

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

ESANSİYEL TREMOR VE İDİOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA
BEYİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMELERİNİN
VOLUMETRİK ANALİZLERİNİN TREMOR ÖZELLİKLERİ İLE İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi

Elif Gökçen KÖKTÜRK

TRABZON 2023

T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

ESANSİYEL TREMOR VE İDİOPATİK PARKİNSON HASTALARINDA
BEYİN MANYETİK REZONANS GÖRÜNTÜLEMELERİNİN
VOLUMETRİK ANALİZLERİNİN TREMOR ÖZELLİKLERİ İLE İLİŞKİSİ

Uzmanlık Tezi

Elif Gökçen KÖKTÜRK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Vildan ALTUNAYOĞLU ÇAKMAK

TRABZON 2023

TEŞEKKÜR

Tezimin güncel ve farklı olmasının temellerini atan, planlama ve yazım aşamasında bana kılavuzluk eden ve her zaman anlayışla yaklaşan değerli tez hocam **Doç. Dr. Vildan Altunayoğlu Çakmak**'a; planlama ve yazım süreçlerinin her döneminde yardımlarını eksik etmeyen ve sıkıntılara benimle birlikte çözüm arayan **Dr. Öğretim Üyesi Özgür Palancı**'ya;

ailemden uzak yabancı bir yerdeki stresli çalışma hayatında her gün küçük odamızda beraber geçirdiğimiz bir saatin ruh sağlığını ayakta tuttuğu, benimle üzüldüğümde benimle sevinen, tezim için ellerinden gelen yardımı yapan sevgili arkadaşlarım **Ülkü Demirci, Ayşe Yazgan Özdeş ve Aleyna Çağlar**'a;

yoğun poliklinik temposuna rağmen hasta alımında yardımcı olan **asistan arkadaşlarıma** ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan **hastalarımıza**;

son olarak da hayatımın her döneminde sevgi ve desteklerini eksik etmeyen ve benim için güvenilir bir sığınak olan, en kıymetli varlıklarım **annem ve babama** teşekkürü borç bilirim.

ÖZET

Tezin Adı: Esansiyel Tremor ve İdiopatik Parkinson Hastalarında Beyin Manyetik Rezonans Görüntülemelerinin Volumetrik Analizlerinin Tremor Özellikleri ile İlişkisi

Amaç: Esansiyel Tremor (ET) ve Parkinson Hastalığı'nda (PH) belirli beyin bölgelerindeki ortak ve hastalığa spesifik yapısal değişimleri ve bunların tremor özellikleri ile ilişkisini belirlemek.

Gereç ve Yöntem: 25 ET, 25 PH ve 23 sağlıklı kontrol (SK) olmak üzere 73 kişi çalışmaya dahil edildi. Tremorojenik ilaç kullananlar, kognitif bozukluğu veya başka nörolojik bulgusu olanlar dahil edilmedi. Tüm katılımcıların 3.0 Tesla MR cihazında çekilmiş T1 ağırlıklı sekansları kullanılarak volumetrik analiz sonuçları elde edildi. Volumetrik analiz yapılan 15 ET ve 15 PH hastasının üç eksenli akselerometre ile el dorsalinden istirahat, kollar öne uzatılmışken ve aynı pozisyonda 1 kilogram yük taşıırken tremor kaydı alındı.

Bulgular: ET ve PH hastaları ile SK arasında hacim değerlerinde istatistik olarak anlamlı hacimsel fark saptanmadı. İkili analizlerde ET hastaları ile SK arasında anlamlı hacimsel farklılık tespit edilmedi. ET hastalarında tremor analiz sonuçları birbiriyle, tremor özellikleri ve hacim verileri ile korelasyon göstermedi. PH hastalarında bilateral putamen, serebellum gri madde ve sağ talamus hacimlerinde kontrollere anlamlı azalma tespit edildi. Tremor analizinde ise PH hastalarında postural tremor (PT) amplitüdü ve frekans değerleri ile serebellum ve motor kortikal alanların hacimleri arasında negatif korelasyon saptandı.

Tartışma: ET hastaları ile SK arasında anlamlı hacimsel farklılık olmaması ET patofizyolojisinde rol alan mekanizmaların dejeneratif karakterde olmadığı şeklinde yorumlanmıştır. PH hastalarında görülen hacimsel değişim ve tremor özellikleri ile korelasyonu PH tremor devresinde bazal ganglianın olası jeneratör, serebellotalamokortikal ağların ise modülatör görevi olduğunu ve kortikal tutulumun ileri evrede başladığını destekler niteliktedir.

Anahtar Kelimeler: Esansiyel Tremor, Parkinson Hastalığı, Volumetri, Akselerometre

ABSTRACT

Thesis Title: Association Between Features of Tremor and Volumetric Analysis of Brain Magnetic Resonance Images of Patients with Essential Tremor and Idiopathic Parkinson's Disease

Objective: Determining common and disease-specific structural changes in certain brain regions in Essential Tremor (ET) and Parkinson's Disease (PD) and their relationship with tremor features.

Methods: A total of 73 individuals, including 25 ET, 25 PD, and 23 healthy controls (HC), were included in the study. Tremorogenic drug use, cognitive impairment and existence of any other neurological signs were the exclusion criterias. Volumetric analysis results were obtained by using T1-weighted sequences of all participants taken with a 3.0 Tesla MRI scanner. Tremor recordings of 15 ET and 15 PH patients who underwent volumetric analysis were obtained with a triaxial accelerometer from the dorsum of the hand at rest, with the arms extended forward and carrying a 1 kg load in the same position.

Results: There was no statistically significant volumetric difference between ET and PH patients and HC. No significant volumetric difference was detected between ET patients and HC in pairwise comparison analyses. In ET patients, tremor analysis results did not correlate with each other, with tremor characteristics or the volume values. There was a significant decrease in bilateral putamen, cerebellum gray matter and right thalamus volumes in PD patients compared to HC. In the tremor analysis, a negative correlation was found between postural tremor (PT) amplitude and frequency and the volumes of the cerebellum and motor cortical areas in PD patients.

Discussion: The absence of significant volumetric difference between ET patients and HC suggests that the mechanisms involved in the pathophysiology of ET are not degenerative. The volumetric change seen in PD patients and its correlation with the tremor features support that the basal ganglia act as a possible generator and the cerebellothalamocortical networks act as a modulator in the tremor circuit, and cortical involvement begins at an advanced stage in PD.

Keywords: Essential Tremor, Parkinson's Disease, Volumetry, Accelerometry

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER.....	iv
KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
RESİMLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tremor	3
2.1.1 Tanım	3
2.1.2 Tremora Yaklaşım	5
2.1.3 Tremor Özellikleri.....	6
2.1.4 Tremor Sendromları	8
2.2 Esansiyel Tremor	10
2.2.1 Tanım ve Tanı kriterleri	10
2.2.2 Klinik Özellikler	11
2.2.3 Epidemiyoloji.....	13
2.2.4 Genetik ve Çevresel Faktörler	13
2.2.5 Patofizyoloji.....	14
2.3 Parkinson Hastalığı.....	15
2.3.1 Tanım ve Tanı Kriterleri.....	15
2.3.2 Klinik Özellikler	18
2.3.3 Epidemiyoloji.....	22

2.3.4 Genetik ve Çevresel Faktörler	22
2.3.5 Patofizyoloji.....	23
2.4 Esansiyel Tremor ve Parkinson Hastalığı İlişkisi.....	27
3. YÖNTEM VE GEREÇ	29
3.1 Hastalar ve Kontrol Grubu	29
3.2 MR Volumetri Analizi	30
3.4 Akselerometrik Analiz.....	34
3.4 İstatistiksel Analiz	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	51
5.1 Kısıtlamalar	60
6. SONUÇ	62
KAYNAKLAR.....	64

KISALTMALAR

ET: Esansiyel Tremor

PH: Parkinson Hastalığı

SK: Sağlıklı Kontrol

İT: İstirahat Tremoru

AT: Aksiyon Tremoru

PT: Postural Tremor

AR: Akinetik-Rijid

TD: Tremor Dominant

IPMDS: Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozuklukları Topluluğu

WHIGET: Washington Heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor

FTM: Fahn-Tolosa-Marin

MDS: Hareket Bozuklukları Topluluğu

CTC: Serebello-talamo-kortikal

BCTC: bazal ganglia-serebello-talamo-kortikal

ION: Inferior Olivar Nukleus

BG: Bazal ganglia

PMC: Primer Motor Korteks

SMA: Supplementer Motor Alan

GP: Globus Pallidus

GPI: Globus Pallidus interna

GPe: Globus Pallidus externa

STN: Subtalamik Nukleus

Vim: Ventral intermedial çekirdek

SN: Subtansia Nigra

SNr: Subtansia Nigra pars retikulata

SNc: Subtansia Nigra pars compacta

GM: Gri Madde

WM: Beyaz Madde

LC: Lewy cisimciği

NM: Nöromelanin

a-syn: alfa-sinüklein

MR: Manyetik Rezonans

PET: Pozitron Emisyon Tomografisi

MPRAGE: Magnetization-Prepared Rapid Acquisition with Gradient Echo

MPU: Motion Processing Units

DAT-SPECT: Dopamin Transporter Single-Photon Emission Computed Tomography

DTI: Difüzyon Tensör Imaging

fMRI: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

CGluMR: Serebral Glukoz Metabolizma Hızı

EMG: Elektromyelografi

TV: Total Volume

RV: Sağ Volume

LV: Sol Volume

REM: Rapid Eye Movement

GSY: Güç spektrumu yoğunluğu

cm: Santimetre

T: Tesla

Hz: Hertz

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Aktivasyon türüne göre tremor tipleri

Şekil 2: Bazal Ganglia

Şekil 3: Bazal Ganglia Motor Devre Modeli

Şekil 4: Düzeneg in şematik gösterimi

Şekil 5: Olguların cinsiyete göre dağılımı



RESİMLER DİZİNİ

Resim 1: DICOM formatındaki T1 ağırlıklı görüntülerin NIFTI formatına dönüştürülmesi

Resim 2: VolBrain sitesine üyelik basamağı

Resim 3: MR görüntülerinin NIFTI formatında sisteme yüklenmesi basamağı

Resim 4: Sonuçların elde edilmesi

Resim 5: Sonuç rapor örneği

Resim 6: Sonuç rapor örneği-2

Resim 7: Tremor kaydı: Sensörün yerleştirilmesi ve İstirahatte kayıt

Resim 8: Tremor kaydı: Postural tremor kaydı ve Yük ile tremor kaydı

Resim 9: Kayıt düzeneği

Resim 10: Bir Esansiyel Tremor hastasının ham sinyalleri ve Güç Spektrum Yoğunluğu

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1: Tremor ile Presente Olan Bazı Hastalıklar

Tablo 2: Birinci Eksen’de Klinik Özellikler

Tablo 3: Birinci Eksen’de Tremor Sendromları

Tablo 4: Bazı tremor sendromlarının frekans ve aktivasyon türüne göre tremor özellikleri

Tablo 5: Parkinsonizm Etiyolojik Sınıflaması

Tablo 6: Parkinson Hastalığı’nda destekleyici kriterler

Tablo 7: Parkinson Hastalığı’nda Kırmızı Bayraklar

Tablo 8: Parkinson Hastalığı’nda kesin dışlama kriterleri

Tablo 9: Katılımcıların yaşa göre dağılımı

Tablo 10: Hastaların semptom başlangıç yaşı ve semptom süresi

Tablo 11: Hastaların Tremor Özellikleri

Tablo 12: Tremor akselerometrik ölçüm verileri

Tablo 13: Esansiyel Tremor ve Parkinson hastalarının semptom başlangıç yaşı ve süresi ile tremor amplitüdlerinin korelasyonu

Tablo 14: Esansiyel Tremor hastalarında semptom başlangıç yaşı ve süresi ile tremor amplitüdlerinin korelasyonu

Tablo 15: Parkinson hastalarında semptom başlangıç yaşı ve süresi ile tremor amplitüdlerinin korelasyonu

Tablo 16: Esansiyel Tremor hastalarında semptom başlangıç yaşı ve süresi ile tremor frekanslarının korelasyonu

Tablo 17: Parkinson hastalarında semptom başlangıç yaşı ve süresi ile tremor frekanslarının korelasyonu

Tablo 18: Esansiyel Tremor hastalarında tremor amplitüd ve frekans ilişkisi

Tablo 19: Parkinson hastalarında tremor amplitüd ve frekans ilişkisi

Tablo 20: Volumetrik analiz sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması

Tablo 21. Parkinson hastalarında baskın tremor tarafı ile volume değeri anlamlı ilişki gösteren bölgeler

Tablo 22: Postural Tremoru olan Parkinson hastalarında amplitüd ile anlamlı volume ilişkisi gösteren bölgeler

Tablo 23: Postural Tremoru olan Parkinson hastalarında frekans ile anlamlı volume ilişkisi gösteren bölgeler

1. GİRİŞ

Tremor, herhangi bir vücut bölümünün ritmik ve istemsiz osilasyonlarına denir. Erişkinlerde en sık görülen hareket bozukluğudur. Kişinin farkında bile olmadığı hafif formlardan, günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmeyi imkansız kılan formlara kadar çok çeşitli tür ve şiddette görülebilir. Fizyolojik olarak da ortaya çıkabilmekle birlikte patolojik tremorun etyolojik spektrumu oldukça geniştir. Patolojik tremorun sık nedeni olarak Esansiyel Tremor (ET) ve Parkinson Hastalığı (PH) öne çıkar.

ET bilateral üst ekstremitelerde aksiyon tremoru (AT) ile karakterizedir. Birkaç dekad öncesine kadar benign bir hastalık olarak yaklaşılrken artık fiziksel ve psikososyal dizabiliteye yol açan, etyolojik, patofizyolojik ve klinik heterojenite gösteren bir sendrom olduğu kabul edilmiştir (1). Yapılan araştırmalarda yıllar içinde etyolojik bazı genetik ve çevresel faktörlerin tanımlanması, serebellum ve bağlı devrelerde patolojik değişimlerin ve yaşla prevalansında artışın gösterilmesi nörodejeneratif bir hastalık olup olmadığı tartışmalarını başlatmıştır.

Parkinsonizm bradikineziye eşlik eden rijidite ve/veya istirahat tremoru (İT) olarak tanımlanmıştır (2). Parkinsonizmin en sık nedeni ise PH'dır. Günümüzde PH kronik, progresif, motor ve non-motor semptomlarla karakterize olan ve Alzheimer Hastalığı'nın ardından en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır.

Tremor ET ve PH'nın ortak ve en belirgin semptomu olsa da tremor karakterleri oldukça farklıdır. Hem ET hem de PH'da tremorun, serebello – talamo – kortikal (CTC) motor devrelerde anormal osilasyonlarla ilişkili olduğu, klinik farklılığın tremorojenezin başladığı merkez (veya merkezler) ve tetikleyen patolojik süreçlerde yattığı düşünülmektedir (3). PH'da patogenezinin temelini bazal gangliadaki (BG) dopaminerjik nöron hasarı oluştursa da daha kompleks nörotransmitter ağları ve yaygın nörodejenerasyon mevcuttur. ET'da ise dopaminerjik aks korunmuştur (4).

Gelişen teknoloji ve imkanlara rağmen halen bu iki hastalığa spesifik bir biyobelirteç tanımlanamamıştır. Tanıları klinik ile koyulur ve klinisyen deneyimi önemli bir faktördür. Tedavi seçenekleri ise semptoma yönelik ve yetersizdir. Bu durum büyük ölçüde patofizyolojilerinin tam aydınlatılamamış olması ile ilişkilidir.

Konvansiyonel Manyetik Rezonans (MR) teknikleri, ET ve PH'da genellikle normaldir ve klinik pratikte daha çok sekonder nedenlerin ekartasyonu amacıyla kullanılmaktadır. Geliştirilen bazı özel görüntüleme tekniklerinin ayırıcı tanıda erken evrelerde bile yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olduğu gösterilmiştir. Ancak literatürde nörogörüntüleme araştırmalarında karşımıza çıkan oldukça farklı sonuçlar bu yöntemlerin güvenilirliğini azaltmaktadır.

Tremor analizleri tremorun farklı pozisyon ve aktivitelerde frekans amplitüd gibi özellikleri hakkında nicel veri elde edilmesini sağlar. Tedavi yanıtının objektif değerlendirmesinin yanında tanısal süreçte tremor karakterine göre etyolojik ipucu verebilir.

Nörogörüntüleme ve tremor analiz yöntemlerinin, tremorojenezde rol alan nöroanatomik bölgeler ve bağlantıları ile bu bölgelerdeki değişimlerin kliniğe yansımalarına dair verecekleri bilgiler patofizyolojinin aydınlatılmasında büyük potansiyel role sahiptir. Kolay, erişilebilir, non-invazif ve tekrarlanabilir yöntemler olsalar da halen klinik pratikte kullanılmamaktadır. Bunun en büyük nedenlerinden biri bu yöntemler için oluşturulmuş standart protokollerin ve sendroma spesifik kriterlerin belirlenmemiş olmasıdır.

Biz çalışmamızda ET ve PH'da belirli beyin bölgelerindeki yapısal değişimleri ve tremor özellikleri ile korelasyonunu değerlendirdik. Bu iki hastalıkta ortak ve hastalığa spesifik yapısal anormallikleri ve tremor özellikleri ile ilişkisini belirleyerek patogeneze ve yeni biyobelirteçler geliştirilmesine katkı sağlamayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tremor

2.1.1 Tanım

Tremor, herhangi bir vücut bölümünün ritmik ve istemsiz osilasyonlarına denir. Resiprokal çalışan kasların düzensiz ve senkron kasılmaları sonucu ortaya çıkar. Erişkinlerde en sık görülen hareket bozukluğudur. Kuzey Amerika’da 65 yaş üstü popülasyonda prevalansı %43,5 (5), Türkiye-Şile’de yapılan araştırmada ise 18 yaş üstü popülasyonda prevalansı %14 olarak bildirilmiştir (6). Kliniği hafif olan kişilerin medikal yardım aramaması nedeniyle kesin prevalansını tahmin etmek oldukça güçtür. Her yaş grubunu etkileyebilir.

