

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**ESANSİYEL TREMOR HASTALARINDA
SEREBRAL KORTİKAL KALINLIK İLE KOGNİTİF DURUM ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sedat ŞEN

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**ESANSİYEL TREMOR HASTALARINDA
SEREBRAL KORTİKAL KALINLIK İLE KOGNİTİF DURUM ARASINDAKİ
İLİŞKİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sedat ŞEN

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Hüseyin Alparslan ŞAHİN

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleŐtirilebilmesi için yapmış olduğu katkılardan dolayı tez danıőmanım Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Prof. Dr. Hüseyin Alparslan ŞAHİN'e, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakóltesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Doç. Dr. Başar Bilgi'e, bilgisayar donanım ve program desteği için Sayın Mustafa Türkoėlu'na teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım Nöroloji Anabilim Dalın'ındaki tüm öğretim üyelerine ve birlikte çalıőtıėım asistan doktor arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Sevgi ve desteklerini her zaman hissettiğim, varlıklarından güç aldığım ve bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme teşekkür ederim.

Hoőgörü ve anlayıőı ile her zaman yanımda olan, sabrını ve sevgisini esirgemeyen sevgili eőim Uz. Dr. Nalan ÖRTÜCÜ ŞEN'e ve biricik kızım İpeğime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Sedat ŞEN

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA NO</u>
TEŞEKKÜR	I
İÇİNDEKİLER	II-III
TABLO ve ŞEKİL DİZİNİ	IV
KISALTMALAR	V
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Tanım	2
2.2. Tarihçe	2
2.3. Epidemiyoloji	3
2.4. Etyoloji	3-4
2.5. Genetik	4
2.6. Patogenez	4-5
2.7. Klinik	6-8
2.8. Tanı	8-10
2.9. Ayırıcı Tanı	11-12
2.10. Tedavi	12-14
3. HASTALAR VE YÖNTEM	15
3.1. Klinik Değerlendirme	15
3.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	15-16
3.3. Nöropsikiyatrik Değerlendirme	16
3.3.1. Wisconsin Kart Eşleme testi	17
3.3.2. Hamilton Depresyon Testi	17
3.3.3. Beck Anksiyete Ölçeği	17
3.3.4. Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi	17-18
3.3.5. Küp Desen Testi	18
3.3.6. Hanoi Kulesi	18
3.3.7. Sayı Menzili	18-19

3.3.8. Kategori İsimlendirme	19
3.3.9. K.A.S. Testi	19
3.3.10. Stroop Testi	19-20
3.3.11. İz Sürme Testi	20
3.3.12. Boston İsimlendirme Testi	20
3.4. İstatistiksel Analiz	21
4. BULGULAR	22-27
5. TARTIŞMA	28-31
6. SONUÇ	32
7. KAYNAKLAR	33-42

TABLO ve ŞEKİL DİZİNİ

		<u>SAYFA NO</u>
Tablo 1	Esansiyel Tremorun Dağılımı	6
Tablo 2	HBD Esansiyel Tremor Tanı Kriterleri	8-9
Tablo 3	” <i>Washington Heights- Inwood Genetic Study Of Essential Tremor</i> ” (WHIGET) Tanı Kriterleri	10
Tablo 4	” <i>National Institutes of Health</i> ” (NIH) Tanı Kriterleri	10
Tablo 5	Esansiyel Tremorun Ayırıcı Tanısı	11-12
Tablo 6	Esansiyel Treomurun Tedavisi	13
Tablo 7	Nöropsikolojik Batarya	16
Tablo 8	Demografik Veriler	22
Tablo 9	Nöropsikolojik Test sonuçları	23
Tablo 10	Serebral Korteksin Volümetrik Değerlendirilmesi	24-27
Şekil 1	Prefrontal Korteksin Ana Bağlantıları	30

KISALTMALAR

ET	Esansiyel tremor
LS	Lokus seruleus
MR	Manyetik rezonans
Hz	Hertz
PET	Pozitron emisyon tomografi
E	Erkek
K	Kadın
PH	Parkinson hastalığı
GABA	Gama amino bütirik asit
HBD	Hareket Bozukluğu Derneği
WHIGET	Washington Heights- Inwood Genetic Study of essential tremor
NIH	National Institutes of Health
VIM	Ventrolateral medulla
DBS	Derin beyin stimülasyonu
FTM	Fahn-Tolosa-Marin
SM	Sayı menzili
BNT	Boston İsimlendirme testi
DTI	Diffusion tensor imaging

ÖZET

Giriş ve amaç: Esansiyel tremor (ET) postural ve/veya kinetik bir tremordur. Son yıllarda motor olmayan özellikleri de dikkati çekmektedir. Özellikle kompleks işitsel ve görsel dikkat, sözel akıcılık ve anlık bellekte beklenilenden daha fazla düzeyde kognitif bozukluklar gözlenmektedir. Yapılan beyin görüntüleme incelemelerinde, sağlıklı kontrollere göre ET hastalarında serebral ve serebellar hemisferde dejenerasyon ve lokus seruleus (LS) da Lewy cisimcikleri saptanmıştır. Bu çalışmada, ET hastalarında kortikal volümetri ve kortikal kalınlıkların hastalık şiddeti ve kognitif profil ile ilişkisi araştırılacaktır.

Hastalar ve yöntem: Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde değerlendirilen, 18-55 yaş arası, art arda tanı konulan 11 ET hastası dahil edildi. Hastalar ile benzer yaş ve cinsiyette 11 kişilik sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu. Çalışmaya alınan bütün hasta ve kontrol grubuna beyin manyetik rezonans (MR) ve nöropsikiyatrik testler yapıldı. Beyin MR görüntülerine FreeSurfer 4.05 programı, otomatik segmentasyon metodu kullanılarak kortikal kalınlık ölçümü yapıldı.

Bulgular: ET tanısı konulan 16 hastanın 5'i çeşitli nedenler ile dışlandı. Çalışmaya 11 hasta ile devam edildi. Her iki grup arasında cinsiyet, yaş, eğitim ve dominant el açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı.

Hasta ve kontrollere yapılan nöropsikolojik testler sonucunda küp desen testi ($P=0,01$) ve çizgilerin yönünü belirleme testinde ($P=0,02$) iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı.

Beyin MR incelemesi ile hasta ve kontrol grubunun her iki serebral hemisfer kortikal kalınlık verileri karşılaştırıldı. ET hastalarında, kortikal kalınlığın sol superior paryetal bölgede kontrol grubuna göre daha ince olduğu belirlendi ($P=0,003$). Diğer bölge kalınlıklarındaki farklılıklar anlamlı değildi.

Sonuç: Çalışmada görsel mekânsal işlevleri değerlendiren testlerde ET'li hastalarda kontrol olgularına göre bozukluklar olduğu saptandı.

ABSTRACT

Introduction And Objective: Essential tremor (ET) is a postural and/or kinetic tremor. In recent years, non-motor features that attract attention. Especially, cognitive deformities are observed more grade than expected at complex auditory and visual caution, verbal fluency and instant memory. In the brain imaging examination, patients with ET compared to healthy controls have cerebral hemisphere degeneration and Lewy bodies are determined at locus ceruleus (LS). In this study, cortical volumetric and cortical thickness in patients with ET and severity of illness and the relationship between cognitive profiles will be investigated.

Patients And Methods: The study, Ondokuzmayıs University of Medicine Department of Neurology Movement Disorders Clinic in the investigation, between the ages of 18-55, 11 ET repeatedly diagnosed patients were included. Patients with 11 healthy controls of similar age and gender groups was created. All patients enrolled in the study and control groups brain magnetic resonance (MR) and neuropsychological testing was performed. The brain MR images, cortical thickness measurement was made using the automatic segmentation method with freesurfer 4.05 program.

Findings: Diagnosed ET 5 of 16 patients were excluded due to various reasons. The study was continued with 11 patients. Between the two groups of gender, age, education and in terms of the dominant hand, there was no statistically significant differences.

At the results of neuropsychological tests with patients and control group; block design test ($P = 0.01$), and line orientation test ($P = 0.02$) between the two groups revealed no statistically significant differences.

MRI of the brain of the patient and control groups both cerebral hemispheres were compared cortical thickness data. In ET patients, cortical thickness in the left superior parietal region was determined to be thinner than the control group ($P = 0.003$). Other regions were not significant differences in thickness.

Conclusion: In this study, evaluating the visual spatial function tests in patients with ET according to control phenomenon are detected.

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Tremor, bir vücut parçasının ritmik, osilatuvar hareketidir. Esansiyel Tremor (ET) 4-12 Hertz (Hz) frekansında postüral ve/veya kinetik bir tremordur. Önceleri monosemptomatik, motor bir hastalık olarak değerlendirilmekteyken, son yıllarda motor olmayan özellikleri de dikkati çekmektedir. Yapılan bir çok çalışmada, özellikle kompleks işitsel ve görsel dikkat, sözel akıcılık ve anlık bellekte beklenilenden daha fazla düzeyde kognitif bozukluklar gözlenmiş (1-6).

ET hastalarında yapılan beyin görüntüleme yöntemlerinde sağlıklı kontroller göre bazı patolojiler saptanmıştır. Beyin manyetik rezonans (MR) incelemesinde bazal gangliyonlar, serebellar pedinkül ve serebellar hemisferlerde patolojik bulgular saptanmıştır (7,8). MR spektroskopi çalışmalarında frontal kan akım hızı patolojisi saptanmıştır (5). Bunun yanında, bilateral serebellumda N-asetil- L-aspartat/kreatinin oranı ve N-asetil-L-aspartat/kolin oranı kontrollerle karşılaştırıldığında, ET hastalarında düşük olarak bulunmuştur (9-10). Nöron hasarı veya hücre ölümünde N/asetilaspartat/total kreatin oranının azalması hastalarda belirtilen bölgelerde dejenerasyon varlığını düşündürmektedir. Manyetik rezonans ve bilgisayar teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak piksel sayımı ve hacim hesaplaması ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalarda da özellikle serebellumda atrofi bulguları saptanmıştır (8,11). ET'li hastalarda, yapılan pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmalarında kontrollerle karşılaştırıldığında, striatumda fluorodopa tutulumunun kontrollere göre %10-13 azaldığı bulunmuştur.

Bu çalışmada, ET hastalarında kortikal volumetri ve kortikal kalınlıkların hastalık şiddeti ve kognitif profil ile ilişkisi araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

Tremor bir vücut parçasının ritmik, istemsiz, ossilatuvar hareketidir. Agonist ve antagonist kasların alternan veya simultan olarak kasılması sonucu ortaya çıkar (12). Tremor en sık görülen hareket bozukluğudur (9,13,14). Etkilenen bireylerde değişken klinik prezentasyonlarla karşımıza çıkan heterojen bir hastalıktır. Temel klinik bulgusu; 4-12 Hz frekansında postüral ve/veya kinetik tremordur. ET monosemptomatik, motor özellikleri olan bir hastalık olarak düşünülürken, son yıllarda atipik ve motor olmayan özellikleri dikkati çekmiştir. Yapılan bir çok çalışmada, özellikle kompleks işitsel ve görsel dikkat, sözel akıcılık ve anlık bellekte beklenilenden daha fazla düzeyde hafif kognitif bozukluklar gözlenmiştir (1-6).

Kognitif anormalliklerin anatomik temeli tam olarak bilinmemektedir. Benzer nöropsikolojik patern frontal lop veya talamusun lezyonlarından dolayı fronto-subkortikal sistemlerin hasarında görülmektedir (15).

2.2.Tarihçe

İnsanoğlu binlerce yıldan beri eski Mısır, Hindistan, İsrail ve Yunanistan'da tremorla ilgili yazılı kayıtlar bırakmıştır. Bergama'lı Galen'in (130-200) yazılarından ve daha sonra Sylvius de la Boe (1680), Van Swieten (1745) ve Sauvages'in (1768) yazılarından anlaşıldığına göre tremorla ilgilenen hekimler istirahat ve kinetik tremoru tanımlamışlardır. Ondokuzuncu yüzyılda, "esansiyel" terimi, ET gibi, tıbbi nedeni belirlenememiş ve ailesel yatkınlık gözlenen birçok hastalık için kullanılmıştır (16). İlk defa 1874 yılında Pietro Buressi tarafından "tremore semplice essenziale" şeklinde kullanılmıştır. Bundan 5 yıl sonra Edoardo Maragliano değerlendirdiği hastaları "tremore essenziale congenito" olarak tanımlamıştır. Anton Nagy geniş bir tremor ailesini incelemiş "essentieller tremor" terimini önermiştir. Raymond ise hastalığı "tremblent essential hereditarie" olarak isimlendirmiştir (17).

ET teriminin nörologlar arasında yaygın kullanılışı 20. yüzyılın ikinci yarısında olmuştur. Sonraki yıllarda ise sporadik olgular için ET, ailesel olanlar için herediter ya da ailesel ET terimleri kullanılmıştır.

2.3.Epidemiyoloji

ET epidemiyolojisi için 2008 yılına kadar, 5 kıta, 19 ülke, 28 nüfus odaklı çalışmalarının bir meta analizinde prevalansın % 0.01 ile % 20.5 arasında değiştiği saptanmıştır (13). Prevalans farklılığın birçok nedeni vardır. Öncelikle klinik temelli çalışmalar, özellikle tıbbi olarak az gelişmiş bölgelerde prevalansı olandan düşük olarak tahmin ederler. Bunun nedeni, ET olgularının sadece küçük bir kısmının (% 0.010–0.5) tremor için hekime başvurmaları olabilir. Çalışmalar ET olgularının %1'inden daha azının saptandığını göstermektedir. İkinci olarak, yaş ET için iyi bilinen bir risk faktörüdür (18-22). Bu nedenle çalışmanın yapıldığı yerdeki nüfusun yaş yapısı önemlidir.

