

T.C

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Süleyman İLHAN

ERKEN EVRE PARKİNSON HASTALIĞINDA

DEVİNİME İLİŞKİN KORTİKAL

POTANSİYELLER

UZMANLIK TEZİ

Dr. Haluk GÜMÜŞ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Orhan DEMİR

KONYA- 2010

# İÇİNDEKİLER

1. KISALTMALAR
2. TABLOLAR-ŞEKİLLER
3. GİRİŞ VE AMAÇ
4. GENEL BİLGİLER
  - 4.1. Tanım, Sınıflandırma, Epidemiyoloji
  - 4.2. Etyoloji ve Nöropatoloji
    - 4.2.1. Genetik
    - 4.2.2. Çevresel Faktörler
    - 4.2.3. Nöropatoloji
  - 4.3. Klinik Özellikler
    - 4.3.1. Motor Bulgular
      - 4.3.1.1. Tremor
      - 4.3.1.2. Rijidite
      - 4.3.1.3. Akinezi/Bradikinezi
      - 4.3.1.4. Postural İnstabilite ve Donma
    - 4.3.2. Motor Olmayan Bulgular
  - 4.4. Tanı
    - 4.4.1 Tanıda Kullanılan Ölçekler
  - 4.5. Tedavi
    - 4.5.1. Medikal Tedavi
      - 4.5.1.1. Standart Levadopa
      - 4.5.1.2. Kontrollü Salımlı Levadopa
      - 4.5.1.3. Dopamin Agonistleri
      - 4.5.1.4. KOMT İnhibitörleri
      - 4.5.1.5. MAO-B İnhibitörleri
      - 4.5.1.6. Antikolinerjik İlaçlar
      - 4.5.1.7. Amantadin
    - 4.5.2. Cerrahi Tedavi
5. HAREKET
  - 5.1. Nöroanatomi
  - 5.2. Primer Motor Korteks
  - 5.3. Lateral Premotor Alan
  - 5.4. Suplementar Motor Alan
  - 5.5. Singulat Motor Alan
  - 5.6. Bazal Ganglionlar
  - 5.7. Bazal Ganglionlar ve Bağlantıları
6. DEVİNİME İLİŞKİN KORTİKAL POTANSİYELLER
  - 6.1. Parkinson Hastalığında Devinime İlişkin Kortikal Potansiyeller
7. HASTALAR VE YÖNTEM
8. BULGULAR
9. TARTIŞMA
10. SONUÇLAR
11. ÖZET
12. ABSTRACT
13. KAYNAKLAR
14. TEŞEKKÜR
15. EKLER

## 1. KISALTMALAR

PH : Parkinson Hastalığı

DİP : Devnime İlişkin Kortikal Potansiyeller

SMA : Medial Premotor Alan, Suplementar Motor Alan

SN : Substantia Nigra

LC : Lewy Cisimcikleri

PT : Postural Tremor

ET : Esansiyel Tremor

BPHDÖ : Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

UPDRS : Unified Parkinson's Disease Rating Scale

KOMT : Katekol O-Metil Transferaz

MAO-B : Monoamin Oksidaz Tip B

VA : Ventralis Anterior

VL : Ventralis Lateralis

GPi : Globus Pallidus İnterna

GPe : Globus Pallidus Eksterna

SNr : Substantia Nigra Pars Retikularis

SNe : Substantia Nigra Pars Kompakta

STN : Subtalamik Çekirdek

MD : Medialis Dorsalis

BP : Bereitschafts Potansiyel

NS : Negatif Slope

MP : Motor Potansiyel

EMG : Elektromyelografi

PET : Pozitron Emission Tomography

SPECT : Single Photon Emission Computed Tomography

## 2. TABLOLAR VE ŞEKİLLER

TABLO 1: Parkinsonizm Tanı Kriterleri

TABLO 2: Parkinsonizm Nedenleri

TABLO 3: Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri

TABLO 4: National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Tanı Kriterleri

TABLO 5: Kontrol ve PH grubunun Klinik ve Demografik Özellikleri

TABLO 6: PH' nın başladığı ekstremitte ile kontrol grubunda rastgele ve sayı saydırılırken tetiklenme ile oluşan N0 latans (msn) değerleri

TABLO 7: PH' nın başladığı ekstremitte ile kontrol grubunda rastgele ve sayı saydırılırken tetiklenme ile oluşan N1 amp ( $\mu\text{v}$ ) değerleri

TABLO 8: PH' nın başladığı ekstremitte ile kontrol grubunda rastgele ve sayı saydırılırken tetiklenme ile oluşan N500 amp ( $\mu\text{v}$ ) değerleri

TABLO 9: PH' nın başladığı ekstremitte ile kontrol grubunda rastgele ve sayı saydırılırken tetiklenme ile oluşan M1 amp ( $\mu\text{v}$ ) değerleri

TABLO 10: PH' nın başladığı ekstremitte ile kontrol grubunda rastgele ve sayı saydırılırken tetiklenme ile oluşan N650 amp ( $\mu\text{v}$ ) değerleri

TABLO 11: PH' nın başladığı ekstremitte ile diğer ekstremitte rastgele ve sayı saydırılırken tetikleme ile oluşan N0 latans (msn) değerleri karşılaştırıldığında ( $p=0,000$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

TABLO 12: PH başlayan ekstremitte ile karşı ekstremitenin tetiklemelerle oluşan DİP kayıtlarındaki N1 amp yüksekliği karşılaştırıldığında ( $p=0,000$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

TABLO 13: PH başlayan ekstremitte ile karşı ekstremitenin tetiklemelerle oluşan DİP kayıtlarındaki N500 amp yüksekliği karşılaştırıldığında ( $p=0,000$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

TABLO 14: PH başlayan ekstremitte ile karşı ekstremitenin tetiklemelerle oluşan DİP kayıtlarındaki N650 amp yüksekliği karşılaştırıldığında ( $p=0,000$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

TABLO 15: PH başlayan ekstremitte ile karşı ekstremitenin tetiklemelerle oluşan DİP kayıtlarındaki M1 amp yüksekliği karşılaştırıldığında ( $p>0,005$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

TABLO 16: Sağ ve Sol ekstremitede tetiklemeler sonucu oluşan DİP kayıtları

ŞEKİL 1: Parkinson Hastalığının Nöroanatomik Mekanizmaları

ŞEKİL 2: DİP Komponentleri

ŞEKİL 3: Kontrol Olgusunun DİP Çekimi

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson Hastalığı (PH) Alzheimer hastalığından sonra ikinci sıklıkta görülen nörodejeneratif bir hastalıktır. Görülme yaşı 40-70 yaşları değişmekle birlikte en sık 50-60 yaşları arasındadır. Erkeklerde daha sık görülmekte olup kadın erkek oranı 2/3 şeklindedir. PH' da özellikle motor fonksiyonlar etkilenmektedir. Major tanı koydurucu bulguları tremor, rijidite, bradikinezi-hipokinezi, postural refleks kaybı, fleksiyon postürü ve donma fenomenidir (1-4).

Hareketin nörofizyolojisi yıllardır araştırılan konuların başında gelmektedir. PH' nın karakteristik bulgularından olan istemli hareketin başlangıcındaki gecikme durumu klinik olarak çok kolay görülebilmeye rağmen istemli hareketin başlangıç zamanını saptamak çok güçtür. Bu yüzden istemli hareketin sinirsel kontrolü ancak invaziv olmayan yöntemlerle tesbit etmek mümkün olabilir.

İstemli bir hareketin hazırlığı, başlatılması, sürdürülmesi ve devinimin hemen sonrasında saçlı deriden kayıtlanan potansiyellere devinime ilişkin kortikal potansiyeller (DİP) adı verilmektedir (5). DİP devinimin nöral mekanizmalarını araştırmak, motor sistemin karmaşık bağlantılarını aydınlatabilmek için başta hareket bozuklukları olmak üzere çeşitli hastalıklarda da kullanılabilir. DİP oluşumunda rolü olan yapıların özellikle Suplementar motor alan (SMA) ve dorsolateral prefrontal korteks gibi yapıların etkilenmesi ve sonucunda DİP amplitüdü ve latansında değişiklikler meydana gelmektedir (6).

PH' da DİP ile ilgili birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen elde edilen veriler çelişkiler içermektedir. Yapılan çalışmaların çoğunda amplitüd düşüklüğü tespit edilmiş fakat latans incelemesi yapılmamış veya değişiklik saptanmamıştır. Araştırmaların çoğu daha çok orta ve ileri evre PH' da yapılmış ve levodopanın DİP üzerine olan etkisi tartışılmıştır. Özellikle erken evre PH' da DİP kaydının olduğu nörofizyolojik çalışmalar yeterince yapılmamıştır.

Biz çalışmamızda erken evre PH olgularının DİP kayıtları yapılarak benzer yaş ve özellikteki kontrol grubu ile karşılaştırılması amaçlanmıştır. Böylece erken evre PH olgularında DİP' in tanı aşamasında ve hareket bozukluğunun fizyopatolojisinin ortaya konmasındaki rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Tanım, Sınıflandırma ve Epidemiyoloji

Parkinsonizm altı kardinal bulgunun kombinasyonu şeklinde ortaya çıkan bir sendromdur. Bunlar klinik olarak istirahat tremoru, rijidite, bradikinezi, postural refleks kaybı, fleksiyon postürü ve donma fenomeni şeklindedir.

Klinik olarak kesin, olası ve muhtemel parkinsonizmi tanımlamak için bu bulguların kombinasyonu kullanılmaktadır ( Tablo 1).

<i>Tablo 1: Parkinsonizm Tanı Kriterleri</i>	
<i>İstirahat tremoru</i>	<i>Kesin: 1 ya da 2. kriterlerden biri dahil bu bulgulardan en az ikisi olmalı</i>
<i>Bradikinezi</i>	
<i>Rijidite</i>	<i>Muhtemel: Sadece 1 veya 2. özellik görülür</i>
<i>Postural refleks kaybı</i>	
<i>Fleksiyon postürü</i>	<i>Olası: 3 ile 6 arasındaki özelliklerde en az ikisi görülmelidir.</i>
<i>Donma (Motor bloklar)</i>	

Parkinsonizmin en sık görülen şekli ilk olarak James Parkinson tarafından 1817 yılında tanımlanan ve PH olarak bilinen idiyopatik tiptir (1).

Alzheimer Hastalığından sonra ikinci sıklıkta gözlenen nörodejeneratif bir hastalıktır.(2)

Parkinsonyen sendromlar, parkinsonizm semptomlarına değişik kombinasyonlarda sahip dejeneratif veya non-dejeneratif çok sayıda hastalığı içerir. Bu tablolar primer ve sekonder Parkinson sendromları şeklinde iki grupta toplanmaktadır. Primer grup nörodejeneratif hastalıkları içermektedirken, sekonder grup hastalıklara "semptomatik parkinsonizm" tanımı kullanılmaktadır. Primer parkinsonizmin prototipi idiyopatik PH' dır. PH' da görülen kardinal semptomlara ek olarak başka nörolojik semptomların görüldüğü hastalık grubuna ise "Parkinson Plus Sendromu" ismi verilmiştir. Sekonder parkinsonizm ise farklı etyolojiler sonucu gelişen çok sayıda klinik tabloyu içerir. Atipik parkinsonyen hastalıklar PH ile karışabilir ve ayırıcı tanıda sorun çıkartabilmektedir (Tablo 2).

PH' nın insidansı 11-13.9/100000 kişi arasında değişmektedir (3).

PH insidansının en önemli belirleyicisi yaştır. PH insidansı 6. ile 8. dekatlar arasında belirgin artış göstermektedir. Hastaların %5' inde 4.dekattan önce başlamakta ve erken başlangıçlı PH olarak tanımlanmaktadır (4). PH dünyanın her yerinde, tüm ırklarda, her türlü sosyoekonomik koşulda ve meslekte görülmektedir.

PH insidansı çoğu toplumda, erkeklerde kadınlardan 3/2 oranında daha yüksektir. Özellikle yaşlı grup hastalarda bu oran daha belirgin oranda artmıştır. Erkeklerdeki insidans artışının nedeni çevresel risk faktörlerine daha çok maruz kalmalarına bağlı olabileceği iddaa edilmektedir (7). Bazı çalışmalarda 60 yaş öncesinde erkek kadın arasında PH başlama insidansında farklılık saptanmamıştır (8). Irk ve etnik gruplar arasında farklılığı araştıran çalışmalarda sonuçlar çelişkilidir. Bazı çalışmalarda siyah ırkta PH insidansı düşük, bazı çalışmalarda ise anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (9,10).

Prevalans yaşla birlikte artış göstermektedir. Prevalans değerleri ile ilgili çalışmalarda 80.6-187/100000 olarak bildirilmiştir (11). Ülkemizde Eskişehir ilinde yapılan bir çalışmada bu oran 111/100000 olarak bildirilmiştir (12).

## Tablo 2: Parkinsonizm Nedenleri

### 1. Primer (İdiyopatik) Parkinsonizm

- Parkinson Hastalığı
- Juvenil Parkinson Hastalığı

### 2. Sekoner ( Semptomatik) Parkinsonizm

- İnfeksiyöz: Postensefalitik, yavaş virus infeksiyonu, AIDS
- İlaçlar: Dopamin reseptör blokerleri (Antipsikotik, antiemetikler) , rezepin, tetrabenazin, flunarizin, alfa metil dopa, lityum
- Toksinler: MPTP, CO, Mn, Hg, Metanol, Etanol
- Vasküler: Multiinfarkt demans, Binswanger hastalığı
- Travma: Boksör ensefalopatisi
- Hipoksi
- Metabolik: Paratroid hastalıkları, hipotiroidi, hepatoserebral dejenerasyon,

- Strüktürel: Beyin tümörleri, normal basınçlı hidrosefali, siringomezensefali

### 3. Parkinson Artı Sendromlar

- Progresif supranükleer paralizi (PSP)
- Kortiko-Bazal dejenerasyon
- Multisistem atrofi (MSA)
- Guam'ın parkinsonizm-ALS-Demens kompleksi
- Levy cisimcikli demans

### 4. Heredodejeneratif Parkinsonizm

- Huntington Hastalığı
- Wilson Hastalığı
- Hallervorden- Spatz Hastalığı
- Familyal olivopontoserebellar atrofi
- Fahr Hastalığı
- Seroid- Lipofuksinoz
- Gerstman-Straussler-Scheinker Hastalığı
- Otozomal dominant serebellar ataksiler kj

#### 4.2.Etyoloji ve Nöropatoloji

PH' nın etyolojisi kesin olarak bilinmese de genetik ve çevresel birçok faktör rol oynadığı kabul edilmektedir. Veriler ışığında genetik ve/veya çevresel nedenlerle hasara uğrayan ubiquitin-proteozom sisteminin PH' nın patogenezinde sorumlu ana mekanizma olduğu düşünülmektedir (13).

PH, 40 yaşından önce ender olmasına rağmen ilerleyen yaşlarla beraber prevalansında artma görülür. İlerleyen yaşla PH' nın artan prevalansı arasında görülen korelasyon için olası açıklamalar, nöronal zayıflamanın yaşla ilgisini ve zaman dilimine bağlı bir etiyolojik mekanizmanın varlığını düşündürmektedir (14).

PH' nın patogenezinde yer alan çevresel ve genetik faktörlerin arasındaki etkileşim mitokondrial disfonksiyon, oksidatif stres, inflamasyon ve eksitoksisiteye; sonuç olarak da nigral dopaminerjik nöronlarda dejenerasyona yol açmaktadır (15).

#### 4.2.1.Genetik

PH olan bireylerde pozitif aile öyküsü sık bildirilmektedir. Bu bulgu genetik faktörlerin PH etyolojisinde bir rolü olduğunu akla getirmektedir. Birçok ikiz çalışması monozigotik ikizlerin dizigotlara göre PH için risk artışını göstermemiştir. Ancak hastalığın 50 yaş altında başladığı monozigot ikizlerde konkordans oranı dizigotiklere göre anlamlı yüksektir. Bu bulgu genetik faktörlerin erken başlangıçlı olgularda rol oynadığını tipik sporadik PH' da oynamadığını düşündürmektedir (16). Parkinson olgularının %85' i sporadik gibi görünmekte olup, %10-15' i ailesel özellik göstermekte ve %5' lik kısmı ise tek gene bağlı bozukluklardan kaynaklanmaktadır (17).

Tüm hasta popülasyonu içinde genetik geçişli PH' nın oranı düşük olsa dahi, hastalığın hem klinik seyrinin hem de moleküler patolojisinin benzer olması nedeniyle sorumlu genlerin ve kodladıkları proteinlerin işlevlerinin bilinmesi önem arz etmektedir.

Şimdiye kadar yapılan genetik araştırmalar sonucunda ailevi PH ile ilişkili 13 farklı lokus ve 7 farklı gen saptanmıştır (PARK 1-13). Bu genlerden alfa-sinüklein (SNCA), Ubikutin-C-terminal Hidrolaz-L1 (UCH-L1) ve Lözin zengin tekrarlayan kinaz 2 (LRRK2) otozomal dominant; Parkin, PTEN (Fosfataz ve tensin homolog)-indüklenmiş putatif kinaz 1 (PINK 1), DJ-1 ve ATP13A2 genleri ise otozomal resesif kalıtım ile ilişkilendirilmiştir (18).

Bu genlerdeki mutasyonlar hücre içerisinde protein disfonksiyonu (anormal protein artışı ve protein fosforilasyonu), oksidatif stres, mitokondrial disfonksiyon ve kinaz aktivitesinde azalmaya yol açabilirler (19).

Bununla birlikte PH' da tam genomik tarama ile tek bir özel bağlantı noktasının bulunmadığını ve çoklu genetik etkenlerin önem taşıyabileceğini ortaya koymuştur (20).

#### 4.2.2.Çevresel Faktörler

Çevresel faktörlerin PH etyolojisi üzerine olan etkisi üzerine birçok çalışma yapılmıştır. Kırsal yerleşim bölgelerinde yaşayan bireylerin PH gelişiminde artmış risk taşıdıkları toplum çalışmalarında gösterilmiş olup bu bölgelerde yoğun pestisit ve çeşitli endüstriyel ajanlara maruz kalmalarının bu durumun nedeni olduğu düşünülmektedir (21).

Polimorfik parkin gen mutasyonu olan ve çevresel maruziyete uğrayan hastalarda hastalığın daha erken başlayabileceği bulunmuştur (22).

Sigara kullananlarda PH' nın daha az görüldüğü bilinmektedir. Bir meta-analize göre sigara PH riskini %40 azaltmaktadır. İlginç bir şekilde sigara içen PH' larının içmeyenlere göre daha uzun ömürlü oldukları saptanmıştır. Sağ kalım yüksekliğinin nedeni rastlantı sonucu mu

yoksa nikotinin koruyucu etkisine mi bağlı olduğu net değildir. PH' na yakalanacak kişilerin premorbid özellikleri de daha kuralcı, daha az risk alan kişiler olması bu kişilerin daha az sigara içmeye eğiliminde olduğunu düşündürmektedir (23).

Kafein ile PH arasında ters ilişki olduğu hatta doza bağımlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır (16). Mekanizma kafeinin adenozin A2 reseptörleri üzerine gösterdiği antagonist etki ile açıklanabilir (24).

#### 4.2.3 Nöropatoloji

Substantia nigra (SN) zona kompakta bölgesindeki dopaminerjik nöronların dejenerasyonu, PH' nin motor semptomlarının ortaya çıkmasından sorumlu temel patolojidir. Dopaminerjik nöronların kaybı belirgin olarak SN' nin lateral ve ventral bölgelerinde meydana gelir.

PH' nin motor bulguları ortaya çıkmadan önce yaklaşık %60-80 oranında dopaminerjik nöron kaybı gerekir (25).

Yakın zamanda dikkat çeken önemli bir hipoteze göre PH' da ki patolojik değişiklikler daha önceden bilindiği gibi SN' dan çok olfaktor bölgede ve vagusun dorsal motor çekirdeğinin çevresinde başlamaktadır. Lewy cisimciklerinin (LC) birikimine dayanılarak yapılan Braak evrelemesine göre presemptomatik birinci evre süresince LC patolojisi medulla oblongata ve olfaktor bulbusta sınırlı kalmaktadır (26). İkinci evrede ise ponsa yayılır. Üçüncü ve dördüncü evrede mezensefalon ve bazal ön beyinde yerleşik SN ve diğer bazal çekirdeklerde önce hafif sonra belirginleşen sinüklein patolojisi gelişir. Bu aşamada hastalık semptomatik evreye ulaşır. Son evre olan beşinci ve altıncı evrelerde patolojik süreç telensefalik kortekse ulaşır ( 27,28).

PH' nin patolojik belirleyicisi olan LC, ilk kez 1912 yılında F.H. Lewy tarafından Parkinson hastalarının beyin sapında, SN' nin nöromelanin içeren nöronlarının sitoplazmasında yer alan küre biçiminde inklüzyonlar olarak tanımlanmıştır (29). Çoğu zaman lokus seruleus, Meynert' in bazal çekirdeği, vagusun dorsal motor çekirdeği, hipotalamus ve spinal kordun intermediolateral kolonunda da LC görülmektedir. PH için karakteristik olmakla birlikte patognomik değildir. Alzheimer Hastalığı, Motor Nöron Hastalığı, Subakut Sklerozan Panensefalit, Ataksi-telenjiyektazi, Hallervorden-Spatz Hastalığında ve bazı atipik parkinsonizm olgularında da LC' leri bulunabilmektedir. Tipik klinik özelliklerle birlikte bu patolojik bulguların gözlemlendiği hastalarda PH tanısı kesin olarak konulabilir.