Kore, atetoz, ballismus, tik ve myoklonus gibi diğer hiperkinetik hareket bozukluklarından tekrarlayıcı, stereotipik, düzenli amplitüd ve frekansta olması ile ayrılır. Çoğu hareket bozukluğu gibi uykuda kaybolur. Klinik pratikte izole, kişinin farkında bile olmadığı hafif formlardan, spesifik bir aktiviteyi veya günlük yaşam aktivitelerini yerine getirmeyi imkansız kılan formlara kadar çok çeşitli fenotiplerde görülebilir. Fizyolojik olarak da ortaya çıkabilmekle birlikte patolojik tremorun etyolojik spektrumu oldukça geniştir (Tablo 1). Patolojik tremorun en sık iki nedeni olarak ET ve PH karşımıza çıkmaktadır.

Tremor ayırıcı tanısında nörogörüntüleme teknikleri, elektrofizyoloji ve laboratuvar tetkikleri ile son yıllarda giyilebilir teknolojiler gibi yöntemlerde faydalanılması için araştırmalar yoğun olarak devam etse de halen anamnez ve nörolojik muayene temelinde tanı koyulmaktadır.

Fenotipik ve etyolojik çeşitlilik nedeniyle tremor sınıflaması ve tanısında halen genel kabul gören bir konsensus yoktur. Son olarak Uluslararası Parkinson ve Hareket Bozuklukları Topluluğu’nun (IPMDS) Tremor Çalışma Grubu 2018 yılında “Tremor Klasifikasyonu Konsensus Raporu” yayımlamıştır. Raporda tremor iki eksenle klasifiye edilmiş ve yeni kavramlar kullanıma sunulmuştur (1).

Nörodejeneratif Hastalıklar

- Parkinson Hastalığı
- Kortikobazal Dejenerasyon
- Multisistem Atrofi
- Progresif Supranukleer Palsi
- Wilson Hastalığı
- Nöroferrinopatiler
- X'e bağlı distoni-parkinsonizm
- Frajil X ilişkili ataksi/tremor sendromları
- Spinoserebellar ataksiler
- Lesch-Nyhan sendromu
- Spinal Muskular Atrofi
- Charcot-Marie-Tooth Hastalığı

Enfeksiyöz/İnflamatuvar Hastalıklar

- Demiyelinizan Hastalıklar
- Tüberküloz, Nörosifiliz, Nöroborrelioz
- HIV
- Bakteriyel ve viral ensefalitler
- Antinöronal Antikor Hastalığı
- İnflamatuvar Polinöropatiler

Metabolik/Endokrin Hastalıklar

- Karaciğer ve böbrek yetmezliği
- Hipertiroidi
- Wilson Hastalığı

İlaç ve Toksinler

- Antinöbet ilaçlar (Valproik asit, Fenitoin)
- Beta-2 agonistler
- Psikiyatrik ilaçlar (Lityum, antidepresanlar, nöroleptikler)
- Amiodarone
- Kemoterapi ajanları (Takrolimus, vincristine, cisplatin gibi)
- Ağır metal intoksikasyonu (cıva, kurşun, arsenik, siyanür, manganez gibi)
- Karbonmonoksit intoksikasyonu
- Alkol ve madde yoksunluğu

Diğer

- Anksiyete ve stres
- Beyin neoplazmları
- Santral vasküler hadiseler (inme, hemoraji, vasküler malformasyonlar gibi)

Tablo 1. Tremor ile Presente Olan Bazı Hastalıklar (1)

2.1.2 Tremora Yaklaşım

Tremor Çalışma Grubu'nun yeni klasifikasyonunda, Birinci Eksen klinik özellikler (öykü, tremor özellikleri, eşlikçi bulgular ve tetkikler) (Tablo 2); İkinci Eksen etyolojiler (idiyopatik, edinilmiş ve genetik) şeklinde kategorilere ayrılmıştır. Birinci Eksen'de ayrıca, tremorun izole olarak veya eşlikçi klinik bulgularla birlikte karşımıza çıktığı “Tremor Sendromları” (Tablo 3) tanımlanmıştır (1).

Öykü	Tremor Özellikleri	Eşlikçi Bulgular	Laboratuvar Tetkikleri
Özgeçmiş	Anatomik yayılım	Sistemik bulgular	Elektrofizyolojik testler
Soygeçmiş			Yapısal görüntüleme tetkikleri
Başlangıç yaşı	Aktivasyon türü	Nörolojik bulgular	Reseptör görüntüleme tetkikleri
Klinik seyir			Serum ve doku biyomarkerları
Alkol ve ilaç maruziyeti	Frekans	Hafif bulgular	

Tablo 2. Birinci Eksen'de Klinik Özellikler (1)

Bu yaklaşıma göre; ilk adımda hastaya ait faktörler, sonrasında tremor özellikleri ve muayene bulguları belirlenip gerekli görülen yardımcı testler yapılır. Elde edilen bulgulara göre, yine Birinci Eksen'de belirlenmiş tremor sendromlarına göre klasifiye edilir. İkinci Eksen'de ise belirlenen tremor sendromunun etyolojisi ele alınır.

İkinci Eksen'de tremor etyolojisi; i) edinilmiş, ii) genetik ve iii) idiyopatik (sporadik veya familyal) olmak üzere 3 ana kategoriye ayrılmıştır. Tremor sendromlarının Birinci Eksen'de yer alması bir tremor sendromunun birden fazla

etyoloji ile veya belli bir etyolojinin birden çok tremor sendromu ile ilişkilendirebilmesine olanak sağlamıştır (1,7).

2.1.3 Tremor Özellikleri

Tremor çok sayıda hastalığın ortak semptomu olsa da altta yatan patolojik sürece bağlı olarak çok farklı biçimlerde karşımıza çıkabilir. En sık görülen tremor sendromlarının tanısında rutin kullanımda olan biyobelirteç olmaması ve bazı tremor sendromlarının tipik tremor fenotipleri olması nedeniyle tanıda tremor özellikleri kilit rol oynayabilir. Bu nedenle tremorun hastasına yaklaşımda özellikle etkilenen vücut bölgesi, aktivasyon türü, şiddeti ve frekansı iyi dökümente edilmelidir.

i) Anatomik yayılım

Tremor vücudun herhangi bir bölgesinde, bir veya birden çok yerde ortaya çıkabilir. Bazı tremor sendromlarının tanısında belirli bir vücut bölgesinin tutulumu tanı için gerekli olabildiği gibi (ET’da üst ekstremitte tutulumu gibi), bazen de beklenen bulgu olmaması nedeniyle tanıdan uzaklaşılmasını sağlayabilir (PH’da baş tremoru gibi). En sık etkilenen bölgeler üst ekstremiteler (%95) olmak üzere baş (%34), alt ekstremitte (%20), vokal kordlar (%12), yüz ve gövdededir (%5) (8).

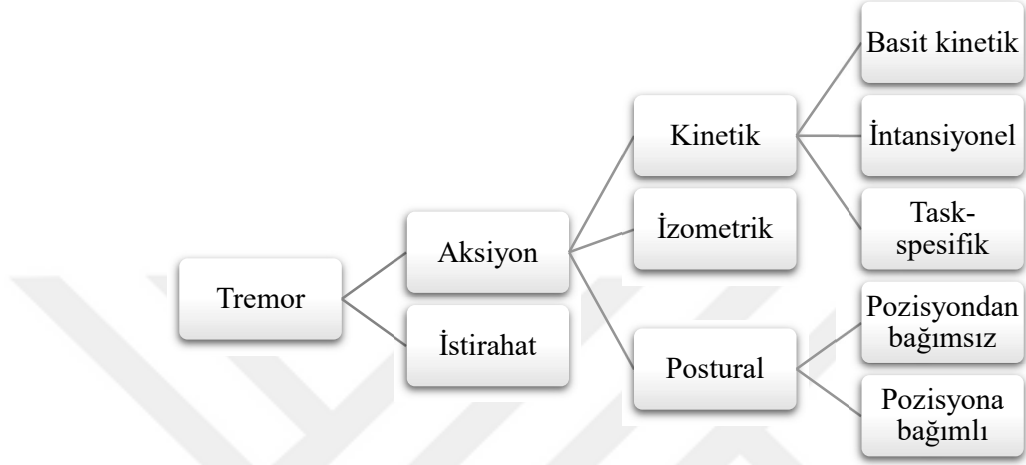
ii) Frekans

Frekans, tremorun saniyedeki osilasyon sayısıdır. Patolojik tremorların frekansı genellikle 4- 10 Hz aralığında olduğu için ayırıcı tanıda tek başına spesifitesi yüksek değildir. Yine de bazı hastalıkların karakteristik tremor frekansları tanıda ipucu olabilir. Kural olmamakla birlikte genellikle ET’da AT çoğunlukla 8-12 Hz, PH’da İT 4-6 Hz, Primer ortostatik tremor 12-20 Hz frekansındadır.

Genel olarak tremor frekansı <4 Hz ise yavaş frekanslı, 4-8 Hz aralığında ise orta frekanslı, >8 Hz ise yüksek frekanslı olarak nitelendirilir (9).

iii) Aktivasyon Türü

Tremorun aktivasyonla ilişkisi en önemli klinik özelliklerindendir. Tremorlar İT ve AT olarak iki ana gruba ayrılır. AT da kendi içinde postural, kinetik, izometrik ve task-spesifik tremor olarak sınıflanmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Aktivasyon türüne göre tremor tipleri (1)

İstirahat Tremoru

Bir vücut parçası tamamen yerçekimine karşı desteklendiğinde ve istemli kas kasılması olmadığı durumda mevcut olan tremordur. Hastaya etkilenen vücut bölümünü rahatlatma imkanı verildikten sonra değerlendirilmelidir. Klasik olarak mental stres ile amplitüdünde artış görülürken hedefe yönelik hareketlerle azalır. İT en sık PH'da, klasik olarak ekstremit distalinde 4-6 Hz frekansında görülür. Daha nadir olmakla birlikte ET, BG hasarı gibi patolojilerde de İT görülebilir (10).

Aksiyon Tremoru

İstemli kas kasılması esnasında (kinetik tremor) veya yer çekimine karşı hareket edildiğinde (postural ve ortostatik) ortaya çıkar. İstirahat durumuna geçilince azalır ya da tamamen ortadan kaybolur. Kinetik tremor, basit kinetik tremor (hareket boyunca aynı) ve intansiyonel tremor (hedefe yaklaştıkça artan) olarak ayrılabilir. Postural tremor (PT) pozisyondan bağımsız veya pozisyona spesifik olabilir. Diğer (AT) formu izometrik tremor ise sabit bir objeye karşı kas kontraksiyonu (örneğin duvara doğru itilirken) sırasında ortaya çıkar. Task spesifik tremor ise oldukça spesifik

olan beceriler esnasında ortaya çıkar (şarkı söylerken ses tremoru, primer yazıcı tremoru gibi).

iv) Tremor Analizi

Klinik pratikte tremor şiddeti WHIGET (Washington heights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor), FTM (Fahn-Tolosa-Marin) gibi skalalar veya spiral çizme, bardağa su dökme gibi testler ile değerlendirilmektedir. Bu testler büyük ölçüde klinisyenin görsel algısına dayandığı için oldukça subjektiftir. Tremor analizi araştırmacılara vücudun belli bir bölgesindeki osilasyonların frekans ve amplitüdü hakkında objektif, tekrarlanabilir ve tanısal ipucu niteliğinde bilgiler sağlar (11). Analiz için kullanılabilecek çeşitli araçlar vardır. Akselerometreler, jiroskoplar ve dijital tabletler en yaygın kullanılanlardır. Akselerometre ile veriler ilgili vücut bölgesine yerleştirilen sensör ile xyz düzleminde kaydedilen hareketin çeşitli filtre ve yazılımlarla işlenmesi ile elde edilir. Tremor kaydı çeşitli pozisyonlarda yapılabilir (istirahat, hareket, postural gibi) genellikle 30-60 saniyelik kayıtlar tremor karakteri hakkında bilgi edinmek için yeterlidir. Uzun süreli kayıtlara yorulma faktörü de karışabileceği için genellikle tercih edilmez (12).

2.1.4 Tremor Sendromları

Birinci Eksen’de dökümante edilen bulgular bazen spesifik bir sendroma işaret edebilir. Sadece tremor ile presente olan sendromlara “izole tremor sendromu” denir. Tremor ile birlikte başka sistemik veya nörolojik bulguların olduğu sendromlar ise “kombine tremor sendromu” olarak adlandırılır. Tanısal ve terapotik ileri araştırmalara yön vermesi nedeniyle Tremor sendromunun tanımlanması önemlidir.

İstirahat veya aksiyon tremoru

- ET ve ET-Plus
- İzole segmental aksiyon tremoru
- İzole istirahat tremoru
- Artmış fizyolojik tremor

Fokal tremorlar

- Ses, baş, çene, yüz ve diğer
- Esansiyel palatal tremor

Task ve pozisyon spesifik tremorlar

- Yazıcı, spor ve müzisyen tremorları

Ortostatik tremorlar

- Primer ortostatik tremor
- Psödo-ortostatik tremor

Eşlikçi bulguların belirgin olduğu tremorlar

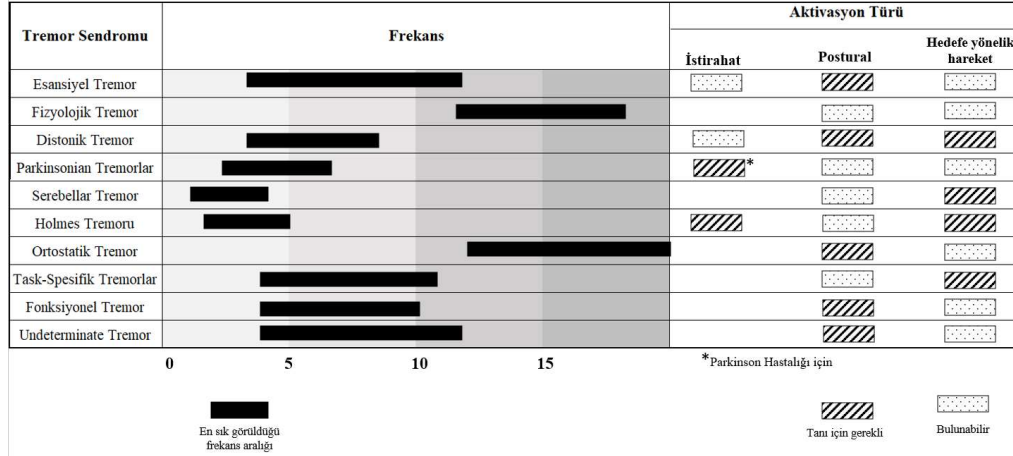
- Parkinsonizm ilişkili tremorlar
- Distonik tremor
- İntansiyonel tremor
- Holmes tremoru
- Miyoritmi
- Semptomatik palatal tremor

Diğer

- Fonksiyonel tremor
- Indeterminate tremor

Tablo 3. Birinci Eksen’de Tremor Sendromları (1)

Tremor sendromlarında tremorun klinik özelliklerinin kesin sınırlarını çizmek mümkün değildir ama sık görülen belirli fenotipleri olması, klinisyenin aklında genel bir fikir oluşmasına ve devam eden süreçte genel bir yol haritası çizilmesine katkı sağlamaktadır (Tablo 4).



Tablo 4. Bazı tremor sendromlarının frekans ve aktivasyon türüne göre tremor özellikleri (Deuschl (1998)’den alınmıştır) (9)

2.2 Esansiyel Tremor

2.2.1 Tanım ve Tanı kriterleri

“Esansiyel” terimi “gerekli” anlamında olsa da tıbbi terminolojide sıklıkla “nedeni bilinmeyen” veya “yapısal” anlamında da kullanılmıştır. “Esansiyel Tremor” ilk kez 1874 yılında baş ve üst ekstremitelerinde istemli hareket ile ortaya çıkan titreme olan 18 yaşındaki bir hastada tanımlanmıştır. (13)

Bundan birkaç dekad önce “benign esansiyel tremor” terminolojisi kullanılırken zamanla fiziksel ve psikososyal dizabiliteye yol açtığı kabul edilmiş ve “benign” terimi terkedilmiştir (Benito-León and Louis, 2006).

IPMDS Tremor Çalışma Grubu’nun 2018 konsensus raporunda göre ET tanımı şu şekilde yapılmıştır:

- En az 3 yıldır devam eden
- Ek nörolojik bulguların eşlik etmediği (kognitif bozukluk, ataksi, distoni, parkinsonizm gibi)
- Başka lokalizasyonlarda tremorun eşlik edebildiği (baş, ses gibi)
- Bilateral üst ekstremitelerdeki aksiyon tremoru

Semptom süresine 3 yıl alt limit koyulmasının amacı, takip sürecinde diğer nörolojik bulguların ortaya çıkma ihtimaline karşı yanılma payının azalmasıdır. Yine de 3.yıldan sonra da yeni semptomlar eklenebilir ve başka bir tremor sendromuna dönüşebilir. Semptom süresi 3 yıldan kısa olan ve ET diğer kriterlerine uyan tremorlar “indeterminate tremor” olarak sınıflanıp takibe alınmalıdır.

Son yıllara kadar klinisyenler ve araştırmacılar, bilateral üst ekstremitelerde aksiyon tremoru olan kişilere, hafif bilişsel bozukluk, tandem bozukluğu, distoni gibi “başka bir hastalık tanısı koydurmayan hafif nörolojik bulgular” olsa da ET olarak yaklaşımıştır. Yeni raporda artık ET tanı kriterlerini sağlayan ve “hafif” de olsa ek nörolojik bulguları olan hastalar “ET-Plus” olarak nitelendirilmiştir (1).