Türkiye'de bütün katılımcıların nöroloji uzmanları tarafından muayene edildiği nüfus tabanlı bir çalışmada, ET prevalansı 40 yaş ve üstü bireylerde % 4.0 olarak bulunmuştur (23). Finlandiya'da benzer metodların kullanıldığı nüfus odaklı bir çalışma, aynı yaş grubunda prevalansı % 5.6 olarak bulunmuştur (20). Veriler ET'yi en yaygın nörolojik hastalıklardan biri ve en yaygın hareket hastalığı olarak tanımlamak için yeterlidir (13).

Hastalığın insidansı tam olarak belirlenememiştir. Rochester retrospektif çalışmasında tahmini insidans 100000'de 23.7'dir. Yaş gruplarına göre bakıldığında; 60-69 yaş arasındaki bireylerde 100 000'de 58.6, 70-79 yaş arasındaki bireylerde 100 000'de 76.6, ve 80 ve üstü bireyler arasında 100 000'de 84.3 olarak bulunmuştur (24). Benito ve ark., İspanya'da nüfus tabanlı çalışmalarında 65 yaş ve üstü bireylerde düzeltilmiş insidansı 100 000'de 616 olarak bildirmiştir (25).

Birçok çalışmada hastalığın iki cins arasında eşit sıklıkta görüldüğü bildirilmiş (25,26). Louis ve ark. nın 2010 yılında yaptıkları meta analizde erkek cins baskınlığı dikkati çekmiştir (E:K=1.8:1) (13). Başlangıç yaşı değişkendir ancak 2. ve 6. dekatlarda olmak üzere başlangıç yaşı bimodal dağılım gösterir (27).

2.4.Etyoloji

Birçok nörodejeneratif hastalıkta olduğu gibi ET'de de en önemli risk faktörü yaştır. Çalışmalar, yaşın artması ile ET'nin insidans ve prevalansının arttığını göstermektedir (25,28-30). Yaş dışında bir diğer faktör etnik kökendir. Hastalığın prevalansı Afrika kökenli Amerikalı'larda yüksek bulunurken, İsrail'de kırsal bölgelerde yaşayan Araplarda düşük bulunmuştur (25,31). Bu durum hastalığın etyolojisinde olası genetik temellerin varlığını düşündürmektedir. Bunun yanında, kişilerin yaşadıkları bölgedeki çevresel etmenlerin de

etkili olduğu düşünölmektedir. Afrika'da ET prevalansının düşük olmasına rağmen, Amerika'da yaşıyan Afrikalı'larda prevalansın yüksek bulunması, kentleşme ve sanayileşmenin hastalık gelişimine etkisini açıklayabilir (31,32). Betakarbolin alkaloidleri ve kurşunun ET gelişmesine yol açtığını destekleyen çalışmalar vardır. (33,34,35).

2.5.Genetik

Ailede tremor öyküsünün bulunması diğer bireyler için ET riskini 5 kat artırmaktadır (36). ET hastalarında yapılan soyağacı çalışmalarında otozomal dominant kalıtım paterninin olduğu görölmüştür. Hastalarda birden fazla gen ve çevresel faktörler arasındaki etkileşim sonucu ET oluştuğu düşünölmektedir (26,37,39). Buna ek olarak, otozomal resesif ve X'e bağlı kalıtım olasılığı da göz ardı edilemez (40,41).

Günümüze kadar yapılmış iki adet çalışmada ikizlerde ET genetiği değerlendirilmiştir. Bu çalışmaların ikisinde de genetik uyum oranı monozigotik ikizlerde dizigotik olanlara göre daha fazla bulunmuştur (42,43).

ET hastalarında genetik alleli belirlemek için çok sayıda olgu kontrol çalışması yapılmıştır (44). Bu çalışmaların sonucunda kromozom 3q13'te bulunan dopamin reseptör D3 (DRD3) geninde kontrol grubuna göre anlamlı derecede patoloji saptanmıştır (45-48). Benzer şekilde, 15q24.3 kromozomunda bulunan LINGO1 geninde mutasyon varlığında, ailesinde ET olanların hastalık riskinin arttığı görölmüştür (44,49-52).

2.6.Patogenez

2003 yılında Columbia Üniversitesi'nde kurulan ET Beyin Bankası, prospektif olarak ET'li hastaları ile sağlıklı bireylerin beyinlerini incelemeye başlamıştır (53). Louis'in 2005-2007 yıllarında yapmış olduğu ET'li 33 olguyu içeren postmortem çalışmada, ET'nin iki tipi tanımlanmıştı; olguların ¾'ünde serebellar dejeneratif değişikliklerle giden tip, ¼'ünde lokus seruleus düzeyinde Lewy cisimciği bulunan serebellumun korunduğu tip.

ET olgularında, parkinson hastalığının (PH) aksine substantia nigra da patolojik değişikliklere rastlanmamıştır (54).

Serebellar dejeneratif değişikliklerle giden tipinde, Bergmann glial hücrelerinde ve torpedo hücre sayısında artma ile orta derecede (yaklaşık %40 oranında) purkinje hücre kaybı

gözenmiştir (55). Bergmann astrositleri, yaralanmaya karşı nonspesifik patolojik cevap olarak meydana gelirler. Torpedolar, purkinje hücre aksonunun proksimal segmentinin fusiform şişliğidir. Dezoryante olan çok sayıda nörofilament içerir. Torpedolar muhtemelen purkinje hücrelerinin dejenerasyonu ve ardından rejenerasyonu sonucu oluşmaktadır (55).

LS santral sinir sisteminde norepinefrinin kaynağıdır. LS'nin ana efferent bağlantıları purkinje hücrelerine doğrudur. Noradrenerjik LS-serebellar bağlantılar, purkinje hücrelerinin normal inhibitör fonksiyonu için önemlidir (56). LS-serebellum bağlantıları, tırmanıcı lif afferent inputlarına karşı purkinje hücre cevaplarını düzenler (57). LS'daki lezyon inhibitör purkinje hücrelerine giden uyarının azalmasına yol açar. Bu da, purkinje hücreleri aracılığıyla çıkan inhibitör gama aminobütirik asitte (GABA) azalmaya neden olur (55). Bu nedenle ET tedavisinde kullanılan birçok ilacın dayanak noktası, merkezi sinir sistemindeki GABA'erjik durumu iyileştirmeye yöneliktir (58).

Bazı ET hastalarında beyin sapında LS patolojisi görülmüştür. Bilindiği gibi ET hastalarının bir kısmında zamanla parkinsonizm ya da PH gelişebilmektedir (59-61). Bu hastaların beyin sapı Lewy patolojisi olan hastalar olup olmadıkları henüz bilinmemektedir. Eğer bu ilişki kanıtlanabilirse ET'nin nörodejeneratif bir hastalık olduğu görüşü netlik kazanacaktır.

Görüntüleme çalışmalarında, inferior olivar nukleus, nukleus ruber ve dentat nukleus ortasında yerleşen Guillan Mollaret üçgenindeki anormalliğe işaret eden veriler mevcut olup, tremorun inferior oliva'den köken aldığı ve olivoserebellar ağ ile yayılan intrensik osilasyonlardan kaynaklandığı öne sürülmüştür (7).

ET'li hastalarda, yapılan PET çalışmalarında kontrollerle karşılaştırıldığında, striatumda fluorodopa tutulumu kontrollerin %10-13 altında bulunmuştur (62). Bu ET'de dopaminerjik sistemin de rol oynadığını düşündürmektedir.

MR spektroskopisi çalışmalarında, bilateral serebellumda N-asetil-L-aspartat/kreatinin oranı ve N-asetil-L-aspartat/kolin oranı kontrollerle karşılaştırıldığında, ET hastalarında düşük olarak bulunmuştur. Nöron hasarı veya hücre ölümünde N/asetilaspartat/total kreatin oranının azaldığı bilinmektedir (9,10). Başka bir çalışmada, serebral kan akımı değerlendirilmiş ve serebello-fronto-talamik devrede patoloji olduğu düşünülmüştür (5). Bu çalışmada beyin MR kesitleri aksiyal düzlemde orbito-meatal hat temel alınarak vertekse doğru 8 seviyeye ayrılmıştır. Frontal bölgede 3 ve 4. seviyelerde bilateral, 5. seviyede sağ lopta bölgesel beyin kan akımı ile tremor şiddeti arasında ters ilişki olduğu gösterilmiştir (5)

2.7.Klinik

Hastaların muayenesinde, görüşme esnasında özellikle de görüşmenin başında tremor olup olmadığı gözlenmelidir. İstirahat tremoru için hastalar tümüyle desteklenmiş halde otururken, yatarken ve yürürken değerlendirilmelidir. Postüral tremor için her iki kol öne doğru uzanmış halde, omuzlar abduksiyonda, dirsekler fleksiyonda ve işaret parmaklar yüz hizasında karşı karşıya getirilerek muayene yapılır. Kinetik tremor muayenesi için yarısına kadar su doldurulmuş bir bardaktan hastanın diğer elindeki boş bardağa su boşaltması ve bu işlemi birkaç kez tekrarlaması istenir. Hastaya parmak burun testi, el yazısı yazdırılması, düz çizgi çizdirilmesi ve spiral çizmesi de her iki eli için yapılır (63).

Baş tremoru için dik oturur pozisyonda baş hareketleri izlenir. Tremor varlığında onaylama (evet-evet) şeklinde, yukarı-aşağı ya da reddetme (hayır-hayır) şeklinde sağa-sola salınımlar gözlenir. Ses tremoru için konuşmanın dikkatli dinlenmesi gereklidir.

Alt ekstremitte tremoru için uzanır halde öne doğru uzatılan bacaklarda postural tremor, diz-topuk testi ile kinetik tremor değerlendirmesi yapılır (63).

ET genellikle her iki kolda bulunur ancak hafif asimetri vardır (64). Yaşla birlikte tremor frekansı azalırken, amplitüdde artış görülür (65). Tremor en sık ellerde-kollarda görülür. Vücudun diğer bölgeleri de değişen oranlarda etkilenir. Tablo 1 (66).

Tablo 1. Esansiyel Tremorun Dağılımı

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

ET her yaşta başlayabilir. İlerleyen yaş ile görülme sıklığı artar (67). Hastalık yıllar içinde yavaş progresif seyir gösterir. Hastalığın progresyonuna ait veriler uzun süre hasta takibi yapan klinisyenlerin deneyimlerine ya da bir dizi hastanın kesitsel veri incelemelerine dayanır (38,68). Bir çalışmada, 44 hasta 4 yıl boyunca prospektif olarak izlenmiş ve el tremoru, motor ünite senkronizasyonunu ölçmek için akselerometre ve yüzey elektromiyografisi kullanılmıştır. Dört yıl boyunca tremor amplitüdünde %29 artış bulunmuştur (yaklaşık yılda %7) (65). Bu durum tremorun zamanla kötüleştiğini destekler niteliktedir.

ET'nin diğer karakteristik özelliği zamanla tremorun yayılmasıdır. Baş tremoru tipik olarak kol tremoru başladıktan birkaç yıl sonra gelişir ve baştan kola doğru tremor ilerlemesi olağandışıdır (36-38, 69).

ET hastalarında bir takım nöropsikiyatrik bozuklukların olduğu düşünülmektedir. Özellikle kompleks işitsel ve görsel dikkat, sözel akıcılık ve anlık bellekte kognitif bozukluklar gözlenmiştir (1-6). İspanya ve Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan toplum tabanlı çalışmada, ET hastalarında demans prevalansı ve insidansının arttığı saptanmıştır (6, 70,71).

Louis ve ark. nın demans olmayan ET hastaları ile yaptıkları prospektif çalışmada, hastalar 3 yıl boyunca izlenmiştir. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında ET hastalarının kognitif kötüleşmesinin 7 kat daha fazla olduğu ve bu kötüleşmenin durağan olmadığı sonucuna varılmıştır. Bu sonuç ET'nin demans için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (6,70-72). Louis ve ark. nın bir başka çalışmasında postmortem değerlendirmede ET hastalarında kontrol grubuna göre hafif Alzheimer tipi patoloji saptanmıştır (55).

ET hastalarında prefrontal ve frontal korteksi ilgilendiren fonksiyonlarda özellikle sözel akıcılık, isimlendirme, anlık bellek ve mental set değiştirmede bozukluklar bildirilmiştir (3). Ayrıca, kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, yüksek oranlarda depresyon, anksiyete ve obsesif-kompulsif bozukluk saptanmıştır. Kognitif bozuklukların derecesi, çok hafiften çok ağır düzeye kadar değişebilir. En belirgin bozukluklar sözel akıcılık ve mental set değiştirmede izlenmiştir. Çalışmalarda günlük aktiviteleri etkileyecek düzeyde depresyon ve kognitif etkilenme gözlenmiştir (73).

Birçok kontrollü çalışma ET'de kognitif bozuklukların normalin 1-1,5 standard deviasyon altında olduğunu göstermiştir (2, 5, 6). Benito-Leon ve arkadaşlarının yaptığı toplum tabanlı çalışmada unutkanlık yakınması, kontrollere göre daha fazla bildirilmiş olup, bu da kognitif bozuklukların düşünüldüğü kadar subklinik olmadığını göstermiştir (6). Ayrıca

kognitif etkilenmenin tremor şiddetinden ziyade fonksiyonel dizabilite ile korele olduğu bildirilmiştir (74,75).

2.8.Tanı

ET tanısı hala yalnızca klinik muayene ve nörolojik öyküye dayanmaktadır; özgün bir biyolojik belirteç ya da tanı testi yoktur. ET için birçok klinik tanı kriteri önerilmiştir. Bunlardan Hareket Bozukluğu Derneği (HBD) tarafından önerilen ET tanı kriterleri en yaygın kullanılanıdır. Tablo 2 (76). Ancak epidemiyolojik çalışmalarda ve artmış fizyolojik tremor ile ET arasındaki farkın kritik olduğu durumlarda ‘‘Washington Heights- Inwood Genetic Study of essential tremor’’(WHIGET) tanı kriterleri özellikle kullanışlıdır. Tablo 3 (77). Bunun dışında HBD tanı kriterleri ile oldukça benzerlik gösteren ‘‘National Institutes of Health’’(NIH) tanı kriterleri mevcuttur. Tablo 4 (78).