### 4.3.KLİNİK ÖZELLİKLER

James Parkinson tarafından 1817 yılında hastalık tanımlandıktan beri PH birçok hekim tarafından tamamen motor bulgularla karakterize bir hastalık olarak benimsenmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda PH' nın klasik motor semptomları gelişmeden önce bir dizi öncü belirtinin geliştiği, hastalığın değişik sürede bir prodromal dönemi olduğuna dair yayınlar ortaya çıkmıştır. Bu öncü ve erken belirtilerin çoğu klasik tanımın aksine motor olmayan belirtilerdir ve hastalığın bu prodromal fazı, "premotor" veya "preklinik" dönem olarak adlandırılmaktadır (30).

Premotor dönemde görülen bu öncül bulgular ağrı, konstipasyon, koku kaybı, REM uyku davranış bozukluğu, depresyon ve anksiyete bozukluğu gibi duygudurum bozukluklarıdır (30).

PH sinsi başlangıçlı ve yavaş progresif seyirli nörodejeneratif bir hastalıktır. İlk semptom tipik olarak sağ veya sol ekstremitede unilateral olarak başlar. İngiltere PH Derneği Beyin Bankası tanı kriterlerine göre üç yıl içinde bilateral tutulum olur (31). Hastaların hemen hemen tamamında asimetrik tutulum semptomların ilk olarak başladığı tarafta korunur.

#### 4.3.1. MOTOR BULGULAR

##### 4.3.1.1. Tremor

Bir vücut parçasının ritmik, istemsiz, ossilator hareketidir. Agonist ve antagonist kasların alternan veya simultan olarak kontraksiyonu sonucu ortaya çıkar (32). Etkilenen vücut parçasının istemli hareketiyle kaybolur. Tipik olarak ekstemitenin distal kısmında, sıklıkla başparmak ve işaret parmağının birbirine ritmik sürtmesi şeklinde olan 4-6 Hz istirahat tremoru, olguların %50-75' inde ilk motor semptom olarak ortaya çıkmaktadır (33). Ancak hastalarının yaklaşık %15' inde hastalığın hiçbir evresinde tremor gözlenmeyebilir (34). Tremor en sık ellerde görülmekle beraber, bazen de ayaklar, dil, çene ya da dudakta gözlenebilir. PH' da ses ve baş tremoru seyrektr. Tremor; stres ile mental aktivite sırasında (örneğin bir aritmetik işlemi yaparken), yürürken, diğer ekstremitenin motor hareketi sırasında artar. O ekstremitenin harekete başlamasıyla ve uyku sırasında kaybolur (35). PH' nın tremor ile ortaya çıkması daha yavaş seyir ve prognoza işaret eder (36). İstirahat tremorunun iyi bilinen ana özellik olmasına rağmen, çoğu PH' ı olan olgularda klasik istirahat tremorundan daha belirgin ve daha kısıtlayıcı olan postüral tremor (PT) da söz konusudur (36).

#### 4.3.1.2. Rijidite

Rijidite, agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı olarak tonusun artmasıdır. Ekstremitelere pasif fleksiyon, ekstansiyon ve rotasyon hareketleri yaptırılarak muayene edilen rijidite pasif hareket menzili boyunca karşılaşılan direncin artması şeklinde ortaya çıkar. Proksimal (boyun, omuz, kalça bölgesinde) ve distal (el ve ayak bilekleri gibi) yerleşimli olabilir. Erken evre olgularda rijiditeyi ortaya çıkartmak, ancak karşı ekstremiteye tekrarlayıcı hareketler yaptırmakla mümkün olabilir. Rijidite sıklıkla boyun ve gövdede fleksiyon gibi postural deformitelerle birlikte (35). Tremora oranla daha az görülür. Hastalığın ileri aşamalarında ortaya çıkma eğilimindedir. El bileğini hareket ettiren kaslarda olduğunda gözle görülmeyen tremorun da birlikte hissedilmesiyle dişli çark belirtisi alınır.

Rijiditenin derecesi değişkendir ve genellikle tremor gibi unilateral başlar ve daha sonra karşı tarafa yayılabilir (37). PH' da rijidite görülme sıklığı yalnızca bazı serilerde bildirilmiştir ve oranlar %89-99 arasında değişmektedir (37). Rijidite, ağrıyla ilişkili olabilir ve ağrılı omuz PH' nın en sık başlangıç belirtilerinden biridir. Bu durumda hastalara artrit, bursit veya rotator kaf yırtığı gibi yanlış tanıları konulabilir (38).

#### 4.3.1.3. Akinezi/ Bradikinezi

Erken evre PH' da en çok özürülük yaratan ve bazal gangliyon disfonksiyonunun en karakteristik semptomu olan bradikinezi; hareketleri başlatmakta güçlük, uygulamada yavaşlık ve zorluk, genel olarak hareketlerin fakirleşmesi olarak tanımlanır. "Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası (UK Beyin Bankası)" tanı kriterlerine göre, PH tanısı için bradikinezi varlığı şarttır (31).

Hipokinezinin yüzdeki tutulum formu, maske yüz (hipomimi) olarak isimlendirilir. Göz kırpmada azalma, gözlerde yukarı bakış kısıtlılığı, konverjansta bozulma ve spontan yutmanın azalması nedeniyle ağızda tükrük birikimi ve sızması (siyalore) bradikinezinin kranial bulgularındandır. PH ile ilişkili konuşma ve ses bozukluğunun karakteristik özellikleri ses şiddetinde azalma (hipofoni), monoton konuşma ve vurguların azalması (aprozodi), hatalı telaffuz edilen sessiz harfler, duraksamalar ve hızlı konuşma eğilimi (takifemi) olarak tanımlanabilir. Diğer konuşma bozuklukları arasında değişken (anormal kısa veya hızlı) konuşma hızı, palilali ve kekemelik yer alır. Hipofoni ve monoton konuşma nedeniyle hasta toplum içinde konuşma esnasında sorun yaşar (39). Diğer parkinsonizm belirtileri gibi

bradikinezi de hastanın emosyonel durumu ile ilişkilidir. Ani emosyonel enerji dalgasıyla, hareketsiz bir hasta atılan bir topu yakalayabilir veya başka hız gerektiren hareketler yapabilir. "*Paradoksal kinezi*" ismi verilen bu fenomen motor programların sağlam olduğunu, ancak hastanın dış uyarının yardımı olmadan bunlara ulaşmakta ve kullanmakta güçlük çektiğini göstermektedir (40). Bradikinezinin klinik değerlendirilmesinde Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme ölçeği (BPHDÖ) kullanılır. Genellikle iskemleden kalkma, belli bir mesafede yürüme, hastanın hızlı, tekrar edici, değişken el hareketleri (parmak uçlarını birbirine vurma, avuçları açıp kapatma, elin pronasyonu-supinasyonu) ve topuğunu yere vurma gibi hareketlerde sadece yavaşlama değil amplitüdde de azalma gözlenir (38).

#### 4.3.1.4. Postüral İnstabilite ve Donma

Postüral instabilite, ayakta veya otururken normalde otomatik olarak devreye giren, alınan vücut pozisyonunun devamını sağlayan postüral reflekslerin bozulması veya kaybıdır. Postüral instabilite, 70 yaş ve üzerindeki Parkinson hastalarının %70' inden fazlasında bulunmaktadır (34).

PH' nın en az spesifik ancak en fazla özürülük yaratan, temel bulgularından ikisidir. Hastalık seyirinde geç dönemde ortaya çıkarlar. Postüral refleks kaybı donmayla birlikte düşmelerin en sık nedenlerinden biridir. Hastanın retropulsiyon veya propulsiyon derecesini değerlendirmek için "Çekme testi" kullanılır. Bu testte hasta ayakta iken arkasına geçilir, omuzlarından uygulanan ani bir geri çekmeye verdiği postüral yanıt değerlendirilir (40). Kadın cinsiyet, simetrik başlangıç, postüral dengesizlik ve otonom yetersizlik PH' da düşme riskini öngören en belirleyici özelliklerdir. Postüral instabilitenin özellikle gövdede fleksiyon postürü ile beraber olduğu hastalarda festinasyon görülür. Festinasyon düşmemek için öne doğru yer değiştirmiş olan normal ağırlık merkezini kovalamak için gittikçe artan hızda yürümeyi ifade eder (40). Postüral instabilite dopaminerjik tedaviye en dirençli klinik bulgudur (41).

Donma ani, geçici hareket edememe halidir. Hasta tipik olarak yürümeyi başlatırken, dönerken, dar geçitlerden geçerken veya bir hedefe ulaşırken aniden ayağını hareket ettirememeye başlar. Ancak hareket edememe hali üst ekstremiteleri ve göz kapaklarını da içerebilir (40).

#### 4.3.2. MOTOR OLMAYAN BULGULAR

PH' nın motor belirtileri kliniğe hakim olsa da, çoğu Parkinson hastası *motor olmayan* olarak sınıflandırılan şikayetlere sahiptir. Bu motor olmayan belirtiler; halsizlik, depresyon, anksiyete, kognitif kapasitede azalma, uyku bozuklukları, kabızlık, mesane ve diğer otonomik bozukluklar (cinsel, gastrointestinal) ve duyusal şikayetlerdir. Son dönemlerdeki çalışmalar, bu belirtilerin sıklığı ve özellikle hastalığın ileri dönemlerinde hastanın yaşam kalitesi üzerindeki ciddi etkilerine açıklık getirmiştir (42).

Parkinson hastalarına bu motor olmayan bulgularla baş edebilmesi için yardım etmek, hastalığın motor belirtilerin kontrolü için uygulanan tedavi kadar önemlidir.

Ortostatik hipotansiyon, terleme bozukluğu, sfinkter bozukluğu ve impotans gibi otonomik işlev bozukluğu bulguları sıklıkla gözlenir. Disfaji, gecikmiş mide boşalması ve konstipasyon en sık görülen gastrointestinal şikayetleri oluştururlar (43,44).

Fazla miktardaki sebum (sebore) fazla üretimden ziyade, fasiyal kaslarda hareketsizlik nedeniyle oluşur. Yağlı cilt, seboreik dermatit ve kepeğe neden olur. Blefarit, göz kırpmaya azlığına bağlı olarak sıktır.

Parkinson hastalarının çoğunda demans, kelime bulma kusuru, anhedoni, depresyon, psikoz, anksiyete, panik bozukluk, uyku bozuklukları, çabuk yorulma gibi nörodavranışsal ve bilişsel bozukluklar gözlenir (45).

PH demansı, PH belirtileri demans belirtilerinden en az bir yıl önce başlayanlar için kullanılan terimdir. Konuşma ve fiziksel saldırı, başıboş gezme, ajitasyon, uygunsuz cinsel davranış, işbirliği yapmama ve idrar inkontinansı gibi davranış bozuklukları ana problemlerdir. PH olan olgularda mortalite riskini en fazla artıran faktörünün demans olduğu saptanmıştır (46).

PH' da gözlenen depresyonun primer depresyondan en belirgin farkları; PH' da yüksek oranda anksiyetenin eşlik etmesi, suçluluk düşüncelerinin düşük düzeyde olması, suisid düşüncelerinin olmasına karşın seyrek suisidal girişim gözlenmesidir (47).

Bir diğer davranışsal bozukluk hedonistik homeostatik disregülasyondur. Özellikle dopaminerjik agonist ilaçları kötüye kullanan, hipomani veya psikotik mani şeklinde döngüsel duygudurum bozukluğu gelişen PH'da görülür (48).

Dopamin disregülasyon sendromuyla ilişkili davranışsal belirtiler arasında sıklıkla kompulsif dopaminerjik ilaç kullanımı, aşırı yemek yeme, kompulsif arama, hiperseksüalite, patolojik kumar oynama, aşağılayıcı jestler, paranoya ve fobiler yer almaktadır (49).

Birçok çalışmada Parkinsonizm ile idiyopatik REM uyku davranış bozukluğu arasındaki ilişki araştırılmış önemli bir kısım hastada idiyopatik REM uyku davranış bozukluğu preparkinsoniyen evre olarak kabul edilmiştir (40).

Motor ve davranışsal belirtilerin yanı sıra Parkinson hastaları çeşitli duysal yakınmalar ifade etmektedirler. Bu duysal semptomlar arasında parestezi, dizestezi, kramplar ve vücudun çeşitli bölgelerinde ağrılar yer alır (40).

#### 4.4. TANI

PH' nın henüz kesin bir tanı testi bulunmamaktadır. Bu nedenle tanısı klinik kriterlere göre yapılabilmektedir. Geçmişte klinik tanı kriteri olarak *Lewy-body* oluşumunun patolojik incelemesi düşünülmüş ancak bazı eksiklik ve olumsuzlukları nedeniyle uygulanamamıştır (50).

PH tanısı için değişik tanı kriterleri geliştirilmiştir. Günümüzde en sık kullanılan kriterler Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleridir. Hughes ve arkadaşları tarafından 1992 yılında geliştirilmiştir (31). Bu kriterlere göre tanı için bradikinezi esas olup, bradikineziye rijidite, istirahat tremoru ve postüral instabiliteden mutlaka eşlik etmesi koşulu aranır. En az üç veya daha fazla destekleyici kriterin varlığı ve 16 dışlayıcı kriterden hiçbirinin eşlik etmemesi gerekmektedir. PH' na klinik ölçütlerle tanı konulur. Klinik olarak tanı; tipik olarak temel motor özelliklerin, ilişkili ve dışlayıcı semptomların kombinasyonuna dayanır (Tablo 3).

Kesin PH tanısı sadece otopsiyle konulabilir. PH' nın başlıca patolojik özellikleri; SN' da depigmentasyon ile birlikte özellikle SN zona kompaktada ki melanin ve dopamin içeren nöronlarda ve lokus seroleustaki nörepinefrin içeren nöronlarda dejenerasyon varlığının yanında SN zona kompakta, lokus seroleus ve birçok kortikal alanda LC' lerinin olmasıdır (51).

Tablo 3. Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleri

<p><i>1. Basamak</i></p> <p><i>Bradikinezi ve aşağıdaki kriterlerden en az biri</i></p> <p><i>Rijidite</i></p> <p><i>4-6 Hz istirahat tremoru</i></p> <p><i>Postural İnstabilite (primer görsel, vestibüler, serebellar veya proprioseptif disfonksiyona bağlı olmayan)</i></p>
<p><i>2. Basamak</i></p> <p><i>Diğer parkinsonizm nedenlerinin dışlanması</i></p>
<p><i>3. Basamak</i></p> <p><i>3 veya daha fazla kriter:</i></p> <ul style="list-style-type: none"><li><i>• Tek taraflı başlangıç</i></li><li><i>• İstirahat tremoru</i></li><li><i>• Progresif seyir</i></li><li><i>• En çok başlangıç tarafını etkileyen persistan asimetri</i></li><li><i>• Levodopaya karşı iyi (%70-%100) yanıt</i></li><li><i>• Levodopaya bağlı şiddetli diskinezi</i></li><li><i>• 5 yıl veya daha uzun süreli levodopa yanıtı</i></li><li><i>• 10 yıl veya daha uzun süreli klinik seyir</i></li></ul>

Jankovic J, Fahn S, çeviri Editörü: Akbostancı MC

Hareket Bozuklukları İlkeler ve Uygulamalar 2008:79-127'den alınmıştır.

Ayrıca "National Institute of Neurological Disorders and Stroke-İnme ve Nörolojik Hastalıkların Ulusal Enstitüsü (NINDS)" tarafından desteklenen bir çalışma sonunda özgün

linik özelliklerin duyarlılık ve özgüllüklerine dair literatür derlemesine dayanılarak PH için bir dizi kriter öne sürülmüştür (Tablo 4).

Tablo 4: National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) Tanı Kriterleri

<p><i>A Grubu Özellikler</i></p> <ol style="list-style-type: none"><li><i>1. İstirahat tremoru</i></li><li><i>2. Bradikinezi</i></li><li><i>3. Rijidite</i></li><li><i>4. Asimetrik başlangıç</i></li></ol>
<p><i>B Grubu özellikler: Alternatif Tanı Düşündüren Özellikler</i></p> <ol style="list-style-type: none"><li><i>1. Klinik seyirde erken dönemde atipik özellikler</i><ol style="list-style-type: none"><li><i>a. Belirtilerin başlamasından sonraki 3 yıl içinde belirgin postüral dengesizlik</i></li><li><i>b. İlk üç yılda beliren donma fenomeni</i></li><li><i>c. İlk üç yılda ilaçlardan bağımsız halüsinasyonlar</i></li><li><i>d. Motor belirtilere öncelik eden veya ilk yılda beliren demans</i></li></ol></li><li><i>2. Supranükleer bakış paralizisi (yukarı bakış kısıtlılığı dışında) veya dikey sakkadlarda yavaşlama</i></li><li><i>3. İlaçlardan bağımsız şiddetli ve semptomatik disotonomi</i></li><li><i>4. Parkinsonizme neden olduğu bilinen ya da hastanın belirtileriyle ilişkili olabilecek bir durumun söz konusu olması (Örneğin uygun yerleşimde fokal beyin lezyonu veya son 6 ayda nöroleptik kullanımı)</i></li></ol>
<p><i>KESİN PH için kriterler</i></p> <ol style="list-style-type: none"><li><i>A. MUHTEMEL PH için tüm kriterler karşılanır ve</i></li><li><i>B. Otopside tanı histopatolojik olarak doğrulanır</i></li></ol>
<p><i>MUHTEMEL PH için kriterler</i></p> <ol style="list-style-type: none"><li><i>A. A grubundaki dört özellikten üçü vardır ve</i></li><li><i>B. B grubundaki özelliklerden hiçbiri yoktur (Bu belirtileri karşılamak için belirtilerin en azından üç yıldır olması gereklidir).</i></li></ol>
<p><i>OLASI PH için kriterler</i></p> <ol style="list-style-type: none"><li><i>A. A grubundaki dört özellikten en az ikisi vardır, bunlardan biri tremor veya</i></li></ol>

*bradikinezi olmalıdır ve*

*B. B grubundaki özelliklerden hiçbiri yoktur*

*Ya da belirtiler üç yıldan daha kısa süredir vardır ve B grubundaki özelliklerden hiçbiri yoktur ve*

*C. Levodopa veya dopamin agonistine önemli ve kalıcı yanıt söz konusudur ya da hasta yeterli levodopa veya dopamin agonisti kullanmamıştır.*

Jankovic J, Fahn S, çeviri Editörü: Akbostancı MC

Hareket Bozuklukları İlkeler ve Uygulamalar 2008: 79-127'den alınmıştır

Her hastada semptom ve bulguların kombinasyonu farklı olmakla beraber, hastalığı baskın olan motor semptomatolojiye göre alt gruplara ayırmak mümkündür. Bu sebeple başlangıçta ki baskın motor bulgulara göre 3 temel tipten söz edilebilir. Bunlar tremor baskın tip; bradikinezi, postüral instabilite ve yürüyüş bozukluğunun baskın olduğu akinetik rijid tip ve mikst tiptir. Olguların büyük çoğunluğunu belirli bir bulgunun baskın olmadığı mikst tip oluşturmaktadır (52).

Tremor baskın PH tipi mental durumun kısmen korunmuş olması, daha erken başlangıç yaşı ve akinetik rijid tipe oranla daha yavaş progresyon göstermesi ile dikkat çekerken; akinetik rijid alt tipi ise daha ciddi bradikinezi, demans ve nispeten daha hızlı progresyonla ilişkilidir (40).

Ayrıca hastalığı başlangıç yaşına göre genç başlangıçlı (40 yaş öncesi) ve juvenil başlangıçlı (21 yaş öncesi) formlara ayırmak da mümkündür. Erken başlangıçlı Parkinson hastaları genellikle L-dopaya daha iyi yanıtı olur, fakat diskinezi ve doz sonu kötüleşmesi gibi levodopa tedavisi yan etkilerinin gelişmesi daha sıktır (53).

#### 4.4.1 Tanıda Kullanılan Ölçekler

PH' nın özelliklerinin değerlendirilmesinde pek çok ölçek kullanılmaktadır. Bunlar içerisinde UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale / Birlesik Parkinson Hastalığı Degerlendirme Ölçegi) en sık kullanılan ölçektir (Ek 5). Ölçek Fahn, Elton ve UPDRS Geliştirme Komite üyeleri tarafından 1987 yılında geliştirilmiştir (54). Ölçek 5 bölüm ve 42 maddeden oluşmaktadır. Her bir madde 0 (semptom ya da bulgu yok) ile 4 (semptom veya bulgu olabilecek en şiddetli halinde) arasında değerlendirilir. Birinci bölüm düşünce, davranış ve duygulanımı; ikinci bölüm günlük yaşam etkinliklerini değerlendirmeye yöneliktir. Motor muayene ve tedavinin komplikasyonları ölçeğin diğer bölümleridir.

Hoehn ve Yahr Ölçeği sıklıkla hasta gruplarını karşılaştırmak için ve hastalığın seyrinin bütünüyle değerlendirilmesi amacıyla kullanılır (Ek 6). 1960 yılında geliştirilmiş olmasına rağmen hala hastalığın evrelendirilmesinde kullanılmaktadır. Hastalığı lateralizasyon, postüral sorunlar ve özürllülüğe göre yedi evreye ayırır. PH evrelemesi için kullanılması son derece uygundur.

#### 4.5. TEDAVİ

PH progresif nörodejeneratif bir hastalık olup, bugün için hastalık sürecini durduğu kesin olarak kanıtlanmış bir tedavisi bulunmamaktadır. Bu nedenle, güncel tedavi yaklaşımlarında hastaların uzun süre bağımsız fonksiyon görebilir halde tutulması temel ilke olarak kabul edilmektedir.

PH' da birçok motor semptom striatal dopamin eksikliğine bağlı olduğundan, erken evrede dopaminerjik tedavilerden hemen her hasta yarar görmektedir. Ancak hastalığın ilerlemesi ile hem tedaviye yanıt vermeyen non-motor semptomların gelişmesi, hem de dopaminerjik tedavilere bağlı yan etkiler ciddi özürllülük yaratmaktadır (55).