Yıllar içinde yapılan çok sayıda araştırmada etyolojik bazı genetik ve çevresel faktörlerin tanımlanması, serebellum ve bağlı devrelerde patolojik değişimlerin ve yaşla prevalansında artışın gösterilmesi sonucunda ET’un nörodejeneratif bir hastalık olup olmadığı tartışmaları başlamıştır (14). Önerilen yeni konsensus raporunda nörodejeneratif bir hastalık olarak nitelendirilmese de, ET artık monosemptomatik bir hastalık değil; etyolojik, patofizyolojik ve klinik heterojenite gösteren bir sendrom olarak kabul edilmiştir (1). Tanı ve sınıflamalara dair görüş ayrılıkları ve belirsizlikler, hastalığa spesifik biyolojik, patolojik, genetik bir marker tanımlanmadığı sürece devam edecek gibi durmaktadır (15).

2.2.2 Klinik Özellikler

ET’da kliniğin olmazsa olmazı bilateral üst ekstremitte aksiyon tremoru, postural ve/veya kinetik karakterde olabilir ve bilekte fleksiyon-ekstansiyon ve/veya parmaklarda abduksiyon/adduksiyon hareketi şeklinde görülür (16,17). Simetrik başlangıç tipiktir fakat kural değildir. ET hastaları ve birinci derece akrabalarında yapılan farklı kohortlarda da %75-95 oranlarında simetrik başlangıç bildirilmiştir (17,18).

Tremor frekansı 4-12 Hz aralığında değişebilir. Genellikle 7-10 Hz frekansındadır. Frekans emosyonel ve çevresel faktörlerden pek etkilenmez (17,19). Bazı çalışmalarda ET frekansının yaş ile düştüğü bildirilmiştir (16,20).

Tremor amplitüdünün, kliniğin şiddetini belirleyen ana unsur olduğu söylenebilir. İnspeksiyonda belli belirsiz farkedilecek kadar düşük; bardaktan su içme gibi fonksiyonlara engel olacak kadar büyük amplitüdlü olabilir. Frekansın aksine yorgunluk, kafein/alkol tüketimi, stres, konsantrasyon durumu, yüksek ısı değişimi gibi faktörlere bağlı dalgalanma gösterir (17,19). Düşük amplitüdlü tremorlarda frekans ile amplitüd birbirinden bağımsızken; yüksek amplitüdlü tremorlarda frekansın belirleyicisi amplitüddür (21). Tremor şiddetinin yaş ve hastalık süresi ile korele olarak arttığı farklı çalışmalarda gösterilmiştir (16,17,20,22). Bazı çalışmalarda tremor şiddeti ile başlangıç yaşı ve cinsiyet arasında ilişki bulunamamıştır (17) ancak bazı yayınlar erkeklerde daha yüksek şiddet bildirmektedir (23,24).

Üst ekstremitelerdeki tremora baş (%34), alt ekstremiteler (%20), vokal kord (%12), yüz ve gövde (%5) tremoru eşlik edebilir (25). Anatomik yayılım yaşa ve cinsiyete göre farklılık gösterebilir. Baş tremoruna kadınlarda (23,24), izole üst ekstremiteler tutulumuna genç başlangıçlı (<30 yaş) hastalarda daha sık rastlanır (26).

ET aksiyon tremoru ile karakterize olsa da klinik seyirde hastalık süresi ve şiddet ile korele olarak %20 kadarında ET ortaya çıkabilir (10).

Longitudinal ve retrospektif araştırmalar ET'da progresif bir sürecin varlığını işaret etmektedir (20,27-29). Prospektif longitudinal bir çalışmada tremor şiddetinde yıllık %3.1-%5.3 artış saptanmıştır (28). Bununla birlikte ET'un heterojen kliniğini kanıtlarcasına %20-30 hastada progresyon görülmemiştir (30). Çeşitli yayınlarda progresyon hızı ile başlangıç yaşı, hastalık süresi, yaş, aile öyküsü gibi faktörlerin korelasyon gösterdiği bildirilirken (17,20,29,30); bazılarında da ilişki bulunmadığı gösterilememiştir (28). Yavaş progresif doğası ve klinik çeşitliliği nedeniyle, genel hasta popülasyonunda ve uzun takip süreli bir çalışmalara ihtiyaç vardır.

2.2.3 Epidemiyoloji

Huzursuz Bacaklar Sendromu'ndan sonra en sık görülen hareket bozukluğu olan ET, her yaşta görülebilir ve prevalansı yaşla artar. Dünyada yaklaşık 24.9 milyon kişinin etkilendiği öngörülmektedir (31). 2010 yılında yapılan bir meta-analiz sonuçlarında prevalansı genel popülasyonda %0.9, 65 yaş üzerinde %4.6, 95 yaş üzerinde ise %21.7 olarak bildirilmiştir (32). 2021 yılındaki bir diğer meta-analizde ise genel popülasyonda prevalansı %0,32 olarak tespit edilmiştir (31). Türkiye'nin Mersin bölgesinde 2003 yılında yapılan kesitsel çalışmada, 40 yaş üzeri kişilerde ET prevalansı %4 olarak belirlenmiş ve riskin her yıl %3, her dekadada ise %30 arttığı tespit edilmiştir (33). Türkiye-Şile'deki kesitsel analizde ise 18 yaş üstü popülasyonda prevalansı %3,09 olarak bildirilmiştir (6). Başlangıç yaşı bimodal dağılım gösterir ve 2. ve 6.dekadalarda peak yapar (Louis & Ferreira, 2010), (Lou and Jankovic, 1991b).

Meta-analiz ve kesitsel çalışma sonuçlarında cinsiyetler arası fark bulunmayanlar kadar (6,32), erkeklerde prevalans artışı bildirenler vardır (31,34,35).

2.2.4 Genetik ve Çevresel Faktörler

ET herediter veya sporadik olabilir. ET'un genetik temelleri birçok epidemiyolojik çalışma ile doğrulanmıştır. ET'lu kişilerin akrabalarında hastalığın görülme riskinin normal popülasyona göre göre 5 kat fazla olduğu bildirilmiştir (36). Semptom başlangıcı <20 yaş ve ortalama 6 yaş olan iki çalışmadaki hastalarda pozitif aile öyküsü oranları %91 ve %79,5 saptanmıştır (37,38). ET'lu aileler ve ikizlerde bazı gen lokusları veya ortak varyantlar gösterilse de halen spesifik major bir gen tanımlanmamıştır. Bazı ET'lu ailelerde otozomal dominant kalıtım patterni saptanmıştır (39,40). Fakat bazı prevalans çalışmalarında hastaların %50'den azında pozitif aile öyküsü olması (6), monozigot ikizlerde konkordansın %60'da kalması, ailesel vakalarda da başlangıç yaşı, klinik şiddetin, tedavi cevabının farklılık göstermesi, hastalığın etyolojisinde basit Mendeliyan kalıtmadan ziyade poligenik ve çevresel etmenlerin rol oynadığına işaret etmektedir. (41,42)

Sporadik formlarda ise daha çok toksin maruziyeti (pestisitler, ağır metaller, beta karbolin alkaloidler gibi), ilaçlar gibi çevresel faktörler suçlanmaktadır. (42,43)

2.2.5 Patofizyoloji

Etyolojiden bağımsız olarak, yeterli nöronal katılım olduğu sürece CTC yolaklardaki osilatuar aktivite tremor ile sonuçlanır (44). Osilatuar aktiviteyi indükleyen ateşleme merkezi ise etyolojiye göre değişiklik göstermektedir (45).

ET patogenezi halen net bilinmemektedir. Tremorojenezde serebellum, talamus, motor kortikal alanlar ve spinal kordun bağlantılarını içeren geniş bir networkün rol aldığı düşünülmektedir. Çok sayıda fonksiyonel ve metabolik görüntüleme yöntemleri ile de CTC network disfonksiyonunun varlığı doğrulanmıştır (46,47). Fakat bu networkte osilatuar aktiviteyi başlatan merkez (veya merkezler) ve buradaki patolojik süreçler aydınlatılamamıştır (48,49).

Hayvan deneylerinde beyin sapında yer alan inferior olivar nukleusta (ION), tremorojenik etkili beta-karbolinler harmin ve harmaline toksin enjeksiyonları sonrası 4-10 Hz frekansında, senkronize, ritmik ateşlemeler tespit kaydedilmiş (50,51). Bu ritmik sinyallerin tırmanıcı lifler ile serebellumdaki purkinje hücrelerinin uyarıldığı ve serebello-kortikal bağlantılarda osilatuar aktivitenin başladığı öner sürülmüştür. Fakat bu hipotez ne postmortem incelemeler, ne de yapısal ve metabolik görüntüleme teknikleri ile desteklenebilmiştir (52,53).

Serebellumun tremorojenezde sadece motor devrelerde değil ateşleme merkezi olarak da rol aldığı öne sürülmüştür. Derin serebellar nukleusların pacemaker benzeri spontan ritmik deşarj yeteneği vardır ve bu deşarjlar GABAerjik Purkinje hücrelerinin kontrolündedir (54)

Talamus dahil bir çok yapı ile nöronal bağlantılara sahip derin serebellar nukleuslarda, GABA reseptörlerindeki disfonksiyon sonucu ortaya çıkan anormal aktivitenin CTC devreleri aracılığı ile tremor oluşumuna neden olmaktadır (55).

Primidone, benzodiazepinler ve etanolün GABA(A) üzerinden etki gösteren ajanların ET'da tremor şiddetini azaltması bu hipotezi desteklemektedir. Farklı postmortem araştırmalarda ET hastalarında, dentat nukleusta GABA(B)

reseptörlerinde hastalık süresi ile korelasyon gösteren azalma (55), purkinje hücre sayısında azalma, aksonal ve/veya dendritik hasar bulguları bildirilmiştir (56–59).

Talamusun sadece ET’da değil PH, distonik tremor gibi farklı patolojilerde de invazif terapotik yaklaşımda ortak lokalizasyon olması tremorojenezde kavşak niteliğinde olduğunu düşündürür. Ventral intermedial çekirdek (Vim) kronik stimülasyonu özellikle ET ve PH tremor semptomatik tedavisinde oldukça efektiftir (60). Bu uygulamanın serebellar uyarıların, talamustan kortikal motor alanlara iletiminde aksamaya neden olarak etkinlik gösterdiği düşünülmektedir (61).

Tüm bu nöropatolojik ve nörogörüntüleme çalışmaları tremorojenez yolları hakkında bilgi verse de; bu yolları harekete geçiren mekanizmaların patofizyolojisine ve sürecin dejeneratif olup olmadığına dair soru işaretleri hale devam etmektedir.

2.3 Parkinson Hastalığı

2.3.1 Tanım ve Tanı Kriterleri

Parkinson hastalığı (PH), ilk kez 1817 yılında James Parkinson tarafından tremoru olan altı vakayı ele aldığı “An Essay on the Shaking Palsy” başlıklı yazısında tanımlanmıştır (Parkinson, 1817). Bu yayından yaklaşık 70 yıl sonra ise Charcot, James Parkinson’un “paralysis agitans” olarak tariflediği hastalığın merkezinde tremorun olmadığını bu nedenle hastalığın isminin “Parkinson Hastalığı” olarak değişmesi gerektiğini ifade etmiştir.

Hareket Bozuklukları Topluluğu (MDS), “Parkinsonizm”i bradikineziye eşlik eden rijidite ve/veya İT olarak tanımlamıştır (2). Kardinal bulgular olarak tanımlanan bu motor bulgular saptandığında kişide Parkinsonizm varlığından bahsedilebilir. Sonraki basamak ise parkinsonizme neden olan etyolojinin araştırılmasıdır. Genel olarak BG’da dopaminerjik defisite yol açan her patoloji parkinsonizm ile presente olabilir. Bilinen etyolojiler dört başlık altında gruplandırılabilir: Primer, sekonder, Parkinson-plus sendromlar ve ailesel nörodejeneratif hastalıklar (Tablo 5). Parkinson Hastalığı (veya İdiopatik Parkinson Hastalığı), tüm parkinsonizm vakalarının %80’nini oluşturur (62).

Parkinson Hastalığı kronik, progresif motor ve non-motor semptomlarla karakterize olan ve Alzheimer Hastalığı'nın ardından en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır.

Primer Parkinsonizm

- Parkinson Hastalığı

Sekonder Parkinsonizm

- İlaça bağlı
- MSS'nin yapısal patolojileri (vasküler, travma, kitle, hidrosefali gibi)
- Enfeksiyöz (postensefalit, prion gibi)
- Metabolik (hipoksi, paratiroid bozukluğu gibi)
- Toksinler (ağır metaller, metanol, pestisit gibi)

Parkinson-Plus Sendromları

- Kortikobazal Dejenerasyon
- Multisistem Atrofi
- Progresif Supranukleer palsi
- Lewy cisimcikli demans

Ailesel Nörodejeneratif Hastalıklar

- Hallervorden-Spatz hastalığı
- Huntington's hastalığı
- X'e bağlı distoni-parkinsonizm
- Wilson Hastalığı
- Nöroakantozis
- Serebrotendinöz Ksantomatozis
- Gaucher Hastalığı
- Demans sendromları (Alzheimer hastalığı, frontotemporal demans)

Tablo 5. Parkinsonizm Etiyolojik Sınıflaması (62)

En sık görülen Parkinsonizm sendromu olan PH'na spesifik biyobelirteç olmaması nedeniyle tanı öykü ve nörolojik muayene ile koyulurken, kesin tanı sadece otopsi ile mümkündür. Yaklaşık 20 yıl ara ile yayınlanan retrospektif postmortem iki çalışmanın sonuçlarında genel nöroloji uzmanlarında PH doğru tanı oranı %75-76 olarak tespit edilmiştir (63,64). Gelişen görüntüleme ve laboratuvar tetkiklerine rağmen yıllar içinde tanısal hassasiyetteki benzerlik, klinisyen deneyiminin ne kadar önemli bir faktör olduğunu göstermektedir. Erken ve ileri evre PH'da yapılan postmortem araştırmada; klinik tanı kriterlerinin sensitivitesi %88,

spesifitesi %68 saptanmıştır (65). Birçok araştırma özelleşmiş merkezlerde bile tanı atlanmasından ziyade PH'nın overdiagnoz edildiğini göstermektedir (64,66). Tanısal sensitivite ve spesifiteyi artırmak amacıyla MDS, PH'da destekleyici kriterler (Tablo 6) ile birlikte kırmızı bayraklar (Tablo 7) ve dışlama kriterleri (Tablo 8) de belirlemiştir (2).

Destekleyici Kriterler
Net ve dramatik levodopa yanıtı
Levodopa ilişkili dizkinezi
Ekstremitelerde istirahat tremor varlığı
MIBG SPECT'de (Metaiodobenzilguanidin sintigrafi) kardiyak sempatik denervasyon
Olfaktör etkilenme (yaşa göre anosmi veya belirgin hiposmi)

Tablo 6.PH destekleyici kriterler (2)

Parkinson Hastalığı'nda Kırmızı Bayraklar
Bilateral simetrik Parkinsonizm
İlk 5 yılda tekerlekli sandalye kullanımını gerektiren, yürüme bozukluğunda hızlı progresyon
Motor semptomların en az 5 yıl progresyon göstermemesi (klinik stabilite tedaviye bağlı olmayacak)
İlk 5 yıl içinde ciddi düzeyde bulber semptomların görülmesi (disfoni, disfaji, dizarteri gibi)
Inspiratuar solunumsal disfonksiyon (diurnal/nokturnal inspiratuar stridor veya sık inspiratuar semptomlar)
İlk 5 yıl içinde şiddetli otonomik bozukluk
İlk 3 yılda başlayan rekürren düşmeler
Uygunsuz oranda anterokollis (distonik) veya ilk 10 yılda el veya ayaklarda kontraktür
Sık görülen non-motor semptomların ilk 5 yılda ortaya çıkmaması (otonomik disfonksiyon, uyku bozukluğu, hiposmi, psikiyatrik bozukluk gibi)

Tablo 7. PH Kırmızı Bayraklar (2)

Kesin Dışlama Kriterleri
Muayenede net serebellar bulguların tespit edilmesi (serebellar gait, ekstremitte ataksisi, serebellar okulomotor anormallik)
Vertikal aşağı bakış felci veya selektif olarak vertikal sakkad yavaşlığı
İlk 5 yılda frontotemporal demans davranışsal varyant veya primer progresif afazi tanı kriterlerini karşılaması
Parkinsonizm belirtilerinin 3 yıldan uzun süreli alt ekstremitte ile sınırlı kalması
İlaça seonder parkinsonizm yapacak süre ve miktarda anti-dopaminerjik etkili ilaç kullanımı
İlımlı düzeyde parkinsonizme rağmen yüksek doz levo-dopa ($\geq 600\text{mg/gün}$) tedavi yanıtı alınamaması
Presinaptik dopaminerjik sistemin normal fonksiyonel nörogörüntülemesi (tanı için çekilmek zorunda değildir)
Belirgin kortikal duyu kaybı (primer duyuusal modaliteler normalken), ekstremitte apraksisi veya progresif afazi varlığı
Parkinsonizme neden olabilecek başka bir nedenin belirlenmesi (atipik parkinson sendromları dahil) veya konu uzmanı klinisyenin farklı bir tanı düşünmesi

Tablo 8. PH kesin dışlama kriterleri (2)

2.3.2 Klinik Özellikler

PH, motor ve non-motor semptomlarla karakterize zengin fenomenolojiye sahiptir. Klinik tanı kriterlerinin merkezinde motor bulgular yer alsa da non-motor semptomlar hastalığın her evresinde görülebilir. Özellikle ileri evrelerde en az motor semptomlar kadar dizabilite yaratabilmektedir.

PH kardinal bulguları bradikineziye eşlik eden istirata tremoru ve/veya rijidite olarak belirlenmiştir. Bradikinezi tanıda olmazsa olmaz bulgudur (2). Motor bulgular tipik olarak asimetrik başlar ve hastalık progrese oldukça yayılır (67).

i) Bradikinezi

Bradikinezi, hareketin hız ve amplitüdünde giderek artan azalma olmasıdır. BG patolojilerinin göstergesidir. Tanı için olmazsa olmaz bulgudur. Muayenede inspeksiyonla hipomimi, göz kırpmada azalma, hipofoni, sandalyeden kalkarken zorlanma, yürürken kol sallamada azalma, hareketi başlatmada tereddüt gibi bradikinezi bulguları net anlaşılabılırken, en iyi şekilde hastaya ardışık tekrarlayan hareket (parmak vurma, kolları pronasyon- supinasyona getirmek gibi) yaptırarak değerlendirilir (67).