Tablo 2. HBD Esansiyel Tremor Tanı Kriterleri

<p>A. Kesin ET</p> <ol style="list-style-type: none">1. Dahil etme kriterleri<ol style="list-style-type: none">i. Eller veya önkollarda kinetik tremor olsun veya olmasın bilateral postural tremor; belirgin , sürekli ve uzun sürelidir (>5 yıl)ii. Üst ekstremiteler dışında diğer vücut bölgelerinde tremor bulunabilir, tremor asimetric olabilir, amplitüdü dalgalanabilir ve tremor özür lülük oluşturabilir ya da oluşturmayabilir2. Dışlama kriterleri<ol style="list-style-type: none">i. Froment belirtisi (karşı ekstremitenin istemli hareketi esnasında etkilenen uzvun pasif hareketlerinde ‘‘dişli çark’’ fenomeni) dışında nörolojik belirtilerii. Artmış fizyolojik tremor nedenleriiii. Halen veya öncesinde tremorojenik ilaçlar kullanımıiv. Santral ve periferik sinir sistemine doğrudan ya da dolaylı travmav. Psikojenik tremora ait öykü ya da klinik kanıtvi. Ani başlangıç ya da basamaklı kötüleşme öyküsü
<p>B. Çok olası ET</p> <ol style="list-style-type: none">1. Dahil etme kriterleri: kesin ET için geçerli olanları aynısı, ancak tremor eller dışında diğer vücut bölgelerine sınırlı olabilir

2. Dışlama kriterleri

- i. Primer ortostatik tremor: izole, yüksek frekanslı (14-18 Hz), ayakta durma veya bacak kaslarının istemli kasılmasıyla bilateral senkron bacak tremoru
- ii. İzole ses, dil veya çene tremorları
- iii. Pozisyon ve işe özgü tremorlar

C. Olası ET

1. Dahil etme kriterleri

- i. Tip 1. Kesin veya çok olası ET kriterlerini karşılar ama diğer bilinen nörolojik hastalık vardır
 1. Parkinsonizm, distoni, miyoklonus, periferik nöropati veya huzursuz bacaklar sendromu
 2. Bilinen bir nörolojik hastalık tanısı koymak için yeterli olmayan belirsiz, hafif ekstrapiramidal belirtiler gibi diğer nörolojik belirtiler
- ii. Tip 2. ET ile ilişkisi belirsiz monosemptomatik ve izole tremorlar. Mesleki tremorlar gibi pozisyon ve işe özgü tremorlar; primer ortostatik tremor; izole ses, çene, dil ve bacak tremoru; tek taraflı postural el tremoru

2. Dışlama kriterleri; başlangıç veya basamaklı kötüleşme anamnezi

Tablo 3. Washington Heights- Inwood Genetic Study Of Essential Tremor'' (WHIGET) Tanı Kriterleri

1. Muayenede en az bir kolda +2 şiddetinde postural tremor bulunmalı (baş tremoruda bulunabilir ancak tanı için yeterli değildir).
2. Muayenede en az dört manevrada +2 şiddetinde kinetik tremor bulunmalı veya bir manevrada +2 ve ikincide +3 şiddetinde kinetik tremor bulunmalı (manevralar: bardaktan bardağa su aktarma, bardaktan kaşıkla su içme, bardaktan su içme, parmak burun manevrası ve spiral çizimi).
3. Eğer muayenede baskın elde tremor varsa en az bir günlük yaşam aktivitesini (yemek yeme, içme, yazma veya elleri kullanma) etkilemeli. (muayenede baskın elde tremor yoksa bu madde geçersizdir).
4. İlaçlar, hipertroidizm, alkol, distoni olasitiyolojik faktörler olamamalı.
5. Semptomlar psikojen olmamalı.

Tablo 4. ''National Institutes of Health'' (NIH) Tanı Kriterleri

1. Kesin <ol style="list-style-type: none">Amplitüt ölçümünde bir kolda en az +2 ve diğer kolda en az +1 şiddetinde bilateral kol tremoru veyaBaskın olarak kranyal-servikal +2 amplitütlüve en az bir kolda +1 tremor. Baş tremoru yön baskınlığı ve servikal kaslarda asimetri olmaksızın ritmikdir.Tremorun sekonder nedenleri dışlanmalıdır. (eşlik eden distoni kabul edilir, fakat eşlik eden parkinson hastalığı kabul edilmez)
2. Çok olası <ol style="list-style-type: none">Bilateral +1 kol tremoru veya+2 amplitütlü izole kranyal-servikal tremor veyaET ile uyumlu öyküTremorun sekonder nedenleri dışlanmalıdır (eşlik eden distoni kabul edilir; eğer öncesinde var olan ET için öykü varsa eşlik eden PH'ye izin verilir).
3. Olası <ol style="list-style-type: none">İzole +1 kranyal-servikal tremorİş/pozisyona özgü el/kol tremoruTek taraflı kol tremoruOrtostatik tremor

2.9.Ayırıcı tanı

Olası ET'li hastalar için yaklaşım, öykü alınması, fiziksel muayene ve bazı durumlarda seçilmiş laboratuvar testlerini içerir. Öykü alma sırasında, başlangıç yaş bilgisi, tremor lokalizasyonu ve zamanla tremor gelişimi, aile öyküsü bilgileri sorulmalıdır. Kafein, sigara ve çeşitli ilaçlar (lityum, prednizon, sodyum valproat, astım inhalerleri) aşırı fizyolojik tremoru şiddetlendirebilir ve ET'ye benzeyebilir. Dolayısıyla, mevcut tüm ilaçlar, kafein alımının yanı sıra sigara alışkanlıkları önemlidir.

ET olabileceğinden şüphelenilen hastaların değerlendirilmesinde son adım laboratuvar incelemeleridir. Hipertiroidi belirtileri ya da semptomları varsa tiroid fonksiyon testleri yapılmalıdır. Kırk yaş altı kinetik tremorlu hastalarda, Wilson hastalığı ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır (79).

Tremorlu bir hasta ile karşılaşıldığında tremora neden olabilecek birçok hastalık akılda tutulmalıdır. ET ayırıcı tanısında sıklıkla düşünülmesi gereken durumlar tablo 5 de verilmiştir (63).

Tablo 5. Esansiyel Tremor Ayırıcı Tanısı

Esansiyel tremor	Ellerin ve kolların bilateral postural veya kinetik tremorudur Genellikle 4-12 Hz'dir. Distoni bulgusu olmadan izole baş tremoru olabilir. Diğer nörolojik bulgular yoktur.
Artmış fizyolojik tremor	ET ile en sık karışabilen tremordur. Düşük amplitüt, yüksek frekans ve postural özelliği daha belirgindir. İlaç yan etkisi, metabolik parametre bozukluğu ve anksiyete gibi nedenlere bağlı artış fizyolojik tremorun artmış şeklidir. ET tedavisine ve alkole yanıt verebilir.
Parkinson hastalığı	Parkinson hastalığı ET'den sonra en sık tremor yapan hastalıktır. Tipik olarak tek taraflı başlayan hap yapma şeklinde istirahat tremorudur. Frekansı 4-6 Hz'dir Rijidite, bradikinezi, postural instabilite ve non-motor semptomlar vardır.
Ortostatik tremor	Bacakların ayakta dururken postural tremorudur. Üst

	ekstremitelerde de olabilir. Yürümekle baskılanır. Frekansı yüksektir (14-18 Hz). İpsilateral ve kontrilateral kaslarda aynı anda ortaya çıkar.
Serebellar tremor	Postural, intansiyonel veya aksiyon tremoru. Frekansı 3-4 Hz'dir. Genellikle ataksi ve dismetri vardır.
Nöropatik tremor	Tutulan ekstremitenin genellikle postural ve kinetik tremorudur. Periferik nöropatinin diğer bulguları vardır.
Rubral ya da mezensefalon tremoru	İstirahat, postural ve intansiyonel tremorun karışımıdır. Frekansı 2-5 Hz'dir Beyin sapı ve serebellar hasar bulguları ile birlikte.
Psikojenik tremor	Ani başlangıçlıdır, ani sonlanabilen bir tremordur. İstirahat, postural, aksiyon tremoru şeklinde ya da kombinasyon halinde olabilir. Hastanın dikkati dağılıncaya kadar azalır veya kaybolur Özellikler değişken ve atipiktir.

2.10.Tedavi

ET tedavisinde kullanılan ilaçlar başka hastalıklar için geliştirilen ve rastlantısal tremoru azalttığı görülen ilaçlardır (90). Tedavi hastanın işlevselliği etkilendiği zaman gereklidir. Tedavi seçenekleri, farmakolojik tedavi ve bu tedaviden yeterince fayda görmeyen hastalar için cerrahi girişimden oluşur (81,82). ET tedavisinde kullanılan ilaçlar etkinlik, kanıt düzeyine göre tabloda gösterilmiştir. Tablo 6.

Tablo 6. Esansiyel Tremor Tedavisi (83)

İlaç	Kanıt	Doz	Etki gücü	Yan etki
Propranolol	A	40-320mg	%50	Bradikardi
Primidon	A	12,5-25 mg	%50	Ataksi, vertigo
Atenolol	B	25-150 mg	%25-37	
Sotolol	B	80-160 mg	%28	
Nadolol	C	20-240 mg	%60	
Alprazolam	B	0.25-2,75 mg	%25-34	Sedasyon
Klonazepam	C	0,25-2,5 mg	%26-71	Sedasyon
Topiramamat	B	25-200 mg	%22-37	Kilo kaybı, parestezi
Gabapentin	B	300-1800 mg	%33-77	Sersemlik
Pregabalin (84)	B	25-600 mg	?	
Klozapin (85)	C	12,5 mg	?	Sedasyon, agranülositoz
Nimodipin(86)	C	10 mg/kg	?	Hipotansiyon, baş ağrısı

Botulinum toksini ET hastalarında baş tremoru için diğer tedavilerin etkisiz olduğunda kullanılabilir. El kaslarında güçsüzlük yapabileceği için ekstremitte tremorunda kullanılmaz. Botulinum toksini tip A ile ikiçift kör, plasebo kontrollü paralel tasarımlı çalışmada tremor büyüklüğündeönemli bir azalma olmasına rağmen, yaygın bir yan etki olarak gelişen orta derecedeel ve parmak zayıflığı nedeniyle fonksiyonel açıdan önemli bir gelişmegözlenmemiştir (87,88).

ET çoğunlukla cerrahi tedavi gerekecek kadar şiddetli değildir. Yeti yitimine yol açan ve ilaç tedavisi ile yeterince baskılanamayan tremoru olan hastalarda cerrahi alternatif olabilir. Talamusun nükleus ventrointermediusunda (VIM) derin beyin stimülasyonu (DBS) ve VIM talamotomisinin üst ekstremitte tremorunda son derece etkili ve güvenilir olduğunu ileri sürülmüştür. ET için DBS ya da talamotomi ile ilişkili I ya da II. sınıf çalışma henüz bulunmamaktadır (80,89).Talamotomi sıklıkla dominant eli kurtaracak şekilde tek taraflı uygulanabilir. İki taraflı yapılan girişimlerde önemli nörolojik defisitler (dirençli dizartri ve tam mutizm) oluşturması kullanımını kısıtlar (90,91).

Gama knife talamotomide, nörolojik görüntüleme ve bir stereotaktik yapı kılavuzluğunda VIM nükleusuna eksternal radyasyon verilir. İntraoperatif elektrofizyolojik izlem mümkün değildir ve radyasyonun etkisi genellikle işlemden 6-12 ay sonra ortaya çıkar (92,93). Gama knife talamotomi ile yapılan çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analiz çalışmasında yöntemin önceden bildirildiği kadar etkili olmadığı ve bu işlemin etkinlik ve risklerinin saptanması için kapsamlı bir kör değerlendirme yapılması gerektiği ileri sürülmüştür (80,92,94). Gama knife talamotomisinin ET hastalarının tedavisinde kullanılması için yeterli kanıt yoktur (düzey U) (80,89).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

3.1. Klinik değerlendirme

Çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları Polikliniği'nde değerlendirilen, 18-55 yaş arası, art arda tanı konulan 16ET hastasıdahil edildi. Hastaların muayeneleri, biri hareket bozuklukları ile spesifik ilgilenen nöroloji uzmanı olmak üzere iki nöroloji uzmanı tarafından yapıldı. ET tanısı için HBD tanı kriterleri kullanıldı.

Çalışmaya alınacak hasta sayısının belirlenmesinde kortikal kalınlık ölçümünün yapıldığı bir araştırma temel alındı (95). Yapılan güç analizine göre "power efekt" %90 olarak belirlendiğinde hasta ve kontrol gruplarının 10'ar olgudan oluşması gerektiği sonucuna varıldı.

Hastaların yaşı, dominant eli, hastalık süresi, ailesinde ET öyküsü, ailesinde ET dışında hareket bozukluğu öyküsü olup olmadığı, kullandığı ilaçlar ve tedavi yanıtı, alkol ve sigara kullanımı öğrenildi ve kayıt edildi.