Bu nedenle erken evrede tedaviye başlarken ana amaç hastalığın semptomatik kontrolünü sağlamak olduğu kadar, yıllar içinde ortaya çıkabilecek motor komplikasyon gelişimini önlemek de olmalıdır.

##### 4.5.1. MEDİKAL TEDAVİ

###### 4.5.1.1. STANDART LEVODOPA

Dopamin kan beyin bariyerini geçemediği için tedavide prekürsörü olan levodopa kullanılır. Levodopa semptomatik etkisini beyinde dopamine çevrilerek gösterir ve periferde dopamine çevrilmesini önlemek amacıyla dekarboksilaz inhibitörleri ile (karbidopa, benserazid) birlikte kullanılmaktadır. Dopaminin yıkımından sorumlu ana enzim olan katekol-O-metil transferazı (KOMT) inhibe eden tolkapon ve entakapon gibi ilaçların geliştirilmesiyle birlikte levodopanin biyoyararlanım düzeyi daha da artmıştır (56).

Levodopa PH' da birçok belirtiyi özellikle bradikinezi ve rijiditeyi hızla etkin bir şekilde kontrol eder. Levodopanin semptomatik etkisi diğer antiparkinsonyen ilaçların hepsinden üstündür (55).

Levodopa nötral bir aminoasit olduğu için tercihen yemeklerden 30-60 dakika önce alınmalıdır.

PH' da Levodopa ile ilk 3-5 yıldaki tedavi semptomlarda belirgin düzelme sağlanmaktadır. Bu dönem "*balayı periyodu*" olarak adlandırılmaktadır. Fakat 5 yıl sonrasında %30-80 hastada, motor komplikasyonlar (diskineziler, on-off ve wearing off periyodları), kognitif, uyku (REM uyku davranış bozuklukları, restless legs sendromu), otonomik (postüral hipotansiyon) psikiyatrik (halüsinasyonlar) bozukluklar, depresyon gibi yan etkiler ortaya çıkmaktadır (57).

#### 4.5.1.2. KONTROLLÜ SALINIMLI LEVODOPA

Levodopanin etkisini uzatmak ve günlük doz sayısını azaltmak için geliştirilmiştir. Etkinlik bakımından standart levodopa ile karşılaştırılmalı çalışmalarda fark bulunamamıştır (55).

#### 4.5.1.3. DOPAMİN AGONİSTLERİ

Dopamin metabolizmasına girmeden doğrudan postsinaptik dopamin reseptörlerini uyararak semptomatik etki gösteren ilaçlardır. Genellikle D2 reseptör agonistik aktivitenin semptomatik antiparkinsonyen etkiyi oluşturduğu kabul edilmektedir. Bromokriptin, kabergolin, lisurid ve pergolid ergot türevidir; apomorf, piribedil, pramipeksol ve ropirinol ergot olmayan dopamin agonistleridir (55). Nonergot derivelere gerek yan etki profilinin azlığı gerekse klinik yararlarının daha fazla olmasıyla ergot derivelere göre daha üstün tutulmaktadır (58).

PH' nın tedavisinde iki farklı amaçla kullanılmaktadır. Hastaların erken dönemlerinde tek başına verildiğinde genç hastalarda levodopa tedavisini 3-5 yıl geciktirirler. Hastaların daha ileri dönemlerinde levodopa ile birlikte verildiğinde ise, levodopa' nın yol açtığı motor yan etkilerini azaltmaktadır (59).

#### 4.5.1.4. KATEKOL-O-METİL TRANSFERAZ (KOMT) İNHİBİTÖRLERİ

Levodopanın beyne geçmeden önce periferde KOMT enzimi ile yıkımını önler, beyne daha fazla miktarda levodopa geçişini sağlar. Bu nedenle, KOMT inhibitörleri daima levodopa ile beraber kullanılmalı, monoterapide kullanılmamalıdır.

#### 4.5.1.5. MONOAMİNOKSİDAZ TİP B (MAO-B) İNHİBİTÖRLERİ

Selejilin ve rasajilin MAO-B enzimini bloke ederler. MAO-B inhibisyonu beyinde dopamin yıkımını önleyerek levodopanın semptomatik etkisini artırır. Rasajilin, selejilinden farklı olarak amfetamine metabolize olmaz ve semptomimetik etkisi yoktur (55). TEMPO çalışmasında rasajilin monoterapisinin semptomatik etkinliği kanıtlanmıştır (60).

#### 4.5.1.6. ANTİKOLİNERJİK İLAÇLAR

Antikolinerjik ilaçların striatal dopamin ve asetilkolin aktivitesi arasındaki dengesizliği düzelterek etkili olmaktadır. Parkinson tremoruna daha etkili olduğu kanıtlanmıştır (61).

#### 4.5.1.7. AMANTADİN

Etki mekanizması tam olarak bilinmese de antikolinerjik etkinliğinin olduğu, depolardan dopamin salınımını artırdığı ve sinaptik aralıktan dopamin geri alımını engelleyerek etki gösterdiği düşünülmektedir. Erken evre PH' da semptomatik düzelme gösterdiği kanıtlanmıştır (55).

#### 4.5.2. CERRAHİ TEDAVİ

PH' nın seyri boyunca ilaç tedavisinden yararın azaldığı, yan etkilerin arttığı veya teropatik aralığın daraldığı durumlarda cerrahi tedaviye başvurulmaktadır. Bunlar Pallidotomi, Talamotomi, Pallidal ve Subtalamik nükleus derin beyin stimülasyonudur.

Cerrahi girişimlerin ilk ya da tek tedavi olarak kullanımlarına yönelik veri yoktur. Bu amaçla kullanımları önerilmemektedir (55).

## 5. HAREKET

Beynin çıktı sistemi motor sistem, motor sistemin son ortak noktası motor nöronlar, onlarında yaptığı tek iş kasları aktive etmek olduğuna göre, gerçekten de beynin ya da insanın yapabileceği en önemli şey hareket etmektir. Beynin kendini ifade edebilmesinin tek yolu budur. Sinir sistemi olan canlılarla sinir sistemi olmayanlar arasında ki farklardan en önemlisi hareket edebilmeleridir.

### 5.1. Nöroanatomi

Motor sistem, beyinde santral sulkus önünde ve özellikle frontal lobun arka kısmına yerleşmiş motor alanlar ile bazal ganglionlar ve serebellumun bağlantılı olduğu kortikal ve subkortikal yapılardan oluşan karmaşık bir devre sistemidir. Parietal lob ve somatosensoryal alanlarla da bağlantıları vardır.

1870 yılında, frontal lobun farklı bölgelerinin elektriksel uyarımının, vücudun karşı tarafında kas kasılmasına yol açtığı görülmüştür. 20.yy' ın erken dönemlerinde farklı türlerde yapılan çalışmalarda (primatlar ve insanlar) frontal lobun farklı bölgelerinin tanımlanması amacıyla elektriksel stimülasyon uygulanması sonucunda motor haritalar oluşturulmuş ve bunların klinikteki lokal lezyonlarla korele olduğu görülmüştür (62).

İnsanlarda yapılan çalışmalarda primer motor korteks dışında üç tane premotor alan saptanmıştır. Bunlar lateral premotor alan, SMA, singulat premotor alandır. Motor korteks ve lateral premotor alanlar hemisferin lateralinde, singulat motor ve SMA hemisferin medialine yerleşmiştir. Lateral premotor alan kendi arasında dorsal ve ventral olmak üzere ikiye ayrılır. Motor korteks ile bu beş premotor alan arasında karşılıklı ilişki vardır. Bu beş premotor alanın talamusun motor bölümünden ve parietal lobdan girdi almaları ve bazal ganglionlar ile serebelluma çıktı göndermeleri nedeni ile motor kontrole katıldıkları anlaşılmaktadır (63).

Bütün premotor alanlar hem primer motor kortekse hem de omuriliğe projeksiyon gösterir. Premotordan medulla spinalise olan projeksiyon daha azdır. Omurilikte premotor ve primer motor projeksiyonların sonlanması üst üste biner. Suplementar motor alandaki nöronların kortikospinal aksonları, parmak ve el kaslarını innerve eden motor nükleuslarda sonlanır. Dorsal premotor alandan kaynaklanan kortikospinal projeksiyonlar temelde proksimal kol kaslarını innerve eden motor nükleuslarda sonlanır. Bu direkt monosinaptik bağlantıların

varlığı, premotor nöronların, primer motor korteksten bağımsız olarak el hareketlerini kontrol edebildiğini göstermektedir.

Normal kişilerde kendi tercihleri ile yaptıkları hareketler sırasında yapılan serebral kan akım çalışmaları sol sensorimotor korteks, bilateral SMA, ön singulat, bilateral lateral premotor korteks, bilateral insular korteks, sol talamus ve putamen, bilateral parietal alan, sağ dorsolateral prefrontal korteksin aktivite artışını göstermiştir. PH' da farklı olarak kendi tercihleri ile yaptıkları hareketlerin yapılması sırasında SMA, ön singulat, sol putamen, sol insular korteks, sağ dorsolateral prefrontal korteksin ve sağ parietal alanın aktivite azlığını göstermiştir (64). Dolayısıyla hareketin hazırlığı, başlatılması ve kontrolünde birçok yapının fonksiyon gösterdiği ve görev aldığı görülmektedir.

### 5.2. Primer Motor Korteks (BRODMANN 4)

Brodman 4. alanı olarak isimlendirilmektedir. Santral sulkusun önünde yer almaktadır. V. tabakasında piramidal nöronlar vardır. Kortikospinal çıkıntı taşıyan liflerin bir kısmı buradan başlar. Primer motor korteksin, premotor alanlarla, somatosensoriyal alanlarla, talamusun ventroanterior (VA) ve ventrolateral (VL) bölümleriyle, bazal ganglionlarla, serebellumla ilişkileri vardır. Özellikle SMA' dan önemli projeksiyonlar alır. Hareketin yapılması sırasında primer motor korteks ön planda yer almaktadır (65).

### 5.3. Lateral Premotor Alan ( BRODMANN 6)

Primer motor korteksin rostralinde hemisferin lateral yüzeyinde yer almaktadır. Yapılan çalışmalarda bu alanın dorsal ve ventral lateral premotor alan olarak iki alt kısmı bulunduğunu ifade etmişlerdir. Lateral dorsal premotor alan nöronların seçici olarak harekete hazırlık sırasında hedefe yönelik ekstremite hareketlerinde (66,67), lateral ventral premotor alan nöronlarının ise görsel destekli ekstremite hareketlerinde aktive olduklarını göstermişlerdir (68).

Serebral kan akım çalışmaları istemli hareket sırasında lateral duyusal yardımcı kullanıldığında en yüksek kanlanma seviyelerine ulaştığı gösterilmiştir (69).

İnsan lateral premotor korteksi medial alanlar kadar olmasa da hareketin hazırlık fazında önemli rol oynamaktadır (70).

#### 5.4. Suplementar Motor Alan

Hemisferin medial duvarına yerleşmiş ve rostral bölümü pre-SMA olarak adlandırılan kısımdır. Pre-SMA girdilerini dorsolateral prefrontal korteksten alan, primer motor korteks ve spinal bağlantısı olmayan anatomik bir yapıdır. Pre-SMA nöronlarının ekstremiteler hareketlerinin hazırlanması ve gerçekleştirilmesi ile ilgili olduğu gösterilmiştir. SMA ise frontal ve parietal lobdan girdi alır.

SMA' nın istemli hareket kontrolünde hareketin hazırlanması ve başlatılması için primer motor kortekse sinyalin iletilmesinde başrolü oynadığı lezyon çalışmalarında gösterilmiştir. Bazal ganglion çıktılarının talamus aracılığı ile SMA ile iletişim halinde olduğu bilinmektedir.

SMA' nın karmaşık motor fonksiyonlara katkısı hayvan deneylerinde gösterilmiş olup, buradaki nöron aktivitesinin hareketin yürütülmesi ile ilgili değil ancak harekete hazırlık ve motor programlama ile ilgili olduğu belirtilmiştir (65,71). Özelleşmiş SMA nöronları hareketin başlaması ile aktivitelerini sonlandırır ve bir sonraki hareketin hazırlanması, başlatılması ile ilgili fonksiyonu yerine getirmeye çalışmaktadırlar. Hareketin hazırlanması sırasında SMA ve lateral premotor alanlarda aktivite artışı izlenmektedir (72).

Hareket ilişkili kortikal potansiyel çalışmalarında hareketin hazırlanması sırasında SMA ve bilateral sensorimotor kortekste aktivite olduğu gösterilmiştir (73).

SMA istemli kendi tercihi ile yapılan ardıl hareketlerin kontrolünde de görevlidir. Yapılan çalışmalarda ardıl hareketlerin planlanmasında primer motor korteksten önce SMA nöronlarının aktive oldukları, hareketin başlaması ile primer motor korteksin aktive olduğu göstermiştir (74).

SMA istemli hareketlerin iç organizasyonunda zaman ayarlı motor emirleri veya motor programları saptamada önemli rol üstlendiği çalışmalarda belirtilmiştir (75). İnsanlarda yapılan serebral kan akım çalışmalarında SMA' nın öğrenilmiş ardıl motor fonksiyonla daha çok ilişkili olduğu gösterilmiştir (76).

## 5.5. Singulat Motor Alan

Maymunlarda en az iki singulat sulkusda premotor alan bulunmuştur. Rostral ve Kaudal ön singulat alan olarak isimlendirilmişlerdir (77). Her iki alanda spinal kord ve bazal ganglionlarla bağlantısı olup, rostral ön singulat alan dorsolateral prefrontal korteks ve pre-SMA ile yakın iletişim halindedir. Kaudal bölüm daha çok kendi isteği ile gerçekleştirilen hareketlerin oluşumu ile ilişkili bölümdür.

## 5.6. Bazal Ganglionlar

Hayvan deneyleri ve teorik çalışmalar, bazal ganglionların hareketin başlatılması ve programlanması ile ilişkili olduğunu, serebellumun ise hareket hazırlığının pratik kısmında rol alarak periferik kısıtlamaları ileri besleme ile kontrol ettiği ileri sürülmüştür. Bazal ganglionlar ve serebellumun doğrudan bağlantısı olmamasına rağmen her iki yapı birbirine paralel çalışmak zorundadır.

## 5.7. Bazal Ganglionlar ve Bağlantıları

Bazal ganglionlar striatum (nükleus kaudatus, putamen), globus pallidus interna (GPi), globus pallidus eksterna (GPe), subtalamik nükleus (STN), substansiya nigra pars retikülata (SNr), substansiya nigra pars kompakta (SNc) ve talamusun intralaminar çekirdeklerinden oluşur. Bu yapılar korteks ve talamus ile sıkı bağlantı içinde olup, duyu-motor, okulomotor, assosiyatif, limbik devreler oluştururlar.

Bazal ganglion çekirdeklerinin birbirleri ile ilişkisi olduğuna dair genel bir kabul yoktur (78). Fakat en çok kabul gören görüşler, putamen ve kaudatın (striatum) bazal ganglionlara giren inputların büyük bölümünü alan çekirdekler olduğunu kabul etmektedirler. Bu inputlar bazal ganglionların diğer çekirdeklerinden, serebral korteksten, talamik çekirdeklerden ve kısmen beyin sapı çekirdeklerinden gelmektedirler. Striyatuma gelen inputların önemli bir bölümü SNc' dan projekte olan dopaminerjik boşalımlardır. SNc birbirine zıt iş gören D1 ve D2 reseptörlerini taşıyan striyatal nöronları innerve eder. Striyatal D1 reseptörü taşıyan nöronlar GPi' ya inhibitör inputlar göndererek direkt yolu oluşturur. Striyatal D2 reseptörü

taşıyan nöronlar GPe' ya inhibitör inputlar göndererek indirekt yolu oluştururlar. GPe, STN inhibitör projeksiyonlar yollar ve STN, GPi' ya eksitator input yollar. GPi ve SNr, bazal ganglionların temel veri çıkış (output) çekirdeklerini oluşturur. Bu output istemli hareketler için gerekli kortiko-spinal aktivasyonu sağlayan talamokortikal eksitator projeksiyonlar için inhibitördür. Direkt ve indirekt yolların simültane aktivasyonu talamokortikal inputlar için etkili kontrol sağlamaktadır. Direkt yoldaki kesin etki, inhibisyonun azalması ve dolayısıyla hareketin başlamasıdır. İndirekt yoldaki kesin etki ise inhibisyonun artması ve dolayısıyla gereksiz, istenmeyen hareketlerin önlenmesidir. STN' den GPe ve GPi' ye olan eksitator projeksiyonlarda yarışan etkiler mevcuttur. STN nöronları GPi' de ki nöronları eksite ederken aynı zamanda GPi için inhibitör olan GPe nöronlarını da eksite ederek, GPi nöronlarını inhibe eder. Ayrıca GPe, GPi/SNr ve STN arasında asosiyatif, sensörimotor ve limbik alanlarda organize olmuş bağlantılar mevcuttur (79). GPi/SNr' nin asosiyatif, sensörimotor ve limbik alanlarla sırasıyla VA ve medialis dorsalis (MD) (asosiyatif), VL ve VA' ya sensörimotor ve posteromedial MD' ye limbik projekte olurlar. Bu yollar çevre ve duyguların motor işlevi etkilediği kanalları oluştururlar ve bazal ganglion bozukluklarında görülen bu tip davranış bozukluklarından sorumlu olabilirler (79).

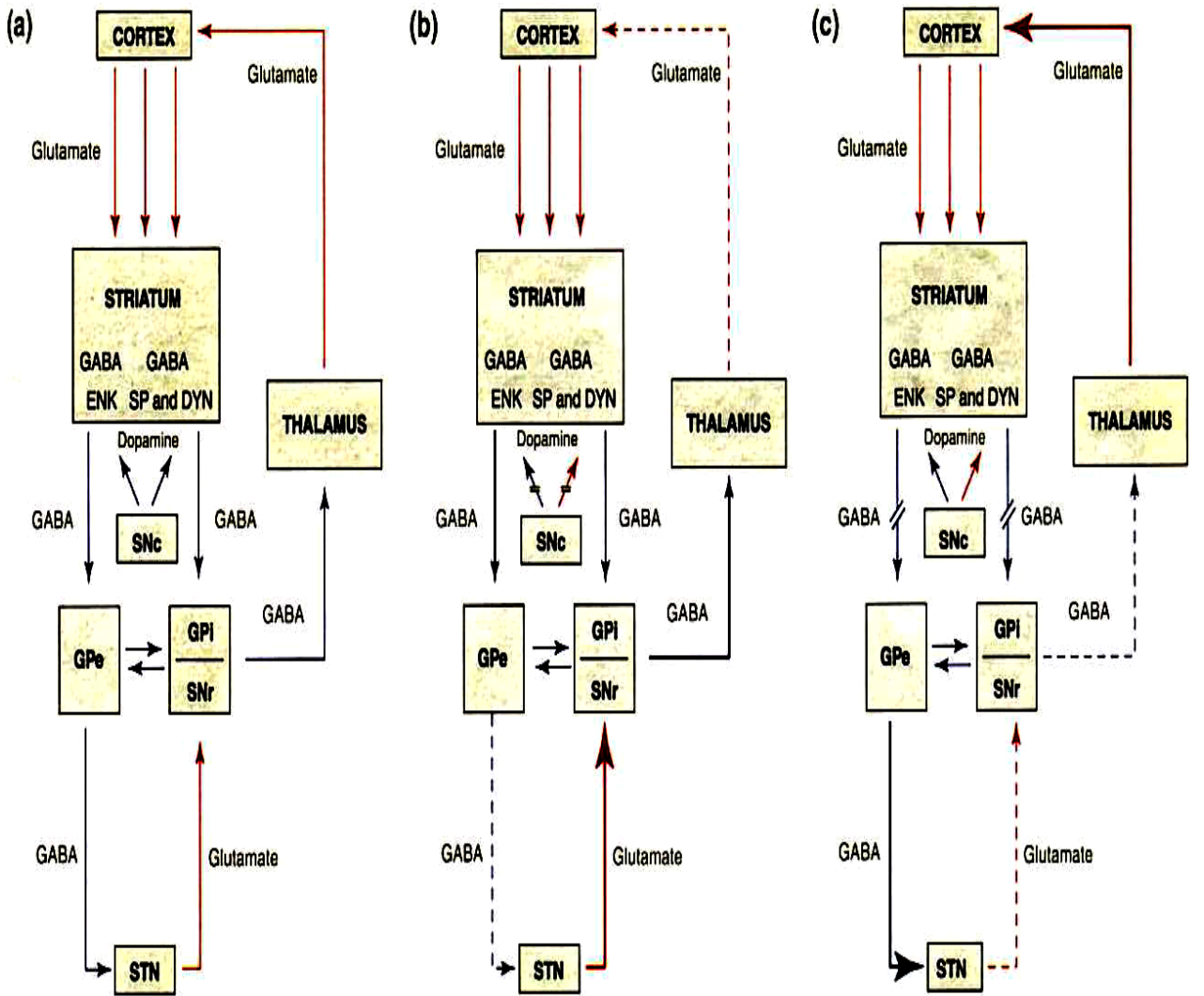
Bazal ganglion devrelerinin kendilerine özgü nörotransmitter anatomisi motor korteksi çıktısını düzenlemesine izin verir. Motor sistemi bir dizilim içindeki bir sonraki harekete hazırlamak için gerçekleşmekte olan hareketi denetler. Belirli bir davranış seçildiğinde, motor programları kolaylaştırmak, sürdürmek ve istenmeyen hareketleri bastırmak için uygun nöronlar eksite, inhibe ya da disinhibe edilebilir. Korteks-Bazal ganglionlar-talamokorteks devresinin özellikle ardıl ya da eşzamanlı hareketin üretilmesi ve içsel kılavuzluk için görev yaptığı düşünülmektedir.