Bradikinezinin özürleyiciliği zamanla tremor ve rijiditenin önüne geçer ve ileri evredeki hastaların bakıcı desteğine ihtiyaç duymalarına yol açar.

ii) Rijidite

Rijiditenin kelime anlamı “sertlik, katılık” olup, agonist ve antagonist kasların senkronize kasılmasına bağlı ortaya çıkar. Kas tonusunda artış ile karakterize bir diğer bulgu olan spastisite ile karıştırılmamalıdır. Spastisite antagonistik kasların etkilenmesi sonucu ortaya çıkar; hız ve amplitüd bağımlıdır. Kasın pasif hareketi boyunca aynı direnç hissedilmez. Rijiditede ise direnç, eklem pasif hareketi (fleksiyon-ekstansiyon veya rotasyon) boyunca eşlik eder (68). Parkinson hastalarının muayenesinde rijiditeyle birlikte sıklıkla, altta yatan tremorun (gözle görünür veya değil) belirtisi olan “dişli-çark” fenomeni saptanır. Aksial kaslardaki rijidite ise anterokolis gibi anormal postüre neden olur (67).

iii) İstirahat Tremoru

İstirahat tremoru (İT), PH hastalarının genellikle hekime başvurma nedenidir. Postmortem bir çalışmada hastaların tamamında hastalığın herhangi döneminde tremor gözlenmiş (69). Başka bir postmortem çalışmada hastaların %75 inde görüldüğü, %69’unda ise ilk belirti olduğu bildirilmiş (70).

Tipik PH tremoru, istirahatte ortaya çıkan, 4-6 Hz frekansında, el parmaklarında “para sayma, hap yuvarlama”; el bileğinde ise supinasyon-pronasyon hareketi şeklindedir. Alt ekstremitede, çene ve dudaklarda da görülebilir. ET aksine baş ve boyunda nadir görülür. Uykuda ve aktivasyonla kaybolur, zihinsel aktivite, emosyonel stres ve yürüme ile provoke olur.

Erken evrede önde gelen semptom olmasına rağmen ilerleyen evrelerde özellikle bradikinezi ve postural instabilite gibi diğer motor bulguların yarattığı özrürlük nedeniyle geri plana düşer. İleri evrelerde özellikle şiddetli rijidite varlığında kaybolabilir (71).

MDS raporuna göre İT, PH tanısında bulguların asimetrisi ve levodopa yanıtından sonra en güçlü diagnostik prediktördür (72).

İT, birçok yönüyle diğer motor fenomenlerden ayrışır. PH patogenezi her yönüyle bilinmemekle birlikte nigrostriatal dopaminerjik disfonksiyonun varlığı kanıtlanmıştır. Tremor haricindeki motor semptomlar, başta bradikinezi olmak üzere nigrostriatal dopaminerjik defisit ile en korelasyon gösterir (73). Bradikinezi ve rijidite tedavisinde levodopanin diğer anti-parkinson ilaçlara gösterdiği üstünlüğün tremorda görülmemesi ve tremor tedavisinde antikolinerjiklerin levodopadan daha etkili olması; İT patogenezinde farklı nörotransmitter ağlarının varlığını işaret eder (74).

PH, İT ile karakterize edilmiş olsa da PH'da tüm tremor tipleri görülebilir. Her evreden hastanın dahil edildiği kesitsel iki çalışmadan birincisinde PT katılımcıların %92'sinde (75); diğer çalışmada %46'sında izlenmiş (76). Başka bir çalışmada inspeksiyonda tremor görülmeyen hastalarda bile spiral çizme testinde kinetik tremor bulguları olduğu gözlenmiştir (77). PH'da AT, genelde üst ekstremitelerde distalinde ve hastalığın baskın olduğu tarafta görülür (78,79).

PH'da PT'un, kollar öne uzatıldıktan sonra değişen bir latent periyodun ardından ortaya çıktığını tespit gözlemlemiş ve buna Re-emergent tremor adı verilmiş. ET hastalarında latent periyot olmaz ve kollar pozisyona getirildikten hemen sonra tremor başlar. Re-emergent tremorun, İT ile benzer frekansta olması ve İT gibi kısmen levodopadan fayda görmesi nedeniyle aksiyon tremoru değil; İT'nun klinik varyasyonu olduğu öne sürülmüştür (80). ET ve PH hastalarında yapılan akselerometrik araştırmada, PH grubunda İT ve PT'un levodopa yanıtları benzerken (%60-70), ET grubunda yanıt izlenmemiş (81).

iv) Postural instabilite

Postural instabilite genellikle hastalığın ileri döneminde diğer parkinsonian bulgular oturduktan sonra ortaya çıkar. Klinikte “çekme testi” adı verilen hastanın omuzlarından geriye doğru çekilmesi ile test edilir. Kişinin dengesini sağlamak için iki adımdan fazla atması veya bu yanıtın yokluğu anormal olarak kabul edilir (67).

Yürüme bozukluğu hastalığın erken dönemlerinde yoktur veya hafif düzeydedir. Asosiye kol hareketlerinde azalma, ayak sürüme ile başlayıp küçük adımlı, öne eğik (antefleksiyon postürü) şekilde yürüme ve dönüşlerde veya hareketi başlatmada zorlanma şeklinde ilerleyebilir. İleri evrelerde ise görülebilen ve “donma” adı verilen hareketsiz kalma halini hastaların yaklaşık %50’si tecrübe ettiğini ifade etmiştir. Düşmelerin en büyük nedenidir (82).

v) Non-Motor Bulgular

Nöropsikiyatrik, otonom, duysal semptomlar, uyku bozuklukları, gastrointestinal semptomlar, kognitif değişiklikler gibi geniş bir spektrumda 40’a yakın semptom tanımlanmıştır. En sık halsizlik ve anksiyete/depresyon olmak üzere hastaların %88-98’inde görüldüğü bildirilmektedir (83,84). Non-motor semptomlar, motor semptomların henüz ortaya çıkmadığı evre olan “premotor evre” dahil hastalığın herhangi döneminde görülebilir. Özellikle REM uyku davranış bozukluğu, konstipasyon, hiposmi gibi semptomlar, motor semptomlar henüz ortaya çıkmadan 10-15 yıl önce başlayabilir (85).

vi) Klinik alt tipler ve seyir

Geniş bir semptom spektrumu olan PH’nın birçok klinik sınıflaması olsa da, sıklıkla öne çıkan motor bulguya göre tremor dominant (TD), akinetik-rijid (AR) ve mixed tip şeklinde sınıflanabilir. Kadınlarda TD form daha sıktır (86). TD formların başlangıç yaşı AR formlara göre daha erkendir (87).

PH’nın progresif olduğu şüphe götürmemekle birlikte progresyon hızı birçok faktöre bağlı değişir. Bütün semptomlar aynı hızda ilerlemez. Tremorun diğer motor bulgulara nazaran daha yavaş progresyon gösterir (87–90).

Hastaların %17-20'sinde hızlı progresyon görülür (89). İleri yaş başlangıç hızlı progresyon ile korelasyonu en sık gösterilmiş parametredir (89–92).

Kadın cinsiyet genellikle daha ılımlı seyir ile ilişkili bulunsa da (92,93), cinsiyetler arası fark bildirilmeyen araştırmalar da mevcuttur (91).

TD form genel olarak AR forma nazaran daha bening seyir ile ilişkilendirilir (70,87,94–96). Kadınlarda ılımlı seyrin TD formun daha sık görülmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (86).

2.3.3 Epidemiyoloji

PH, Alzheimer Hastalığı'ndan sonra en yaygın ikinci nörodejeneratif hastalıktır. 2016 yılı itibariyle dünyada 6 milyondan fazla PH hastası olduğu tahmin edilmektedir (97). Genel popülasyonda %0.3 olan prevalansı yaşla artar; 60 yaş üzerinde %1 iken; 85 yaş üzerinde %2,6'ya kadar yükselir (98,99).

Tüm yaş gruplarında hem insidans hem de prevalansı erkeklerde daha yüksektir (98,100,101). Yaşam boyu risk erkeklerde %2, kadınlarda %1.3'dür (102).

2.3.4 Genetik ve Çevresel Faktörler

PH ile ilişkili kanıtlanmış gen mutasyonları ve lokuslarının sayısı gün geçtikçe artsa da bunlar vakaların %10 kadarını oluşturmaktadır (98). İkiz çalışmalarına göre genç yaş başlangıçlılarda (<50 yaş) genetik etyolojilerin rolü daha belirgindir (103). 2008 yılında yapılan meta-analize göre birinci derece akrabasında PH olan kişilerde tüm yaş gruplarında rölatif risk artmıştır (104).

Otozomal resesif formlar PARKYN (PARK2), PINK1 (PARK6) ve DJ-1 (PARK7) genlerindeki mutasyonlar sonucu oluşur ve klinik fenotipleri erken yaş başlangıç (<40 yaş), yavaş progresyon ve başlangıçta distoni olması ile karakterizedir. Otozomal dominant formlar ise SNCA (PARK1/4), LRRK2 (PARK8), PARK3 genlerindeki mutasyonlarla ilişkilidir (105).

Türkiye'de 91 otozomal dominant PH hastasında SNCA ve LRRK2 mutasyon sıklığı %3.3 olarak saptanmıştır (106).

Genetik araştırmalardaki yeni bulgulara rağmen hastalık büyük oranda sporadiktir ve patogenezinde çevresel faktörler önemli bir rol oynar. Diğer nörodejeneratif hastalıklar gibi major risk faktörü yaş olsa da, prevalanstaki son 25 yılda 2 katından fazla yükselmeyi sadece yaşlı nüfusun artması ile açıklamak zordur (97).

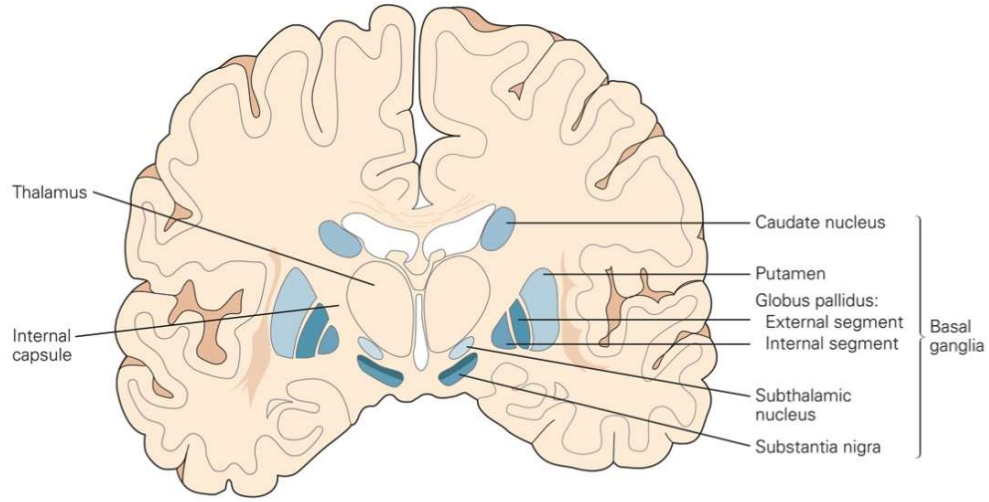
Yıllardır birçok risk faktörü  ne sürülmüş olsa da, çalışmaların hasta seçimi ve çalışma dizaynı ile ilgili faktörlere bağlı kanıt düzeyi düşük ve çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. Çevresel risk faktörleri arasında ağır metal birikimi, pestisitler, toksinler ön plana çıkmaktadır (107). Bu faktörlere bağlı artan oksidatif stres, serbest radikaller, polimorfizmlerin nörodejeneratif sürecini tetiklediği düşünülmektedir.

2021 yılında yayınlanan 80’den fazla hayat tarzı faktörünün gözden geçirildiği derlemede fiziksel aktivite, sigara içme, kafein, çay, yağ tüketimi, ibuprofen, statin ve kalsiyum kanal blokörü kullanımının PH riskini azalttığı; diyabet, süt ürünleri kullanımı, depresyon, duygudurum bozuklukları, hormon replasman tedavisi ve aspirin kullanımının ise risk artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (108).

2.3.5 Patofizyoloji

Bazal ganglia serebral hemisferlerin derininde yer alan 5 çift nukleus grubuna verilen isimdir (şekil 2). Bu çekirdekler şunlardır:

-  nbeyinde striatum (putamen ve caudate nukleus) ve globus pallidus (interna ve eksterna)
- Diensefalonda subtalamik nukleus
- Mezensefalonda substansia nigra (SN)



Şekil 2. Bazal Ganglia (Principles of Neural Science (2014)'den alınmıştır) (109).

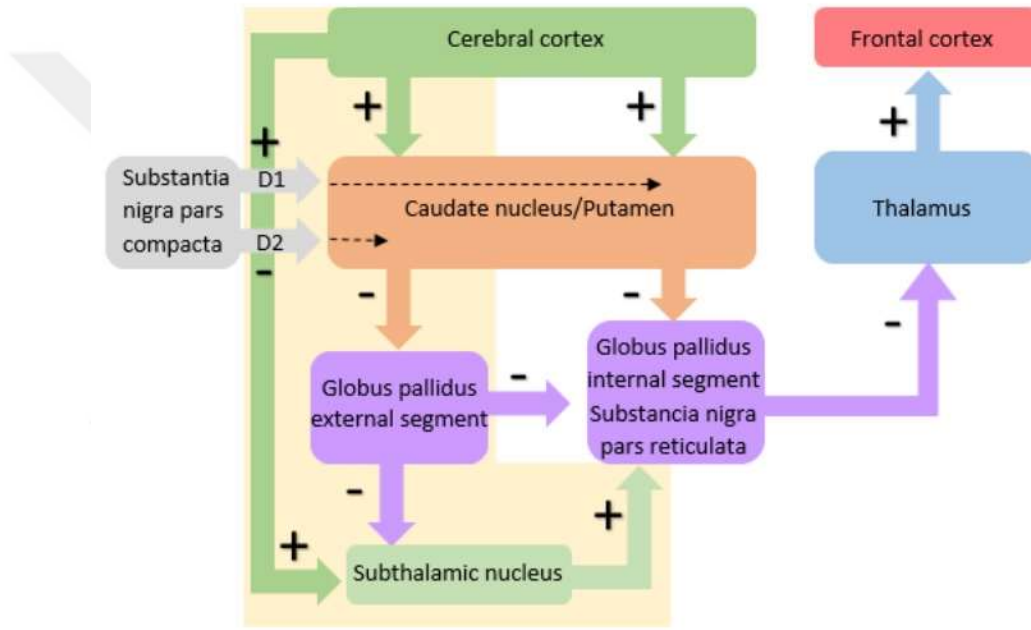
Bu çekirdekler, birbirleri ve diğer beyin bölgeleri ile kurdukları bağlantılar sayesinde primer olarak motor kontrolün (başlaması, sürdürülmesi, hız şiddet ve zamanlanmasının ayarlanması) yanısıra yürütücü, davranışsal ve emosyonel işlevlerde rol oynarlar. BG'nin motor fonksiyonlardaki modülatör görevi ve dopaminin bu mekanizmalardaki rolüne dair geliştirilen motor devre modeli, PH'nın nöroanatomisine genel bir bakış açısı sağlamıştır (110) (Şekil 3).

Bu modele göre, motor alanlardan (primer motor korteks (PMC), suplemer motor alan (SMA gibi) gelen veriler, BG'a striatumdan (putamen) giriş yapar. Bu veriler işlendikten sonra putamenden iki farklı yolak üzerinden iletilir: Direkt ve İndirek yolak.

Direk yolakta putamenden çıkan uyarılar doğrudan globus pallidus interna (GPi) ve subthalamia nigra pars retikulataya (SNr) gelir. Buradan da talamusu iletilip kortekse geri dönerler. Direkt yolağın aktivasyonu talamusun ve motor korteksin aktivitesinde artışa yol açar.

İndirek yolakta ise putamenden çıkan uyarılar önce globus pallidus externa (GPe) ve subthalamik nukleusa (STN)'a, daha sonra GPi ve SNr'ya gelirler. Sonrasında da talamus üzerinden kortekse geri dönüş yaparlar. İndirek yolağın aktivasyonu sonucunda ise talamus ve motor korteks baskılanır.

Dopamin, D1 reseptörlerine bağlanarak direk yolu aktiflerken, D2 reseptörlerine bağlanarak indirek yolu inhibe eder. Böylelikle salınan dopamin her iki yolak üzerinden ile talamus ve motor korteksi stimüle eder. PH'da dopamin eksikliği striatal düzeyde bu iki yolak arasındaki dengenin bozulmasına neden olur. İndirek yolağın anormal aktivasyonu talamus ve korteksin fazla baskılanması ile sonuçlanır (110,111).



Şekil 3.Bazal Ganglia Motor Devre Modeli (Bourgeois-Cayer, (2020))'den alınmıştır (112)

Hayvan deneyleri ile de desteklenen bu model ne yazık ki motor semptomlarının mekanizmasına dair sadece genel bir çerçeve çizer. Parkinson patogenezinde bradikinezi ve rijiditeyi açıklasa da tremorun izahında yetersiz kalmaktadır. Striatal dopaminerjik kayıp düzeyi ile tremor şiddeti arasında korelasyon gösterilmemiştir (113,114). Zamanla dopaminerjik nöron kaybına, noradrenerjik ve serotonerjik yapılarda hasarın eklenmesi hastalığın nörofizyolojisinde daha kompleks ağ bağlantılarının varlığına işaret eder (110,115).

Parkinson İT, temel olarak BG, talamus, serebellum ve motor korteksi içine alan bazal ganglia-serebello-talamo-kortikal networkün (BCTC) anormal aktivitesi

sonucu ortaya çıkar (116,117). Motor korteks, talamus, STN ve GPi yapılarına nöroşirjikal müdahaleler Parkinson tremorunun baskılanmasında başarılı sonuçlar vermiştir (118–122). Bu devrede BG'nın jeneratör, CTC devrenin ise modülatör görevi olduğu düşünülmektedir (123).