ET hastalarında tremor şiddeti, 1988 yılında Fahn ve ark. nın geliştirdiği Fahn-Tolosa-Marin Tremor (FTM) Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirildi. Bu ölçek 21 sorudan oluşmaktadır. Birinci kısım (1 ile 14'üncü sorular) etkilenen vücut bölgesi için tremor şiddetini (0 ile 4 arasında) değerlendirir. İkinci kısımda (15 ile 21. sorular) günlük yaşam aktiviteleri değerlendirilmektedir. Bu bölümde hastaların; konuşma, katı gıdalarla beslenme, sıvı gıdalarla beslenme, hijyen, giyinme, yazı yazma ve çalışma aktiviteleri değerlendirilir ve puan verilir. Hastalar tremor şiddetinden en fazla 116 puan, günlük yaşam aktivitelerinden en fazla 28 puan alırlar. Hastaların tremor şiddeti FTM değerlendirme ölçeğine göre belirlendi.

Çalışmaya alınan bütün hasta ve kontrol grubuna beyin MR ve nöropsikiyatrik testler yapıldı.

3.2. Manyetik rezonans görüntüleme

Çalışmaya dâhil edilen hasta ve kontrol grubuna Philips Achieva 1.5 Tesla MR "SENSE-Head-8 coil" ile çekim yapıldı. İki ardışık yüksek çözünürlüklü T1 görüntüler alındı. Sekans parametreleri: TR/TE=8.6/4.0 s, Flip açısı = 8°, FOV= 240 mm, voksel boyutu= 1.25/1.25/1.2 mm (düzeltilmiş= 0.94/0.94/1.2 mm), 150 koronal kesit, çekim süresi 7.23 dakikaydı. Çekim yapılan bireylerde olası parankimal lezyonların saptanması için T2 aksiyal ve "flair coronal" çekimler yapıldı.

Tarama sonrası alınan görüntüler morfometrik analiz için kullanıldı. FreeSurfer 4.05 programı ile kortikal kalınlık ölçümü yapıldı. Ölçüm sonrası görüntüler görsel olarak doğruluk açısından değerlendirildi. Tam değerlendirilemeyen durumlarda analiz tekrarlandı.

FreeSurfer 4.05 otomatik segmentasyon, hacim ve kalınlık ölçümü yapan bir programdır (95,96). Değerlendirme açısından beyin beyaz cevherde duyarlılığı %90, özgüllüğü % 93; gri cevherde duyarlılığı %82, özgüllüğü %95 olan duyarlı bir yöntemdir (96).

3.3. Nöropsikiyatrik Değerlendirme

Hasta ve kontrol grubunun değerlendirmesi için kullanılan nöropsikolojik batarya tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7. Nöropsikolojik Batarya

Nöropsikolojik Batarya	
1. Frontal yürütücü işlevler	
	a. Wisconsin kart eşleme testi b. Hamilton depresyon testi c. Beck anksiyete ölçeği
2. Algısal işlev değerlendirmesi	
	a. Çizgilerin yönünü belirleme testi
3. Yapılandırma testleri	
	a. Küp desen testi b. Hanoi kulesi testi
4. Dikkat testleri	
	a. Sayı menzili b. Kategori isimlendirme (Hayvan sayısı) c. K.A.S testi d. Stroop testi e. İz sürme testi
5. Dil özellikleri	
	a. Boston isimlendirme testi

3.3.1. Wisconsin Kart Eşleme Testi

İlk olarak Berg tarafından 1948 yılında geliştirilmiştir. Daha sonra 1981’de Heaton teste son şeklini vermiştir. Bir yürütücü işlev testi olarak kabul edilir. Karmaşık dikkat, özellik belirleme, esneklik, çalışma belleği, soyut düşünme, kavramsallaştırma, irdeleme, amaca yönelik davranış oluşturma, bunu koruma ve gerektiğinde yeniden düzenlemeyi içeren birçok fonksiyonu test eder (97). Temel olarak iki özelliği ölçtüğü düşünülmektedir, esneklik/yineleme, kavramsallaştırma/irdeleme (98,99).

Frontal lop fonksiyonlarını ölçen bir test olarak kabul edilir (100,101). Test materyali 4 adet uyarıcı kart, 64 adet iki deste tepki kartından oluşur. Tepki kartları deste içinde belli bir sıraya göre dizilidir. Hiçbir zaman aynı renk, miktar ve şekilden oluşan kartlar arka arkaya gelmez.

3.3.2. Hamilton Depresyon Testi

Max Hamilton tarafından 1950’lerin sonlarına doğru geliştirilmiştir. Depresyonun şiddetini ölçmek için kullanılan 17 soruluk bir testtir. Ölçeğin uykuya dalma güçlüğü, gece yarısı uyanma, sabah erken uyanma, somatik semptomlar, genital semptomlar, zayıflama ve içgörü ile ilgili maddeleri 0-2, diğer maddeleri 0-4 arasında derecelendirilmiştir. En yüksek puan 53’tür. 0-7 puan depresyon olmadığını, 8-15 puan arası hafif derecede depresyonu, 16-28 arası orta derecede depresyonu, 29 ve üzeri ağır derecede depresyonu gösterir (102). Ölçeğin geçerlilik ve güvenilirliği Akdemir ve ark. tarafından 1996 yılında test edilmiştir (103).

3.3.3. Beck Anksiyete Ölçeği

Bu ölçek 21 sorudan oluşmaktadır. Her bir soru 0 (hiç) ile 3 (ciddi derecede) arasında değerlendirilmektedir ve yüksek puanlar anksiyete yakınmalarındaki artışa işaret etmektedir. Alınabilecek toplam puan 0 ile 63 arasında değişir. Beck ve ark. tarafından 1988 yılında geliştirilen ölçeğin Türkçe standardizasyonu Ulusoy tarafından yapılmıştır (104).

3.3.4. Çizgilerin Yönünü Belirleme Testi

Benton, Hanay ve Varney tarafından 1975 yılında geliştirilmiştir. Daha sonra Benton, Varney ve Hamsher tarafından 1978 yılında son şekli verilmiştir. Türk standardizasyon çalışması 2006 yılında yapılmıştır (98). Çizgilerin yönünü belirleme testi görsel mekansal algılama ve yönelim testidir. Test 5 adet alıştırma sayfası, sonrasında 30 adet soru sayfasından

oluşur. Teste başlamak için 5 alıştırmamanın en az 2 tanesi doğru yapılmalıdır. Hasta en fazla 30 puan alabilir(105).

3.3.5. Küp Desen Testi

Görsel-mekansal işlevleri ve motor becerileri değerlendiren bir testtir. Özellikle frontal lop olmak üzere, frontal ve paryetal lobun fonksiyonlarını gösterir(106,107).

Test için aynı boyutlarda 9 tane küp kullanılır. Küplerin her biri kırmızı ve beyaz renklerle ortadan iki eşit parça oluşturacak şekilde boyalıdır. Katılımcının toplamda 9 şekli örnekteki gibi yapması istenir. Zorluk derecesi gittikçe artan ilk 5 şekil 4 küp ile son 4 şekil ise 9 küp ile yapılır. İlk 2 şekil, testi yapan kişi tarafından katılımcıya örnek olması için yapılır. Test için esas olan doğru şekli en kısa sürede yapmaktır. İlk iki şekil 2 şer puan, üç ve 4. şekil 6'şar puan, 5-9'uncu şekiller 7'şer puan üzerinden değerlendirilir. Katılımcı doğru yaptığı her şekilden süreye göre puan alır. En yüksek puan 51'dir. Birbirini izleyen 3 hata olursa teste devam edilmez.

3.3.6. Hanoi Kulesi

Hanoi kulesi problem çözme yeteneğini gösteren bir testtir (108). Aynı boyutta 3 çubuk ve 5 farklı boyutlarda disklerden oluşur. Diskler en altta en büyüğü olmak üzere büyüklük sırasına uygun olarak bir çubukta dizilidir. Amaç mümkün olan en az hamlede disklerin diğer çubuğa taşınmasıdır. Katılımcı her hamlede bir diski hareket ettirebilir. Hiçbir disk kendisinden daha küçük bir diskin üzerine koyulamaz. Mümkün olan en az hamlede diskler diğer direğe taşınmalıdır. Testin tamamlanması için gereken en az hamle sayısı, kullanılan disk sayısına göre değişmektedir. En az hamle sayısı 2'nin disk sayısı kuvvetinden bir eksigidir (2^n-1),(109).

3.3.7. Sayı Menzili

Sayı menzili (SM) testi, iki bölümden oluşur. Birinci bölüm ileriye doğru SM, ikinci bölüm geriye doğru SM'dir. İki bölüm ayrı ayrı uygulanır. Her iki bölümde de sayılar birer birer artan rakamlardan oluşur. İlk önce ileri SM uygulanır. Daha sonra geri SM uygulanır. Sayılar saniyede bir sayı söylenecek şekilde deneğe okunur. Hem ileri hem de geri SM'inde denek herhangi bir denemede başarılı oldukça bir sonraki denemeye geçilir. Her iki denemede başarısız olursa teste devam edilmez. Tekrarlanabilen son dizinin rakam sayısı menzili oluşturur (110). Maksimum puan SM ileri testinde 8, SM geri testinde ise 7 puandır. Bu testin

sol hemisfer hasarına daha duyarlı olduğu belirtilmektedir. Lezak'a göre frontal hasarlı hastalarda performans daha düşüktür (111).

3.3.8. Kategori isimlendirme

Bellek bozukluğu olan hastalarda sözel üretimi incelemek için bir dakikada hayvan isimleri sayması istenir. Deneğin bir dakika içinde saydığı hayvan sayısı kaydedilir. Aynı hayvan isminin tekrarlanması perseverasyonu gösterir. Değerlendirmede sayı ve perseverasyonlar dikkate alınır.

3.3.9. K.A.S Testi

Semantik belleği ve karmaşık dikkat işlevlerini değerlendirmek için çok yaygın kullanılan bir testtir. Sözel akıcılık işlevlerinden biri olan konuşma akıcılığını değerlendirir. Verilen belirli bir kategoride, sınırlı bir süre içerisinde, sözel üretimde bulunabilmeye dayanır. Çalışmamızda bir dakika içinde K.A.S. harfleriyle başlayan özel isim ve sayı olmayan ve aynı kelime kökünden eklerle üretilmiş olmayan kelimeler söylenmesi istenir (112). Değerlendirmede her üç harfle başlayan kelimelerin ve tekrarların sayısı ve toplamı hesaplanır. Sözel akıcılıkta bozulma frontal hasarlarda özellikle, Broca alanının önünde kalan sol frontal alan hasarlarında görülür.

3.3.10. Stroop Testi

Bu test uygunsuz uyarının baskılamasının en seçici biçimde değerlendirilebildiği testtir ve dolayısıyla orbitofrontal işleve özellikle duyarlıdır. J. R. Stroop'un 1935 yılında geliştirdiği üç kısımdan oluşan bir bilişsel kontrol testidir. Testin ilk kısmında deneklere renk isimleri sunulur ve bunları olabildiğince hızlı okumaları istenir. İkinci kısımda renkli mürekkeple basılı nokta kümelerinin renklerinin olabildiğince hızlı söylenmesi istenir. nc kısımda ise sunulan rengin adından farklı renkten mürekkeple yazılan kelimelerin olabildiğince hızlı (ve yüksek sesle) okunması istenir. Örneğin 'mavi' kelimesi kırmızı veya sarı mürekkeple yazılmıştır. Bu deneylerden çıkan ve *Stroop etkisi* olarak adlandırılan çarpıcı sonuç, deneklerin, farklı renkten mürekkeple yazılan renk adlarını (rneğin mavi renkle yazılı 'kırmızı' kelimesini) okumakta oldukça zorlanmaları, doğru okuyabilmek için uzunca bir süre harcamaları, hatta yazılı kelimeyi değil, mürekkebin rengini söylemeleridir (rneğimizde doğru okuma 'kırmızı' olacakken, deneğin 'mavi' demesi). Uygunsuz uyarıyı baskılayabilenler, normal okuma ya da renk tanıma hızından daha yavaş bir biçimde bu görevi yerine getirebilirler. Ancak frontal işlev bozukluklarında bu süreç çok uzamakta ya da çok fazla hata

ve düzeltme yapılmaktadır. Bu nedenle testin her aşamasında zaman, hata ve cevap inhibisyon güçlüğü sayısı kaydedilmiştir (113). Karıştırıcı uyaranları ihmal edebilme yetisini (enterferans) ince adlandırmayı kullanan bir testtir (114). Testi yapabilmek için yalnızca bir görsel özelliğin seçici olarak işlenmesi, diğerlerinin engellenmesi gerekir. Değerlendirme: üçüncü aşama (kelimeleri okumayıp sadece renklerini söyleme) için kullanılan süreden ikinci aşama (renkli kelimeleri okuma) için kullanılan süre çıkartılır. Ortaya çıkan süre enterferans süresidir ve çalışmamızda süre farkı olarak belirtilmiştir. Yanlış ve spontan düzeltmeler de değerlendirmede dikkate alınır (115). Enterferans süresinin 60 saniyenin üzerinde olması patolojik kabul edilmiştir.

3.3.11. İz sürme testi

Karmaşık görsel-motor kavramsal tarama, planlama, organizasyon, soyut düşünme gibi yönetici işlevleri ölçen bir testtir. ilk kez 1944'te görsel-motor ve görsel-kavramsal iz sürme testi olarak, Birleşik Devletler Ordusu psikologları tarafından '*Army Individual Test Battery*' nin bir parçası olarak kullanılmıştır. Test A ve B olmak üzere iki bölümden oluşmaktadır. Katılımcı bölüm A'da test formu üzerindeki rakamları (1-2-3-...) ardışık ve doğru bir şekilde çizerek birleştirmelidir. Bölüm B'de ise, test formundaki harf ve rakamları bir rakam bir harf (1-A,2-B,3-C-...) sırasına uygun olarak çizerek birleştirmelidir. Testin standadizasyon çalışması 2007 yılında Cangöz ve ark. tarafından yapılmıştır (116).

Günümüzde Reitan tarafından önerilen basitleştirilmiş puanlama yöntemi kullanılmaktadır. Katılımcıların hata sayısına bakılmaksızın sadece testi bitirmeleri için gereken süre değerlendirilir(117).