Bazal ganglionların işlevleri açısından iki önemli hipotez bulunmaktadır. Bunlardan ilki Scalling Hipotez diğeri ise Focusing Hipotezidir. Scalling Hipotezinde bazal ganglionlar hareket modellerinin boyut hız gibi fiziksel parametrelerini kontrol etmek, Focusing Hipotezine göre ise hareket modellerinin kortikal seçimi, istenen hareketlerin fasilite edilmesi ve istenmeyenlerin inhibisyonu ile ilgilidir (80).

Hareket bozukluklarının birçoğu bazal ganglion çıktılarının anormalleşmesine bağlı kortikal fonksiyonları etkilemesine bağlanabilir. PH' da nigrostriatal yolun aktivitesindeki azalma sonucunda direkt ve indirekt devreler arasındaki işlevsel denge indirekt yolun lehine bozulmakta, GPi/SNr kompleksinin talamokortikal yol üzerindeki inhibitör etkisi artmakta, hareket başlatılamamakta ve bradikinezi ortaya çıkmaktadır.

Duysal-motor devreler birçok alt devre ile bağlantılıdır. Bu devrelerin hazırlık dönemi bağlantılı ve hareketin başlamasıyla bağlantılı olarak ikiye ayrılması mümkündür. Hazırlık dönemi bağlantılı SMA nöronlarının aktiviteleri bozulduğunda hareket başlama ile bağlantılı nöronal aktivitenin dezorganizasyonu söz konusu olmaktadır. Primer motor kortekste hareketin başlaması ile ilgili nöron aktivitesinin gecikmesi kortikal düzeyde bradikineziyi göstermektedir.

**ŞEKİL 1: Parkinson Hastalığının Nöroanatomik Mekanizmaları**



*Basal ganglia, Parkinson's disease and levodopa therapy: TINS supplement*

- a) Bazal ganglionların normal işleyiş mekanizmaları
- b) SNc' deki dopaminerjik çıkışların kesintiye uğraması
- c) Striatal GABAerjik nöronların hasarı

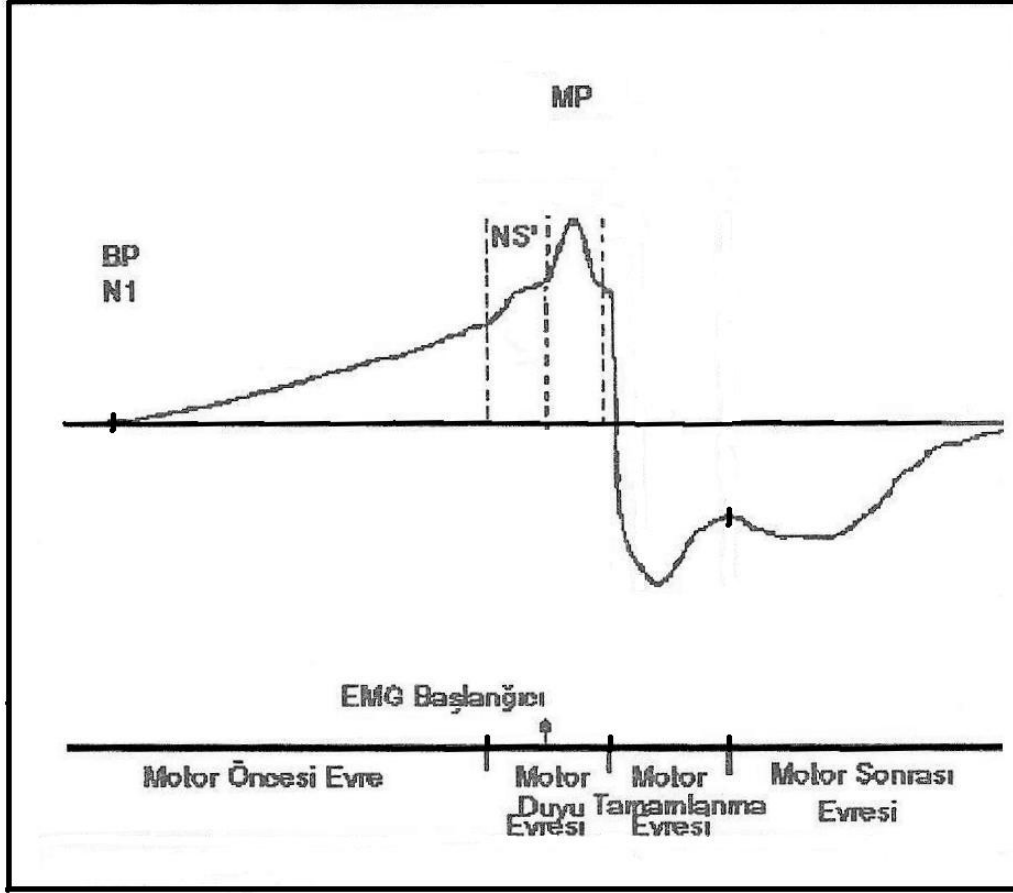
## 6. DEVİNİME İLİŞKİN KORTİKAL POTANSİYELLER

İstemli bir devinimin hazırlığı, başlatılması, sürdürülmesi ve devinimin hemen sonrasında saçlı deriden kayıtlanan potansiyellere devinime ilişkin kortikal potansiyeller (DİP) adı verilmektedir. İlk defa 1965 yılında *Bereitschaftspotential* (BP) adıyla Kornhuber ve Deecke tarafından tanımlanmıştır (81). DİP devinimi oluşturan motor sistemin nöronal mekanizmalarının anlaşılabilmesi, kaynaklarının araştırılması ve farklı yapılar arasındaki ilişkilerin ortaya çıkarılması amacıyla kullanılmaktadır. Klinik kullanımı çok sınırlı olup daha çok deneysel amaçlar için kullanılmaktadır. DİP bireyin kendi seçtiği hareketin öncesi ve sonrasında ki kortekste oluşan elektronegatif potansiyellerdir. DİP sadece hareketin olduğu döneme değil hareketten önce kortekste hazırlık evresi üzerine de yoğunlaşmaktadır ve bu nedenle bilişsel bir potansiyeldir.

DİP' ler devinim sırasında ortaya çıkan elektromyografi (EMG) aktivitesinin başlangıcının tetiklediği ve geri ortalama yöntemi ile sağlanan bir kayıtlama sistemi ile elde edilir. Vücuttaki herhangi bir kasın aktivitesi ile elde edilebilir.

DİP' lerin devinim başlamadan önceki hazırlık safhasında erken ve geç faz denen iki komponenti vardır. Erken faz; BP ya da hazırlık potansiyeli olarak adlandırılır. EMG aktivitesinden yaklaşık 1500-2000 msn önce ortaya çıkar. Başlatılacak devinimin genel hazırlığının ifadesi olan BP, amplitüdü yavaşça yükselen, bilateral simetrik olarak kaydedilen negatif bir potansiyeldir (81). Bu potansiyel maksimum olarak vertekste (Cz) kaydedilir. Geç faz; Negatif yamaç (Negatif Slope=NS) ise devinimin başlamasından yaklaşık 400-600 msn önce başlar, hızla yükselir ve devinimden yaklaşık 90 msn önce sonlanır. Geç faz hem devinimin başlaması hem de sürdürülmesi ile ilişkili dönemden sorumludur ve bilateral SMA ve kontralateral sensörimotor korteks üzerinde daha yüksek amplitüdü olarak kaydedilir (5).

DİP üç bölümde incelenmektedir. Bunlar BP, NS ve bundan sonraki aktivitede Motor potansiyel (MP) olarak adlandırılmıştır. MP, DİP kayıtlamalarında geç fazdan sonra ortaya çıkan DİP' in en yüksek amplitüdü bölümdür. Devinimin başlangıcından yaklaşık 10-20 msn önce başlar, EMG aktivitesinden sonra en yüksek amplitüde ulaşır ve 50-50 msn devam eder. MP' nin devinimin gerçekleştirilmesi ile ilgili süreci, kortikospinal traktusun nöronal aktivitesini yansıttığı düşünülmektedir. MP kontralateral primer motor alan, kontralateral sensörimotor korteks ve kontralateral SMA aktivitesi ile oluşur. MP en belirgin olarak devinimin kontralateralindeki primer motor korteks üzerinde kayıtlanmaktadır.



**ŞEKİL 2: DİP Komponentleri (Yaltkaya K ve ark, 1994)**

Deecke ve Kornhuber 1977 yılında kendi tercihi ile yapılan istemli hareket sırasında DİP'lerin oluşumunda SMA aktivitesinin rol oynadığını göstermişlerdir (82). DİP' in anatomik lokalizasyonu sensörimotor bölge ve SMA' dır. Kortikal aktivitenin devinim başlamadan önce görülmesi özellikle sensörimotor korteksin bilateral aktivitesi ile gerçekleşir. BP, bilateral SMA ve bilateral sensörimotor korteks üzerinden kayıtlanır (5). SMA talamustan ve talamusta globus pallidustan önemli projeksiyonlar almaktadır. BP oluşumunda bazal ganglionların korteks ile beraber önemli rol oynadığı gösterilmiştir (83).

DİP vücuttaki herhangi bir kasın aktivitesi ile kayıtlanamabilmektedir. Çalışmaların çoğu el parmağı ya da el bilek devinimleri ile elde edilmiştir. Satow ve arkadaşları 2003 yılında

yutkunma ve dil protrüzyonu ile elde ettikleri DİP' leri karşılaştırmışlardır (84). Shibasaki ve arkadaşları devinimin gerçekleştiği bölgenin kortekse olan uzaklığının azalması durumunda hazırlık potansiyelinin daha erken meydana gelebileceğini göstermişlerdir (85).

## 6.1. PARKİNSON HASTALIĞINDA DEVİNİME İLİŞKİN KORTİKAL POTANSİYELLER

PH' nın karakteristik bulgularından olan istemli devinimin başlangıcında ki gecikme durumu klinik olarak çok kolay görülebilmemesine rağmen istemli devinimin başlangıç zamanını saptamak çok güçtür. Bu yüzden istemli devinimin sinirsel kontrolü ancak invaziv olmayan yöntemlerle tesbit etmek mümkün olabilir.

PH' da DİP ile ilgili sonuçlar çelişkilidir. Çalışmaların çoğunda erken faz amplitüdüleri düşük bulunmuş ve NS, MP de ise değişiklik saptanmamıştır. Deecke ve Kornhuber kontrol grubu ile kıyaslandığında PH' da BP amplitüdünde azalma gözlemlenmiştir (86). Barrett ise PH ve kontrol grubu arasında anlamlı amplitüd farkı saptamamıştır (87). Dick ve arkadaşları 12 Parkinson hastası ve 12 kontrol grubu hasta ile çalıştılar, sonuçta MP değeri normal olarak bulunmasına rağmen erken dönem BP amplitüdü hastalarda azalmış olarak tesbit etmişlerdir (6). Shibasaki ve arkadaşları bazısı talamotomi ile tedavi edilmiş 20 hastada sonuçta yaygın dalga formu deformitesi tesbit etmişlerdir (88). Talamotomili 4 hasta ise daha önce var olan BP' ni talamotomi sonrası kaybetmiştir. Deecke ve arkadaşları 33 hastadan oluşan parkinsonizm serisinde, bilateral parkinsonyen belirtileri olan 11 hastada DİP' in bilateral olarak bulunmadığını, tek taraflı bulguları olan 22 hastada ise lezyon tarafında amplitüdülerin düşük bulunduğunu bildirmişlerdir ancak latanslarını belirtmemişlerdir (82). Shibasaki ve arkadaşları 20 PH' da DİP amplitütlerinin bilateral düşük olduğunu ama negatif defleksiyonun başlamasından EMG aktivitesine kadar olan sürenin uzadığını belirtmişlerdir (89). Simpson ve Khuraibet ise PH' da DİP latansında kısalma ve amplitüdde düşme olduğunu ve saptanan bu anormalliklerin hastalık belirtilerinin şiddeti ile orantılı olup, DİP' in kaybolduğu ya da pozitifleştiği durumlarda hastalık belirtilerinin en şiddetli olarak bulunduğunu belirtmişlerdir (90). Dick ve arkadaşları, Levodopa tedavisi sonrası BP amplitüdlerindeki artışı göstermişlerdir (91). PH' da herhangi bir komut ya da dış uyaran olmaksızın kişinin kendi isteği ile başlattığı istemli bir hareket sırasında erken fazın (BP) anormal bulunmuş ancak dış komut rehberliğinde yapılan hareket sırasında BP normal bulunmuştur. Touge ve arkadaşları, PH ve kontrol grubu arasında rastgele ve dış rehber eşliğinde yapılan hareketlerin sabit, kendi

isteği ile yapılan hareketlere göre daha iyi SMA aktivasyonu ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Kontrol grubunda ise rastgele ve sabit yapılan hareketler arasında anlamlı fark bulunmamıştır (92). Serebral kan akım çalışmalarında PH' da SMA aktivasyonunda azalma olduğunu ve hareket sırasında primer motor korteks aktivasyonunda defisit olmadığı gösterilmiştir (93).

SMA, VL talamustan önemli girdiler alır. Ventral n ve yan yollar GPi' tan önemli projeksiyonlara sahiptir. Bu da SMA ve bazal ganglionlar arasında etkileşim olduğunun bir göstergesidir. PH' da devinimin başlatılması ve sürdürülmesi sırasında bir yavaşlama olduğu bilinmektedir. Bu durum hazırlık dönemindeki defisitten kaynaklanıyor olabilir. DIP' in erken dönemi devinimin hazırlığı ile ilgilidir. PH olguları birden fazla alt grup hareketi içeren ardıl hareketler sırasında çok fazla zorlanmaktadır. Bu da SMA' nın etkilendiğinin bir göstergesidir. PET çalışmalarında basit hareketler sırasında düşük SMA aktivitesi gözlenirken, ardıl hareketlerin yapılmasında daha çok SMA aktivitesi gözlemlenmiştir (94). PH' da SMA yapılmaya başlanan bir alt hareketin sonlandırılıp, bir sonraki alt komponente geçilmesi için hazırlık başlatılması işlemini gerçekleştirememektedir.

PH olgularında NS ve MP hastalığın son evrelerine kadar etkilenmediği yapılan çalışmalarda grlmştir. Bu da SMA dışındaki motor alanların PH olgularında çok fazla etkilenmediğinin bir göstergesi olabilir.

## 7.OLGULAR VE YÖNTEM

Tez çalışmasının konusu belirlendikten sonra Ekim 2009' da çalışmaya başlandı ve Mayıs 2010' da tamamlandı. Çalışmaya SÜMTF Nöroloji Anabilim Dalı Parkinson Hastalığı ve Hareket Bozuklukları Polikliniği' nde İPH tanısı ile izlenen, demansı ve psikiyatrik bozukluğu bulunmayan 40 PH tanısı olan olgu dahil edildi. Olguların tamamı sağ elini kullanmaktaydı. Yaşlarının alt ve üst sınırı sırası ile 52-81 ve ortalaması  $66,6\pm 7,2$  idi. Hastalık başlangıç süresi alt ve üst sınırı sırası ile 1-6 yıl, ortalaması ise  $3,15\pm 2,94$  yıldır. Hastalık başlangıç yaşı alt ve üst sınırı sırası ile 52-72 ve ortalama  $63,57\pm 7,23$  idi. Yaş eşleşmesi yapılarak seçilen sağlıklı, nörolojik ya da psikiyatrik hastalığı bulunmayan, sağ elini kullanan 30 gönüllü ise kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. Kontrol grubunun yaş alt ve üst sınırı sırası ile 50-72 ve ortalaması  $62,3\pm 5,82$  idi.

Tüm olgular test öncesinde nörolojik muayene ile değerlendirildiler. Antiparkinsonyen tedavi alan olguların tedavilerine ara verilmeden devam edildi.

İPH' lı olgular Hoehn&Yahr Skorlaması ile evrelendirildi, Evre 1 ve Evre 2 olanlar çalışmaya alındı. UPDRS skorlaması ile hastalar değerlendirildi. Hoehn&Yahr Skoru alt ortalama  $1,37\pm 0,49$  iken, UPDRS alt ve üst sınırı 15-62 ve ortalaması ise  $29,32\pm 11,47$  şeklindeydi. Olgular ve kontrol grubunun özellikleri tablo 5' te gösterilmiştir.

Tablo 5: Kontrol ve PH grubunun klinik ve demografik özellikleri

	<i>PH</i>	<i>Kontrol</i>
<i>Olgu sayısı</i>	40	30
<i>Cinsiyet (K/E)</i>	10/30	9/21
<i>Yaş (ortalama±SD)</i>	66,6±7,2	62,3±5,82
<i>Hastalık başlangıç süresi (yıl, ortalama±SD)</i>	3,15±2,94	0
<i>Hastalık başlangıç yaşı (yıl, ortalama±SD)</i>	63,57±7,23	0
<i>Hoehn&amp;Yahr Skoru</i>	1,37±0,49	0
<i>UPDRS</i>	29,32±11,47	0

### 7.1. Kayıtlama Yöntemi

DİP kayıtlama işlemi Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Uyarılmış Potansiyel Laboratuvarında yapılmıştır. İşlem sırasında çalışmaya alınan olguların rahat bir koltuğa oturtulmasına, ortamın sessiz olmasına, olguların gözlerini çekim süresince kapalı tutmalarına, baş ve göz hareketlerinden kaçınmalarına optimum özen gösterildi. Çekimler Nihon Kohden Neuropack-4 cihazı ile yapıldı.

DİP kayıtlamaları, MP daha iyi elde edildiği kontralateral motor korteksten olacak şekilde, uluslararası 10-20 sistemine göre saçlı deri üzerinden C3 ve C4 noktasına yerleştirilen Ag-AgCL yüzeyel disk elektrotlar kullanılarak gerçekleştirildi. Uyarılmış potansiyeller ve EMG dalga kayıtlamaları üst ve alt frekansları sırasıyla 0,1-50 Hz şeklinde "band-pass" filtresi ile gerçekleştirildi. Elektrot empedansları 5 kiloohm (kΩ) altında olacak şekilde ayarlandı. Kulak memelerine yerleştirilen elektrot referans olarak kullanıldı. Toprak elektrot ise Fpz noktasına bir yüzeyel disk elektrot kullanılarak bağlandı. DİP dalga formunu tetiklemek için olgunun yaklaşık 5 saniye aralıklarla (reaksiyon zamanı) ve kendi isteği ile sağ elinde tuttuğu kalemin butonuna başparmağı ile basıp bırakması istendi. Aynı işlem sayı saydılarak tekrarlandı. Sol elde de aynı işlemler tekrarlandı. Toplam 4 kayıt alındı. EMG kayıtlamaları için sağ veya sol tenar bölgeye (fleksör pollicis brevis kası yerleşim bölgesine) iki yüzeyel disk elektrot

bağlandı. Her defasında 50 tetikleme yapılarak en az iki DİP kayıt trasesi elde edildi. Analiz zamanı devinimin başlamasından 1600 msn öncesinden başlamak üzere geri averajlama yöntemi ile toplam 2 saniye olacak şekilde ayarlandı.

## 7.2. DİP Analizi

Kayıtlama işlemi tamamlandıktan sonra elde edilen DİP dalga traseleri tek tek analiz edildi. İlk kortikal negativitenin başlangıç noktası (N0) latansı (milisaniye:msn) ölçüldü. Daha sonra motor potansiyel (M1) olarak belirlenen EMG aktivitesinden hemen önceki dalganın en yüksek tepe noktasının amplitüdü mikrovolt ( $\mu\text{V}$ ) olarak ve EMG aktivitesinden ne kadar önce oluştuğu msn olarak ölçüldü. M1' den hemen önce ortaya çıkan (Negatif Slop:NS) amplitüdü  $\mu\text{V}$  birimi ile ölçüldü. Erken faz ölçümleri için N1 tepe noktasından 500 msn ve 650 msn önceki noktaların amplitüdüleri de N500 ve N650  $\mu\text{V}$  olarak ölçüldü.

## 7.3. İstatistik Yöntemi

İstatistiksel analiz için veriler SPSS 13.0 bilgisayar programına girildi. Tanımlayıcı bulgular ortalama±standart sapma ve yüzdelerle ifade edildi. Gruplar arası karşılaştırmada normal dağılıma uygunluk gösteren verilerde Student T Testi kullanıldı. Normal dağılıma uymayan verilerin analizi için Mann-Whitney U Testi uygulandı. Verilerin birbirleri ile ilişkisini değerlendirmek amacıyla Pearson Korelasyon Analizi kullanıldı.  $P < 0,05$  anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi. Sonuçlar tablo ve grafik yardımı ile gösterildi.

## 8. BULGULAR

1) PH ve kontrol grubunun rastgele ve sayı saydırarak sağ ve sol el başparmağı tetikleme ile oluşturulan DİP kayıtları incelendiğinde ortaya çıkan hazırlık potansiyelinin başlangıç noktası (N0) latansı (BP) ortalama değerleri tablo 6' da gösterilmiştir.

Tüm tetiklemelerde PH grubunun N0 latansı ile kontrol grubunun N0 latansı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olan ( $p=0,000$ ) latans gecikmesi saptanmıştır.

Tablo 6: PH' nın başladığı ekstremitte ile kontrol grubunda rastgele ve sayı saydırılırken tetikleme ile oluşan N0 latans (msn) değerleri

	<i>PH</i>	<i>Kontrol</i>	<i>P değeri</i>
<i>BP (msn)</i>	<i>1125,6±116,11</i>	<i>1285,3±80,11</i>	<i>P=0,000</i>
<i>r-BP (msn)</i>	<i>1151,0±114,04</i>	<i>1280,0±75,93</i>	<i>P=0,000</i>

2) PH ve kontrol grubunun rastgele ve sayı saydırılarak sağ ve sol el başparmağı tetikleme ile oluşturulan DİP kayıtları incelendiğinde ortaya çıkan hazırlık potansiyelinin (N1) amplitüd ortalama değerleri tablo 7' de gösterilmiştir.