Kesin tanısı otopside koyulan PH'da temel patolojik inceleme bulguları i) Substantia Nigra pars compacta (SNc) ve locus cerelus, korteks gibi spesifik beyin yapılarında Lewy cisimciği birikimi, ii) SN depigmentasyonu (dopaminerjik nöron kaybı) ile karakterizedir.

Nörodejeneratif süreçlerin aktivasyonunda sorumlu tutulan Lewy cisimcikleri (LC) ve Lewy nöritleri, alfa-sinüklein (a-syn) adlı presinaptik proteinin yanlış katlanmış ve aggrege olmuş çözünmeyen formlarıdır. Normalde çözünebilir olan a-syni, ubiquitin, ısı-şok proteini ve nörofilamenlerin de dahil olduğu patolojik değişim sürecine sokan sebep halen bilinmemektedir (124). LC birikimi oksidatif stresi artırır, mikrogliya aktivasyona neden olur (125). Patolojik değişimler SNc'dan başlamaz, bu bölge hastalığın sonraki dönemlerinde etkilenir. Braak ve ark, LC anatomik yayılımına göre hastalığı 6 evreye ayırmıştır (124):

- İlk evrede patolojik değişimler enterik plexus, olfaktor nükleus ile vagusun dorsal motor çekirdeği ile sınırlıdır.
- Evre 2'de ise pontine tegmentumdaki raphe nükleusu ve locus cerelusda patolojik değişimler başlamıştır fakat ilk iki evrede motor semptom görülmez.
- Evre 3'de ise amigdala, bazal önbeyin ve SNc etkilenir ve motor semptomlar ortaya çıkmaya başlar.
- Kortikal tutulum ilke kez evre 4'de, anteromedial temporal mezokortekste başlar.
- Evre 5-6'da ise önce asosiasyon alanları ardından primer alanların tutulması ile tüm neokortekse yayılır. Son iki evrede ise ileri dizabilite, kognitif yıkım dahil hastalığın tüm klinik ve patolojik spektrumu oturur.

Nöromelanin (NM) pigmenti katekolamin sentezi sırasında üretilir ve SNc'nın dopaminerjik, locus cerelusun noradrenerjik nükleuslarında bulunur. Özellikle demir bağlayıcı özelliği sayesinde oksidatif stresten nöronu korur (126). Dopamin,

nöromelanin ve demir arasındaki bu denge, hücre homeostazını bozan aşırı demir veya toksin birikimi gibi durumlarda sekteye uğrayıp dejeneratif süreçleri tetikleyebilir. PH'da NM içeren dopaminerjik nöronların selektif hasarı görülür (127). Hücre hasarı sonrası NM mikrogliolar tarafından yok edilir ve ilgili bölgelerde depigmentasyon gelişir. Parkinsonlu kişilerde SN'daki miktarı benzer yaştaki sağlıklı kişilere göre %50-60 daha az saptanmıştır (128).

2.4 Esansiyel Tremor ve Parkinson Hastalığı İlişkisi

Tremor ile presente olan en sık iki hastalık ET ve PH ilişkisi uzun yıllardır tartışılmaktadır. PH'da ET gelişme riskinde 5-10 kat; ET hastalarında PH riskinde 4 artış olduğu bildirilmiştir (129,130). Fakat bu çalışmalarda PH olarak nitelendirilemeyecek motor/non-motor bulguları olan kişilerin de ET olarak sınıflandırıldığı, bu bulguların hangi noktada PH olarak kabul edilmeye başlandığı belirsizdir. Bu nedenle komorbiditeleri veya risk zemini araştıran çalışmaların sonuçları abartılı olabilir. Klinikopatolojik çalışmalar ise ET hastalarında PH gelişme riski normal popülasyonla benzer bulunmuş (131). ET hastalarında yapılan prospektif bir çalışmada ise 45 yıllık süreçte yalnız %2'si PH tanısı almıştır (132).

Daha önce ET tanısı koyulmuş hastaların değerlendirildiği çalışmada, hastaların %37'sinin ET tanısının yanlış olduğu, doğru tanının en sık PH olduğu saptanmış (8). Popülasyon bazlı başka bir araştırmaya göre PH tanısı koyulan kişilerde en sık karşılaşılan yanlış tanı ET'muş (133).

Tanısı klinik ile koyulan bu iki hastalığın da ortak ve en belirgin semptomu tremor olsa da tremor karakterleri oldukça farklıdır. Hem ET hem de PH'da tremorun CTC networkünde anormal osilasyonlarla ilişkili olduğu bilinmektedir. Klinik farklılık tremorojenezin başladığı merkez(veya merkezler) ve tetikleyen patolojik süreçlerde yatmaktadır (3).

PH'daki LC patolojisi gibi ET'a spesifik bir patolojik lezyon tanımlanamamıştır (134). Az sayıda vaka serisinde bazı ET hastalarında belirli bir patterne uymayan LC birikimi görülmüş (135–137). Ancak LC %10 oranında

insidental olduğu göz önüne alınırsa normal popülasyondan farklılık olduğu söylenemez. Dopaminerjik defisit hakkında bilgi veren bir yöntem olan NM duyarlı MR ve PET incelemelerinde PH'da erken evrede dahil anlamlı değişiklik varken, ET hastalarında dopaminerjik aksın korunduğu görülmüş (4,138,139). Nöropatolojik ve nöroradyolojik literatür verileri, bu iki hastalık arasındaki ilişkinin doğasına dair net ve doğru yorum yapılabilecek kadar tutarlı ve güvenilir değildir (140).



3. YÖNTEM VE GEREÇ

Bu çalışma Helsinki Deklarasyonu prensiplerine uygun olarak yapıldı. Çalışma için 26.10.2022 tarihinde Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu onayı alındı.

3.1 Hastalar ve Kontrol Grubu

Karadeniz Teknik Üniversitesi Nöroloji Polikliniğine Ekim 2022-Mart 2023 arasında başvuran ET ve PH tanılı hastalardan çalışma kriterlerini karşılayanlar çalışmaya dahil edildi.

ET grubuna IPMDS Tremor Çalışma Grubu'nun 2018 Konsensus Raporu'nda belirlenen kriterlere (1) uygun şekilde, en az 3 yıldır devam eden ve başka nörolojik bulgusu olmayan bilateral üst ekstremitte tremoru olan kişiler dahil edilmiştir. Baş tremoru olan bir hasta dışında tüm ET hastalarının sadece üst ekstremitede tremoru vardı. ET hastalarının tamamının PT, 4 hastanın İT'u mevcuttu.

PH hastaları ise MSD'nin 2015 yılı Parkinson Hastalığı tanı kriterlerine (2) uygun olarak, bradikineziye eşlik eden rijidite ve/veya İT olan kişilerden seçildi. Hasta seçiminde kırmızı bayraklar (Tablo 7) ve kesin dışlama kriterleri (Tablo 8) dikkate alındı. PH hastalarının tamamının İT ve/veya PT'u vardı.

Tremorojenik ilaç veya madde (valproik asit, alkol gibi) kullanımı olan, tremor ile presente olabilecek başka nörolojik veya sistemik patolojisi olan (Multiple Skleroz, polinöropati, hipertiroidi gibi), DSM-V demans ve hafif kognitif yıkım kriterlerini karşılayan, MR çekilemeyecek, santral görüntülemelerinde yapısal lezyonu olan, malignite ve kemoterapi/radyoterapi öyküsü olan kişiler çalışma dışı bırakılmıştır.

Kontrol grubu ise kliniğimize nonspesifik şikayetlerle başvuran, kendisinde ve birinci derece akrabasında tremor olmayan, kognitif fonksiyonları ve nörolojik muayenesi normal, bilinen nörolojik hastalığı olmayan ve tanısız ekartasyon amacıyla MR tetkiki yapılan kişilerden oluşmuştur. Tüm katılımcılardan çalışmanın amaç ve içeriği ile bilgilendirme yapıldıktan sonra katılmaya gönüllü olduklarına dair imzalı aydınlatılmış onam formu alınmıştır.

Mart 2023'te 35 ET, 35 PH hastası ve 30 SK (sağlıklı kontrol) ile hasta alımı tamamlandı ve analiz sürecine geçildi. Ancak veri analizi aşamasında vakaların bir kısmında, MR görüntülerinin volumetrik analizinde yaşanan teknik problemler nedeniyle MR analizi yapılamadı veya uygunsuz sonuç elde edildi. Bu hastalar çalışmadan çıkarıldı 25 ET, 25 PH hastası ve 23 SK olmak üzere toplam 73 hasta ile çalışmaya devam edildi.

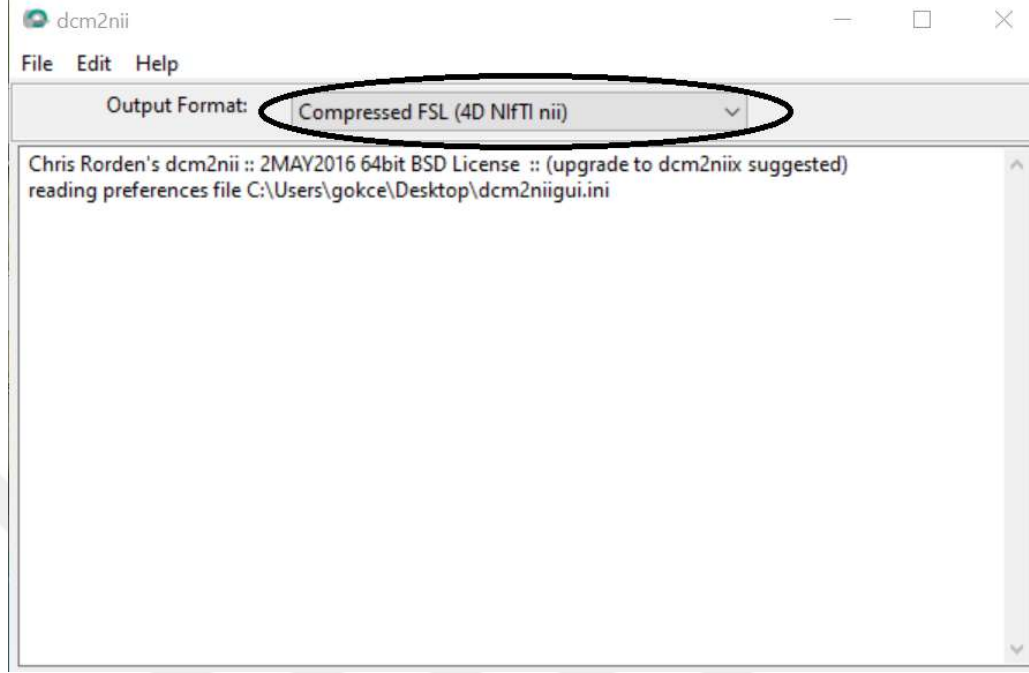
Dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, tremor özellikleri (türü,yer, tarafı, bilateral/unilateral oluşu), semptom başlangıç yaşı ve semptom süresi verileri kaydedildi.

3.2 MR Volumetri Analizi

ET ve PH hastalarında konvansiyonel MR'da anormallik beklenmez ve genelde sekonder nedenlerin ekartasyonu için çekim yapılır. Teknolojik ilerleme ile beraber yaygınlaşan 3.0-Tesla (T) MR'lar, anatomik yapıların daha net ayrımının yapılabildiği yüksek çözünürlük ve artmış sensitiviteyi beraberinde getirmiştir (141). Radyofrekans darbeleri ve gradientlerin farklı kombinasyonları ile elde edilen T1 ağırlıklı sekanslardan biri olan “magnetization-prepared rapid acquisition with gradient echo” MPRAGE sekansı yüksek çözünürlüklü 3 boyutlu imajların elde edilmesi ve hacimsel değerlendirmenin yapılmasına imkan vermiştir (142).

Tüm katılımcıların çalışmaya dahil edilmesinden önce veya sonraki 3 aya ait MR görüntüleri kullanıldı. Her hastanın Siemens 3.0 T MR tarayıcısıyla elde edilen T1 ağırlıklı MPRAGE sekansı: sagittal Repetition time (TR)=1900ms, Echo Time (TE)=2.67ms, FOV=250mm, Matrix:256x256, Slice Thicknes=1mm parametrelerine sahip görüntüleri kullanıldı. Tüm MR görüntüleri volume analizi öncesi ve sonrası tarandı ve yapısal lezyonu olan hastalar ile analiz sonucu uygunsuz olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Hastalara ait DICOM formatındaki T1 ağırlıklı görüntüler anonimize edildikten sonra “dcm2niix” programı ile “NIFTI” formatına dönüştürüldü (Resim 1).



Resim 1.DICOM formatındaki T1 ağırlıklı görüntülerin NIFTI formatına dönüştürülmesi

Analiz için online volumetrik ölçüm tekniği olan “VolBrain” kullanıldı. VolBrain, intrakranial yapıları insan müdahalesi gerektirmeksizin ölçmeye yaratan tam otomatize, açık kaynaklı ücretsiz bir sistemdir (143). <https://volbrain.upv.es/> sayfasından ücretsiz üyelik işlemi yapılarak sayfaya giriş yapıldı (Resim 2).

Resim 2. VolBrain sitesine üyelik basamağı

Üyelik işlemi sonrası “User area” başlığı tıklanarak “vol2Brain 1.0” seçeneği işaretlendi. Her hastaya ait NIFTI formatına çevrilmiş dosyalar ayrı ayrı sisteme yüklendi (Resim 3).

The screenshot shows the volBrain web interface. The header includes the logo and navigation links: Home, Instructions, User area, volBrain Users, and About. The main content area is divided into two sections: '1. Select pipeline' and '2. Upload a files'. In the 'Select pipeline' section, 'vol2Brain 1.0' is selected with a radio button. In the 'Upload a files' section, there is a 'Dosya Seç' button (circled) and a 'Submit' button (circled). Below the upload section, there is a 'Job list' table with columns: Number, File, Date, and Status. The table contains one row with the following data: Number 463537, File 20230411, Date 2023-04-11 17:34:56, and Status pending.

volBrain Automated MRI Brain Volumetry System

Home Instructions User area volBrain Users About

1. Select pipeline

☐ volBrain 1.0 ☐ CERES 1.0 ☐ lesionBrain 1.0 ☐ HIPS 1.0 ☐ pBrain 1.0 ☒ vol2Brain 1.0

2. Upload a files

T1w Sex Age

Dosya seçilmedi

Optional * Optional *

* If you supply sex and age, the expected bounds for each tissue/structure measure will be included in the results report.

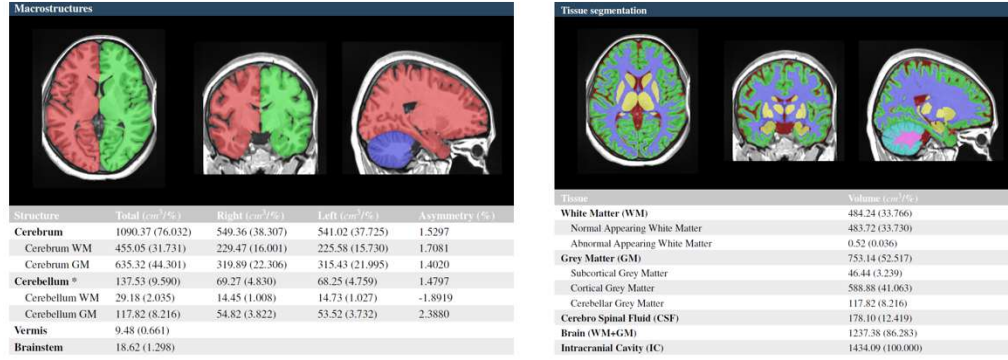
** vol2Brain has been designed to deal with standard T1w images (SPGR and MPAGE at 1.5T and 3T) without any preprocessing (e.g., skull stripping, registration, denoising...). Sub-optimal results and/or pipeline failures can be expected for other image types (Gd-enhanced T1w, T2w, etc).

Job list

Number	File	Date	Status
463537	20230411	2023-04-11 17:34:56	pending

Resim 3.MR görüntülerinin NIFTI formatında sisteme yüklenmesi basamağı

Bu işlem sonucunda elde edilen, beyine ait çeşitli yapıların hacim sonuçlarını içeren dosyalar bilgisayara indirildi. Sonrasında aynı basamaklar takip edilerek bu sefer volBrain 1.0 seçeneği işaretlendi ve dosyalar yüklendi (Resim 4).



Resim 6. Sonuç rapor örneği-2

Çalışmamızda VolBrain sistemi, MR görüntülerinin hastaya ait yaş ve cinsiyet dahil hiçbir veri girilmesine gerek olmadan hızlı ve pratik şekilde sonuç elde edilebildiği için seçildi. Ayrıca PH patogenezinde önemli bölgeler olan GP, putamen ve caudat nukleus hacimlerinin ölçümünde en yüksek korelasyonun görüldüğü tekniktir (143). BG volume ölçümünde de manuel ölçüm metodlarıyla yüksek korelasyon göstermiştir (144).

3.4 Akselerometrik Analiz

Akselerometre kaydı 15 PH ve 15 ET hastasında MR çekiminden önce ve sonraki 2 ay içinde yapılmıştır. Beyin MR görüntüleri volumetrik analiz yapılabilen hastalardan teste uygun olan (teste uyum sağlayabilen, kaydı etkileyebilecek diskinezi, kuvvetsizlik, baş tremoru, şiddetli öksürük gibi durumu olmayan, anti-tremorojenik ilaç kullanmayan) kişilerde kayıt yapıldı. Tremor amplitüd ve frekans verileri elde edildi.

