellar control of the inferior olive. *The Cerebellum* 2005; 5: 7 – 14
103. Nwabueze-Ogbo FC, Popelar J, Syka J. Changes in the acoustically evoked activity in the inferior colliculus of the rat after functional ablation of the auditory cortex. *Physiol. Res*. 2002; 51: 95–104
104. Köster B, Deuschl G, Lauk M, et al. Essential tremor and cerebellar dysfunction: abnormal ballistic movements. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2002;73:400–405

105. Lang E. Organization of Olivocerebellar activity in the absence of excitatory glutamatergic input. *The Journal of Neuroscience* 2001; 21(5): 1663–1675
106. Pialarissi P, Almeida F, Camanducaia L, et al. Middle-latency auditory responses in neurological diseases. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2007;73(4):540–8
107. Edeline JM, Manunta Y, Nodal FR. Do auditory responses recorded from awake animals reflect the anatomical parcellation of the auditory thalamus? *Hearing Research* 1999;131: 135–152
108. Huang CL, Winer JA. Auditory thalamocortical projections in the cat: laminar and areal patterns of input. *J Comp Neurol.* 2000; 427(2): 302–31
109. Kelly JB, Liscum, Adel B, et al. Projections from the superior olive and lateral lemniscus to tonotopic regions of the rat's inferior colliculus. *Hearing Research* 1998;116: 43–54
110. Palmer AR, Summerfield A. Microelectrode and neuroimaging studies of central auditory function. *British Medical Bulletin* 2002; 63: 95–105
111. Kimura A, Donishi T, Okamoto K, et al. Topography of projections from the primary and non-primary auditory cortical areas to the medial geniculate body and thalamic reticular nucleus in the rat. *Neuroscience* 2005; 135:1325-1342
112. Joris PX, Schreiner CE, Rees A. Neural processing of amplitude-modulated sounds. *Physiol. Rev.*2004; 84: 541-577
113. Ropper A, Brown R. *Principles of Neurology*. Çev:Murat Emre, Ankara, Güneş Kitabevi. 2006
114. Snell R. *Klinik Nöroanatomi İstanbul*, Nobel Tıp Kitabevi, 2000
115. Margolis R, Saly G. Toward a standard description of hearing loss. *International Journal of Audiology* 2007;46: 746 - 758
116. Cueva R. Auditory brainstem response versus MRI for the evaluation of asymmetric sensorineural hearing loss. *Laryngoscope.* 2004;114:1686-92
117. Segal N, Shkolnik M, Kochba A et al. Asymmetric hearing loss in a random population of patients with mild to moderate sensorineural hearing loss. *Ann*

Otol Rhinol Laryngol. 2007 Jan;116(1):7-10

118. Löffler J, Nekahm D, Hirst-Stadlmann A, et al. Sensorineural hearing loss and the incidence of Cx26 mutations in Austria. *March 2001*; 9:226-230
119. Oghalai JS, Ramirez AL, Hegarty JL. Chronic pachymeningitis presenting as asymmetric sensorineural hearing loss. *Otol Neurotol. 2004*;25:616-21
120. Toovey S. Are currently deployed artemisinins neurotoxic? *Toxicology Letters 2006*;166: 95-104
121. Perlman S. Cerebellar Ataxia. *Current Treatment Options in Neurology 2000*, 2:215-224
122. Job A, Grateau P, Picard J. Intrinsic differences in hearing performances between ears revealed by the asymmetrical shooting posture in the army. *Hearing Research. 1998*; 122: 119-124
123. Sininger Y, Cone-Wesson B. Lateral asymmetry in the ABR of neonates: Evidence and mechanisms. *Hearing Research 2006*;212:203-211
124. Chao J, Ho H, Hwang J. Effects of clinical factors on auditory brainstem responses in patients with asymmetric hearing loss. *Auris Nasus Larynx. 2008*;35:344-8
125. Job A, Grateau P, Picard J. Intrinsic differences in hearing performances between ears revealed by the asymmetrical shooting posture in the army. *Hearing Research 1998*;122: 119-124
126. Schönwiesner M, Krumbholz K, Rübsem R et al. Hemispheric asymmetry for auditory processing in the human auditory brain stem, thalamus, and cortex. *Cerebral Cortex 2007*;17 :492-499
127. King C, Nicol T, McGee T et al. Thalamic asymmetry is related to acoustic signal complexity. *Neuroscience Letters 1999*; 267:89-92

12.EKLER

ESANSİYEL TREMOR TAKİP FORMU

Hastanın adı:

Tarih:

Yaşı:

Adresi:

Cinsiyeti:

Dominant el:

Tremor tanımı:

LOKALİZASYON	CİDDİYET	NE ZAMAN OLUŞTU
YÜZ/YANAK		R P K
SES		R P K
DİL		R P K
BAŞ/BOYUN		R P K
VÜCUT		R P K T
SAĞ KOL		R P K T
SOL KOL		R P K T
SAĞ BACAĞ		R P K T
SOL BACAĞ		R P K T

CİDDİYET: 0:YOK

R: İSTİRAHAT

1:HAFİF

P:POSTURAL

2:ORTA

K:KİNETİK

3:CİDDİ

T:HAREKETLE

4:İŞ YAPAMAMA

HASTALARIN YAPTIKLARI İŞLERDEKİ GÜÇLÜK DERECEŚİ:

ÇALIŞMA.....

GİYİNME.....

YAZMA.....

GİYİNME.....

İNCE HAREKETLER.....

DEPRESYON TREMORA BAĞLI

DÖKMEK.....

HİJYEN

ANKSİYETE TREMORA BAĞLI

YEMEK.....

İÇMEK.....

UTANMA.....

SOSYAL FONK ETKİLEME

KONUŞMA VE SES MUAYENESİ:

KONUŞMA

DERECE.....

10'A KADAR SAYMA

DERECE.....

5 SN 'EEEEEE'

DERECE.....

ÇİZGİ ÇİZME

SAĞ

*

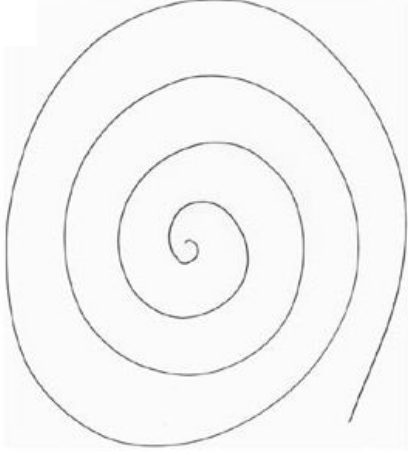
*

SOL

*

*

ARŞİMET SİRALİ:



Ciddiyeti

SAĞ:

SOL:

YAZI ÖRNEĞİ:

Ciddiyeti

SAĞ:

SOL