İz sürme testi ile yapılan çalışmalarda özellikle frontal hasarı olan bireylerde kontrollere göre anlamlı derecede farklılıklar elde edilmiştir (118,119).

3.3.12. Boston İsimlendirme Testi

Boston İsimlendirme Testi (*Boston Naming Test* (BNT)) dil becerilerinden, adlandırmayı değerlendiren bir testtir. Testin uygulamasında 30 resim sırasıyla deneğe gösterilir ve ne olduğu sorulur. Hasta görsel tanıma hatası yaptığı takdirde nesnenin kimliğiyle ilgili bilgi sağlayan semantik ipucu verilir. Eğer denek nesneyi tanır fakat ismini hatırlayamazsa, verilen bir fonemik ipucu ile (doğru ismin başladığı sesle ilgili) bilgi sağlanır (120).

3.4. İstatistiksel analiz

Veriler SPSS 15.0 programına yüklendi ve istatistiksel analiz yapıldı. Veriler ortalama \pm standart sapma, olarak verildi. Demografik veriler ve nöropsikolojik test sonuçları Mann Whitney U testi ile, kortikal kalınlık ölçümleri ise Ki Kare testi ile karşılaştırıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $P < 0,05$ olarak alındı.

4.BULGULAR

ET tanısı konulan 16 hastanın 1'i beyin MR'da yaygın iskemik lezyonların olması, 2'si nöropsikolojik testlere koöper olamaması, 2'si de ağır derecede depresyonu olması nedeni ile dışlandı. Hastalar ile benzer yaş ve cinsiyette 11 kişilik sağlıklı kontrol grubu oluşturuldu.

Hastaların yaş aralığı 19-52 (27,18±9,17), kontrol grubunun yaş aralığı 21-53 (28,91±8,55) idi. Hasta grubunda K/E sayıları 4/7, kontrollerde 7/4 idi. Her iki grup arasında cinsiyet ve yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Hastalık süreleri 3-20 yıl (7,63±4,48) olarak bulundu. On bir hastanın 7'sinde (%64) ailede ET öyküsü mevcuttu. Kontrollerin hiçbirinde ailede ET öyküsü yoktu. Hasta ve kontrol grubu arasında eğitim düzeyi ve dominant el bakımından farklılık bulunmadı. Demografik veriler tablo 8 de verilmiştir. Hastaların FTM derecelendirme ölçeğine göre; tremor şiddetleri 19-42 arasında, günlük yaşam aktivite skoru 1 ile 11 arasında değişmekteydi.

Tablo 8. Demografik Veriler

	ET grubu	Kontrol grubu
Yaş aralığı	19-52	21-53
Ortalama yaş	27,18±9,17	28,91±8,55
Cinsiyet; K/E	4/7	7/4
Dominant el; sağ/sol	8/3	8/3
Aile öyküsü	%64	%0
Eğitim; üniversite/lise	9/2	9/2
Hastalık süresi	3-20 yıl (7,63±4,88)	
Tremor baskın taraf sol/sağ	3/8	

Hasta ve kontrol grubuna yapılan nöropsikolojik testler sonucunda küp desen testi ve çizgilerin yönünü belirleme testinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. Nöropsikolojik bataryadaki bazı testler ET hastalarında kontrol grubuna göre daha düşük performans ile sonuçlansa da, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Nöropsikolojik test sonuçları tablo 9 da verilmiştir.

Tablo 9. Nöropsikolojik Test Sonuçları

	Hastalar (N=11)	Standart sapma	Kontroller (N=11)	Standart sapma	P Değeri
Frontal yürütücü işlevler					
Wisconsin kart eşleme					
Toplam yanıt	100,60	24,850	85,07	19,601	AD
Toplam doğru	68,27	9,438	66,07	7,186	
Toplam yanlış	32,33	24,144	19,00	15,588	
Tamamlanan kategori	4,67	1,952	5,60	1,121	
Perseveratif yanıt	17,47	13,461	10,40	8,526	
Hamilton depresyon testi	1,20	0,414	1,07	0,258	AD
Beck anksiyete ölçeği	2,27	1,033	1,27	0,458	AD
Algısal işlev değerlendirme					
Çizgilerin yönünü belirleme testi	20,60	6,139	25,00	2,928	A (0,02)
Yapılandırma testleri					
Küp desen testi	33,67	8,015	41,27	4,978	A (0,01)
Hanoi kulesi	64,53	29,308	56,00	18,970	AD
Dikkat testleri					
Sayı menzili					
İleri	6,20	0,862	6,40	0,737	AD
Geri	4,33	0,816	4,87	0,640	
K.A.S.					
Yanıt	35,53	8,070	42,53	11,606	AD
Perseverasyon	1,27	1,100	0,67	0,816	
Hata	0,33	0,617	0,20	0,561	
Kategori isimlendirme					
Yanıt	19,00	4,971	22,53	3,044	AD
Perseverasyon	0,93	0,884	0,40	0,737	
Hata	0,07	0,258	0,13	0,516	
Stroop testi					
1	8,64	1,869	7,70	1,287	AD
2	8,873	1,564	8,487	1,127	
3	11,520	2,536	10,860	1,557	
4	15,369	5,860	14,047	3,506	
5	21,140	4,893	20,945	5,572	
İz sürme testi					
A1	5,293	1,654	4,013	1,278	AD
A2	30,873	9,674	25,872	8,516	
B1	6,580	3,767	4,490	1,143	
B2	60,320	12,931	49,773	12,161	
Dil özellikleri					
Boston isimlendirme testi	24,67	2,920	26,40	2,613	AD

A: Anlamlı, AD: Anlamlı değil

Hasta ve kontrollere yapılan beyin MR ile serebral kortikal kalınlık ayrıntılı olarak değerlendirildi. Her iki serebral hemisferin hemen her bölümünde kortikal kalınlık ölçümü otomatik segmentasyon metodu ile ölçüldü. Hasta ve kontrol grubunun her iki serebral hemisfer kortikal kalınlık verileri karşılaştırıldı. ET hastalarında, kortikal kalınlığın sol süperior paryetal bölgede kontrol grubuna göre daha ince olduğu belirlendi (P=0,003). Diğer bölge kalınlıklarındaki farklılıklar anlamlı değildi (Tablo 10).

Tablo 10. Serebral Korteksin Volumetrik Değerlendirilmesi

		Sağ hemisfer		Sol hemisfer	
Bölge		Kalınlık	Standart sapma	Kalınlık	Standart sapma
Sulcus-gyrus frontomarginalis	Hasta	2488,40	256,776	2484,67	149,149
	Kontrol	2653,40	204,804	2613,12	152,821
Sulcus-gyrus okcipitalis inferior	Hasta	2585,33	226,209	2334,17	106,727
	Kontrol	2532,25	361,454	2429,75	60,078
Sulcus-gyrus paracentralis	Hasta	2296,00	131,166	2445,67	149,847
	Kontrol	2282,80	122,543	2387,17	208,358
Sulcus-gyrus supcentralis	Hasta	2606,17	168,364	2749,67	186,667
	Kontrol	2638,00	148,091	2699,50	103,117
Sulcus-gyrus transversus frontopolaris	Hasta	2542,00	214,699	2792,83	160,316
	Kontrol	2503,80	225,294	2896,75	155,040
Sulcus-gyrus cingulate anterior	Hasta	2827,25	212,076	2828,67	139,357
	Kontrol	2813,00	220,253	2943,88	112,229
Sulcus-gyrus cingulate middle anterior	Hasta	2787,00	284,958	2871,00	61,625
	Kontrol	2762,20	149,197	2859,00	62,374
Sulcus-gyrus cingulate middle posterior	Hasta	2739,40	64,956	2568,20	127,135
	Kontrol	2637,60	177,895	2633,75	139,116
Gyrus cingulate posterior dorsalis	Hasta	2929,50	149,231	2970,60	139,720
	Kontrol	2923,80	220,580	3001,12	46,004
Gyrus cingulate posterior ventralis	Hasta	2912,20	306,921	2168,00	186,380
	Kontrol	2708,00	235,511	2137,57	457,934
Gyrus cuneus	Hasta	1722,83	68,479	1702,00	141,650
	Kontrol	1658,20	101,214	1714,86	145,889
Gyrus frontalis inferior operkuleris	Hasta	2972,50	99,013	2842,00	91,078
	Kontrol	2907,25	124,554	2870,75	94,589
Gyrus frontalis inferior orbitalis	Hasta	2852,67	290,885	3071,67	161,348
	Kontrol	2905,80	257,242	3060,88	81,784
Gyrus frontalis inferior trianguleris	Hasta	2863,00	149,602	2706,67	124,288

	Kontrol	2782,67	205,724	2765,43	166,283
Gyrus frontalis medialis	Hasta	2824,33	109,200	2854,17	65,411
	Kontrol	2802,00	102,723	2773,88	115,976
Gyrus frontalis superior	Hasta	3138,83	111,304	3152,83	70,635
	Kontrol	3037,25	156,602	3174,86	117,854
Gyrus insularis	Hasta	3393,40	68,661	3390,50	310,642
	Kontrol	3124,60	431,637	3263,86	257,020
Gyrus insula short	Hasta	3355,00	174,739	3692,17	136,670
	Kontrol	3470,40	227,135	3626,62	256,211
Gyrus okcipitalis medialis	Hasta	2562,33	176,888	2641,67	202,846
	Kontrol	2676,00	159,973	2567,50	94,468
Gyrus okcipitalis superior	Hasta	2196,00	153,328	2150,00	176,569
	Kontrol	2067,60	43,918	1961,17	117,372
Gyrus okcipito-temporalis lateralis	Hasta	2790,67	171,923	2872,20	111,896
	Kontrol	2831,75	187,482	2946,29	148,516
Gyrus okcipito-temporalis medialis lingualis	Hasta	1981,60	77,674	1967,40	77,407
	Kontrol	1948,00	32,975	1929,00	128,204
Gyrus okcipito-temporalis medialis parahipocampalis	Hasta	3508,83	314,118	3381,33	250,668
	Kontrol	3496,00	318,200	3366,75	100,506
Gyrus orbitalis	Hasta	2883,17	96,969	2969,83	74,524
	Kontrol	2941,00	127,564	2866,17	68,762
Gyrus parietalis inferior angularis	Hasta	2772,33	82,089	2792,25	85,281
	Kontrol	2744,20	33,656	2723,29	32,546
Gyrus parietalis inferior supramarginalis	Hasta	2896,20	53,387	2807,33	106,974
	Kontrol	2797,00	85,272	2777,43	34,928
Gyrus parietalis superior	Hasta	2357,60	89,184	2470,83	34,085
	Kontrol	2201,00	134,959	2323,88	166,192
Gyrus postcentralis	Hasta	2006,00	115,797	2157,00	241,955
	Kontrol	2076,00	58,643	2148,62	77,822
Gyrus precentralis	Hasta	2969,40	111,534	2923,17	63,565
	Kontrol	2789,60	234,420	2822,50	189,916
Gyrus precuneus	Hasta	2501,80	67,950	2522,50	95,607
	Kontrol	2488,50	93,272	2500,86	65,738
Gyrus rectus	Hasta	2518,67	64,973	2676,17	108,871
	Kontrol	2564,00	72,521	2648,38	156,734
Gyrus subcallosal	Hasta	2397,00	481,881	2868,67	228,590
	Kontrol	2527,80	263,497	2977,00	314,300
Gyrus temporalis superior, temporalis transversus	Hasta	2557,33	230,273	2332,20	36,396
	Kontrol	2519,40	218,533	2362,25	164,731
Gyrus temporalis superior lateralis	Hasta	3304,50	53,656	3324,40	163,202

	Kontrol	3329,25	268,958	3389,25	244,349
Gyrus temporalis superior plan polaris	Hasta	3538,00	181,442	3550,50	231,105
	Kontrol	3726,80	299,276	3688,29	163,325
Gyrus temporalis superior plan temporalis	Hasta	2640,60	156,163	2675,33	127,583
	Kontrol	2725,50	215,668	2665,00	69,280
Gyrus temporalis inferior	Hasta	3304,00	170,527	3191,33	41,360
	Kontrol	3294,25	216,775	3175,86	91,231
Gyrus temporalis medialis	Hasta	3232,80	127,700	3267,25	84,073
	Kontrol	3231,40	101,869	3262,71	86,321
Fissura lateralis anterior horizontalis	Hasta	2316,67	211,036	2300,00	179,274
	Kontrol	2423,60	335,384	2422,60	46,063
Fissura lateralis anterior vertikal	Hasta	2621,83	315,499	2206,25	169,714
	Kontrol	2710,00	350,791	2313,83	282,243
Fissura lateralis posterior	Hasta	2546,83	81,647	2477,83	108,776
	Kontrol	2599,25	86,226	2465,43	54,960
Oksipital pol	Hasta	1938,67	136,633	1919,83	257,082
	Kontrol	1896,60	87,200	1896,43	112,525
Temporal pol	Hasta	3590,40	141,652	3549,00	382,020
	Kontrol	3587,40	143,387	3368,33	103,002
Sulcus calcarinus	Hasta	1804,33	83,933	1798,83	158,389
	Kontrol	1649,40	122,498	1669,75	96,689
Sulcus centralis	Hasta	1683,40	68,621	1767,67	61,239
	Kontrol	1632,75	114,188	1693,29	83,348
Sulcus cinguli marginalis	Hasta	2216,80	73,890	2176,50	107,829
	Kontrol	2251,80	17,283	2291,43	114,216
Sulcus circular insula anterior	Hasta	2875,67	291,050	3017,00	164,885
	Kontrol	3091,75	39,794	3053,50	256,909
Sulcus circular insula inferior	Hasta	2638,50	247,006	2816,33	153,447
	Kontrol	2638,40	22,601	3001,50	227,813
Sulcus circular insula superior	Hasta	2672,80	123,275	2634,67	184,471
	Kontrol	2755,00	83,861	2840,00	173,763
Sulcus collateral transvers anterior	Hasta	2669,20	129,903	2761,00	129,199
	Kontrol	2709,80	76,379	2831,14	238,175
Sulcus collateral transvers posterior	Hasta	2103,17	127,228	2081,20	130,469
	Kontrol	1924,60	204,571	2102,12	157,962
Sulcus frontalis inferior	Hasta	2326,00	78,506	2363,67	84,061
	Kontrol	2310,20	53,448	2380,75	161,478
Gyrus frontalis medialis	Hasta	2188,33	135,246	2287,00	211,826
	Kontrol	2290,20	151,244	2494,00	247,026
Sulcus frontalis superior	Hasta	2611,83	108,079	2638,17	53,045
	Kontrol	2677,00	120,428	2656,88	78,109
Sulcus primary ara	Hasta	2295,00	61,172	2392,00	314,606