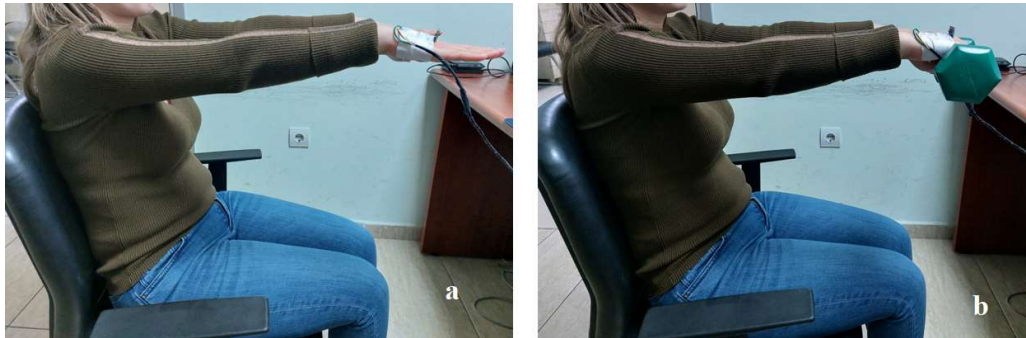
i) Kayıt protokolü

PH hastalarının tremor kaydı “off” dönemlerinde (o günkü anti-parkinson ilaçlarını almadan) yapıldı. ET hastalarının kaydı ise hiç tedavi almamış veya tedaviye en az 3 gün ara vermiş kişilerde yapıldı. Tremor kayıtları izole bir odada ve hastalar kolçaklı bir sandalyede rahat şekilde otururken gerçekleştirildi. Kayıt probu tek taraflı tremoru olanlarda tremor olan tarafa, bilateral tremoru olanlarda daha belirgin tarafa

yerleştirildi. Bilateral tremoru olup asimetri göstermeyenlerde ise sağ elden kayıtlama yapıldı. Tüm hastalarda kayıt probu el dorsaline 2.- 3.parmaklar arası hizada, metokarpofalangeal eklemin 1 cm proksimaline flaster ile sabitlendi. Sırasıyla hastanın kolları sandalye kolçaklarına dayanmış elleri bilekten itibaren boşlukta olacak şekilde (istirahat halinde) 1 dakika, kollar öne uzatılmış şekilde (postural) 30 saniye ve aynı postürde kayıt yapılan ele 1 kilogramlık ağırlık verilerek 30 saniye olacak şekilde kayıt alındı. (Resim 7, 8). Kayıtlama sonrası veriler işlenerek her 3 pozisyona ait frekans ve amplitüd değerleri elde edildi.



Resim 7. Tremor kaydı a) Sensörün yerleştirilmesi b) İstirahatte kayıt

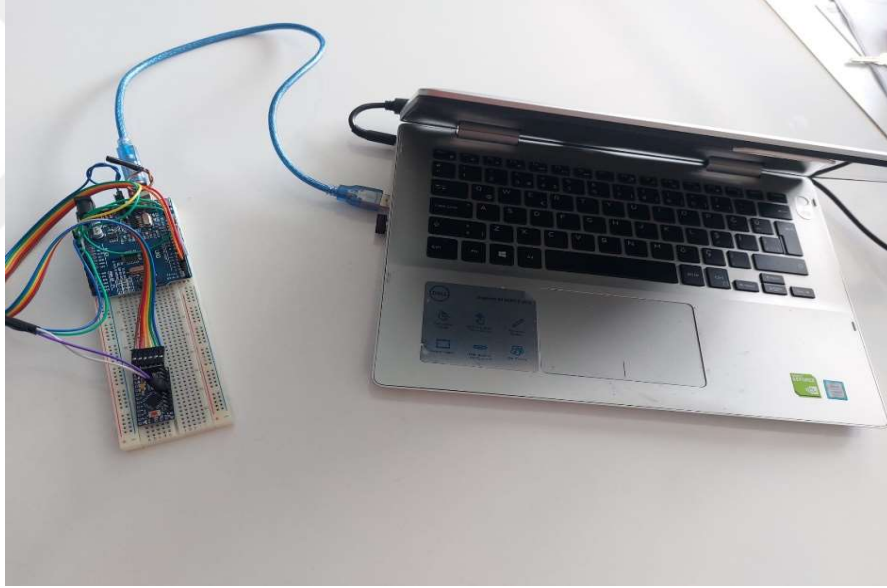


Resim 8. Tremor kaydı a) Postural tremor kaydı b) Yük ile tremor kaydı

ii) Akselerometre cihazı özellikleri

Kontrol ve veri alma mekanizması için bir mikro-denetleyici ve 3 eksenli bir algılayıcı kullanıldı.

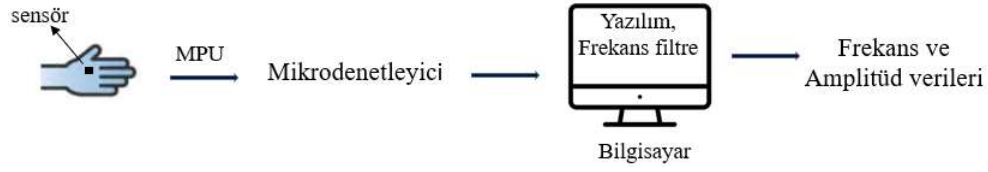
Motion Processing Units (MPU) cihazları, 3 eksenli jiroskop ve 3 eksenli ivme ölçeri birleştirilerek tek entegre şekline dönüştürmek için kullanılır. Bu çalışmada, MPU-6050 entegresi kullanıldı. Hem hızlı hem de yavaş hareketlerin hassas takibi için MPU-6050, kullanıcı tarafından programlanabilir farklı dps ve ivmeölçer aralıklarına sahiptir. Bu çalışmada, $\pm 250^\circ/\text{sn}$ (dps) ve $\pm 2g$ kullanıldı. Mikrodenetleyici olarak ATmega328P tabanlı Arduino Pro Mini'nin 5V ve 16 MHz tipi kullanıldı. (Resim 9)



Resim 9. Kayıt düzeneği

iii) Verilerin işlenmesi

Sensör aracılığıyla mikrodenetleyicinin kaydettiği veriler bilgisayara aktarılmasıyla ham sinyaller elde edildi. Bu ham sinyaller 266 Hz örnekleme frekansı ile kaydedildi ve Matlab 2021'e (145) aktararak işlendi. Düzenin şeması aşağıda Şekil 4'de gösterilmiştir.



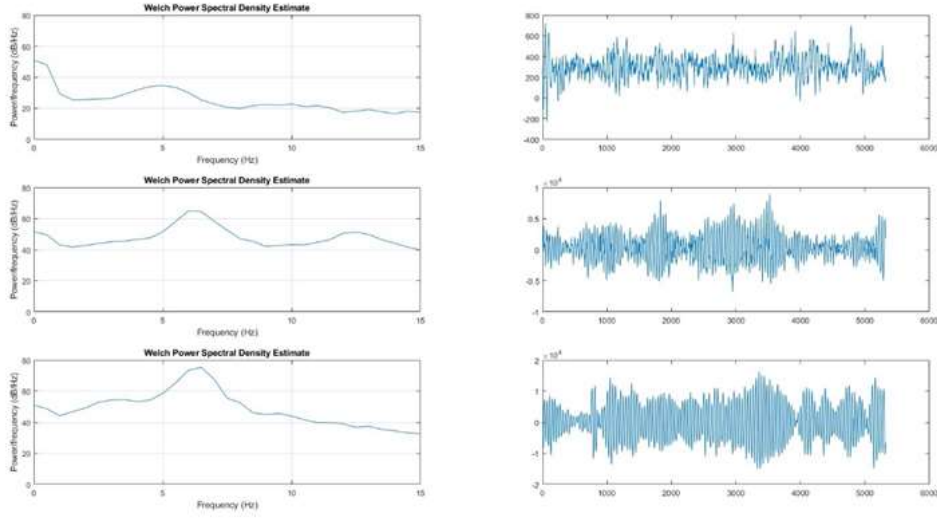
Şekil 4. Düzeneğin şematik gösterimi

İlk adımda, Matlab’de, önışleme olarak, zaman domaininde 1x7 boyutunda olan bir Average süzgeci uygulandı. Süzgecin boyutu deneme-yanılma yöntemiyle seçildi. İkinci adımda ise, Güç spektrumu yoğunluğu (GSY) analizi yapıldı. GSY analizi gücün frekansın bir fonksiyonu olarak nasıl dağıldığı hakkında temel bilgiler sağlar. Bu çalışmada GSY 'yi hesaplamak için Welch yöntemi kullanılmıştır (146). Son olarak, üçüncü adımda, değiştirilmiş periodogramların ortalaması alınarak spektral yoğunluk tahmin edilir. Elde edilen spektrum tahmini, GSY 'yi hesaplamak için ölçeklendirilir. Çalışmamızda,

$$W(n)=0.54 - 0.46 \cos(2n\pi/L)$$

denklemine dayalı olarak verilerin her bir bölümüne soft bir Hamming penceresi $w(n)$ uygulandı. (147).

Denklemden, $n=0,1,2 \dots L-1$ ve L , her parçanın uzunluğunu belirtir. Her parçanın PSD'si hesaplandıktan sonra, sinyalin maksimum frekansı belirlenir. Bu çalışmada, 20 saniyelik (her aşamadan elde edilen) sinyaller, 0.5 saniye örtüşmeyle 2 saniyelik parçalara ayrılarak Welch yöntemi uygulandı. Son olarak, lokal maksimum ve minimum noktalar sinyalde belirlendi ve ortalamaları alınarak, hastanın 20 saniyelik kaydının el titreşiminin mesafesi ölçüldü.



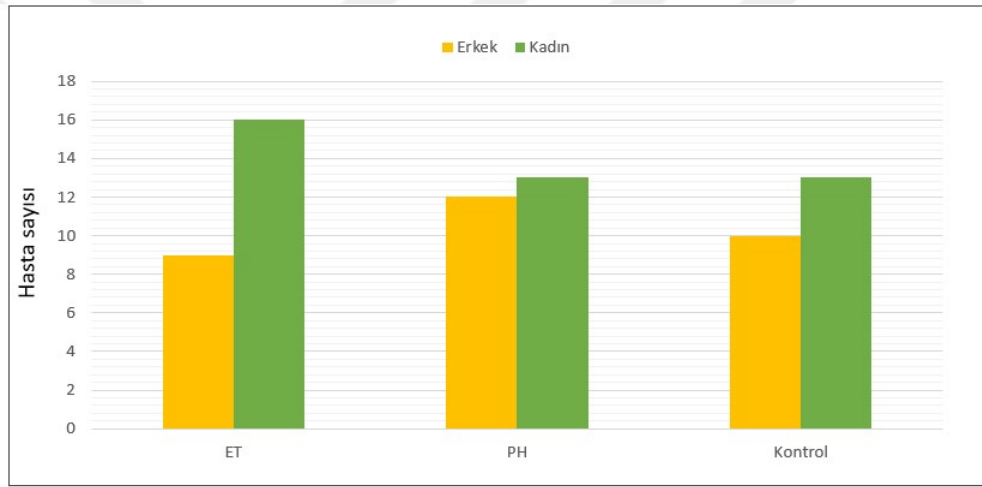
Resim 10. Bir ET hastasının ham sinyalleri ve Güç Spektrum Yoğunluğu

3.4 İstatistiksel Analiz

Veriler SPSS 23.0 istatistik paketi kullanılarak analiz edilmiştir. Değerlendirme sonuçlarının tanımlayıcı istatistikleri; kategorik değişkenler için “sayı ve yüzde”, sayısal değişkenler için “ortalama, standart sapma, minimum, maksimum” olarak sunulmuştur. Sayısal değişkenler iki bağımsız grup arasında karşılaştırılırken, normal dağılım koşulu sağlanmışsa “Bağımsız Örneklem T-testi (Independent Sample T-test)”, sağlanmamışsa “Mann-Whitney U-Testi” kullanılmıştır. Sayısal değişkenleri üç bağımsız grup arasında karşılaştırırken, normal dağılım koşulu sağlandığında “Tek Yönlü Varyans Analizi (One Way Anova)”, sağlanmadığında ise “Kruskal-Wallis H-Testi” kullanılmıştır. Ölçülen değişkenleri ilişkilendirmek için “Pearson Korelasyon Testi” kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi “ $p < 0.05$ ” olarak alınmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Karadeniz Teknik Üniversitesi Nöroloji Polikliniği'ne başvuran 25 Parkinson, 25 ET hastası alındı. Kontrol grubu polikliniğimize nonspesifik şikayetlerle başvuran, nörolojik muayenesi normal ve bilinen nörolojik hastalığı olmayan 23 kişiden oluşuyordu. Toplamda 73 hastanın 31'i erkek (%42,5), 42'si kadın (%57,5) idi. ET hastalarının 9'u erkek, 16'sı kadın; PH hastalarının 12'si erkek, 13'ü kadın ve kontrol grubunun 10'u erkek, 13'ü kadınlardan oluşuyordu. Cinsiyet açısından gruplar arası anlamlı fark saptanmadı ($p=0,68$) (Şekil 5).



Şekil 5. Olguların cinsiyete göre dağılımı

PH, ET hastalarının ve kontrol grubunun yaş ortalaması sırasıyla $61,9 \pm 10,5$, $46,1 \pm 19,3$, $48,4 \pm 10,4$ olarak saptandı. Gruplar arasında yaş ortalaması açısından anlamlı fark bulundu ($p=0,002$) (Tablo 9).

	ET (n=25)	PH (n=25)	SK (n=25)	p değeri
Yaş	46,1±19,3	61,9±10,5	48,4±10,4	0,002*

Kruskal-Wallis H-Testi kullanılmıştır.

Tablo 9. Katılımcıların yaşa göre dağılımı

Semptom başlangıç yaşı ET hastalarında $37,7 \pm 18,9$ PH hastalarında $55,6 \pm 10,2$ olarak tespit edildi. Semptom süreleri ise ET'lularda $8,40 \pm 5,7$ PH hastalarında $6,2 \pm 3,8$ olarak saptandı. Semptom başlangıç yaşı arasındaki fark istatistiki açıdan anlamlı iken, semptom süreleri arasındaki fark anlamlı bulunmadı ($p=0,002$ ve $p=0,133$) (Tablo 10).

	ET (n=25)	PH (n=25)	p değeri
Semptom Başlangıç Yaşı	$37,7 \pm 18,9$	$55,6 \pm 10,2$	0,002*
Semptom Süresi	$8,40 \pm 5,7$	$6,2 \pm 3,8$	0,133

Bağımsız T-Testi kullanılmıştır

Tablo 10.Hastaların semptom başlangıç yaşı ve semptom süresi

ET ve PH hastalarının tamamının üst ekstremitte tremoru vardı. Sadece 1 hastanın üst ekstremitte ile birlikte baş tremoru vardı. Diğer hastaların başka vücut bölgesinde tremoru yoktu. ET hastalarının 3'ünde (%12) İT varken, PH hastalarının 20'sinde (%80) vardı. ET hastalarının tamamının, PH hastalarının %72'sinin PT'u vardı. ET hastalarının tamamında iki taraflı tremor vardı. 25 hastanın 13'ünde tremor bir ekstremitede daha belirgindi. Daha belirgin ekstremitesi sol olanlar 5, sağ olanlar 8 kişi idi.

PH hastalarında ise tek taraflı tremoru olan 9 (%36), iki taraflı tremoru olan 16 (%64) kişi vardı. 25 hastanın 18'inde tremor bir ekstremitede daha belirgindi. Daha belirgin ekstremitesi sol olanlar 13, sağ olanlar 5 kişi idi (Tablo 11). Dominant ekstremitte ile tremorun baskın olduğu taraf arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi ($p>0,05$) (tabloda gösterilmemiştir).

	ET (n=25)	PH (n=25)
İstirahat Tremoru	3 (%12)	20 (%80)
Postural Tremor	25 (%100)	18 (%72)
Tek taraflı	0 (%0)	9 (%36)
İki taraflı	25 (%100)	16 (%64)
Asimetri	13 (%52)	18 (%72)

Tablo 11. Hastaların Tremor Özellikleri

25 ET ve 25 PH hastasının 15'er tanesinin akselerometre ile tremor amplitüd ve frekans analizleri yapıldı. Tremor amplitüd ve frekansları hasta istirahat halindeyken, kollar öne doğru uzatılmışken ve aynı pozisyonda kayıt yapılan elde 1 kg ağırlığında yük taşıırken yapılan kayıtlarla her pozisyon için ayrı ayrı değerlendirildi. Amplitüd ölçümleri cm cinsinden, frekans ölçümleri ise Hz cinsinden belirtildi (Tablo 12). Yükle kayıt tremorun olası periferik sebebini ekarte etme amacıyla yapıldığı için istatistik analizlere dahil edilmedi.

Akselerometre ile ölçüm yapılan 15 ET hastasının 2'sinde İT mevcuttu ve ortalama amplitüdü $0,07 \pm 0,1$ cm, ortalama frekans $0,69 \pm 2,4$ Hz idi. Tamamının PT'ü vardı ve ortalama amplitüd $1,5 \pm 1,0$ cm, ortalama frekans $8,44 \pm 1,3$ Hz olarak hesaplandı.

Akselerometre ile ölçüm yapılan 15 PH hastasının 12'sinde İT mevcuttu ve ortalama amplitüdü $3,43 \pm 3,3$ cm, ortalama frekans $4,8 \pm 1,13$ Hz idi. PT'ü olan 14 hastanın ortalama amplitüdü $4,3 \pm 3,9$ cm, ortalama frekansı $5,1 \pm 2,1$ Hz olarak hesaplandı.

	ET (n=15)	PH (n=15)
İstirahat Tremoru Amplitüd Ort. (cm)	0,5 ± 0,0 (2)	3,43 ± 3,3 (12)
Postural Tremor Amplitüd Ort. (cm)	1,5 ± 1,0 (15)	4,3 ± 3,9 (14)
İstirahat Tremoru Frekans Ort. (Hz)	6,5 ± 0,0 (2)	4,8 ± 1,13 (12)
Postural Tremor Frekans Ort. (Hz)	8,44 ± 1,3 (15)	5,1 ± 2,1 (14)

Tablo 12. Tremor akselerometrik ölçüm verileri

Akselerometrik analiz yapılan tüm hastalarda semptom başlangıç yaşı ile tremor amplitüd değerlerinin korelasyonuna bakıldığında İT amplitüdünün semptom başlangıç yaşı ile negatif korelasyon gösterdiği fakat bunun istatistik açıdan anlamlı olmadığı görüldü. Semptom başlangıç yaşı ile amplitüd değerleri arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi ($p>0,05$). İT amplitüdü ile semptom süresi ile arasında korelasyon saptanmadı. Semptom süresi ile PT amplitüdü arasında istatistik açıdan anlamlı pozitif korelasyon tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 13).