Tüm tetiklemelerde PH grubunun kontrol grubu ile tüm tetiklemelerde oluşan DİP kayıtlarındaki N1 amplitüd yüksekliği karşılaştırıldığında ( $p=0,000$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 7: PH' nın başladığı ekstremitte ile kontrol grubunun rastgele ve sayı saydırılırken tetikleme ile oluşan N1 amplitüd ( $\mu V$ ) değerleri

	<i>PH</i>	<i>Kontrol</i>	<i>P değeri</i>
<i>N1 (amp)</i>	<i>9,983±4,327</i>	<i>16,87±5,332</i>	<i>P=0,000</i>
<i>r-N1 (amp)</i>	<i>10,06±5,451</i>	<i>16,61±4,365</i>	<i>P=0,000</i>

3) PH ve kontrol grubunun rastgele ve sayı saydırılarak sağ ve sol el başparmağı ile yapılan tetikleme sonucu oluşan DİP kayıtları incelendiğinde ortaya çıkan hazırlık potansiyelinin N500 amplitüd ( $\mu\text{V}$ ) ortalama değerleri tablo 8’ de gösterilmiştir.

Tüm tetiklemelerde, PH grubu ile kontrol grubunda oluşan DİP kayıtlarında ki N500 amplitüd yüksekliği karşılaştırıldığında ( $p=0,000$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Tablo 8: PH’ nın başladığı ekstremitte ile kontrol grubunun rastgele ve sayı saydırılırken tetikleme ile oluşan N500 amplitüd ( $\mu\text{V}$ ) değerleri

	<i>PH</i>	<i>Kontrol</i>	<i>P değeri</i>
<i>N500 (amp)</i>	<i>9,291±4,544</i>	<i>15,68±5,640</i>	<i>P=0,000</i>
<i>r-N500 (amp)</i>	<i>9,769±5,576</i>	<i>15,42±4,601</i>	<i>P=0,000</i>

4) PH ve kontrol grubunun rastgele ve sayı saydırılarak sağ ve sol el başparmağı ile yapılan tetikleme sonucu oluşan DİP kayıtları incelendiğinde ortaya çıkan hazırlık potansiyelinin M1 amplitüd ( $\mu\text{V}$ ) ortalama değerleri tablo 9 ’da gösterilmiştir.

Tüm tetiklemeler ile oluşan DİP kayıtları incelendiğinde grupların birbirleri ile M1 amplitüdü açısından karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunamamıştır ( $p>0,005$ ).

Tablo 9: PH’ nın başladığı ekstremitte ile kontrol grubunun rastgele ve sayı saydırılırken tetikleme ile oluşan M1 amplitüd ( $\mu\text{V}$ ) değerleri

	<i>PH</i>	<i>Kontrol</i>	<i>P değeri</i>
<i>MP (amp)</i>	<i>10,08±5,127</i>	<i>7,860±4,719</i>	<i>P&gt;0,005</i>
<i>r-MP (amp)</i>	<i>8,015±5,161</i>	<i>9,900±6,258</i>	<i>p&gt;0,005</i>

5) PH ve kontrol grubunun rastgele ve sayı saydırarak sağ ve sol el başparmağı ile yapılan tetikleme sonucu oluşan DİP kayıtlamalarında N650 amplitüd değerleri tablo 10' da gösterilmiştir.

Başparmak rastgele ve ritmik tetikleme sonucu oluşan DİP kayıtları incelendiğinde, PH grubunun kontrol grubuna göre N650 amplitüdündeki düşme istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,000$ ).

Tablo 10: PH' nın başladığı ekstremitte ile kontrol grubunun rastgele ve sayı saydırılarak tetikleme ile oluşan N650 amplitüd ( $\mu V$ ) değerleri

	<i>PH</i>	<i>Kontrol</i>	<i>P değeri</i>
<i>N650 (amp)</i>	<i>7,182±5,029</i>	<i>13,00±5,743</i>	<i>P=0,000</i>
<i>r-N650 (amp)</i>	<i>7,463±4,698</i>	<i>16,29±7,862</i>	<i>P=0,000</i>

6) Semptomların başladığı ekstremitte ile diğer ekstremitte rastgele ve sayı saydırarak başparmak ile yapılan tetikleme sonucu oluşan DİP kayıtlamaları incelendiğinde ortaya çıkan hazırlık potansiyelinin başlangıç noktası (N0) latansı (BP) ortalama değerleri tablo 11' de gösterilmiştir.

Tablo 11: PH' nın başladığı ekstremitte ile diğer ekstremitte rastgele ve sayı saydırılarak tetikleme ile oluşan N0 latans (msn) değerleri karşılaştırıldığında ( $p=0,000$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

	<i>PH Başlayan Ekstremitte</i>	<i>Karşı Ekstremitte</i>	<i>P değeri</i>
<i>BP (msn)</i>	<i>1125,6±116,11</i>	<i>1234,3±126,10</i>	<i>P=0,000</i>
<i>r-BP (msn)</i>	<i>1151,0±114,04</i>	<i>1250,7±120,01</i>	<i>P=0,000</i>

7) Semptomların başladığı ekstremitte ile diğer ekstremitte rastgele ve sayı saydırarak başparmak ile yapılan tetikleme sonucu oluşan DİP kayıtlamaları incelendiğinde ortaya çıkan hazırlık potansiyelinin (N1) amplitüd ortalama değerleri tablo 12’ de gösterilmiştir.

Tablo 12: PH başlayan ekstremitte ile karşı ekstremitenin tetiklemelerle oluşan DİP kayıtlarındaki N1 amplitüd yüksekliği karşılaştırıldığında ( $p=0,000$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

	<i>PH başladığı ekstremitte</i>	<i>Karşı Ekstremitte</i>	<i>P değeri</i>
<i>N1 (amp)</i>	<i>9,983±4,327</i>	<i>15,13±6,940</i>	<i>P=0,000</i>
<i>r-N1 (amp)</i>	<i>10,06±4,451</i>	<i>14,09±5,200</i>	<i>P=0,000</i>

8) Semptomların başladığı ekstremitte ile diğer ekstremitte rastgele ve sayı saydırarak başparmak ile yapılan tetikleme sonucu oluşan DİP kayıtlamaları incelendiğinde ortaya çıkan hazırlık potansiyelinin (N500) amplitüd ortalama değerleri tablo 13’ te gösterilmiştir.

Tablo 13: PH başlayan ekstremitte ile karşı ekstremitenin tetiklemelerle oluşan DİP kayıtlarındaki N500 amplitüd yüksekliği karşılaştırıldığında ( $p=0,000$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

	<i>PH başladığı ekstremitte</i>	<i>Karşı ekstremitte</i>	<i>P değeri</i>
<i>N500 (amp)</i>	<i>9,291±4,544</i>	<i>12,63±6,906</i>	<i>P=0,000</i>
<i>r-N500 (amp)</i>	<i>9,769±5,576</i>	<i>12,38±5,151</i>	<i>P=0,000</i>

9) Semptomların başladığı ekstremitte ile diğer ekstremitede rastgele ve sayı saydırarak başparmak ile yapılan tetikleme sonucu oluşan DİP kayıtlamaları incelendiğinde ortaya çıkan ortaya çıkan hazırlık potansiyelinin (N650) amplitüd ortalama değerleri tablo 14’ te gösterilmiştir.

Tablo 14: PH başlayan ekstremitte ile karşı ekstremitenin tetiklemelerle oluşan DİP kayıtlarındaki N650 amplitüd yüksekliği karşılaştırıldığında ( $p=0,000$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

	<i>PH başladığı ekstremitte</i>	<i>Karşı ekstremitte</i>	<i>P değeri</i>
<i>N650 (amp)</i>	<i>7,182±5,029</i>	<i>23,96±8,922</i>	<i>P=0,000</i>
<i>r-N650 (amp)</i>	<i>7,463±4,698</i>	<i>9,647±4,556</i>	<i>P=0,000</i>

10) Semptomların başladığı ekstremitte ile diğer ekstremitede rastgele ve sayı saydırarak başparmak ile yapılan tetikleme sonucu oluşan DİP kayıtlamaları incelendiğinde ortaya çıkan ortaya çıkan hazırlık potansiyelinin (M1) amplitüd ortalama değerleri tablo 15’ te gösterilmiştir.

Tablo 15: PH başlayan ekstremitte ile karşı ekstremitenin tetiklemelerle oluşan DİP kayıtlarındaki M1 amplitüd yüksekliği karşılaştırıldığında ( $p>0,005$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

	<i>PH başladığı ekstremitte</i>	<i>Karşı ekstremitte</i>	<i>P değeri</i>
<i>M1 (amp)</i>	<i>10,08±5,127</i>	<i>10,94±6,990</i>	<i>P&gt;0,005</i>
<i>r-M1 (amp)</i>	<i>8,015±5,161</i>	<i>8,710±6,961</i>	<i>P&gt;0,005</i>

11) Kontrol grubunda sağ ve sol ekstremitede rastgele ve sayı saydırılarak başparmak ile yapılan tetiklemeler sonucu oluşan DİP kayıtları incelendiğinde ortaya çıkan hazırlık potansiyelinin BP (msn), N1 (amp), N500 (amp), N650 (amp), M1 (amp) değerleri major hemisferle ile minör hemisfer karşılaştırıldığında ( $p>0,005$ ) istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır (Tablo 16).

Tablo 16: Sağ ve Sol ekstremitede tetikleme sonucu oluşan DİP kayıtları

	<i>Sağ Ekstremitte</i>	<i>Sol Ekstremitte</i>	<i>P değeri</i>
<i>N0 (msn)</i>	<i>1285,33±80,11</i>	<i>1312,33±88,30</i>	<i>P&gt;0,005</i>
<i>r-N0 (msn)</i>	<i>1280,00±75,93</i>	<i>1307,00±93,03</i>	
<i>N1 (amp)</i>	<i>16,87±5,332</i>	<i>16,36±3,997</i>	<i>P&gt;0,005</i>
<i>r-N1 (amp)</i>	<i>16,61±4,365</i>	<i>17,14±5,360</i>	
<i>N500 (amp)</i>	<i>15,68±5,640</i>	<i>15,68±4,596</i>	<i>P&gt;0,005</i>
<i>r-N500 (amp)</i>	<i>15,42±4,601</i>	<i>16,36±5,396</i>	
<i>N650 (amp)</i>	<i>13,00±5,743</i>	<i>13,14±4,285</i>	<i>P&gt;0,005</i>
<i>r-N650 (amp)</i>	<i>16,29±17,86</i>	<i>14,10±5,386</i>	
<i>M1 (amp)</i>	<i>7,860±4,719</i>	<i>10,93±7,858</i>	<i>P&gt;0,005</i>
<i>r-M1 (amp)</i>	<i>9,900±6,258</i>	<i>10,36±6,713</i>	

## 9. TARTIŞMA

Motor sistemin anatomisi ve fizyolojisi hakkında birçok şey bilinmesine rağmen hala istemlilik kavramı ile ilgili zorluklar devam etmektedir. İstemli ve istemsiz hareket için kortikal ve subkortikal alanlar arasında karmaşık bir etkileşim söz konusudur. Hareketin nöronal kontrolünü araştırmak için invaziv olmayan yöntemler ve tetkikler gerekmektedir. Yapısal görüntüleme teknikleri serebral dokudaki yapısal bozuklukları ve volüm değişikliklerini incelemektedir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) cihazları kullanılarak beyindeki volüm azalması ve sinyal değişiklikleri, PET ve SPECT kullanılarak beyin nörokimyası, metabolizması ve reseptör düzeyinde değişiklikleri gösterebilmek mümkündür. Ancak bu yöntemlerin hiçbirisi istemli hareketin zamansal boyutu hakkında bize bilgi verememektedir. İnvaziv olmayan yöntemle istemli devinimden önce saçlı deriden direkt korteks üzerinden devinimin hazırlığı ve gerçekleşmesi ile ilgili kortikal aktivitenin kaydedilebilirliği gösterilmiştir. İstemli ve istemsiz hareketler öncesindeki beyin aktivitesi elektroensefalografik yöntemler ve modern osiloskopların tetik kabul edilen olayın önceki kayıtların incelenebilmesi için tarama tetiklerini geciktiren geriye dönük ortalama alma teknikleri ile kaydedilebilmektedir. Bu şekilde fazik istemli bir hareketi yaparken oluşan EMG veya devinim sinyali, hareket öncesi beyin aktivitesini ölçerken sistemi tetiklemek için kullanılabilir. Bu yöntemle devinimin zamansal boyutu' da gözler önüne serilmektedir. Bu kaydedilen potansiyellere DİP tanımı yapılmıştır ve nörolojinin önemli araştırma metodlarından biri olarak kullanılmaktadır. Daha çok klinik nörofizyolojide araştırma amaçlı kullanılmış olup tanısız yönden yardımcı görüntüleme yöntemi olarak kullanılmamaktadır. Sadece istemli hareketin nörofizyolojik incelemesinde değil, bilişsel fonksiyonları değerlendirmek amacıyla da kullanılmaktadır (95).

DİP' ler devinimin hazırlanması, başlatılması ve sürdürülmesinde, devinimden hemen sonra kaydedilen potansiyellerdir (81). DİP' in fonksiyonel bileşenlerini zamansal boyut olarak üst üste gelmeleri nedeni ile ayırt etmek çok zor olabilmektedir. Bu zorluklara rağmen istemli hareketle ilişkisi olan DİP içinde iki major komponentten söz edilebilir. Erken komponent yaklaşık 1-2 sn önce başlayıp yavaş yavaş yükselen negatif bir potansiyeldir (81). Bu potansiyel maksimum olarak verteksde ve sağ el parmağı devinimi sırasında sol presentral alanda sağa göre daha yüksek amplitüdü olarak kaydedilir (96). BP, başlatılacak hareketin

hazırlığıdır. Vertekste maksimum amplitüde ulaşır. Bilateral simetrik olarak kaydedilmektedir. Bu potansiyelin kaynağı ile ilişkin birçok tartışma vardır. Ancak yapılan çalışmalarda büyük oranda SMA' nın katkısı olduğu, küçük oranda da primer motor korteksin potansiyel oluşumunda rol aldığını göstermektedir (5). Geç faz ise hareket başlangıcından yaklaşık 500 msn önce başlayan ve hızlı yükseliş gösteren negatif potansiyel olup uygulanan hareketle ilgili aktiviteyi yansıtmaktadır. Bu potansiyelin kaynağı kontralateral primer motor korteks olmakla birlikte bilateral SMA' nın da katkısı bulunmaktadır (97).

DİP kayıtlamalarında ilk olarak el parmağı devinimleri kullanılmıştır. Daha sonra kolun kaba devinimlerinin, ayağın dorsofleksiyonunun ve istemli göz hareketlerinin potansiyel oluşturduğu görülmüştür. Devinim yapan kas grubu kortekse ne kadar yakınsa potansiyelin çıkışı o kadar erken olmaktadır (89). Devinimin amaca yönelik olması ve uygunluğu da potansiyel oluşumunda önemlidir. Ulaşılan hedef küçük ve zor bulunan bir hedef ise daha yüksek amplitüde olmaktadır.

DİP kişinin dış uyaran olmadan kendi isteği ile seçtiği hareketler sırasında kayıtlanmaktadır. Kendi tercihi ile yapılan hareketler sırasında BP amplitüdünün sabit tekrarlayan harekete oranla daha yüksek olduğu tesbit edilmiştir. Yüksek derecede planlama ve hazırlık gerektiren bu tür hareketlerin meydana getirilmesinde SMA önemli rol oynamaktadır (75). Bu bilgiler SMA' nın hareketin hazırlık dönemi potansiyelini oluşturan en önemli anatomik yapı olduğunu göstermektedir. SMA gelen uyarılar belirgin olarak ventral talamus yolu ile bazal ganglionlardan olmaktadır. PH' da Snc' ta görülen dopaminerjik hücre kaybı ve buna bağlı disfonksiyon sonucu SMA' na yeterli girdi gönderilemeyeceği için SMA' da defisit görülmesi beklenmektedir. SMA disfonksiyonuna bağlı olarak değişik motor defisitler görülmektedir. Yapılan serebral kan akım çalışmalarında PH' da putamen ve SMA içindeki aktivite azlığı gösterilmiştir (98). Ancak bu aktivite azlığı dopaminerjik tedavi ile düzelme göstermiştir (99,100). Apomorfın ve levodopa dopamin seviyesini yükselterek SMA' na yeterli girdi sağlayarak hareketi ve potansiyeli normal hale getirmiştir. Normal bireylerin kendi istekleriyle seçtikleri hareketleri esnasında yapılan serebral kan akım çalışmalarında kontralateral lentiform çekirdekte, sensörimotor kortekste, bilateral ön singulat alanda, SMA da, dorsolateral prefrontal kortekste ve lateral premotor alanda aktivite artışı gözlenmiştir (101). PH' da ise kontralateral sensörimotor korteks, lateral premotor alan, lateral parietal alanlarda normal aktivite izlenirken, kontralateral lentiform çekirdek, ön singulat alan, SMA ve dorsolateral prefrontal kortekste aktivite azlığı izlenmiştir (101). PH' da en fazla SMA etkilendiği için hazırlık potansiyelinin veya erken komponentin etkilenmesi beklenmektedir ve yapılan çalışmalar bu teoriyi desteklemektedir.

Yapılan çalışmalarda kontrol grubu ile kıyaslandığında PH olan olgularda anlamlı ölçüde amplitüd düşüklüğü saptanmıştır (6, 82, 88, 90). Farklı sonuçların bildirildiği çalışmalarda mevcuttur. Bunlardan birisi olan Barrett ve arkadaşlarının çalışmasında PH olgularıyla kontrol grubu arasında DİP komponentleri açısından anlamlı fark bulamamışlar ve bu durumu hastaların yaşlarının denk olmamasına ve çalışmayı levodopa tedavisi sırasında yapmış olduklarına bağlamışlardır (87). Serebral kan akım çalışmalarında ise DİP' in erken fazında amplitüd düşüklüğü saptanan hastalarda bu dönemde SMA aktivasyonunda da azalma gösterilmiştir (99). Bizim çalışmamızda N500 ve N650 amplitüdüleri kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulundu. Bu elde ettiğimiz sonuçlar bize PH' da DİP erken fazının etkilendiğini göstermekteydi. PH olgularında levodopa ve dopaminerjik tedavi sonrası erken faz amplitüd düşüklüğünün düzeldiği saptanmıştır. Sağlıklı kontrol gruplarında yapılan çalışmalarda dopaminerjik tedavinin DİP amplitüdünü artırdığını dopamin antagonistlerinin ise azalttığını bildiren çalışmalar vardır (91, 102). PH' da görülen hareketi başlatma zorluğu ve gerçekleştirilmedeki güçlük kişinin kendisinin planladığı içsel tercihlili hareketler sırasında belirgin hal almaktadır. Bunun nedenin SMA ve dorsolateral prefrontal korteks alanlarındaki fonksiyonel yetersizlik olduğu düşünülmektedir ve yapılan çalışmalar sonucunda da bu görüş desteklenmiştir (91, 99).

Hastanın ilk ve belirgin olarak etkilenen ekstremitesi ile karşı ekstremitesinin devinimi sırasında oluşan N500 ve N650 amplitüdülerini karşılaştırdık ve hastalığın başladığı taraftaki SMA lezyonuna bağlı olarak amplitüdülerin daha düşük olduğunu tesbit ettik. Elde ettiğimiz bu sonuç daha önce yapılmış bir çalışma ile benzer özellikler taşımaktaydı (103).

Çalışmamızda elde ettiğimiz bir diğer sonuç ise frontosantral ve kontralateral bölge üzerinden yapılan kayıtlamalarda elde edilen N1 amplitüd düşüklüğüydü. N1 amplitüd düşüklüğü DİP' in geç fazı olarak bilinmekte ve PH' nın geç dönemine kadar etkilenmediği ifade edilmektedir (104). Fakat az miktarda çalışmada da erken evre PH' da geç fazı gösteren N1 amplitüd düşüklüğü yönünde sonuçlar elde edilmiştir. N1 amplitüd etkilenmesinin nedeni SMA harici diğer motor alanların PH' da birinci derecede etkilenmediğindedir. Bizim çalışmamızda elde ettiğimiz N1 amplitüd düşüklüğü hastalığın erken döneminde de geç fazın etkilenebileceği yönünde bir kanıt oluşturabilir. (82, 89)

Çalışmamızda EMG aktivitesinden 10 msn önce başlayan MP amplitüdünde PH ve kontrol grubu arasında anlamlı fark tesbit edilemedi. Hareketin gerçekleştirilmesi ile ilişkili olan bu fazın PH' da etkilenmediği bilinmektedir. Hareketin gerçekleştirilmesi primer motor korteks

tarafından yapılmaktadır. PH' da ise asıl etkilenen bölgeler SMA ve dorsolateral prefrontal korteks olduğu için MP amplitüdünün etkilenmemesi beklenen bir bulgudur.