	Kontrol	2278,00	95,697	2188,29	225,519
Sulcus intraparietalis	Hasta	2044,83	50,515	2107,40	20,574
	Kontrol	2046,80	54,113	2070,25	43,924
Orta okcipital sulcus, lunatus	Hasta	1721,80	335,032	1978,60	150,084
	Kontrol	1955,50	434,177	1841,00	155,974
Sulcus okcipitalis süperior, transversus	Hasta	2014,67	88,444	2010,67	139,194
	Kontrol	1958,75	88,797	1981,86	90,341
Sulcus okcipitalis anterior	Hasta	2240,67	311,315	2161,50	41,356
	Kontrol	2228,00	240,233	2200,88	80,275
Sulcus okcipito-temporalis lateralis	Hasta	2492,33	356,499	2383,83	117,838
	Kontrol	2541,00	221,419	2391,86	91,067
Sulcus okcipito-temporalis medialis, lingualis	Hasta	2408,33	114,150	2335,33	125,119
	Kontrol	2575,50	100,815	2466,88	109,514
Sulcus orbitolateralis	Hasta	2191,50	395,885	2251,17	204,994
	Kontrol	2305,20	326,616	2400,71	214,933
Sulcus orbitomedialis olfactor	Hasta	2132,83	125,056	2444,17	108,892
	Kontrol	2232,40	122,343	2465,14	90,488
Sulcus parieto-okcipitalis	Hasta	2270,50	91,338	2248,00	87,102
	Kontrol	2137,20	137,170	2148,88	294,093
Sulcus perikallosal	Hasta	2222,80	178,463	2204,00	417,808
	Kontrol	2141,75	231,104	2489,00	297,252
Sulcus postcentralis	Hasta	1915,50	114,135	2013,83	143,581
	Kontrol	1978,80	97,071	2086,67	85,722
Sulcus precentralis inferior	Hasta	2794,80	120,811	2559,00	111,628
	Kontrol	2625,40	222,974	2561,86	196,242
Sulcus precentralis superior	Hasta	2551,60	47,627	2641,83	76,222
	Kontrol	2365,00	207,452	2496,38	249,237
Sulcus suporbitalis	Hasta	2935,80	730,983	2765,50	91,419
	Kontrol	2714,00	462,972	2739,12	170,561
Sulcus subparietalis	Hasta	2288,17	118,798	2351,20	85,233
	Kontrol	2242,75	41,250	2281,57	103,408
Sulcus temporalis inferior	Hasta	2636,20	173,617	2501,50	130,246
	Kontrol	2639,50	207,635	2649,00	112,260
Sulcus temporalis superior	Hasta	2463,60	90,955	2481,83	33,558
	Kontrol	2555,60	75,580	2535,43	58,243
Sulcus temporalis transversus	Hasta	2625,67	201,696	2721,33	142,764
	Kontrol	2824,50	155,204	2656,88	333,504

5.TARTIŞMA

Önceden motor bir hastalık olarak değerlendirilen ET'nin, son zamanlarda yapılan çalışmalarda motor olmayan özellikleri dikkati çekmiştir. Hastalarda özellikle frontal yürütücü işlevlerde kognitif bozukluklar olduğu gösterilmiştir (1-6).

ET'de kognitif fonksiyonlarla ilgili ilk çalışma Gasparini ve ark.na aittir. Bu çalışmada 27 ET hastası, 15 Parkinson hastası (PH) ve 15 sağlıklı kontrol nöropsikolojik test performansları açısından karşılaştırılmıştır. ET hastaları kontrol grubuna oranla Stroop testi ve Wisconsin Kart Eşleme testlerinde belirgin derecede kötü bulunmuştur. PH hastalarında ise bu testlere ek olarak, iz sürme testi ve sözel akıcılık testlerinde (K-A-S testi) bozukluk olduğu gözlenmiştir. Bu çalışma sonucunda ET hastalarında, Parkinson hastalarına benzer şekilde dopamin azalımıyla ilişkili olarak kortiko-subkortikal sistem disfonksiyonu sonucu, frontal regülasyonda bozulma ile frontal kognitif testlerde performans düşüklüğü görülebileceğini düşünülmüştür (2).

Lombardi ve ark. 18 ET ve 18 PH dil, viziyoşpasyal beceriler, verbal ve vizüel muhakeme, dikkat, konsantrasyon, öğrenme, bellek, yürütücü işlevler ve duygudurumu değerlendiren testler ile karşılaştırmıştır. Normatif veriler ile karşılaştırıldığında ET hastalarında sözel akıcılık testleri, isimlendirme (Boston isimlendirme testi), dikkat/konsantrasyon (sayı menzili testi, kelime-sayı dizileri testi), yürütücü işlevler, öğrenme ve bellek (Californiya sözel öğrenme testi) testlerinden beklenilenden daha düşük performans sergiledikleri gözlenmiştir (3).

Şahin ve ark. HMPAO-SPECT (*hexamethyl propylene amine oxime single photon emission computed tomography*) kullanarak 11 (yaş 18-52 yıl) ET hastasında 9 kontrol grubuyla karşılatırıldığında bilateral frontal kan akımında azalma gözlemiştir. Bu bulgu yürütücü işlevlerde bozukluk bulunan diğer araştırmalarla uyumludur, fakat Şahin ve ark. dikkat ve yürütücü işlevlerde kötüleşme bulmayıp, azalmış frontal kan akımının tremor ağırlığıyla ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (5).

Cerasa ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmada 12 ET ve 12 kontrol hastasını karşılaştırmışlardır. Stroop testi yapılması esnasında fonksiyonel MR inceleme yapılmış ve ET hastalarında kontrol grubuna göre paryeto-frontal bölgelerde anormal aktivite artışı izlenmiştir. Bu aktivite artışı, kognitif disfonksiyonun kompasasyonu olarak değerlendirilmiştir (121).

Çizgilerin yönünü belirleme testi görsel mekânsal işlevler ve yönelim testidir. Yapılan klinik çalışmalar özellikle parietal, paryeto-okşipital ve frontal bölge lezyonu olan kişilerde bu testin bozuk olduğunu göstermektedir (105,122-124). Tranel ve ark. özellikle sağ paryetal

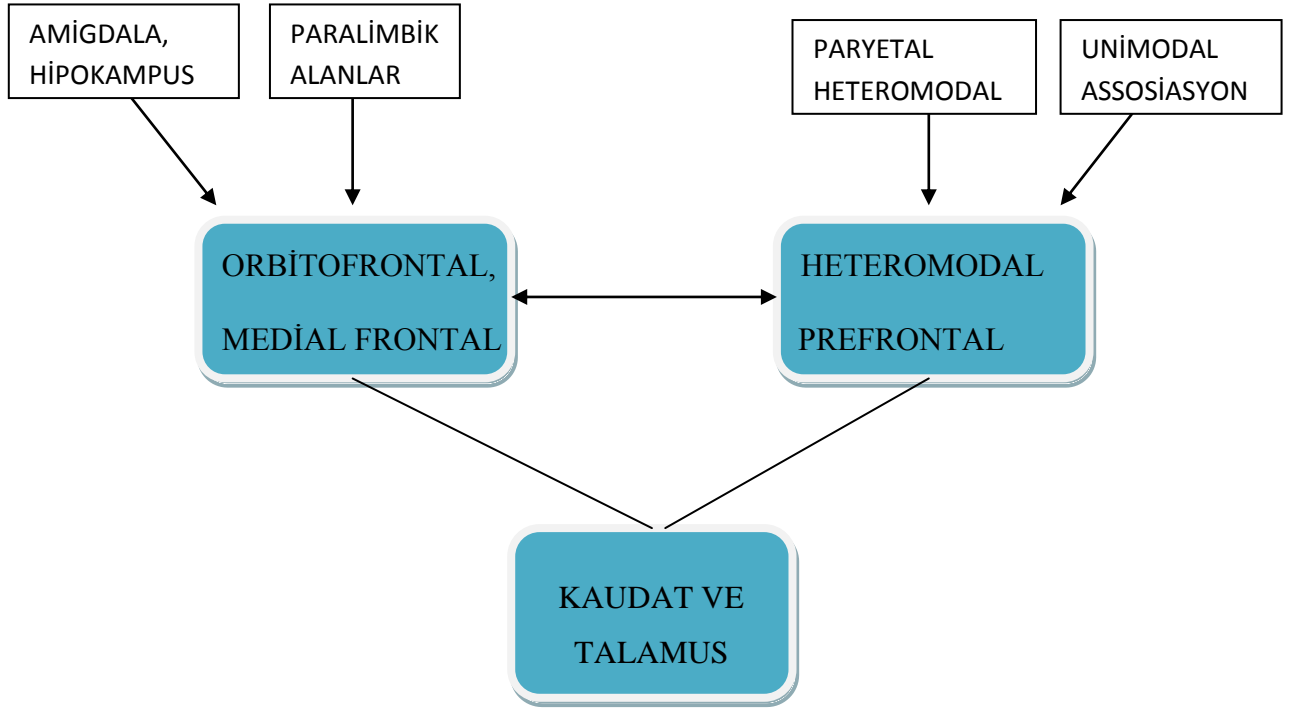
lobun inferior lezyonlarında bu testin daha etkili nöroanatomik lokalizasyon gösterdiğini belirtmişlerdir (105).

Küp desen testi görsel-mekânsal işlevleri ve motor becerileri değerlendiren bir testtir. Özellikle frontal lob olmak üzere, frontal ve paryetal lobun fonksiyonlarını gösterir (106,107). Prefrontal korteksi ve frontal devre yapılarını test etmek için kullanılabilir. ET hastalarındaki olası kognitif etkilenmeyi küp desen testiyle değerlendirmek mümkün olabilir (5,125).

ET'de kognitif bozukluğun mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Progresif seyir, postmortem sereballer dejenerasyon ve LS'de Lewy cisimciği saptanması hastalığın nörodejeneratif olduğuna dair düşünceleri artırmaktadır (126-129). Bunlara ek olarak ET'de kognitif ve afektif süreçlerde fronto-subkortikal yolakların tutulduğuna dair birçok kanıt mevcuttur (9,10). Yapılan birçok görüntüleme çalışması serebral hemisferde dejenerasyon bulgularını göstermiştir (130,131).

Yürütücü işlevler prefrontal korteks tarafından düzenlenir (Şekil 1). Paryetal heteromodal alan da bunlardan biridir (132). Klinik gözlemler dilin baskın olduğu (sıklıkla sol) hemisferdeki inferior paryetal lobülün, öğrenilmiş beceri gerektiren hareketlerin spasyotemporal temsillerini içerebileceği fikrini doğurmuştur (133). Bu bölgedeki hasarlanma apraksi ile sonuçlanan tablolara sebep olur. Aynı bölgenin karşı hemisferde olan hasarlanmasında, mekansal dikkat, görsel mekansal entegrasyon ve yapılandırma görevlerinde bozukluklara yol açan tablolar oluşur(132).

Şekil 1. Prefrontal Korteksin Ana Bağlantıları (132)



ET hastalarında nörodejenerasyonu değerlendirmek için çok sayıda görüntüleme çalışması yapılmıştır. Bu çalışmalarda yöntem olarak; voksel tabanlı değerlendirme, difüzyon ağırlıklı görüntüleme, difüzyon tensör görüntüleme (“*diffusion tensor imaging*” (DTI)), manüel volümetrik değerlendirme ve otomatik segmentasyon metodu kullanılmıştır. Çalışmalar genel olarak volümetrik değerlendirme üzerine kurulmuştur. Daniels ve ark. 27 tremor, 27 kontrol ile yaptığı voksel tabanlı değerlendirmede; ET hastası ile kontrol grubu arasında gri madde kaybı açısından fark bulunmamıştır (131). Quattrone ve ark. voksel tabanlı çalışmasında 30 ET hastası, 20 Esansiyel-baş tremoru ve 32 kontrol değerlendirilmiştir. ET olan hastalar ile kontrol grubu arasında gri madde hacminde farklılık bulunmazken, Esansiyel-baş tremoru ile kontrol grubu arasında serebellar vermiş gri madde hacmi farklı bulunmuştur (11). Bagepally ve ark. 20 ET hastası ile 17 kontrolü voksel tabanlı olarak değerlendirmişler, bilateral serebellum, serebellar vermiş, bilateral frontal ve oksipital lopta hacim farklılıkları saptamışlardır (134). Bir başka voksel tabanlı çalışma Benite-leon ve ark. aittir. Ondokuz ET hastası, 20 kontrol değerlendirmiş; bilateral serebellum, sağ frontal lop, sağ paryetal lop, sağ insula ve limbik lobta kayıp saptanmıştır (135). DTI yöntemiyle de birçok ET görüntüleme çalışması yapılmıştır. Shin ve ark. 10 ET hastası 10 kontrol ile yaptıkları çalışmada; pons, serebellum, orbitofrontal korteks, lateral frontal korteks, paryetal korteks ve temporal kortekste fraksiyonel anizotropi azalması saptanmıştır (136). Jia ve ark.