ET ve PH (n=30)	İstirahat Tremoru Amplitüdü		Postural Tremor Amplitüdü	
	Pearson korelasyon katsayısı	Anlamlılık düzeyi	Pearson korelasyon katsayısı	Anlamlılık düzeyi
Semptom Başlangıç Yaş	- 0,196	0,3	0,331	0,7
Semptom Süresi	0,361	0,06	0,418*	0,021*

Tablo 13. ET ve PH hastalarının semptom başlangıç yaşı ve süresi ile tremor amplitüdlerinin korelasyonu

ET hastalarında semptom başlangıç yaşı ve semptom süresi ile İT ve PT amplitüd değerlerinin korelasyonuna bakıldığında istatistiki açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 14).

ET (n=15)	İstirahat Tremoru Amplitüdü		Postural Tremor Amplitüdü	
	Pearson korelasyon katsayısı	Anlamlılık düzeyi	Pearson korelasyon katsayısı	Anlamlılık düzeyi
Semptom Başlangıç Yaş	- 0,053	0,8	0,478	0,7
Semptom Süresi	-0,22	0,4	0,318	0,2

Tablo 14. ET hastalarında semptom başlangıç yaşı ve süresi ile tremor amplitüdlerinin korelasyonu

PH hastalarında semptom başlangıç yaşı ve semptom süresi ile İT ve PT amplitüd değerlerinin korelasyonuna bakıldığında ise semptom başlangıç yaşı ile anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$). Semptom süresi ile hem İT hem de PT amplitüd değerlerinin güçlü pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi ($p<0,01$) (Tablo 15).

PH (n=15)	İstirahat Tremoru Amplitüdü		Postural Tremor Amplitüdü	
	Pearson korelasyon katsayısı	Anlamlılık düzeyi	Pearson korelasyon katsayısı	Anlamlılık düzeyi
Semptom Başlangıç Yaş	0,094	0,7	0,136	0,6
Semptom Süresi	-0,875	0,001*	0,861	0,001*

Tablo 15. PH hastalarında semptom başlangıç yaşı ve süresi ile tremor amplitüdlerinin korelasyonu

ET hastalarında semptom başlangıç yaşı ve semptom süresi ile İT ve PT frekans değerlerinin korelasyonuna bakıldığında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 16).

ET (n=15)	İstirahat Tremoru Frekansı		Postural Tremor Frekansı	
	Pearson korelasyon katsayısı	Anlamlılık düzeyi	Pearson korelasyon katsayısı	Anlamlılık düzeyi
Semptom Başlangıç Yaş	0,059	0,8	-0,405	0,2
Semptom Süresi	0,13	0,9	0,102	0,7

Tablo 16.ET hastalarında semptom başlangıç yaşı ve süresi ile tremor frekanslarının korelasyonu

PH hastalarında semptom başlangıç yaşı ve semptom süresi ile İT ve PT frekans değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$) (Tablo 17).

PH (n=15)	İstirahat Tremor Frekansı		Postural Tremor Frekansı	
	Pearson korelasyon katsayısı	Anlamlılık düzeyi	Pearson korelasyon katsayısı	Anlamlılık düzeyi
Semptom Başlangıç Yaş	-0,287	0,4	-0,291	0,5
Semptom Süresi	0,464	0,2	0,361	0,4

Tablo 17.PH hastalarında semptom başlangıç yaşı ve süresi ile tremor frekanslarının korelasyonu

ET hastalarında tremor amplitüd ve frekanslarının birbiri ile ilişkisine bakıldığında PT amplitüd ve frekansı İT frekansı ve amplitüdü ile korelasyon göstermedi ($p>0,05$). İT frekansı ise İT amplitüdü ile güçlü pozitif korelasyon gösterdi ($p<0,001$) (Tablo 18). ET hastalarında sadece 2 haftada İT vardı.

ET (n=15)	İstirahat Frekansı		Postural Frekansı		İstirahat Amplitüd	
	Pearson korelasyon katsayısı	Anlamlı lık düzeyi	Pearson korelasyon katsayısı	Anlamlı lık düzeyi	Pearson korelasyon katsayısı	Anlamlı lık düzeyi
İstirahat Amplitüd	1,0	0,001*	. ^c	. ^c		
Postural Amplitüd	-0,145	0,6	0,517	0,1	-0,127	0,6

Tablo 18.ET hastalarında tremor amplitüd ve frekans ilişkisi

PH hastalarında tremor amplitüd ve frekanslarının birbiri ile korelasyonu incelendi. İT amplitüdü ile PT amplitüdü arasında güçlü pozitif korelasyon saptandı ($p<0,001$). İT frekansı ve PT frekansı birbirleri ve amplitüd değerleri ile korelasyon göstermedi ($p>0,05$) (Tablo 19).

PH (n=15)	İstirahat Frekansı		Postural Frekansı		İstirahat Amplitüd	
	Pearson korelasyon katsayısı	Anlam lılık düzeyi	Pearson korelasyon katsayısı	Anlamlı lık düzeyi	Pearson korelasyon katsayısı	Anlamlı lık düzeyi
İstirahat Amplitüd	0,598	0,8	-0,42	0,5		
Postural Amplitüd	0,341	0,3	0,363	0,4	-0,864	0,001*
Postural Frekans	-0,42	0,3			0,178	0,7

Tablo 19. PH hastalarında tremor amplitüd ve frekans ilişkisi

Tüm hastalara (n=73) yüksek rezolüsyonlu ince kesit beyin MR görüntülemesi yapıldı. Volumetrik analiz sonrası elde edilen sonuçlar 3 grup ve ikili gruplar halinde karşılaştırıldı. Bilateral serebrum GM ve WM, bilateral serebellum, bilateral serebellum WM, vermis ve lobülleri, beyin sapı, bilateral bazal ön beyin, bilateral GP,

bilateral caudat nukleus, bilateral frontal lob, bilateral presantral girus, bilateral SMA, sol talamus hacimlerinde ET, PH ve SK arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$) (Tablo 16).

	ET (n=25) Ortalama hacim (cm ³)±SS	PH (n=25) Ortalama hacim (cm ³)±SS	SK (n=23) Ortalama hacim (cm ³)±SS	p değeri	
				ET-PH- SK	PH- SK
Cerebrum WM TV	465,83±61,736	476,65±93,503	474,56±50,801	0,73 [☆]	
Cerebrum WM RV	233,08±32,544	239,20±45,251	238,28±26,127	0,78 [☆]	
Cerebrum WM LV	232,74±30,311	237,44±48,416	236,27±24,816	0,76 [☆]	
Cerebrum GM TV	558,51±78,345	545,8±61,924	564,73±49,885	0,587 ^y	
Cerebrum GM RV	279,26±41,258	273,25±30,83	283,11±25,031	0,586 ^y	
Cerebrum GM LV	279,24±38,097	272,55±31,253	281,61±24,938	0,595 ^y	
Cerebellum TV	126,35±14,284	122,81±12,311	129,35±8,628	0,176 ^y	
Cerebellum RV	63,28±7,276	61,69±5,969	64,82±4,336	0,205 ^y	
Cerebellum LV	63,07±7,059	61,11±6,486	64,52±4,355	0,159 ^y	
Cerebellum WM TV	33,4±5,767	33,72±7,898	32,24±3,795	0,955 [☆]	
Cerebellum WM RV	16,88±3,144	16,98±3,825	16,11±1,898	0,885 [☆]	
Cerebellum WM LV	16,51±2,682	16,73±4,171	16,13±1,926	0,87 [☆]	
Cerebellum GM TV	101,64±14,523	96,82±13,719	105,83±6,663	0,055 ^y	0,006⁺
Cerebellum GM RV	46,39±7,135	44,72±6,568	48,72±3,115	0,071 ^y	0,01⁺
Cerebellum GM LV	46,55±6,489	44,37±7,104	48,38±3,035	0,068 ^y	0,016⁺
Vermis TV	8,67±1,127	8,57±1,091	8,71±0,731	0,876 ^y	
Vermis Lobule I-V	3,85±0,652	3,65±0,555	3,72±0,678	0,397 ^y	
Vermis Lobule VI-VII	1,99±0,255	1,95±0,341	2,03±0,259	0,56 ^y	
Vermis Lobule VIII-X	2,76±0,477	2,81±0,445	2,86±0,307	0,719 ^y	

Brainstem	20,24±2,238	20,21±1,938	19,98±1,796	0,884 ^y	
Bazal Önbeyin TV	0,74±0,127	0,76±0,123	0,75±0,119	0,7 ^y	
Bazal Önbeyin RV	0,37±0,071	0,39±0,068	0,37±0,069	0,341 ^y	
Bazal Önbeyin LV	0,37±0,065	0,36±0,066	0,36±0,061	0,949 ^y	
Globus Pallidus TV	2,21±0,406	2,18±0,472	2,26±0,263	0,441 [☆]	
Globus Pallidus RV	1,08±0,231	1,09±0,243	1,12±0,139	0,561 [☆]	
Globus Pallidus LV	1,12±0,215	1,08±0,251	1,13±0,133	0,393 [☆]	
Caudate RV	3,35±0,644	3,17±0,564	3,34±0,441	0,455 ^y	
Caudate LV	3,33±0,631	3,16±0,535	3,29±0,454	0,525 ^y	
Putamen RV	3,79±1,094	3,44±0,831	4,03±0,485	0,05 [☆]	0,019⁺
Putamen LV	3,89±1,055	3,49±0,763	4,081±0,516	0,013 [☆]	0,005⁺
Talamus TV	11,51±2,141	10,75±1,854	11,86±1,116	0,092 ^y	0,017[~]
Talamus RV	5,78±1,026	5,39±0,934	5,95±0,561	0,076 ^y	0,016[~]
Talamus LV	5,71±1,147	5,36±0,993	5,91±0,576	0,137 ^y	
Frontal Lob RV	85,85±13,901	83,37±11,677	84,81±8,392	0,75 ^y	
Frontal Lob LV	84,63±13,244	82,32±12,728	83,96±8,422	0,77 ^y	
Presantral Girus RV	12,12±2,124	11,74±1,393	12,31±1,148	0,48 ^y	
Presantral Girus LV	12,33±1,952	12,37±1,816	12,56±1,191	0,88 ^y	
SMA RV	4,85±0,776	4,81±0,868	4,84±0,776	0,96 ^y	
SMA LV	4,82±0,675	4,82±0,936	5,14±0,806	0,3 ^y	

^y Tek Yönlü Varyans Analizi [☆]Kruskal-Wallis H-Testi ⁺Mann-Whitney U-Testi [~]Bağımsız T-Testi

Tablo 20. Volumetrik analiz sonuçlarının gruplar arası karşılaştırması

Bilateral serebellum GM, talamus sağ ve total, bilateral putamen hacimlerinde ise PH hastalarında SK ile karşılaştırıldığında anlamlı azalma olduğu tespit edildi ($p<0.05$).

Bilateral serebrum GM ve WM, bilateral serebellum, serebellum GM ve WM, vermis ve lobülleri, beyinsapı, bilateral bazal ön beyin, talamus, GP, putamen, caudat nukleus, frontal lob, presantral girus, SMA hacimlerinde ET hastaları ile SK arasında istatistiki açıdan anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0.05$).

ET hastalarında tremor asimetrisi olan 13 kişinin tremorunun baskın olduğu taraf ile volume değerleri arasında ilişki tespit edilmedi (tabloda gösterilmemiştir).

PH hastalarında ise 25 hastanın 18'inde tremor bir ekstremitede daha belirgindi. Daha belirgin ekstremitesi sol olanlar 13, sağ olanlar 5 kişi idi. Baskın tremor tarafı sol olan (tek veya çift taraflı) hastaların vermis lobül VIII-X, sağ presantral girus, bilateral serebellum WM, bilateral frontal lob, sağ SMA hacimlerinde diğer PH'na göre anlamlı azalma tespit edildi ($p<0,05$) (Tablo 21).

	Tremor Baskın Taraf		p değeri
	Sol	Sağ	
Vermis Lobül VIII-X cm³	2,50±0,4	3,03±0,4	0,024*
Presantral Girus RV cm³	10,73±1,6	12,31±0,9	0,022*
Serebellum WM TV cm³	30,24±3,5	39,92±9,7	0,018*
Serebellum WM RV cm³	15,3±1,8	19,9±4,6	0,017*
Serebellum WM LV cm³	14,9±1,8	19,9±5,2	0,023*
Frontal Lob RV cm³	79,5±9,9	90,2±11,8	0,021*
Frontal Lob LV cm³	77,9±9,4	90,0±10,8	0,019*
SMA RV cm³	4,44±0,71	5,49±0,93	0,04*

Tablo 21.PH hastalarında baskın tremor tarafı ile volume değeri anlamlı ilişki gösteren bölgeler

Akselometrik analiz yapılan 15 ET hastasının İT ve PT amplitüd değerleri ile volume sonuçları arasında istatistiki açıdan anlamlı korelasyon saptanmadı ($p>0,05$) (tabloda gösterilmemiştir).

Akselerometrik analiz yapılan 15 PH'nın 14'ünde PT mevcuttu. İT amplitüd ve frekans değerleri ile volume sonuçları arasında anlamlı korelasyon tespit edilmedi. PT amplitüd değerleri ile volume sonuçları korelasyonu incelendiğinde; serebellum GM sol ve total, sol frontal lob, sol presantral girus, bilateral SMA, vermis lobül VIII-X hacimleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$) (Tablo 23).

PH (n=14)	Postural Tremor Amplitüd	
	Pearson korelasyon katsayısı	p değeri
Vermis Lobül VIII-X	-0.617	0,01*
Presantral Girus LV	-0,560	0,03*
Serebellum GM TV	-0,523	0,04*
Serebellum GM LV	-0,557	0,03*
Frontal Lob LV	-0,589	0,02*
SMA LV	-0,581	0,02*
SMA RV	-0,529	0,04*

Tablo 22. PT olan PH hastalarında amplitüd ile anlamlı volume ilişkisi gösteren bölgeler

Bu hastaların PT frekans değerleri ile volumetrik analiz korelasyonuna bakıldı. Bilateral serebellum WM, bilateral SMA hacimleri arasında anlamlı negatif korelasyon saptandı ($p<0,05$) (Tablo 23).

PH (n=14)	Postural Tremor Frekans	
	Pearson korelasyon katsayısı	p değeri
Serebellum WM TV	-0.583	0,02*
Serebellum WM RV	-0,548	0,03*
Serebellum WM LV	-0,604	0,017*
SMA LV	-0,566	0,028*
SMA RV	-0,531	0,04*

Tablo 23. PT olan PH hastalarında frekans ile anlamlı volume ilişkisi gösteren bölgeler

5. TARTIŞMA

Çalışmamızdaki ET ve PH hastalarının ortalama yaşları (46,1 ve 61,9) arasında istatistik açıdan anlamlı farklılık vardı (Tablo 9). İdiopatik PH 50 yaşın altında nadir görülmektedir ve genç yaşta olanlarda genetik etyolojilerin rolü daha fazladır (103). ET ise 2. ve 6.dekadlarda olacak şekilde bifazik dağılım gösterir (32). Kognitif yıkımı olan hastalar çalışmaya dahil edilmediği için özellikle ET’da ileri yaş; PH’da olası genetik etyolojiden kaçınmak için genç yaş hastalar alınmadığı için böyle bir fark ortaya çıkmıştır. Bu durum, semptom süreleri arasında anlamlı fark olmamasına yol açarak aslında çalışmamıza avantaj sağlamış, hastalıkların benzer süre zarfındaki seyrini daha sağlıklı değerlendirmemize imkan vermiştir (Tablo 10).

Hastalarımızın tremor klinik özelliklerinin literatürde bildirilenle paralel olduğu görülmüştür (Tablo 11). ET hastalarımızın 3 tanesinde (%12) İT vardı. ET hastalarında hastalık süresi ve şiddeti ile korele olarak %20 oranında İT görülebildiği bildirilmiştir (10). Ancak ET hastalarımızda İT amplitüdü ile semptom süresi ve PT amplitüdü arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır İT tremoru olan ET hasta popülasyonumuz azlığı korelasyonun varlığı/yokluğu hakkında net yorum yapmaya yeterli değildir. (Tablo 14 ve 18). PH’da PT görülme oranı farklı çalışmalarda %46-92 arasında bildirilmiştir (75,76). Bizim hastalarımızın da %72’sinde PT mevcuttu. ET hastalarının tamamında bilateral tremor vardı ve %52’sinde bir tarafta daha baskındı. ET klinik bazlı çalışmalarda %75-95 oranlarında simetrik bildirilmektedir (17,18). Fakat toplum bazlı çalışmalarda daha çok asimetrik ve non-dominant ekstremitede saptanmıştır (148). Klinik ve toplum bazlı çalışmalardaki bu farkın nedeni dominant ekstremitesi etkilenenlerin daha çok medikal yardım araması olabilir. PH hastalarımızda ise tremor asimetri oranı %72 olarak saptandı. Asimetrik başlangıç farklı çalışmalarda %70-98 aralığında bildirilmektedir (70,149,150). Asimetrinin PH tanısında güçlü bir prediktördür (66). Tremor asimetrisi olmayan hastalarımızın bradikinezi ve rijidite gibi bulgularında asimetri mevcuttu. Dominant ekstremita ile tremorun baskın olduğu taraf arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Dominant ekstremita ile tremor başlangıç tarafı arasında net ilişki olduğu bazı çalışmalarda bildirilse de (151,152) hasta hafızasına dayanan bu verilerde bias riski yüksektir. Kişinin non-dominant ekstremitesindeki bir problem dominant ekstremitede ortaya

çıkıldığına yaşam kalitesi bozulacağından, hastalığı bu ekstremiteler ile karakterize ediyor olabilir (149).