Çalışmamızda PH' da DİP başlangıç latansını kontrol grubuna göre geç (latans kısalması) bulduk. Simpson ve Khuraibet yapmış oldukları çalışmalarında DİP latansında kısalma ve amplitüde düşme tesbit etmişler ve bu durum bizim elde ettiğimiz bulgularla benzerlik göstermekteydi (90). Haraskovan der Meer ve arkadaşları bu latans gecikmesinin hazırlık döneminin sonlandırılmaması ile ilişkili olduğunu öne sürmüşlerdir (105). Ülkemizde Sarsu' nun yapmış olduğu çalışmada ise amplitüd düşüklüğü görülmüş ancak latans kısalması saptanmamıştır (106). PH' da hareketin içsel kontrolünde bozulma olması hareket öncesi SMA' da aktivasyonun sonlandırılmamasına ve dolayısı ile primer motor korteksin uyarılmamasına neden olmaktadır. Bunun sonucunda hareket başlatılmayacak veya gecikecektir. PH' da DİP latansındaki kısalma hareket programlanması ile ilgili evreye, bu evre hazırlığına veya bu programın ara belleğe doldurulma hızındaki değişikliklere bağlı olabilir. Temel planlar doğru ancak yetersiz kalmaktadır. PH' da planın uygulanmasında yanlılgılar vardır. Motor plan ve programın normale göre daha hızlı olarak işlem görmesi PH' da yapılan hareketlerin daha az ayrıntı içermesi ile ilişkili olabilmektedir.

Çalışmamızda hastalığın başladığı ekstremitte, karşı ekstremitte ile karşılaştırıldığında elde edilen DİP' de latans kısalması görülmüştür. Bununda etkilenen bölgedeki SMA' nın aktivasyonunu sonlandıramamasına ve primer motor korteksin zamanında uyarılmamasına bağlı olduğu düşünülmüştür.

Kontrol grubumuzda sağ ve sol elin devinimi sırasında oluşan DİP' ler karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da dominant elin devinimi ile oluşan DİP amplitüdü kontralateral hemisferde daha yüksek bulundu, latans değişikliği saptanmadı. Bu bulgular Boschert ve Deecke' nin bulguları ve ülkemizde Yaltkaya' nın yapmış olduğu çalışma sonuçları ile örtüşmekteydi (107, 108). Bu durum dominant elin kontralateralindeki hemisferin, dominant olmayan elin kontralateraline göre daha fazla negativite üretmesiyle açıklanabilir (107).

Sonuç olarak bizim çalışmamız PH' da DİP' in etkilendiğini göstermektedir. Bu etkilenme özellikle harekete hazırlık safhasını bize gösteren erken fazda daha belirgindi. Bu durumun nedeni SMA ve dorsolateral prefrontal korteksin etkilenmesi ile açıklanabilmektedir. Çalışmamız erken evre hastaları içermesine rağmen elde ettiğimiz bulgular PH' nın bu evrelerinde bile devinimin hazırlığı, planlanması ve sonuç olarak başlatılmasında etkilenme

olabileceğini bize göstermiştir. Çalışmamız daha önceki birçok çalışmanın aksine latans kısılmasını ve erken evre hastalarda bile DİP' in geç fazının da etkilenebileceğini gösterdi.

Günümüzde PH' nın kesin tanısı patolojik incelemelerle olmakla beraber invaziv bir yöntem olduğu için kullanılmamakta ve klinik tanı kriterleri ile teşhise gidilmektedir. Objektif tanı amacı ile erken evre PH' da DİP tanıya yardımcı, invaziv olmayan bir inceleme metodu olarak kullanılabilir. Ayrıca devinimin nöral mekanizmalarının aydınlatılmasında da yardımcı olabileceğini kanıtlamıştır. İleride yapılacak çalışmalar neticesinde, sadece fizyopatolojik araştırmalarda değil, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde de tercih edilebilir bir yöntem olacağı kanısına varılmıştır.

## 10. SONUÇLAR

1. PH grubu ile kontrol grubu DİP kayıtları karşılaştırıldığında;
  - a. PH grubunda DİP kayıtlarında N0 latansı kontrol grubuna göre daha geç çıkmıştır. Bu latans gecikmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,000$ ).
  - b. PH grubunda N500 amplitüdü kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu amplitüd düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,000$ ).
  - c. PH grubunda N1 amplitüdü kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu amplitüd düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,000$ ).
  - d. PH grubunda M1 amplitüdü kontrol grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,005$ ).
  - e. PH grubunda N650 amplitüdü kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur. Bu amplitüd düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,000$ ).
2. Semptomların başladığı ekstremitte ile karşı ekstremitte karşılaştırıldığında;
  - a. Semptomların başladığı ekstremitte DİP kayıtlarında N0 latansı karşı ekstremitteye göre daha geç çıkmıştır. Bu latans gecikmesi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $P=0,000$ ).
  - b. Semptomların başladığı ekstremitte DİP kayıtlarında N1 amplitüd değeri karşı ekstremitteye göre düşük bulunmuştur. Bu amplitüd düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir ( $p=0,000$ ).
  - c. Semptomların başladığı ekstremitte DİP kayıtlarında N500 amplitüd değeri karşı ekstremitteye göre düşük bulunmuştur. Bu amplitüd düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır ( $p=0,000$ ).
  - d. Semptomların başladığı ekstremitte DİP kayıtlarında N650 amplitüd değeri karşı ekstremitteye göre düşük bulunmuştur. Bu amplitüd düşüklüğü istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0,000$ ).
  - e. Semptomların başladığı ekstremitte DİP kayıtlarında M1 amplitüd değeri karşı ekstremitte ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir ( $p>0,005$ ).
3. Kontrol grubunda ise sağ ve sol ekstremitte başparmak tetikleme ile oluşturulan DİP kayıtlamalarında major hemisfer ve minör hemisfer karşılaştırıldığında BP (msn), N1 amp, N500 amp, N650 amp, M1 amp değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır ( $p>0,005$ ).

## 11. ÖZET

PH, bradikinezi-akinezi, rijidite, istirahat tremoru, postüral instabilite, fleksiyon postürü ve donma fenomeni gibi klinik bulgular ile beraber SNe' da belirgin olmak üzere yaygın dopaminerjik dejenerasyonla giden nörodejeneratif bir hastalıktır. Kortikal-subkortikal duysal-motor devreyle beraber SMA başta olmak üzere hareketi oluşturan bölgeler etkilenmektedir.

DİP istemli bir devinimin hazırlığı, başlatılması, sürdürülmesi ve devinimin hemen sonrasında saçlı deriden kayıtlanan potansiyellerdir. Devinime hazırlık dönemini yansıtan DİP, erken ve geç faz olmak üzere iki bölümde incelenmektedir. DİP invaziv olmayan bir inceleme yöntemi olarak hareketin sinirsel kontrolünün zamansal boyutu dışında çeşitli hastalıkların patofizyolojik araştırmalarında kullanılmaktadır.

Çalışmamızda, DİP kayıtlamalarında devinimin hazırlık dönemini yansıtan erken faz amplitüdlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu tesbit edildi. Bu bulgu daha önceki yapılan çalışmaların sonuçları ile uyumluydu ve SMA' nın etkilenmesinin bir göstergesi olarak kabul edildi. Devinimin başlatılması ile ilişkili olan geç faz amplitüdü de kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulundu ve PH' da erken evrede de geç fazın etkilenebileceğini düşündürmekteydi. DİP kayıtlamalarında PH' da kontrol grubuna göre anlamlı şekilde latans kısalması tesbit edildi. Bu daha önce yapılan bazı çalışmalar ile uyumluydu ve SMA' nın dopaminerjik kayba bağlı olarak görevini sonlandıramamasına bağlı olabileceğini göstermekteydi. PH' nın baskın olarak etkilenen ekstremiteler ile karşı ekstremiteleri karşılaştırıldığında anlamlı bir amplitüd düşüklüğü ve latans kısalması göstermekteydi.

Sonuç olarak, erken evre PH' da geç evrelerdekine benzer DİP anormallikleri göstermiştir. Bu da bize DİP incelemesinin PH' nın patofizyolojisinin aydınlatılmasında yol gösterebileceğini ve ileride yapılacak daha geniş çaplı araştırmalarla PH tedavisinde yeni yöntemler geliştirilebilmesine, yardımcı invaziv olmayan bir metod olarak akılda bulundurulmasının gerektiğini gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Parkinson Hastalığı, DİP, Amplitüd, Latans

## 12. ABSTRACT

Parkinson's disease is a neurodegenerative sickness salient in SNc and increasing with widespread dopaminergic degeneration, together with clinical symptoms like bradikinesia-akinesia, rigidity, rest tremor, postural instability, flexion posture ve freezing phenomena. Movement production zones primarily SMA are affected accompanied by cortical-subcortical sense-motor circuit.

MRCP is recorded potential difference from haired headskin during the preparation, commencement, prolonging and afterwards of a voluntary movement. The MRCP showing the preparation interval is examined in two phases: early and late phase. MRCP as a noninvasive examination method, is used in various disease's physiopathology examinations apart from movement's chronological dimension of neural controls.

In the study, we determined the amplitude of the early phase that reflects the motions preparation interval is meaningfully low comparing to the control group in MRCP records. This finding was compatible with the prior studies results and we accept that this indicates SMA is affected. We found that the amplitude of the late phase which reflects the commencement of the movement is also meaningfully low comparing to control group as well and it urges us to think that it can affect the late phase in Parkinson's diseases early stages. In MRCP records we observed a meaningful reduction in latency comparing to the control group. This condition was compatible with previous findings and it shows a possibility of SMA's inability to terminate a task due to dopaminergic loss. When we compare Parkinson's diseases extremity affected as dominance and antiextremity, we can see a meaningfully low amplitude and reduction of latency.

To conclude, early stage Parkinson disease shows similar MRCP anomalies in late phases. Consequently, this shows us, MRCP observations can lead us to enlighten Parkinson disease's physiopathology and should be kept in mind when we want to develop new treatment methods in wider future studies as an auxiliary noninvasive method.

Keywords: Parkinson Disease, DIP, Amplitude, Latency

### **13. KAYNAKLAR**

1. Stanley F, Jankovic J. Parkinsonizm Klinik Özellikler ve Ayırıcı Tanı İn: Hareket Bozuklukları. (Ed) Akbostancı MC. Ankara: Veri Medikal Yayıncılık, 2008;79-103.
2. Doğu O. Temel Bilimler: Epidemiyoloji ve Etiyoloji Hakkında Öğrettikleri. Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics 2008;1(4):1-5.
3. Tanner CM. Epidemiology of Parkinson's Disease. Neurol Clin 1992;10(2):317-29.
4. Ross RAC, Jongen JCF. Clinical course of patients with idiopathic Parkinson's Disease. Mov Disord 1996;11:236-46.
5. Ikeda A, Luders HO, Burgess RC, Shibasaki H. Movement-related potentials recorded from supplementary motor area and primary motor area: Role of supplementary motor area in voluntary movements. Brain 1992;115:1017-43.
6. Dick JP, Rothwell JC, Day BL, Cantello R, Buruma O, Gioux M et al. The Bereitschaftspotential in abnormal in Parkinson's Disease. Brain 1989;112(1):233-44.
7. Mazzoni P, Rowland LP. Hareket Bozuklukları İn: Merrit's Nöroloji El Kitabı. Doğu O (Ed). Ankara: Güneş Kitabevi, 10. Baskı, 2003;14:362-5.
8. Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Gjerstad MD, Larsen JP. Epidemiology of Parkinson's Disease. J Neurol 2008;5:18-32.
9. Van Den Heden SK, Taner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's Disease: Variation by age, gender, and race/ethnicity. Am J Epidemiol 2003;157(11):1015-22.

10. Mayeux R, Marder K, Cote LJ, Denaro J, Hemenegildo N, Mejia H, et al. The frequency of idiopathic Parkinson's disease by age, ethnic group, and sex in Northern Manhattan, 1988-1993. *Am J Epidemiol* 1995;142(8):820-7.
11. Paulson H.L, Stern M.B. Clinical manifestations of Parkinson's Disease. *Movement Disorders Neurologic Principles and Practice* 2004;14:233-45.
12. Uysal M, Gücüyener D, Torun Ş, Özdemir G. Parkinson's Disease in Eskişehir. *Eur J Neurol* 1995;2:44-5.
13. Samuel MG, Tanner C: Etiology of Parkinson's Disease. In: Jankovic J, Tolosa E. (Eds.) *Parkinson's Disease and movement disorders*. Lipincott Williams and Wilkins. Baltimore. 1998;7:133-59.
14. Adler C, Ahlskog JE, editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. New Jersey. *Current Clinical Practice*; 2000.
15. Le W, Chen S and Jankovic J. Etiopathogenesis of Parkinson Disease: A New Beginning? *The Neuroscientist* 2009;15(1):28-35.
16. Doğu O. Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi ve Risk Faktörleri İn: *Parkinson Hastalığı* Ed. Emre M. Güneş Kitabevi Ankara: 1. Baskı 2010:75-80.
17. Cordato DJ, Chan DKY: Genetics and Parkinson's Disease. *Clin Neurosci* 2004;11(2):119-23.
18. Bonifati V: Genetics of parkinsonism. *Parkinsonism and Rel Disor* 2007;13:233-41.
19. Thomas B, Beal MF. Parkinson's Disease. *Human Molecular Genetics* 2007;16(2):183-94.

20. Mellick GD, Silburn PA, Prince JA, Brookes AJ: A novel screen for nuclear mitochondrial gene associations with Parkinson's Disease. *J Neural Transm* 2004;111:99.
21. Priyadarshi A, Khuder SA, Schaub EA, Shrivastava S. A meta-analysis of Parkinson's Disease and exposure to pesticides. *Neurotoxicology* 2000;21(4):435-40.
22. Ghione I, Di Fonzo A, Saladino F, Del Bo R, Bresolin N, Comi GP et al. Parkin polymorphisms and environmental exposure: Decrease in age at onset of Parkinson's Disease. *Neurotoxicology* 2007;28(3):698-701.
23. Hernan MA, Takkouche B, Caamano-Isorna F, Gestal-Otero JJ. A meta-analysis of coffee drinking, cigarette smoking, and the risk of Parkinson's Disease *Ann Neurol* 2002;52:276-84.
24. Xu K, Bastia E, Schwarzschild M. Therapeutic potential of adenosine A (2A) receptor antagonists in Parkinson's Disease. *Pharmacol Ther* 2005;105(3):267-310.
25. Ehringer H, Hornykiewicz O. Distribution of noradrenaline and dopamine in the human brain and their behaviour in diseases of the extrapyramidal system. *Klin Wochenschr* 1960;38:1236-9.
26. Clough CG, Chaudhuri KR, Sethi KD. Fast Fact: Parkinson Hastalığı. 2.Baskı,2008.
27. Braak H, Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's Disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
28. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U, Batzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's Disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004;318(1):121-34.
29. Pollanen MS, Dickson DW, Bergeron C. Pathology and biology of the Lewy Body. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993;52:183-91.
30. Tolosa E, Compta Y, Gaig C. The premotor phase of Parkinson's Disease. *Parkinsonism and Relat Disord* 2007;13:2-5.

31. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's Disease: A clinical study. *Neurology* 1992;42:1142-6.
32. Smaga S: Tremor. *Am Fam Physician* 2003;68:1545-53.
33. Rajput AH: Clinical features of tremor in extrapyramidal syndromes. In: Findley LJ, Koller WC, Eds. *Handbook of tremor Disorders*, Marcel Dekker Inc, New York, 1995:275-91.
34. Jankovic J. Pathophysiology and Clinical Assessment of Parkinsonian Symptoms and Signs. In: Pahwa R, Lyons KE, Koller WC, Eds. *Handbook of Parkinson's Disease* 3rd edition, Marcel Dekker Inc. New York. 2003:71-107.
35. Çakmur R. Parkinson Hastalığının epidemiyolojisi ve klinik özellikleri. *Türkiye Klinikleri J Neurol* 2003:15-7.
36. Kızıltan G. Parkinson Hastalığının Harekete ilişkin Belirti ve Bulguları. *Türkiye Klinikleri J Neurol-Special Topics* 2008;1(4):23-30.
37. Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. The clinical features of Parkinson's Disease in 100 histologically proven cases. *Adv Neurol* 1993;60:595-9.
38. Jankovic J. Parkinson's Disease: Clinical Features and Diagnosis. *J. Neurol. Neurosurg, Psychiatry* 2008;79:368-76.
39. Raming LA, Gould WJ. Speech characteristic in Parkinson's Disease. *Neurol Consult* 1986;4:1-8.
40. Şahin G, Akbostancı MC. Sinir Sisteminin Dejeneratif Hastalıkları In: Adams and Victor's Principles of Neurology. Ropper AH, Brown RH Eds. Güneş Kitabevi Ankara: 2006:895-958.
41. Rajput AH, Birdi S: Epidemiology of Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord* 1997;3:175-86.

42. Fahn S, Jankovic J. Parkinson Hastalığında Motor olmayan Sorunlar İn: Hareket Bozuklukları İlkeler Ve Uygulamalar. Akbostancı MC (Ed). Ankara. Veri Medikal Yayıncılık 2008:193-204.
43. Swinn L, Schrag A, Viswanathan R, Bloem BR, Lees A, Quinn N. Sweating dysfunction in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2003;18:1459-63.
44. Hardoff R, Sula M, Tamir A, Soil A, Front A, Badarna S, et al. Gastric emptying time and gastric motility in patients with Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2001;16:1041-7.
45. Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's Disease? *Mov Disorder* 2003; 18(suppl 6):63-71.
46. Emre M. Clinical features, pathophysiology and treatment of dementia associated with Parkinson's disease. *Handb Clin Neurol* 2007;83:401-19
47. Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP. Prevalance, clinical manifestations, etiology and treatment of depression in Parkinson's Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neuroscience* 2001;13:187-96.
48. Pezzella FR, Colosimo C, Vanacore N, Di Rezze S, Chianese M, Fabbrini G, et al: Prevalence and clinical features of hedonistic homeostatic dysregulation in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 2005;20:77-81.
49. Evans AH, Lees AJ. Dopamine dysregulation syndrome in Parkinson's Disease. *Curr Opin Neurol* 2004;17:393-8.
50. Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988;51:745-52.
51. Zarow C, Lyness SA, Mortimer JA, Chui HC. Neuronal loss is greater in the locus coeruleus than nucleus basalis and substantia nigra in Alzheimer and Parkinson's Disease. *Arc Neurol* 2003;60(3):337-41.

52. akmur R. Parkinson Hastalığının Epidemiyolojisi ve Klinik zellikleri. Türkiye Klinikleri J Neurol 2003;1:160-3.
53. Schrag A, Scott JM. Epidemiological, clinical, and genetic characteristics of early-onset parkinsonism. Lancet neurol 2006;5:355-63.
54. Siderowf, A, Mc Dermott M, Kieburtz K, Blindauer K, Plumb S, Shoulson I, et al., Test-retest reliability of the unified Parkinson's Disease rating scale in patients with early Parkinson's Disease: Results from a multicenter clinical trial. Mov Disord 2002;17(4):758-63.
55. akmur R. Parkinson Hastalığının tedavisinde kanıta dayalı yaklaşım. Türkiye Klinikleri J Neurol 2008;1:51-9.
56. Clough GC, Chaudhuri KR, Sethi DK. Parkinson's Disease. Health Press; Dursun S. 2008; 41-66.
57. Ka Sing W, Chin-Song L, Din-E S, Chih-Chao Y, Tak Hong T, Vincent M. Efficacy, safety, and tolerability of pramipexole in untreated and levodopatreated patients with Parkinson's Disease. J Neurol Sci 2003;216(1):81-7.
58. Foley P, Gerlach M, Double KL, Riederer P. Dopamin receptor agonists in the therapy of Parkinson's Disease. J Neural Transm 2004;111:1375-446.
59. Parkinson Study Group. Pramipexole vs. levodopa as initial treatment of Parkinson disease. JAMA 2000;284:1931-8.
60. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasajiline in early Parkinson Disease. The TEMPO study. Arch of Neurol 2002;59:1937-43.
61. Schrag A, Schelosky L, Scholz U, Poewe W. Reduction of parkinsonian signs in patients with Parkinson's Disease by dopaminergic versus anticholinergic single-dose challenges. Mov Disord 1999;14:252-55.

62. Matelli M, Luppino G, Fogassi L, Rizzolatti G. Thalamic input to inferior area 6 and area 4 in the macaque monkey. *J Comp Neurol* 1989;280(3):468-88.
63. Dum RP, Strick PL. Premotor area: Nodal points for parallel efferent systems involved in the central control of movement, In: *Motor Control: Concepts and Issues*. Humphrey DR, Freund HJ Eds. New York, John Wiley & Sons, 1991;383-97.
64. Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG, Marsden CD, Passingham RE, Brooks DJ. Self initiated versus externally triggered movements. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal Parkinson's Disease subjects. *Brain* 1995;118(4):913-33.
65. Tanji J, Kurata K. Contrasting neuronal activity in supplementary and precentral motor cortex of monkeys. I. Responses to instructions determining motor responses to forthcoming modalities. *J Neurophysiol* 1985;53:129-41.
66. Weinrich M, Wise SP, Mauritz K-H. A neurophysiological study of the premotor cortex in the rhesus monkey. *Brain* 1984;107:385-414.
67. Wise SP, Mauritz KH. Set-related neuronal activity in the premotor cortex of rhesus monkeys: Effects of changes in motor set. *Proc R Soc Lond (Biol)* 1985;223:331-54.
68. Gentilucci M, Fogassi L, Luppino G, Matelli M, Camarda R, Rizzolatti G. Functional organization of inferior area 6 in the macaque monkey I. Somatotopy and the control of proximal movements. *Exp brain Res* 1988;71(3):475-90.
69. Simonetta M, Clanet M, Rascol O. Bereitschaftspotential in a simple movement or in a motor sequence starting with the same simple movement. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81:129-34.
70. Freund HJ. Premotor area and preparation of movement. *Rev Neurol* 1990;146:543-7.
71. Alexander GE, Crutcher MD. Preparation for movement: Neural representations of intended direction in three motor areas of the monkey. *J Neurophysiol* 1990;64(1):133-50.

72. Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhoj E. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J Neurophysiol* 1980;43:118-36.
73. Cunnington R, Iansek R, Bradshaw JL. The role of the supplementary motor area in the control of voluntary movement. *Hum Mov Sci* 1996;15:627-47.
74. Deiber MP, Passingham RE, Colebatch JG, Friston KJ, Nixon PD, Frackowiak RS. Cortical areas and the selection of movement: a study with Positron Emission Tomography. *Exp Brain Res* 1991;84(2):393-402.
75. Goldberg G. Supplementary motor area structure and function: Review and Hypotheses. *Behav Brain Sci* 1985;8:567-615.
76. Jenkins IH, Brooks DJ, Nixon PD, Frackowiak RS, Passingham RE. Motor sequence learning: A study with Positron Emission Tomography. *J Neurosci* 1994;14(6):3775-90.
77. Luppino G, Matelli M, Camarda R, Rizzolatti G. Corticospinal projections from mesial frontal and cingulate areas in the monkey. *Neuroreport* 1994;5(18):2545-8.
78. Parent A, Cicchetti F. The current model of basal ganglia organization under scrutiny. *Mov Disord* 1998;13(2):199-202.
79. Nakano K, Kayahara T, Tsutsumi T, Ushiro H. Neural circuits and functional organization of the striatum. *J Neurol* 2000;247(5):1-15.
80. Ray LW, William CK. *Movement Disorders Neurologic Principles and Practice* 1996; (6):87-97.
81. Deecke L, Grozinger B, Kornhuber HH. Voluntary finger movement in man: Cerebral potentials and theory. *Biol Cybern.* 1976;23:99-119.

82. Deecke L, Englitz HG, Kornhuber HH, Schmidt G. Cerebral potentials preceding voluntary movement in patients with bilateral or unilateral parkinsonian akinesia. In: Progress in Clinical Neurophysiology. Desmedt JE, (Ed). Karger, Basel 1977;151-53.
83. Rektor I, Bares M, Kubova D. Movement related potentials in the basal ganglia: A SEEG readiness potential study. Clin Neurophysiol 2001;112:2146-53.
84. Satow T, Ikeda A, Yamamoto J, Begum T, Shibasaki H, Nagamine T. Role of primary sensorimotor cortex and supplementary motor area in volitional swallowing: A movement related cortical potential study. AM J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2004;287:459-70.
85. Shibasaki H, Hallett M. What is the Bereitschaftspotential. Clin Neurophysiol 2006;117:2341-56.
86. Deecke L, Kornhuber HH. An electrical sign of participation of the mesial 'supplementary' motor cortex in human voluntary finger movement. Brain res 1978;159:473-6.
87. Barrett G, Shibasaki H, Neshige R. Cortical potentials shifts preceding voluntary movement are normal in parkinsonism. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1986;50: 1184-91.
88. Shibasaki H, Shima F, Kuroiwa Y. Clinical studies of the movement-related cortical potential and the relationship between the dentatorubrothalamic pathway and the readiness potential. J Neurol 1978;219:15-25.
89. Shibasaki H, Barrett G, Halliday E, Halliday AM. Components of movement-related cortical potential and their scalp topography. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1980;49:213-26.
90. Simpson JA, Khuraibet AJ. Readiness potential of cortical area 6 preceding self paced movement in Parkinson's Disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1987;50:1184-91.

91. Dick JPR, Cantello R, Buruma O, Gioux M, Benecke R, Day BL, Rothwell JC, et al. Tehe Bereitschaftspotential, L-DOPA and Parkinson's Disease. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1987;66(3):263-74.
92. Touge T, Werhahn KJ, Rothwell JC, Marsden CD. Movement-related cortical potentials preceding repetitive and random choice hand movements in Parkinson's Disease. *Ann Neurol* 1995;37:791-9.
93. Playford ED, Jenkins IH, Passingham RE, Frackowiak RS, Brooks DJ. Impaired activation of frontal areas during movement in Parkinson's Disease: A PET study. *Adv Neurol* 1993;60:506-10.
94. Lang W, Obrig H, Lindinger G, Cheyne D, Deecke L. Supplementary motor area activation while tapping bimanual different rhythms in musicians. *Exp Brain Res* 1990;79:511-14.
95. Aysun AH. Multipl Sklerozda Devinime İlişkin Kortikal Potansiyeller. Uzmanlık Tezi Konya. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, 2008.
96. Vaughan HG, Jr. Costa LD, Ritter W. Topography of the human motor potential. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1968;28:1-10.
97. Boschert J, Hink RF, Deecke L. Finger movement versus toe movement-related potentials: Further evidence for supplementary motor area (SMA) participation prior to voluntary action. *Exp Brain Res* 1983;52:73-80.
98. Orgogozo JM, Larsen B. Activation of the supplementary motor area during voluntary movement in man suggests it works as a supramotor area. *Science* 1979;206(4420):847-50.
99. Jenkins IH, Fernandez W, Playford ED, Lees AJ, Frackowiak RSJ, Passingham RE, et al. Impaired activation of the supplementary motor area in Parkinson's Disease is reversed when akinesia is treated with apomorphine. *Ann Neurol* 1992;32:749-57.

100. Rascol O, Sabatini U, Chollet F, Fabre N, Senard JM, Montastruc JL, et al. Normal activation of the supplementary motor area in patients with Parkinson's Disease undergoing long term treatment with levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994;57:567-71.
101. Playford ED, Jenkins IH, Passingham RE, Lees AJ, Frackowiak RS, Passingham RE, et al. Impaired mesial frontal and putamen activation in Parkinson's disease: A PET study. *Ann Neurol* 1992;32(6):151-61.
102. Dum RP, Strick PL. Premotor areas: Nodal points for parallel efferent systems involved in the central control of movement, In: *Motor Control: Concepts and Issues*. Humphrey DR, Freund HJ Eds. New York: John Wiley & Sons, 1991;383-97.
103. Deecke L, Lang W, Heler HJ, Hufnagi M, Komhuber H. Bereitschaftspotential in patients with unilateral lesions of the supplementary motor area. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50(11):1430-34.
104. Barrett G, Shibasaki H, Neshige R. Cortical potentials preceding voluntary movement: Evidence for three periods of preparation in man. *Electroencephalogr Clin Neurophys*. 1986;63:327-39.
105. Harasko-van der Meer C, Gerschlager W, Laluschek W, Lindinger G, Deecke L, Lang W. Bereitschaftspotential preceding onset and termination of a movement is abnormal in Parkinson's Disease. *Mov Disord* 1996;11(1):84.
106. Sarsu S. Parkinson Hastalığında Harekete İlişkin Kortikal Potansiyeller. Uzmanlık Tezi. İzmir. Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, 2000.
107. Boschert J, Deecke L. Handedness, Footedness and Finger and Toe Movement-Related Cerebral Potentials. *Hum Neurobiol* 1986;5:235-43.
108. Yaltkaya K, Nuzumlalı D. El üstünlüğünde devinimle ilgili kortikal potansiyel değişimi Klinik Gelişim. 1994;7:2921-4.

## 14. TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında titizlikle ilgilenen, bilgilerinden ve deneyimlerinden faydalandığım Ana Bilim dalı Başkanım Prof. Dr. Süleyman İLHAN' a, tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Orhan DEMİR' e ve yetişmemde emekleri olan diğer kıymetli Öğretim Üyelerime, kliniğimiz asistanlarına, birlikte çalıştığım hemşire, personel ve klinik sekreterlerine çok teşekkür ederim.

Öğrenim ve meslek hayatımda yanımda olan aileme, bana her zaman destek olan değerli eşim Dr. Meltem GÜMÜŞ' e ve zamanından çaldığım biricik kızım Saliha Sude' me sonsuz teşekkürler ederim.

## 15. EKLER

Olgu No	Ad Soyad	Cins	Yaş	Hastalık Başlangıç Yaşı	Hastalık Süresi (yıl)	İlk Başlayan Semptom	İlk Başl. Ekst	Hoehn Yahr Evresi	UPDRS	Ted
1	EÇ	K	60	59	1	Tremor	Sağ	1	23	-
2	ME	E	72	68	4	Tremor	Sağ	1	36	+
3	TS	E	72	69	3	Bradik.	Sol	2	38	+
4	NA	E	74	72	2	Tremor	Sağ	1	20	+
5	AP	K	47	42	5	Bradik.	Sağ	2	38	+
6	FK	K	64	63	1	Bradik.	Sağ	1	18	+
7	ME	E	71	65	6	Tremor	Sağ	2	42	+
8	HK	K	52	47	5	Bradik.	Sağ	2	43	+
9	AK	E	81	78	3	Tremor	Sağ	2	32	+
10	Aİ	K	70	69	1	Tremor	Sol	1	19	+
11	MT	E	62	60	2	Tremor	Sağ	1	26	+
12	MA	E	62	57	5	Bradik.	Sol	2	40	+
13	HY	E	60	59	1	Bradik.	Sol	1	24	+
14	DK	K	77	72	5	Tremor	Sağ	2	39	+
15	İT	E	73	68	5	Bradik.	Sağ	2	32	+
16	RG	E	67	62	5	Bradik.	Sağ	2	34	+
17	AC	K	58	57	1	Tremor	Sağ	1	16	-
18	MA	E	70	66	4	Tremor	Sağ	1	33	+
19	FE	K	71	69	2	Bradik.	Sağ	2	37	+
20	CP	E	72	70	2	Tremor	Sağ	1	23	+
21	ÖY	E	63	61	2	Tremor	Sağ	1	21	+
22	AS	E	65	60	5	Bradik.	Sağ	2	44	+
23	İK	E	66	65	1	Tremor	Sağ	1	15	-
24	HA	K	68	67	1	Tremor	Sağ	1	22	+
25	BG	E	76	73	3	Bradik.	Sağ	2	35	+
26	MU	E	67	64	3	Tremor	Sol	1	22	-
27	NY	E	63	62	1	Tremor	Sol	1	24	+
28	AMA	E	55	52	3	Tremor	Sol	1	18	-
29	MY	E	76	74	2	Tremor	Sağ	1	16	-
30	HS	K	65	61	4	Tremor	Sol	1	24	+
31	EP	E	63	61	2	Bradik.	Sol	1	26	+
32	AK	E	69	62	7	Bradik.	Sağ	2	48	+
33	YD	E	60	55	5	Bradik.	Sağ	2	43	+
34	ME	E	65	64	1	Tremor	Sağ	1	16	-
35	NŞ	E	72	70	2	Tremor	Sağ	1	26	+
36	AY	E	78	73	5	Tremor	Sağ	2	42	+
37	NA	E	61	60	1	Bradik.	Sağ	2	54	+
38	AÖE	E	59	58	1	Tremor	Sağ	1	19	-
39	YŞ	K	73	68	5	Tremor	Sol	1	27	+
40	AS	E	76	71	5	Tremor	Sol	1	23	+

### EK 1: İPH olgularının Demografik Verileri

- Bradik: Bradikinezi\*
- Ted: Hastanın antiparkinsonyen tedavi kullanım durumu

Olgu No	Ad-Soyad	Yaş	Cinsiyet
1	S.A	57	K
2	A.S	63	E
3	A.D	69	E
4	M.K	64	E
5	H.P	68	E
6	H.K	66	E
7	M.G	58	E
8	A.Ş	72	E
9	H.A	58	E
10	F.B	57	K
11	H.C	51	E
12	A.S	66	E
13	S.F	56	E
14	İ.B	58	E
15	M.Y	70	E
16	K.Ö	66	E
17	D.K	63	E
18	H.A	56	E
19	D.Ö	55	E
20	İ.M	60	E
21	K.B	69	K
22	R.Ç	60	K
23	H.S	66	K
24	M.Ç	62	K
25	H.B	56	E
26	G.O	66	K
27	B.U	63	E
28	H.S	68	K
29	R.N	50	E
30	G.A	62	K

**EK 2: Kontrol Grubu Demografik Özellikleri**

Olgu No	Sağ N0 (msn)	Sağ Ritmik N0 (msn)	Sağ N1 (amp)	Sağ Ritmik N1 (amp)	Sağ N500 (amp)	Sağ Ritmik N500 (amp)	Sağ N650 (amp)	Sağ Ritmik N650 (amp)	Sağ MP (amp)	Sağ Ritmik MP (amp)
1	1,24	1,24	14,5	23,4	10,9	20,7	4,08	15,1	6,6	4,2
2	1,12	1,13	7,26	5,85	6,28	4,15	2,56	1,77	6,6	1,8
3	1,20	1,24	21,3	24,0	15,8	26,2	13,1	16,6	2,0	2,6
4	1,13	1,00	6,77	8,42	5,00	8,17	3,66	9,27	1,6	4,4
5	1,04	1,06	8,60	4,47	8,42	4,19	8,36	2,94	13	5,6
6	0,784	1,07	6,56	7,87	4,63	8,85	7,56	2,68	3	10,6
7	1,01	1,17	6,07	7,35	1,12	5,55	0,51	7,32	17,8	18,8
8	1,01	1,09	4,05	3,05	6,40	1,06	2,71	1,92	16,6	14,8
9	1,15	1,14	8,69	4,48	9,09	6,89	6,19	4,11	7,6	8,2
10	1,03	1,08	7,53	7,26	7,29	7,14	4,60	7,14	3,2	8,8
11	1,33	1,31	17,0	20	16,8	19,5	15,5	7,38	9,6	6,4
12	1,40	1,35	12,8	18,3	9,33	15,7	8,48	12,2	17,6	17,4
13	1,09	1,15	8,81	10,0	7,78	10,9	9,21	10,3	8,6	2,6
14	1,30	1,32	12,6	11,1	15,4	13,2	13,8	12,9	8,4	8,0
15	1,23	1,34	12,9	29,6	10,6	30,3	6,77	23,4	9,8	3,8
16	1,33	1,23	15,3	19,6	12,1	17,8	9,36	16,6	22,6	24,0
17	1,06	1,04	9,12	7,08	9,24	4,39	6,50	1,89	17,2	22,0
18	1,12	1,13	7,99	8,30	10,3	5,49	4,51	7,99	6,8	7,0
19	1,14	1,14	10,6	10,5	7,93	6,40	7,75	7,93	7,0	5,4
20	1,10	1,11	8,78	12,7	7,69	10,0	4,33	5,85	6,8	3,4
21	1,04	1,19	8,91	8,42	8,60	9,00	7,56	6,77	13,4	4,4
22	1,04	1,16	7,62	11,9	8,33	10,7	6,53	9,61	5,0	2,2
23	1,17	1,10	5,31	8,11	4,15	8,14	4,39	10,3	10,6	4,2
24	1,15	1,12	10,1	7,90	12,5	8,60	1,67	3,60	13,2	10,4
25	1,10	0,992	13,3	7,62	12,9	6,53	7,23	4,32	14,0	8,0
26	1,10	0,868	8,72	6,77	6,28	8,60	6,98	4,91	15,8	7,4
27	1,03	1,03	7,84	9,58	6,43	9,27	1,92	7,99	10,8	13,2
28	1,05	1,06	8,80	6,85	3,96	5,90	5,47	3,96	12,6	11,6
29	1,26	1,32	24,2	13,3	26,4	11,7	29,3	11,1	15,4	6,6
30	1,28	1,18	10,8	13,6	8,42	13,2	5,98	14,4	2,2	15,8
31	1,02	1,02	5,85	5,55	6,34	7,62	5,37	2,86	2,4	12,2
32	1,21	1,44	16,3	10,4	10,6	8,43	3,21	2,51	7,4	8,0
33	1,23	1,23	9,46	8,60	9,61	9,12	9,21	8,48	4,8	4,0
34	1,08	1,13	10,2	3,17	10,6	6,77	5,79	5,61	13,4	8,0
35	1,13	1,02	11,3	8,81	12,0	7,04	10,4	6,22	6,8	4,0
36	1,18	1,18	7,99	8,72	6,89	9,82	2,13	6,28	13,4	2,8
37	1,11	1,12	6,04	6,07	11,1	9,18	5,55	3,44	12,2	12,0
38	1,11	1,19	6,07	8,48	9,06	8,20	3,41	8,33	11,8	20,2
39	1,19	1,26	15,1	10,7	16,6	10,7	13,6	10,2	11,8	15,4
40	1,04	1,15	6,83	9,70	4,30	8,42	11,4	3,05	6,2	9,4

**EK 3: İPH grubunda sağ el rastgele ve ritmik tetikleme sonucu oluşan DİP sonuçları**

Olgu No	Sol N0 (msn)	Sol ritmik N0 (msn)	Sol N1 (amp)	Sol Ritmik N1 (amp)	Sol N500 (amp)	Sol Ritmik N500 (amp)	Sol N650 (amp)	Sol Ritmik N650 (amp)	Sol MP (amp)	Sol Ritmik MP (amp)
1	1,12	1,12	4,33	9,94	1,09	11,7	0,30	12,5	11,6	9,4
2	1,43	1,33	15,7	16,6	13,6	11,2	9,76	9,39	1,4	4,6
3	0,942	1,03	7,93	10,0	10,2	8,54	7,56	7,08	8,2	3,8
4	1,44	1,43	10,6	16,7	8,72	13,9	8,30	8,42	1,8	6,2
5	1,30	1,34	22,0	14,7	17,0	14,8	14,7	15,6	12,0	8,8
6	1,32	1,31	13,0	20,3	3,78	6,10	2,74	11,0	16,6	16,8
7	1,34	1,23	15,5	11,3	6,16	11,2	11,6	11,5	16,8	17,2
8	1,31	1,30	12,6	12,6	9,15	5,43	6,89	3,26	33,8	39,2
9	1,32	1,38	17,5	22,8	15,6	22,8	10,8	18,0	9,6	2,8
10	1,25	1,23	17,8	16,2	20,6	14,6	15,2	14,8	12,0	13,5
11	1,07	0,924	3,84	6,83	4,45	8,17	0,48	7,08	4,4	3,0
12	1,24	1,15	9,27	9,21	6,53	8,72	7,08	4,57	4,6	2,2
13	1,37	1,26	12,8	16,4	12,5	12,8	13,5	12,5	15,6	2,4
14	1,14	0,974	9,01	10,6	6,51	7,78	3,49	8,68	14,2	7,6
15	1,09	1,13	8,20	6,83	9,85	7,01	12,2	5,73	6,2	8,4
16	1,16	1,18	10,2	10,3	7,78	6,92	6,16	5,82	6,6	2,4
17	1,22	1,43	26,3	22,6	20,7	19,8	17,1	14,2	14,8	5,2
18	1,27	1,35	14,2	10,4	12,4	12,0	9,09	7,78	7,6	9,0
19	1,26	1,31	22,7	14,0	20,6	12,6	15,7	8,45	5,8	8,2
20	1,36	1,26	23,7	18,3	20,5	15,2	6,46	10,1	12,6	3,0
21	1,20	1,31	12,6	19,8	11,5	21,1	9,97	17,5	3,0	13,4
22	1,27	1,24	39,4	25,8	35,7	22,8	22,3	14,5	20,0	20,2
23	1,29	1,22	19,1	17,6	10,1	19,7	3,14	15,5	10,0	12,2
24	1,41	1,42	23,5	18,4	19,9	18,8	21,4	11,7	13,8	4,8
25	1,11	1,33	17,8	22,1	17,5	15,5	0,38	16,4	13,2	4,8
26	1,18	1,29	20,2	16,4	20,0	15,2	18,7	5,92	14,2	2,2
27	1,19	1,31	19,3	11,1	20,4	13,2	17,5	9,39	13,4	9,4
28	1,12	1,27	16,6	11,8	15,2	7,20	13,3	6,37	20,2	10,0
29	1,10	1,12	9,39	9,30	11,0	9,64	10,6	9,82	7,8	12,2
30	0,950	1,05	9,03	4,91	6,59	3,81	5,73	2,47	19,4	20,0
31	1,26	1,18	9,76	13,6	7,65	12,5	9,70	14,1	2,6	15,6
32	1,06	1,12	2,13	6,79	1,20	8,05	0,48	7,76	18,2	3,2
33	1,30	1,37	22,2	13,3	17,2	10,7	14,8	9,46	12,2	11,4
34	1,38	1,37	17,9	9,61	12,2	10,9	10,4	10,2	8,6	15,8
35	1,25	1,25	11,9	12,8	8,94	10,3	6,59	0,59	19,6	8,4
36	1,24	1,26	18,3	23,6	18,3	23,1	12,9	14,1	9,2	5,2
37	1,32	1,24	15,6	12,8	15,2	12,4	17,7	11,3	8,0	7,4
38	1,37	1,26	16,8	13,6	15,1	12,3	2,44	14,5	6,8	5,0
39	1,11	1,20	5,49	9,64	6,28	9,85	5,55	5,88	7,6	12,6
40	1,11	1,25	15,5	17,1	13,1	15,0	7,29	3,81	20,8	4,2

**EK 4: İPH grubunda sol el rastgele ve ritmik tetikleme sonucu oluşan DİP sonuçları**

## EK 5:

# BİRLEŞİK PARKİNSON HASTALIĞI DEĞERLENDİRME ÖLÇEĞİ UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS)

## I. MENTAL DURUM, DAVRANIŞ VE RUHSAL DURUM

(1 - 4. maddeler) Her madde hasta ile görüşme temelinde değerlendirilir.

### 1. Entelektüel Yıkım

0- Yoktur

- 1- Hafif derecededir. Olayları kısmen unutma dışında güçlük yok, sürekli unutkanlık hali.
- 2- Orta derecededir. Dezoryantasyon ve kompleks problemlerle baş etmede güçlük ile giden orta derecede bellek yitimi. Evdeki fonksiyonlarda hafif ama kesin bir bozukluk ve zaman zaman yönlendirme gereksinimi mevcut.
- 3- Ağır bellek yitimi. Zaman ve yer dezoryantasyonu ile giden ağır bellek yitimi. Problemlerle başetmede ağır bozukluk.
- 4- Ağır bellek yitimi. Sadece kişi oryantasyonun korunması ile giden ağır bellek yitimi. Muhakeme veya problem çözmeyi başaramaz. Bakım için çok fazla yardım gereksinimi vardır. Hiçbir zaman yalnız bırakılamaz.