15 ET hastası, 15 kontrol ile yaptıkları çalışmada nukleus ruberde ‘‘*apparent diffusion coefficient*’’ (ADC) serilerinde sinyal artışı saptanmıştır (137). Klein ve ark. 14 ET hastası, 20 kontrolde yaptıkları DTI ve voksel tabanlı çalışmada, anlamlı farklılık saptanamazken DTI’ da bilateral inferior serebellar pedinkül ve sol paryetalde volumetrik kayıplar saptanmıştır (138). Martinelli ve ark. 10 ET, 10 kontrol ile yaptıkları difüzyon ağırlıklı görüntüleme anlamlı farklılık saptanmamıştır (139).

Otomatik segmentasyon metodu beyin beyaz cevherde duyarlılığı %90, özgülüğü % 93, gri cevherde duyarlılığı %82, özgülüğü %95 olan oldukça hassas bir yöntemdir (96). ET hastalarında bu metod ile yapılan çalışmalar oldukça az sayıdadır. Cerasa ve ark. 27 ET, 19 Esansiyel-baş tremoru ve 28 kontrol ile yaptıkları otomatik segmentasyon çalışmasında gri maddede hacim ölçümleri yapılmıştır. ET hastaları ile kontrol grubu arasında farklılık saptanmamıştır. Esansiyel-baş tremoru ve kontrol grubu arasında subkortikal yapılarda farklılık saptanmazken serebellar gri ve beyaz madde hacimsel atrofi saptanmıştır (8).

Otomatik segmentasyon metodu ile ET hastalarında kortikal kalınlık ölçümü yapılan bir çalışma yoktur. Bizim çalışmamız hem bu yöntemi kullanması, hem de kontrol grubu ile ET hastalarını değerlendirmesi açısından farklı bir çalışmadır.

Çalışmamızda Hanoi kulesi, Beck anksiyete ölçeği, K.A.S. testi, kategori isimlendirme testi gibi testlerde ET hastalarında kontrollere göre daha kötü sonuçlar elde ettik, ancak bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı değildi. Küp desen testi ve çizgilerin yönünü belirleme testinde gruplar arasında istatistiksel farklılık bulundu. Bu bulgular ET hastalarında algısal işlev değerlendirmesi ve yapılandırmada bozukluk olduğunu desteklemektedir. Ayrıca, prefrontal korteksin ana bağlantılarında ET hastalarında dejenerasyon olabilir.

Bulgularımız sol superior paryetal bölgede kortikal kalınlıkta azalma olduğunu gösterdi. Bu bulgu paryetal bölgeden frontal devreye olan ana bağlantıların önemini göstermektedir. Serebral hemisferin diğer bölgelerinde patolojik bulguların saptanmamış olması otomatik segmentasyon metodu ile daha önce yapılan volümetrik değerlendirme sonuçları ile benzerdir. Cerasa ve ark. çalışmasında bizim çalışmamıza benzer olarak serebral parankimde patolojiye rastlanmazken, serebellar hemisferde atrofik bulgular elde edilmiştir (8).

Çalışmamızda nöropsikolojik testlerde frontal yürütücü fonksiyonlarda anlamlı patolojik sonuçlar elde edilmeyip, parietal hâkimiyetin daha fazla olduğu algısal işlev değerlendirmesi ve yapılandırma testlerinin bozuk olması ET’de paryetal lop fonksiyonlarının da önemini gösterebilir. Bulgularımız ET’de görülen kognitif bozukluğun paryetal bölgedeki hacim azalması ile ilişkili olduğunu öne süren çalışmaları destekler niteliktedir.

6.SONUÇ

ET'nin klinik özellikleri arasında, değişik oranlarda kognitif bozukluklar da bulunmaktadır. alışmalar, ön planda frontal yürütücü ve görsel-mekansal işlevlerin bozulduğunu göstermektedir. Geniş hasta serileri ile yapılacak nöropsikolojik test ve nörogörüntüleme alışmaları ET kliniğinin ve patofizyolojisinin daha iyi anlaşılmasına olanak sağlayacaktır.

7.KAYNAKLAR

1. Duane DD, Vermilion K. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2002; 58: 1706.
2. Gasparini M, Bonifati V, Fabrizio E, et al. Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study. *J Neurol* 2001; 248: 399–402.
3. Lombardi WJ, Woolston DJ, Roberts JW, Gross RE. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2001; 57: 785–790.
4. Lacritz LH, Dewey R, Giller C, Cullum CM. Cognitive functioning in individuals with “benign” essential tremor. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8:125–129.
5. Sahin HA, Terzi M, Ucak S, Yapici O, Basoglu T, Onar M. Frontal functions in young patients with essential tremor: a case comparison study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2006; 18: 64–72.
6. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology* 2006; 66: 69–74.
7. Elble RJ. Animal models of action tremor. *Mov Disord.* 1998; 13(3): 35-9.
8. Cerasa A, Messina D, Nicoletti G, et al. Cerebellar atrophy in essential tremor using an automated segmentation method. *Ajnr Am J Neuroradiol* 2009;30:1240–1243.
9. Louis E.D. Essential Tremor. *Lancet*, 2005, 4: 100-110.
10. Lee MS, Kim YD, Im JH, Kim HJ, Rinne JO, Bhatia KP. 123I-IPT brain Spect study in essential tremor and Parkinson’s disease. *Neurology* 1999; 52:1422–1426.
11. Quattrone A, Cerasa A, Messina D, et al. Essential head tremor is associated with cerebellar vermis atrophy: a volumetric and voxel-based morphometry MRI study. *Ajnr Am J Neuroradiol* 2008;29:1692–97.
12. Smaga S. Tremor. *American Academy of Family Physicians.*2003; 68:1545-52.
13. Louis E.D, Ferreira J.J, How Common Is the Most Common Adult Movement Disorder? Update on the Worldwide Prevalence of Essential Tremor. *Movement Disorders* 2010; 25: 534–541.
14. Chen JJ, Swope DM. Essential tremor: Diagnosis and treatment. *Pharmacotherapy.* 2003 Sep; 23(9):1105-22.
15. Van der Werf YD, Witter MP, Uylings HB, Jolles J. Neuropsychology of infarctions in the thalamus: a review. *Neuropsychologia* 2000; 38:613–627.
16. Louis ED. Essential tremor. *Arch Neurol* 2000; 57: 1522–24.
17. Louis ED, Broussolle E, Goetz CG, Krack P, Kaufmann P, Manzoni P. Historical underpinnings of the term essential in the late 19th century. *Neurology* 2008;71:856-9.

18. Osuntokun BO, Adeuja AO, Schoenberg BS, et al. Neurological disorders in Nigerian Africans: a community-based study. *Acta Neurol Scand* 1987;75:13–21.
19. Li SC, Schoenberg BS, Wang CC, et al. A prevalence survey of Parkinson's disease and other movement disorders in the People's Republic of China. *Arch Neurol* 1985;42:655–657.
20. Rautakorpi I, Takala J, Marttila RJ, Sievers K, Rinne UK. Essential tremor in a Finnish population. *Acta Neurol Scand* 1982;66: 58–67.
21. Mancini ML, Stracci F, Tambasco N, Sarchielli P, Rossi A, Calabresi P. Prevalence of essential tremor in the territory of Lake Trasimeno, Italy: results of a population-based study. *Mov Disord* 2007;22:540–545.
22. Das SK, Biswas A, Roy J, et al. Prevalence of major neurological disorders among geriatric population in the metropolitan city of Kolkata. *J Assoc Physicians India* 2008;56:175–181.
23. Dogu O, Louis ED, Sevim S, Kalegasi H, Aral M. Clinical characteristics of essential tremor in Mersin, Turkey-a population-based door-to-door study. *J Neurol* 2005;252:570–574.
24. Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurkland LT. Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984; 47: 466–70.
25. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Louis ED. Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology* 2005;64:1721–1725.
26. Bain PG, Findley LJ, Thompson PD et al. A study of hereditary essential tremor. *Brain* 1994; 117; 805-824.
27. Lou JS, Jankovic JC: Essential tremor: Clinical correlates in 350 patients. *Neurology* 1991; 41: 234-238.
28. Benito-Leon J, Bermejo-Pareja F, Morales JM, Vega S, Molina JA. Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Mov Disord. 2003;18(4): 389-9.
29. O.Doğu, S.Sevim, Camdeviren H, et al. Prevalence of essential tremor. Door to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey. *Neurology* 2003; 61:1804-1806.
30. Hao Deng, Weidong Le and Joseph Jankovic. Genetics of essential tremor *Brain* 2007; 130 (6): 1456-1464.
31. Louis ED, Marder K, Cote L, et al. Differences in the prevalence of essential tremor among elderly African Americans, whites, and Hispanics in northern Manhattan, NY. *Arch Neurol* 1995; 52: 1201-5.

32. Dotchin CL, Walker RW. The prevalence of essential tremor in rural northern Tanzania. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(10):1107-1109.
33. Louis ED, Zheng W, Jurewicz EC et al: Elevation of blood B-carboline alkaloids in essential tremor. *Neurology* 2002;59:1940-1944.
34. Louis ED; Zheng W, Applegate L, Shi L, Factor-Litvak P. Blood harmaline concentrations and dietary protein consumption in essential tremor. *Neurology* 2005;65:391-396.
35. Dogu O, Louis ED, Tamer L, Unal O, Yilmaz A, Kaleagasi H. Elevated blood lead concentrations in essential tremor: a case control study in Mersin, Turkey. *Environ Health Perspect* 2007;115:1564-1568.
36. Louis ED, Ford B, Frucht S. Factors associated with increased risk of head tremor in essential tremor: a community-based study in northern Manhattan. *Mov Disord* 2003;18:432-436.
37. Larsson T, Sjogren T. Essential tremor: a clinical and genetic population study. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1960;36(Suppl 144):1-176.
38. Critchley M. Observations on essential tremor (hereditary familial tremor). *Brain* 1949;72:113-39.
39. Pasini E, Busolin G, Nobile C, Michelucci R. Autosomal dominant essential tremor: a novel family with anticipation. *Neurol Sci* 2012 Oct 13.
40. Baughman FA JR, Higgins JV, Mann JD. Sex chromosome anomalies and essential tremor. *Neurology* 1973;23:623-5.
41. Deng H, Le W, Jankovic J. Genetics of essential tremor. *Brain* 2007;130:1456-64.
42. Tanner Cm, Goldman Sm, Lyons Ke et al. Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology* 2001;57:389-91.
43. Lorenz D, Fredericksen H, Moises H, Kopper F, Deuschl G, Christensen K. High concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age. *Neurology* 2004;62:208-11.
44. Jimenez FJ, Alonso Navarro H, Garcia-Martin E, Lorenzo-Betancor O, Pastor P, Agundez JA. *Acta Neurol Scand* 2013; 128: 359-371.
45. Lucotte G, Lagarde JP, Funalot B, Sokoloff P. Linkage with the Ser9Gly DRD3 polymorphism in essential tremor families. *Clin Genet* 2006;69:437-40.
46. Garcia-Martin E, Martinez C, Alonso-Navarro H et al. Dopamine receptor D3 (DRD3) genotype and allelic variants and risk for essential tremor. *Mov Disord* 2009;24:1910-5.

47. Blair M, Ma S, Phibbs F Et Al. Reappraisal Of The Role Of The Drd3 Gene In Essential Tremor. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:471–5.
48. Lorenz D, Klebe S, Stevanin G Et Al. Dopamine Receptor D3 Gene And Essential Tremor In Large Series Of German, Danish And French Patients. *Eur J Hum Genet* 2009;17:766–73.
49. Stefansson H, Steinberg S, Petursson H Et al. Variant In The Sequence Of The Lingo1 Gene Confers Risk Of Essential Tremor. *Nat Genet* 2009;41:277–9.
50. Tan Ek, Teo Yy, Prakash Km Et al. Lingo1 Variant Increases Risk Of Familial Essential Tremor. *Neurology* 2009;73:1161–2.
51. Thier S, Lorenz D, Nothnagel M Et Al. Lingo1 Polymorphisms Are Associated With Essential Tremor In Europeans. *Mov Disord* 2010;25:709–15.
52. Zuo X, Jiang H, Guo Jf Et Al. Screening For Two Snps Of Lingo1 Gene In Patients With Essential Tremor Or Sporadic Parkinson's Disease In Chinese Population. *Neurosci Lett* 2010;481:69–72.
53. Louis ED, Borden S, Moskowitz CB, Essential tremor centralized brain repository: diagnostic validity and clinical characteristics of a highly selected group of essential tremor cases. *Movement Disorders* 2005; 20: 1361-1365.
54. Louis ED, Vonsattel J, Honig L. et al. Neuropathologic findings in essential tremor. *Neurology* 2006; 66(11): 1756–1759.
55. Louis ED, Faust P, Vonsattel J, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007; 130(12): 3297–3307.
56. Wang Y. et al. Potentiation of ethanol effects in cerebellum by activation of endogenous noradrenergic inputs. *J Pharm Exp Therap* 1999; 288: 211-220.
57. Moises HC et al. Locus coeruleus stimulation potentiates Purkinje cell responses to afferent input: The climbing fiber system. *Brain Res* 1981; 222:43-64.
58. Kralic JE. Genetic essential tremor in γ -aminobutyric acid A receptor α 1 subunit knockout mice. *J Clin Invest* 2005; 115: 774–779.
59. Chaudhuri KR, Buxton-Thomas M, Dhawan V, Peng R, Meilak C, Brooks DJ. Long duration asymmetrical postural tremor is likely to predict development of Parkinson's disease and not essential tremor: clinical follow up study of 13 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Jan;76(1):115-7.
60. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007 Mar;13(2):67-76.

61. Minen MT, Louis ED. Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: a study of the clinical correlates in 53 patients. *Mov Disord*. 2008 Aug 15;23(11):1602-5.
62. Brooks DJ, Playford ED, Ibanez V, Sawle GV, Thompson PD, Findley LJ, Marsden CD. Isolated tremor and disruption of the nigrostriatal dopaminergic system: an 18F-dopa PET study. *Neurology*. 1992; 42(8): 1554-60.
63. Elibol B. Hareket Bozuklukları. Ankara, Rotatıp 2011;255-271.
64. Louis ED, Wendt KJ, Pullman SL, Ford B. Is essential tremor symmetric? Observational data from a community-based study of essential tremor. *Arch Neurol*. 1998 Dec;55:1553-9.
65. Elble RJ. Essential tremor frequency decreases with time. *Neurology* 2000;55:1547-1551.
66. Lou JS, Jankovic J. Essential tremor: clinical correlates patients. *Neurology*. 1991 Feb;41:234-8.
67. Louis ED, Dogu O. Does age of onset in essential tremor have a bimodal distribution? Data from a tertiary referral setting and a population-based study. *Neuroepidemiology*. 2007;29(3-4):208-12.
68. Louis ED, Jurewicz EC, Watner D. Community-based data on associations of disease duration and age with severity of essential tremor: implications for disease pathophysiology. *Mov Disord* 2003; 18: 90–93.
69. Rajput A, Robinson C, Rajput AH. Essential tremor course and disability: a clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology* 2004; 62: 932–36.
70. Bermejo-Pareja F, Louis ED, Benito-Leon J. Risk of incident dementia in essential tremor: a population-based study. *Mov Disord* 2007; 22:1573–1580.
71. Thawani S, Schupt N, Louis ED. Essential tremor is associated with dementia: prospective population-based study in New York. *Neurology* 2009; 73: 621–625.
72. Louis ED, Benito-Leon J, Vega-Quiroga S and Bermejo-Pareja F, the Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Faster rate of cognitive decline in essential tremor cases than controls: a prospective study. *European Journal of Neurology* 2010. Oct;17(10):1291-7.
73. Findley LJ. Expanding clinical dimensions of essential tremor: The non-motor manifestations of essential tremor may be important. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 948–949.
74. Louis ED, Functional Correlates of Lower Cognitive Test Scores in Essential Tremor *Movement Disorders*, 2010; 25(4): 481–499.

75. Louis ED, Benito-Leo'n J, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F, The Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group Cognitive and motor functional activity in non-demented community-dwelling essential tremor cases *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 997-1001.
76. Deuschl G, Bain P, Brin M, Adhoc-Scientific-Committee. Consensus statement of the Movement Disorder Society on Tremor. *Mov Disord* 1998; 13: 2–23.
77. Louis ED, Ford B, Lee H, Andrews H, Cameron G. Diagnostic criteria for essential tremor: a population perspective. *Arch Neurol.* 1998; 55(6): 823-8.
78. Brin MF, Koller W. Epidemiology and genetics of essential tremor. *Mov Disord.* 1998;13 Suppl 3:55-63.
79. Walshe JM, Yealland M. Wilson disease: the problem of delayed diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; 55: 692–96.
80. Deuschl G, Raethjen J, Hellriegel H, Elble R, Treatment of patients with essential tremor, *Lancet Neurol* 2011; 10: 148–61.
81. Louis ED, Barnes LF, Wendt KJ, Albert SM, Pullman SL, Yu Q, Schneier FR. Validity and test-retest reliability of a disability questionnaire for essential tremor. *Mov Disord.* 2000 May;15(3):516-23.
82. Lyons KE, Pahwa R, Comella CL, Eisa MS, Elble RJ, Fahn S, Jankovic J, Juncos JL, Koller WC, Ondo WG, Sethi KD, Stern MB, Tanner CM, Tintner R, Watts RL. Benefits and risks of pharmacological treatments for essential tremor. *Drug Saf.* 2003;26(7):461-81.
83. Nahab FB, Peckham E, Hallett M. Essential tremor, deceptively simple. *Pract Neurol.* 2007 Aug;7(4):222-33.
84. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia.* 2004;45(suppl 6):13–8.
85. Ceravolo R, Savletti S, Piccini P, Claudio Lucetti C, Gambaccini G, and Bonuccelli U. Acute and chronic effects of clozapine in essential tremor. *Mov Disord.* 1999;14(3):168-472.
86. Scriabine A, Schuurman T, Traber J. Pharmacological basis for the use of nimodipin in central nervous system disorders. *Faseb J.* 1989;3(7):1799–806.
87. Jankovic J, Schwartz K, Clemence W, Aswad A, Mordaunt J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Mov Disord* 1996; 11: 250–56.

88. Brin MF, Lyons KE, Doucette J, et al. A randomized, double masked, controlled trial of botulinum toxin type A in essential hand tremor. *Neurology* 2001; 56: 1523–28.
89. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, et al. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2005; 64: 2008–20.
90. Jack J. Chen, Pharm. D., and David M. Swope, M.D. Essential tremor: Diagnosis and Treatment. *Pharmacotherapy* 2003; 23(9): 1105-1112.
91. Schuurman PR, Bosch DA, Bossuyt PM, Bonsel GJ, van Someren EJ, de Bie RM, Merkus MP, Speelman JD. A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *N Engl J Med.* 2000 Feb 17; 342(7):461-8.
92. Lim SY, Hodaie M, Fallis M, Poon YY, Mazzella F, Moro E. Gamma knife thalamotomy for disabling tremor: a blinded evaluation. *Arch Neurol* 2010; 67: 584–88.
93. Ohye C, Shibasaki T, Zhang J, Andou Y. Thalamic lesions produced by gamma thalamotomy for movement disorders. *J Neurosurg* 2002; 97 (suppl 5): 600–06.
94. Siderowf A, Gollump SM, Stern MB, Baltuch GH, Riina HA. Emergence of complex, involuntary movements after gamma knife radiosurgery for essential tremor. *Mov Disord* 2001; 16: 965–67.
95. Bilgic B, Bayram A, Arslan AB, Hanagasi H, Dursun B, Gurvit H, Emre M, Lohmann E. Differentiating symptomatic Parkin mutations carriers from patients with idiopathic Parkinson's disease: contribution of automated segmentation neuroimaging method. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Jun; 18(5):562-6.
96. Klauschen F, Goldman A, Barra V, Meyer-Lindenberg A, Lundervold A. Evaluation of automated brain MR image segmentation and volumetry methods. *Hum Brain Mapp.* 2009 Apr; 30(4):1310-27.
97. Yalçın K, Karakaş S. Wisconsin Kart Eşleme Testi Performansında Gelişimin Niceliksel Ve Niteliksel Etkileri. *Çocuk ve Gençlik Ruh Sağlığı Dergisi.* 2007; 14 (1):24-32.
98. Karakaş S. BİLNOT Bataryası El Kitabı: Nöropsikolojik Testler İçin Araştırma ve Geliştirme Çalışmaları, 2. Baskı, Ankara, Eryılmaz Ofset 2006.
99. Karakaş S, Irak M, Kurt M ve ark. Wisconsin kart eşleme testi ve stroop testi tbag formu: Ölçülen özellikler açısından karşılaştırmalı analiz. *Psikiyatri, Psikoloji, Psikofarmakoloji Dergisi.* 1999; 7(3): 179-192.

100. Nyhus E, Barcelo F. The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: a critical update. *Brain Cogn.* 2009 Dec;71(3):437-51.
101. Barcelo F, Santome-Calleja A. A critical review of the specificity of the Wisconsin card sorting test for the assessment of prefrontal function. *Rev Neurol.* 2000 May 1-15;30(9):855-64.
102. Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry.* 1988 Aug;45(8):742-7.
103. Akdemir A, Orsel S, Dag I. Validity, reliability and clinical use of Hamilton Depression Rating Scale. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji Dergisi* 1996; 4:251-9.
104. Ulusoy M, Şahin N, Erkman H. Turkish version of the beck anxiety inventory: psychometric properties. *J Cognitive. Psychotherapy: Int Quaterly* 1998; 12:28-35.
105. Tranel D, Vianna E, Manzel K, Damasio H, Grabowski T. Neuroanatomical correlates of the Benton Facial Recognition Test and Judgment of Line Orientation Test. *J Clin Exp Neuropsychol* 2009 Feb;31(2):219-33.
106. Shah A, Frith U. Why do autistic individuals show superior performance on the block design task? *J Child Psychol Psychiatry.* 1993 Nov;34(8):1351-64.
107. P. Rozencwajg, D. Corroyer. Strategy development in a block design task. *Intelligence* 30 (2001) 1–25.
108. Arefnasab Z, Zare H, Babamahmoodi A. Emotional intelligence and problem solving strategy: comparative study basedon "tower of Hanoi" test. *Iran J Psychiatry Behav Sci.* 2012 Fall;6(2):62-8.
109. Eysenck, M. *Fundamentals of cognition.* 5th ed. Newyork: psychologypress. 2006.
110. Wechsler D, Stone CP. *The Wechsler memory scale.* New York. Psychological corporation, 1945.
111. Lezak, MD. *Neuropsychological assessment Third Edition,* Newyork, Oxford University Press, 1995
112. Crawford J, Parker DM, McKinlay WA. *A handbook of neuropsychological assessment* Lawrence Erlbaum, Hove 1992.
113. Karakaş S, Eski R, Başar E. Türk kültürü için standardizasyonu yapılmış nöropsikolojik testler topluluğu: BİLNOT Bataryası. 32. Ulusal Noroloji Kongresi kitabı, Türk Nöroloji Dergisi, İstanbul 1997.

114. Golden Charles J. Diagnosis and rehabilitation in clinical neuropsychology.1978.
115. Spreen O, Strauss E: A Compendium of Neuropsychological Tests. Oxford University Press. New York,1991,
116. Cangöz B, Karakoç E, Selekler K. İz Sürme Testinin 50 Yaş Üzeri Türk Yetişkin ve Yaşlı Örneklemi İçin Standardizasyon Çalışması. Turkish Journal of Geriatrics. 2007; 10 (2): 73-82.
117. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage. *Perceptual and Motor Skills* 1958; 8:271-276.
118. Demakis GJ. Frontal lobe damage and tests of executive processing: A meta-analysis of the Category Test, Stroop Test, and Trail Making Test. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004;26(3):441-450.
119. Bornstein RA. Contribution of various neuropsychological measures to detection of frontal lobe impairment. *Int J Clin Neuropsychol.* 1986;8: 18-22.
120. Spreen O, Strauss E: A Compendium of Neuropsychological Tests. New York, Oxford University Press 1998.
121. Antonio Cerasab et al. Fronto-parietal overactivation in patients with essential tremor during Stroop task, *NeuroReport* 2010, 21: 148–151.
122. Calamia M, Markon K, Denburg NL, Tranel D. Developing a short form of Benton's Judgment of Line Orientation Test: an item response theory approach. *Clin Neuropsychol.* 2011 May; 25(4): 670–684.
123. Hannay, H. J, Falgout, J. C, Leli, D. A, Katholl, C. A, Halsey, J. H, & Wills, E. L. Focal right temporo-occipital blood flow changes associated with judgment of line orientation. *Neuropsychologia*,1987; 25:755–763.
124. Trahan, D. Judgment of Line Orientation in patients with unilateral cerebrovascular lesions. *Assessment* 1998;5: 227–235.
125. Lezak MD. Neuropsychological assessment. New York, Oxford University Press, 1983.
126. Stolze H, Petersen G, Raethjen J, Wenzelburger, Deuschl G. The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain* 2001; 124: 2278-2286.
127. Helmchen C, Hagenow A, Miesner J, et al. Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain* 2003; 126: 1319–32.
128. Singer C, Sanchez-Ramos J, Weiner WJ, Gait abnormality in essential tremor, *Mov Disord.* 1994; 9: 193-196.

129. Koster B, Deuschl G, Lauk M, Timmer J, Guschlbauer B, Lucking CH. Essential tremor and cerebellar dysfunction: abnormal ballistic movements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73: 400–405.
130. Shill HA, Adler CH, Sabbagh MN, et al. Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology* 2008;70:1452– 1455.
131. Daniels C, Peller M, Wolff S, et al. Voxel-based morphometry shows no decreases in cerebellar gray matter volume in essential tremor. *Neurology* 2006;67:1452–1456.
132. Mesulam M. M. Çeviri Editörü: İ.Hakan Gürvit. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. 2'inci baskı. İstanbul, Yelkovan yayıncılık 2004.
133. Farah. M.J: Behavioral Neurology and neuropsychology. McGraw Hill, New York, 1997:227-235.
134. Bagepally BS, Bhatt MD, Chandran V, et al. Decrease in cerebral and cerebellar gray matter in essential tremor: a voxel-based morphometric analysis under 3T MRI. *J Neuroimaging* 2012;22:275–278.
135. Benito-Le'ón J, Alvarez-Linera J, Hernandez-Tamames JA, Alonso- Navarro H, Jimenez-Jimenez FJ, Louis ED. Brain structural changes in essential tremor: voxel-based morphometry at 3-Tesla. *J Neurol Sci* 2009;287:138–142
136. Shin DH, Han BS, Kim HS, Lee PH. Diffusion tensor imaging in patients with essential tremor. *Ajnr Am J Neuroradiol* 2008;29:151–153.
137. Jia L, Jia-Lin S, Qin D, Qing L, Yan Z. A diffusion tensor imaging study in essential tremor. *J Neuroimaging* 2011;21:370–374.
138. Klein JC, Lorenz B, Kang JS, et al. Diffusion tensor imaging of white matter involvement in essential tremor. *Hum Brain Mapp* 2011;32:896–904.
139. Martinelli P, Rizzo G, Manners D, et al. Diffusion-weighted imaging study of patients with essential tremor. *Mov Disord* 2007;22:1182–1185.