### 2. Düşünce Bozuklukları (Demans veya ilaç Entoksikasyonuna Bağlı)

0- Yoktur

- 1- Canlı rüyalar vardır.
- 2- İç görünün korunduğu "benign" halüsinasyonlar.
- 3- Ara sıra veya sık sık hallüsinasyon ya da delirler (hezeyanlar), içgörü bozulmuştur; günlük aktiviteleri engelleyebilir.
- 4- Sürekli hallüsinasyon, delirler.veya belirgin psikoz vardır. Kendine bakamaz.

### 3. Depresyon

0- Yoktur

- 1- Mutsuzluk veya suçluluk dönemleri normalden fazla, ancak gün boyu ya da haftalarca sürmez.
- 2- Sürekli depresyon hali (1 hafta veya daha fazla).
- 3- Vejetatif semptomlarla birlikte sürekli depresyon hali (uykusuzluk, anoreksi, kilo yitimi, ilgi yitimi).
- 4- Vejetatif semptomlar ve intihar düşünceleri ya da niyeti ile giden sürekli depresyon.

### 4. Motivasyon / İnisiyatif

0- Normal

- 1- Eskisinden daha az hakkını savunur, daha pasif.
- 2- Seçilmiş (rutin olmayan) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.
- 3- Günlük (rutin) aktiviteler için inisiyatif yitimi veya ilgisizlik mevcut.
- 4- İç kapanıklık, tam motivasyon yitimi.

## II. GÜNLÜK YAŞAM AKTİVİTELERİ

### "On/off" dönemleri belirtilir.

(5-17. maddeler) Her madde On ve Off dönemleri için ayrı ayrı değerlendirilir. On ve Off dönemlerinden neyin kastedildiğinin hasta tarafından anlaşılması sağlanmalıdır. Böylece On ve Off dönemleri için günlük fonksiyonel yeterliliği hakkındaki sorularınızı yanıtlayabilir.

### 5. Konumsal

0- Normal

1- Hafif derecede bozulmuştur. Anlaşılmasında güçlük yoktur.

2- Orta derecede bozulmuştur. Bazen tekrarlaması istenir.

3- Ağır derecede bozulmuştur. Sık sık tekrarlaması istenir.

4- Çoğu zaman anlayamaz.

### 6. Salivasyon

0- Normal

1- Hafif, ancak ağızda tükürük birikmesi kesindir; geceleri tükürük akabilir.

2- Orta derecede tükürük birikimi, minimal derece akabilir.

3- Belirgin tükürük artışı ile giden bir miktar tükürük akması olur.

4- Belirgin biçimde tükürük birikimi ve sürekli mendil gereksinimi mevcut

### 7. Yutma

0- Normal.

1- Nadiren yutma problemi.

2- Ara sıra yutma problemi.

3- Yumuşak gıda gerektirecek kadar yutma problemi

4- Nazogastrik tüp veya gastrostomi gereklidir.

### 8. Yazı

0- Normal

1- Hafif yavaşlama veya harflerde küçülme.

2- Orta derecede yavaşlama veya harflerde küçülme; tüm kelimeler okunabilir.

3- Ağır derecede bozulma, kelimelerin tümü okunamaz.

4- Kelimelerin büyük çoğunluğu okunamaz.

### 9. Bıçak ve Diğer Mutfak Gereçlerini Kullanma

0- Normal.

1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur.

2- Beceriksiz ve yavaş olmasına karşın birçok gıda maddesini kesebilir, kısmen yardım gereksinimi vardır.

3- Gıdalar başkası tarafından kesilmelidir, ancak halen, yavaş bir şekilde yiyebilir.

4- Beslenmede tamamen yardıma muhtaçtır.

### 10. Giyinme

0- Normal.

1- Biraz yavaş, fakat yardım gereksinimi yoktur.

2- Zaman zaman düğme ilikleme, giysilerin kollarını geçirmede yardım gerekir.

3- Önemli ölçüde yardım gereksinimi vardır, ancak bazılarını yalnız yapabilir.

4- Tamamen yardım gerekir.

### **11. Kişisel Temizlik**

0- Normal

- 1- Biraz yavaş, ancak yardım gereksinimi yoktur.
- 2- Duş ya da banyo yapmasında yardım gerekir, veya çok yavaş olarak yapabilir.
- 3- Yıkama, diş fırçalama, saç tarama, banyoya gitmede yardım gerekir.
- 4- Foley sonda veya diğer mekanik araçlara gereksinimi vardır.

### **12. Yatakta Dönme ve Yatak Örtüleri ile Başedebilme**

0- Normal

- 1- Biraz yavaş ve beceriksiz, ancak yardım gereksinimi yoktur.
- 2- Yalnız başına dönebilir veya örtüler ile başedebilir/düzeltebilir, ancak büyük ölçüde güçlük vardır.
- 3- Başlayabilir, fakat tek başına dönemez ya da örtüler ile başedemez/düzeltemez.
- 4- Yardımsız yapamaz.

### **13. Düşme (Donma İle İlişkisiz)**

0- Yoktur

- 1- Nadiren düşme.
- 2- Ara sıra düşme, günde bir kereden az.
- 3- Günde ortalama bir kere düşme.
- 4- Günde bir kereden fazla düşme.

### **14. Yürürken Donma**

0- Yoktur.

- 1- Yürürken nadiren donma; yürümeyi başlatmada tereddüt olabilir.
- 2- Zaman zaman yürürken donma.
- 3- Sık sık donma, ara sıra donmaya bağlı düşme.
- 4- Donmaya bağlı sık sık düşme.

### **15. Yürüme**

0- Normal

- 1- Ilımlı güçlük. Kollarını sallamayabilir ya da ayaklarını sürüyebilir.
- 2- Orta derecede güçlük, ancak hafif destek gerekebilir ya da gerekmez.
- 3- Yürümede ağır derecede bozukluk, destek gerekir.
- 4- Destekle dahi hiç yürüyemez.

### **16. Tremor**

0- Yoktur

- 1- Hafif ve seyrek olarak vardır.
- 2- Orta derecededir; hastayı rahatsız eder.
- 3- İleri derecededir; birçok aktiviteyi engeller.
- 4- Çok ağır derecededir, aktivitelerin çoğunu etkiler.

### **17. Parkinsonizmle İlgili Duysal Yakınmalar**

0- Yoktur

- 1- Zaman zaman uyuşma, karıncalanma veya hafif ağrı.
- 2- Sık sık uyuşma, karıncalanma veya ağrı; ızdırap verici ölçüde değil.
- 3- Sık sık ağrılı duyumlar.
- 4- ızdırap verici ağrı.

### III. MOTOR MUAYENE

(18-31.maddeler) Muayene sırasında hastanın içinde bulunduğu durum zemininde her madde değerlendirilir. İleride ki takiplerde hastanın muayenesi günün aynı saatinde ve hastanın ilaç alma aralıklarına uygun bir zamanda yapılır.

#### 18. Konuşma

0- Normal

- 1- İlimli ekspresyon, diksiyon ve/veya volüm kaybı.
- 2- Orta derecede bozulma: Monoton, dizartrik, fakat anlaşılabilir.
- 3- Belirgin derecede bozulmuştur, anlaşılması güçtür.
- 4- Anlaşılamaz.

#### 19. Yüz İfadesi

0- Normal

- 1- Minimal hipomimi, normal olabilir (Pokerci Yüzü)
- 2- İlimli, fakat yüz ifadesinde kesin olarak azalma vardır.
- 3- Orta derecede hipomimi; dudaklar zaman zaman hafif aralık kalır.
- 4- Yüz ifadesinin ağır derecede veya tam kaybı ile birlikte maske yüz; dudaklar 0.6 cm veya daha fazla aralık kalır.

#### 20. İstirahat Tremoru

0- Yoktur

- 1- Hafif ve seyrek olarak saptanır.
- 2- Düşük amplitüdü ve sürekli ya da orta amplitüdü, ancak arasıra mevcuttur.
- 3- Orta amplitüdü ve çoğu zaman vardır.
- 4- Yüksek amplitüdü ve çoğu zaman vardır.

#### 21. Ellerde Aksiyon veya Postüral Tremor

0- Yoktur

- 1- Hafiftir, hareketle ortaya çıkar.
- 2- Orta amplitüdüdür, hareketle ortaya çıkar.
- 3- Orta amplitüdüdür, hareketle olduğu kadar postürün sürdürülmesiyle de ortaya çıkar
- 4- Yüksek amplitüdüdür, yemek yemesini engeller

**22. Rijidite** (Hasta oturur durumda ve gevşek bir haldeyken büyük eklemlerin pasif hareketlerine göre değerlendirilir, dişli çark ihmal edilir)

0- Yoktur

- 1- Hafiftir veya sadece karşı uzvun hareketi sırasında saptanabilir.
- 2- Hafif - orta derecededir.
- 3- Belirgindir, hareketin tüm "range"i kolaylıkla gerçekleştirilir.
- 4- Ağırdır, hareketin tüm "range"i güçlüklerle gerçekleştirilir.

**23. Parmak Vurma** (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, başparmak ve işaret parmağını mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak birbirine vurur)

0- Normal

- 1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.
- 2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.
- 3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir

**24. El Hareketleri** (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, elini mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak açıp kapatır)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

**25. Ellerin Hızlı Tekrarlayıcı Hareketleri** (Hasta, her eliyle ayrı ayrı olmak üzere, mümkün olduğunca büyük amplitüdü ve hızlı olarak pronasyon ve supinasyon hareketlerini vertikal ya da horizontal planda yapar)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

**26. Ayak Hareketleri** (Hasta ayağının tümünü kaldırmak suretiyle topuğunu ardarda yere vurur. Hareketin amplitüdü yaklaşık 7.5 cm olmalıdır)

0- Normal

1- Hafif yavaşlama ve/veya amplitüdünde düşme.

2- Orta derecede bozulma: Kesin ve erken yorulma vardır, arasıra hareket duraklayabilir.

3- Ağır derecede bozulma: Harekete başlamakta sık sık tereddüt veya süregelen harekette sık duraklamalar olabilir.

4- Hareket çok güç yapılabilir.

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

0- Normal

1- Yavaştır; birden fazla girişim gerekebilir.

2- Sandalyenin kolundan destek alarak yapabilir.

3- Sandalyeye tekrar düşme eğilimi vardır ve birden fazla girişim gerekebilir, ancak yardımsız kalkabilir.

4- Yardımsız kalkamaz.

**28. Postür**

0- Normal erek postür.

1- Tam olarak erek postür yoktur, hafifçe öne eğik postürdedir, yaşlı kişiler için normal kabul edilebilir.

2- Orta derecede öne eğik postürdedir, kesinlikle anormaldir; bir tarafa doğru hafifçe eğilebilir.

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

4- Postürde aşırı derecede bozuklukla birlikte belirgin fleksiyon vardır.

## 29. Yürüme

0- Normal

1- Yavaş yürür, küçük adımlarla ayak sürüyebilir, ancak giderek hızlanma (festinasyon) veya öne eğilme (propulsiyon) yoktur.

2- Güçlkle yürür ancak pek az yardım gerekir ya da gerekmez; giderek hızlanma, küçük adımlar veya öne eğilme biraz olabilir.

3- Destek gerektiren ileri derecede yürüyüş bozukluğu.

4- Destekle bile hiç yürüyemez.

**30. Postüral Denge** (Hastanın ayakları birbirinden hafifçe uzak ve gözleri açık konumda ayakta duruyorken, omuzlarından ani olarak geriye doğru çekilmesine verdiği yanıt değerlendirilir-Çekme Testi. Hasta önceden uyarılır).

0- Normal.

1- Geriye doğru gider, ancak yardımsız toparlanır.

2- Postüral yanıt yoktur. Muayene eden tarafından tutulmazsa düşer.

3- Çok dengesizdir, kendiliğinden dengesini kaybetme eğilimindedir.

4- Destek olmadan ayakta duramaz.

**31. Beden Bradikinezi ve Hipokinezi** (Yavaşlık, kararsızlık, kol sallamada azalma, amplitüd küçülmesi ve genel hareket fakirliğinin kombinasyonudur).

0- Yoktur

1- Hareketi temkinli gösteren minimal yavaşlık, bazı kişiler için normal sayılabilir. Olasılıkla amplitüd azalması mevcut.

2- Hareketin kesinlikle anormal derecede olmak üzere hafif derecede yavaşlığı ve fakirliği ya da amplitüdünün kısmen düşüklüğü.

3- Orta derecede yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.

4- Belirgin yavaşlık, hareketin fakirliği veya küçük amplitüdü olması.

## IV. TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI (Son bir haftaya ait)

### A. DİSKİNEZİLER

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

0- Yoktur

1- Günün %1-25' ini

2- Günün %26-50' sini

3- Günün %51-75' ini

4- Günün %76-100' ünü

**33. Diskineziler ne kadar özürülük (disability) yaratmaktadır?** (Anamnez bilgisi; muayene ile değişikliğe uğrayabilir.)

0- Özürülük yaratmaz.

1- Hafif derecede özürülük

2- Orta derecede özürülük

3- Ağır derecede özürülük

4- Tamamen

**34. Ağrılı Diskineziler:** Diskineziler ne kadar ağrılıdır?

0- Ağrılı diskenizi yoktur

1- Hafif derecededir

- 2- Orta derecededir
- 3- Şiddetlidir
- 4- Ağırdır

**35. Erken Sabah Distonisi Varlığı: (Anemnez bilgisi)**

- 0- Hayır
- 1- Evet

**B- KLİNİK DALGALANMALAR**

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

- 0- Hayır
- 1- Evet

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

- 0- Hayır
- 1- Evet

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

- 0- Hayır
- 1- Evet

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

- 0- Yoktur
- 1- Günün %1-25' i
- 2- Günün %26-50' si
- 3- Günün %51-75' i
- 4- Günün %76-100' ü

**C. DİĞER KOMPLİKASYONLAR**

**40. Hastanın anoreksi, bulantı veya kusması var mı?**

- 0- Hayır
- 1- Evet

**41. Hastanın insonmi veya hipersomnolans gibi herhangi bir uyku bozukluğu var mı?**

- 0- Hayır
- 1- Evet

**42. Hastanın semptomatik ortostatik hipotansiyonu var mı?**

- 0- Hayır
- 1- Evet

## **EK 6:**

### **Hoehn Yahr Evrelemesi**

0: Parkinson Hastalığı bulgusu yok.

1: Tek tarafta Parkinson Hastalığı belirtileri var.

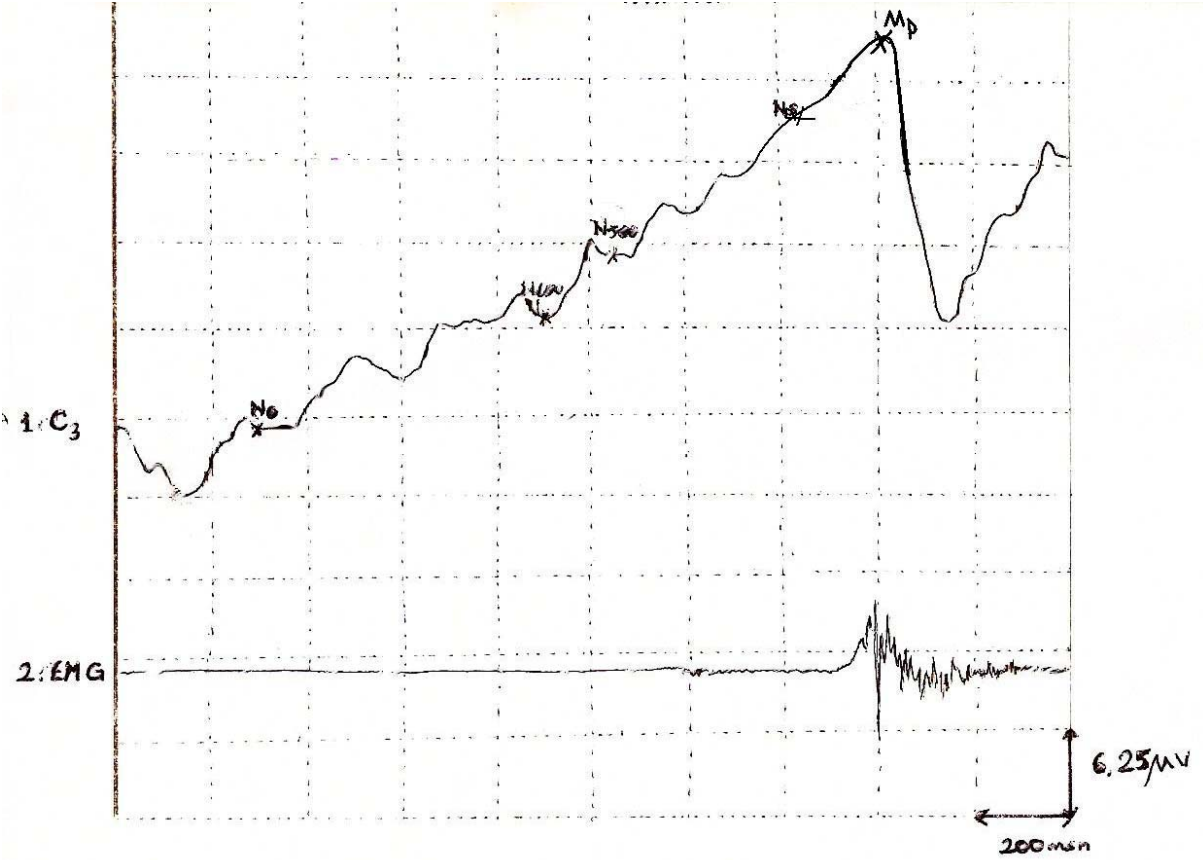
2: İki taraflı Parkinson Hastalığı belirtileri var ve yürüme güçlüğü yok.

3: İki taraflı Parkinson Hastalığı belirtileri var ve çok az yürüme güçlüğü var.

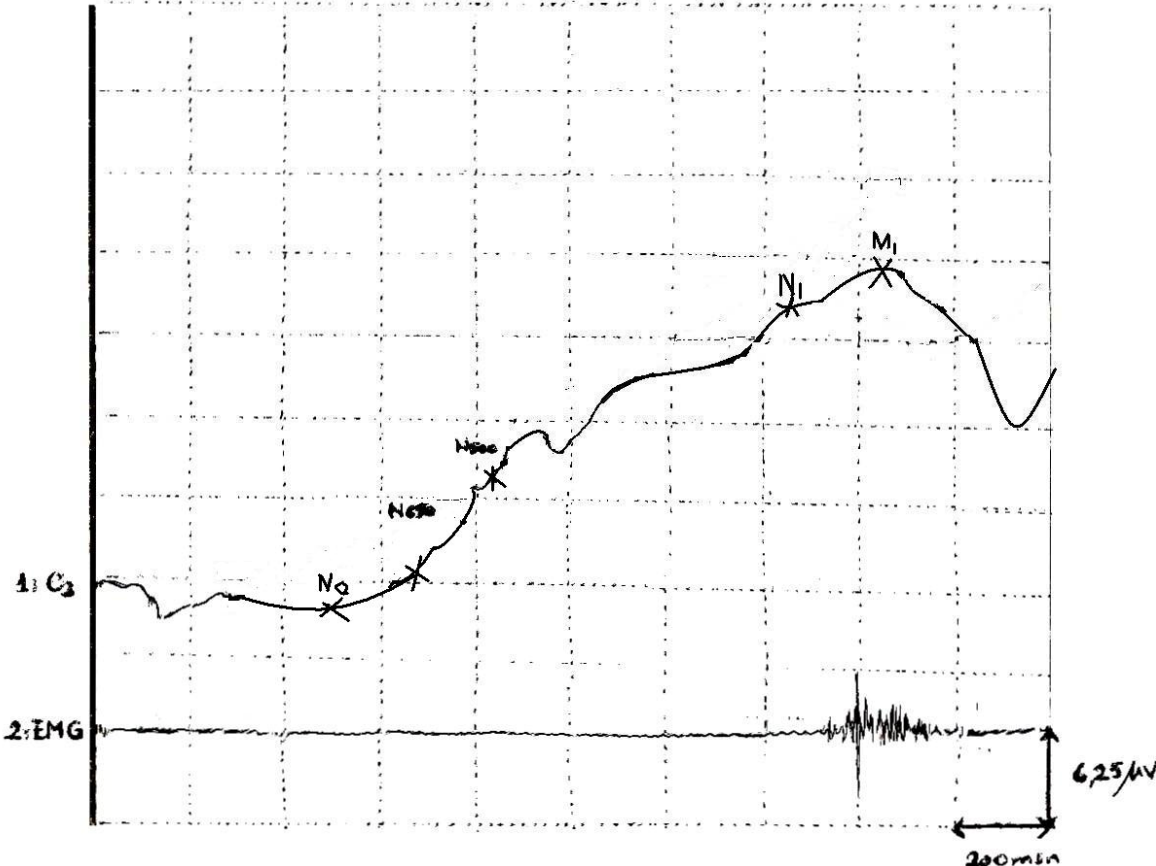
4: İki taraflı Parkinson Hastalığı belirtileri var ve orta derecede yürüme güçlüğü var.

5: İki taraflı Parkinson Hastalığı belirtileri var ve hasta yürüyemiyor.

**EK 7: Kontrol olgusunun DİP trasesi**



**EK 8: Parkinson Hastası olgusunun DİP trasesi**



**Şekil 3: Kontrol Olgusunun DİP çekimi**