Hastalarımızın akselerometre ile ölçülen ortalama tremor amplitüd ve frekans değerleri literatür verileri ile uyumludur (Tablo 12). ET hastalarında PT ortalama frekans değeri $8,44 \pm 1,3$ Hz, PH hastalarında $5,1 \pm 2,1$ Hz ölçüldü. Bazı araştırmacılar PH'da PT'ü ET komorbiditesi veya artmış fizyolojik tremora atfetmiştir (78,153). Fakat PH hastalarında re-emergent tremor ET ve fizyolojik tremordan farklı olarak belirli bir latent periyot sonrası ortaya çıkar ve frekansı PT'dan daha düşüktür (4-6 Hz). (78,81). Bu nedenle re-emergent tremorun, İT ile benzer frekansta olması, levodopa tedavisinden kısmen fayda görmesi ve amplitüdünün İT amplitüdü ile korele olması nedeniyle İT'un klinik varyantı olduğu ileri sürülmüştür (80,154,155). Biz çalışmamızda kaydın en artefaktsız 20 saniyesini aldığımız için latent periyod değerlendirilmemiştir. PH hastalarımızın PT frekansı, istatistik için açıdan anlamlı olmasa da ET hastalarınınkinden düşüktür ve PT amplitüdü, İT amplitüdü ile güçlü korelasyon göstermektedir (Tablo 19). Bizim verilerimiz de PH'da re-emergent tremorun İT'un klinik varyantı olabileceği ve altta yatan patofizyolojik mekanizmasının PT'dan farklı olabileceği görüşünü destekler niteliktedir. ET hastalarında tremor şiddetinin hastalık süresi ile pozitif yönde korele olduğu, fakat başlangıç yaşı ile ilişkili olmadığı bildirilmiştir (17,22). Başka bir araştırmada ise tremor amplitüdünde 4 yılda ortalama 1.091 kat artış görülmekle birlikte istatistik açıdan anlamlı olmadığı saptanmıştır (20). Bizim hastalarımızda başlangıç yaşı ve semptom süresi ile tremor amplitüdü korelasyon göstermemiştir (Tablo 15). Bu sonuç, korelasyon bildiren yayınlardaki hastalık sürelerinin bizden belirgin fazla olmasına bağlı olabilir. Ayrıca hasta grubumuzun dahil etme kriterlerimize bağlı olarak progresyon göstermeyen subtipte ait olma ihtimali göz ardı edilmemelidir. ET hastalarında, frekans değerleri, semptom başlangıç yaşı ve semptom süresi arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 16 ve 17). ET amplitüdünün yaş ile artarken frekansının yaş ile düştüğü fakat hastalığın başlangıç yaşı, hastalık süresi ile anlamlı ilişkisi olmadığı gösterilmiştir (20). Frekans ve amplitüdün düşük amplitüdlere birbirinden bağımsız; yüksek amplitüdlere ise frekansın amplitüd bağımlı olduğu (21) ve hastalarımızın tremor amplitüdlерinin ($1,5 \pm 1,0$ cm) yüksek olmadığı düşünülürse, korelasyon olmaması mevcut veriler ile uyumludur. PH hastalarımızda

İT ve PT amplitüdü semptom başlangıç yaşı ile korelasyon göstermezken, semptom süresi ile güçlü korelasyon göstermiştir (Tablo 15). Literatüre bakıldığında ileri yaş başlangıç PH'da hızlı progresyon ile ilişkili en öne çıkan risk faktörüdür (89–92). Bulgumuzun literatürden farklı olmasının nedeni, tremorun diğer motor bulguların aksine nigrostriatal dejenerasyon ile korele olmaması ve lineer progresyon göstermemesi (87–90) ve bizim diğer motor bulguları değil sadece tremoru değerlendirmiş olmamız olabilir. Ek olarak ileri evrelerde rijidite çok belirginleşirse tremor amplitüdü azalabilir; hatta kaybolabilir (71). Bu nedenle bizim çalışmamızda, hastalık süresi uzun olan bazı çalışmalardan farklı olarak hastalık süresi ile güçlü korelasyon bulunmuş olabilir. Yakın zamanda yayınlanan bir çalışmada yaş ile tremor şiddeti arasında korelasyon bulunmazken hastalık süresi ile negatif korelasyon tespit edilmiş; bu durumun uzun hastalık süresi ile ilişkili olma ihtimalinin üzerinde durulmuş (156).

Çalışmamızda ET ve PH hastaları ile SK arasında istatistik olarak anlamlı hacimsel fark saptanmadı. İkili analizlerde ET ve SK arasında anlamlı fark yoktu ancak PH ve SK arasında bazı bölgelerde anlamlı hacimsel farklılık tespit edildi (Tablo 20).

ET patogeneğinde serebellum başta olmak üzere ION, red nukleus, talamus, kortikal motor alanları içeren multipl merkezli osilasyonların olduğu bir network varlığı öne çıkmaktadır (46,157). Bazı araştırmacılar ET'un nörodejeneratif bir hastalık olduğunu savunmaktadır (14,158). Literatüre bakıldığında ise CTC devrelerin rolü net olsa da (47,159–164), altta yatan patolojik mekanizmanın natürü hakkında veriler oldukça farklılık göstermektedir. Serebellum ET patogeneğinde en ilgi çekici lokalizasyon olmaya devam etmektedir. Histopatolojik çalışmalarda serebellum purkinje hücrelerinde dansite azalması, dendrit/aksonal hasar gibi çeşitli morfolojik/morfometrik değişiklikler bildirilmiştir (55,58,59,165,166). Yapısal ve fonksiyonel görüntüleme sonuçları ise oldukça farklılık göstermektedir. Bizim çalışmamızda serebellar yapılarda kontrollere göre anlamlı yapısal değişiklik saptanmamıştır. Sonuçlarımızı destekleyen bir çok araştırma mevcuttur (161,167–169). Buna karşılık bazı yayınlarda serebellum GM hacminde (170,171), vermiste (172) anlamlı azalma bildirmiştir. Fakat bahsi geçen bu çalışmada sadece baş tremoru eşlik edenlerde bu azalmanın olması, baş tremoru olmayanlarda kontrollere göre anlamlı

değişikliğin gözlenmemesi dikkat çekicidir. Yine bilateral serebellum GM ve vermis hacminde anlamlı azalma bildiren iki çalışmada ise baş tremoru eşlik eden ve etmeyen gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır (173,174). Bu çalışmaların hasta popülasyonu incelendiğinde kognitif bozukluğu olan kişilerin de dahil edildiği dikkati çekmektedir. Hasta popülasyonlarımız farklı subgrupları temsil ediyor olabilir. Hasta popülasyonumuzun benzerlik gösterdiği Daniels ve arkadaşları bizimle uyumlu sonuçlar elde etmiştir (167). ION ve red nukleus gibi beyin sapı yapılarının ET’da osilasyon merkezi olduğu önerilse de yeterli histopatolojik ve nörogörüntüleme ile desteklenememiştir (53,169,175,176). Bizim ET hastalarımızda da beyin sapında kontrollere göre anlamlı hacimsel değişiklik saptanmamıştır. Talamusun hem ET hem de PH’da tremorun semptomatik tedavisinde invazif girişimlerin hedef bölgelerinden biri olması tremor networkündeki yerini kanıtlar niteliktedir. Talamus Vim çekirdeğinin uyarılması sonucu ET hastalarında tremor amplitüd ve frekansında değişiklik olması motor networkdeki sinyallerin talamusta modifiye edilerek korteksin kontrol edildiği şeklinde yorumlanmıştır (177,178). Literatürün büyük bir bölümü ise bizim sonuçlarımıza benzer şekilde ET hastalarında talamusta kontrollere göre anlamlı hacimsel değişiklik saptamamıştır. (161,169,175). Biz ET hastalarında serebral WM ve GM, frontal lob, presantral girus, SMA gibi kortikal yapılarda anlamlı hacim değişimi saptamadık. Bulgularımızı destekleyen bir çok araştırma (161,169,179) olmakla birlikte serebral GM, frontal, oksipital ve parietal loblarda hacim azalması bildirenler de vardır (173,174,180). Bu çalışmalarda hasta popülasyonuna bakıldığında kognitif bozukluğu olan hastaların da dahil edildiği görülmektedir. Kognitif durumun volumetri çalışmaları sonuçlarına olası etkisini gösteren çalışmada; kognitif bozukluğu olan ET hastalarında olmayanlara göre, kognitif defisit düzeyi ile korelasyon gösteren serebellum, medial frontal girus, post sentral girus, insula, cingulate girus, lentiform nukleus ile çeşitli parietal, oksipital ve temporal lob bölgelerinde anlamlı GM atrofisi saptanmış (181). Başka bir çalışmada ise ET hastalarında kognitif disfonksiyon ile korelasyon gösteren bilateral talamus hacminde azalma ve infra-supra tentoriyal yapılarda WM anormallikleri tespit edilmiş (168).

2019 yılında yayınlanan bir meta-analizde, çalışma dizaynlarındaki heterojenliğe bağlı olarak, ET hastalarında hacimsel değişim hakkında şu andaki verilerle tutarlı ve güvenilir bir sonucun elde edilemeyeceği vurgulanmıştır (182).

Parkinsonizm motor semptomlarının temel mekanizmasının BG'nın anormal aktivitesinin indüklediği CTC network disfonksiyonu olduğu düşünülmektedir (117). BG'nın anormal aktivitesinin ana kaynağı nigrostriatal dopaminerjik nörodejenerasyon, farklı evre ve subtiplerdeki PH hastalarında birçok kez gösterilmiş ve meta-analiz verileri ile de diğer tremor sendromlarından ayırıcı tanıda yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu desteklenmiştir (183–187). Fakat PH'da bu nörodejenerasyon sürecini neyin tetiklediği net bilinmemektedir. Hareket başlatılmak istendiğinde kortikal motor alanlardan gelen veriler BG'a striatumdan (primer olarak putamenden) giriş yapar. Çalışmamızda PH hastalarımızda bilateral putamen hacimlerinde kontrollere göre anlamlı azalma varken; caudat nukleus hacimlerinde anlamlı fark yoktu. Literatürde longitudinal prospektif iki çalışmada yıllık progresyon hızının putamende caudat nukleusa göre daha fazla olduğu saptanmış (%4,4 ile %6,3 ve %3,5 ile %8,9) (96,188). Farklı PET ve DAT-SPECT çalışmalarında da putamende daha belirgin olacak şekilde bilateral caudat nukleus ve putamende uptake azalması saptanmış (184,189,190). Caudat nukleusun striatumun daha çok kognitif fonksiyonla ilgili bölümü olduğu ve hastalarımızın ortalama semptom süresinin ($6,2 \pm 3,8$ yıl) bu çalışmalara göre daha kısa olduğu düşünülürse, hastalarımızın caudat nukleustaki yapısal değişikliği henüz belirgin düzeye gelmemiş olabilir. Analiz sonucunda bilateral GP hacminde kontrollere göre anlamlı değişiklik saptamadık. GP, PH patogenezinde olası osilasyon merkezlerinden biri olan, invazif tedavi yöntemlerinde hedef bölgelerden biridir. Çalışmamızda GP için en yüksek korelasyona sahip volumetri sistemini kullanmış olsak da, bu sonucun altında yatan neden teknik olabilir. Demansı olmayan PH hastalarında volumetrik analiz ve yüzey şekil analizi yapılan bir çalışmada volumetri sonuçları kontrollerle farklılık göstermezken, yüzey şekil analizinde sağ GP'da anlamlı şekil farklılığı saptanmış. Bu durum hastalığın erken evrelerinde volumetrik analiz yöntemlerinin bunu saptamada yetersiz kalabileceği şeklinde yorumlanmış (191). PH hastalarımızda talamus sağ ve total hacimlerinde kontrollere göre anlamlı azalma tespit ettik. Talamusun, PH tremoru mekanizmasında rol aldığı en net göstergelerinden biri talamotomi ve derin beyin stimülasyonu gibi invazif girişimlerin tremor kontrolünde etkili olmasıdır (192–194). Nörogörüntüleme çalışmaları ile talamusta fonksiyonel ve metabolik değişimlerin olduğunu gösterilmiş (195–197); hatta erken evre hastalarda bile talamusta yapısal

değişiklikler bildirilmiştir (198). Sonuçlarımızda sol talamusta anlamlı hacimsel değişiklik saptanmamıştır. Bunun nedenlerinden biri, tremora kontralateral talamusta hipermetabolizma tespit edilen çalışmayla paralel olarak (199), PH hastalarımızda tremor asimetrisi gösteren 18 kişiden 13'nün baskın tarafının sol taraf olması olabilir. Diğer bir neden ise, demansı olan PH hastalarında sol talamus hacminde kontrollere göre anlamlı azalma bildirilmişken (200), çalışmamızda demansif hastaların yer almaması olabilir. Serebellumun PH patogenezinde rolü olup olmadığından ziyade rolünün tabiatı sorgulanmaktadır. Bazı çalışmalarda serebellumda hipermetabolizma varken motor kortekste hipometabolizma gözlemlendiği (196,197), serebellumun PH tremorunda istemli hareketler sırasındakine benzer aktivite gösterdiği (201,202) çalışmaların sonuçları, PH'da serebellumun osilatuar sinyallerin frekans ve amplitüdlerinde ayarlama yaparak, modülatör görev yaptığı şeklinde yorumlanmıştır. Başka bir araştırmada ise İT olan PH'da olmayanlara göre serebellum GM hacimlerinde anlamlı azalma tespit edilmiş (203). Biz de PH hastalarının bilateral serebellum GM hacimlerinde kontrollere göre anlamlı azalma tespit ettik. Serebello-talamik nöronların projekte olduğu frontal lob, presantral girus, SMA gibi motor kortikal bölgelerde ve bazal önbeyinde kontrollere göre anlamlı hacim farklılığı tespit etmedik. Literatürde birçok yapısal ve metabolik görüntüleme çalışması frontal, parietal, temporal, oksipital ve limbik bölgelerde yapısal değişiklikler (200,204–207) ve özellikle motor kortikal alanlarda metabolizma değişiklikleri (196,197,208) bildirmektedir. Bazı DTI (difüzyon tensör imajining) çalışmaları hacimsel değişiklik olmaksızın nöronal bağlantılarında azalma olduğunu saptamıştır (209–211). Dikkat çeken nokta bizimle benzer olarak, hacim kaybı bildirmeyen bu çalışmaların kognitif bozukluğu olan kişileri dahil etmemiş; hacim azalması bildirenlerin ileri evre hastaları içeriyor olmasıdır.

Çalışmamızda 25 ET hastamızın 3'ünde, tremor kaydı yapılanların da 2'sinde İT vardı. Sayı azlığı nedeniyle ET hastalarında İT ve volume ilişkisi değerlendirilememiştir. Fakat literatürde İT olan ve olmayan ET hastalarının morfometrik analizlerinde anlamlı farklılık görülmemiştir (161,162,212). ET hastalarında elektroensefalomyelografi (EMG) ile tremor şiddetinin ölçüldüğü ve fMRI verileri ile değerlendirildiği bir çalışmada kortikoserebellar bağlantılarda

azalmanın ve tremor ile ipsilateral serebellar - kontralateral talamik bağlantılarda artışın tremor şiddeti ile korele olduğu bildirilmiş (47). Literatürde CTC devrelerde aktivite artışı ile tremor şiddetini korele eden birçok çalışma olsa da bu yollardaki aktivite artışının yapısal değişikliklerle karakterize olup olmadığı konusunda fikir vermemiştir. ET hastalarımızın PT amplitüd ve frekans değerleri ile volumetrik analiz sonuçları arasında anlamlı ilişki tespit edilmedi. Bulgularımızın aksine bir çalışmada, ET hastalarında frontal ve parietal korteks, caudat nukleus ve talamus GM atrofi ile tremor şiddet skorlarının korele olduğu görülmüş (174). Ancak bu çalışmada fakat tremor şiddeti skorlanırken ilaç kullanımı göz önüne alınmamıştır. Bizim çalışmamızda ise ET hastalarının çoğu ilaç anti-tremor ilaç kullanmıyordu, kullananlar da akselerometre kaydından en az 3 gün önce ilacı kesmişti.

Nigrostriatal dopaminerjik hasar ile diğer motor bulguları aksine tremor şiddeti korelasyon göstermez (113,184,189,190). Parkinson tremorunun ortaya çıkmasının nigrostriatal hasara bağlı olması fakat tremor ortaya çıktıktan sonra hasarın düzeyinden bağımsız olması birden fazla osilatuar mekanizmanın rolü olduğuna işaret eder (116). PH hastalarımızın İT amplitüd ve frekansı ile volume değişimi ile arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak PT amplitüdü ile sol frontal lob, sol presantral girus, bilateral SMA, serebellum GM sol ve total, vermis lobül VIII-X hacimleri arasında anlamlı negatif korelasyon tespit edildi.

Tremor şiddetinin klinik skorlama ile belirlendiği çalışmada PH'da tremor şiddeti ile serebellum lobül VIII hacmi ile negatif korelasyon; lobül IV ile pozitif korelasyon bildirilmiş (213). Demansı olmayan PH'da serebral glukoz metabolizma hızının (CGluMR) ölçüldüğü araştırmada ise tremor şiddeti arttıkça bilateral putamen ve cerebellar vermis CGluMR'nın azaldığı görülmüş (214). Tremor şiddetinin kortikal kalınlık ile korelasyonunun değerlendirildiği bir çalışmada ise, tremor şiddeti ile motor aktivitelerde görev alan frontoparietal alanlardaki kortikal değişimlerin korele olduğu tespit edilmiş (215). Tremor şiddetinin EMG ile ölçüldüğü fMRI ve PET çalışmalarında İT amplitüdündeki değişimlerin ipsilateral serebellum, kontralateral sensorimotor korteks kontralateral talamus Vim çekirdeğindeki yer aldığı CTC devre aktivitesine bağlı olduğu fakat BG ile ilişkili olmadığı gözlenmiş (123,216). Başka bir PET çalışmasında ise sensorimotor korteks ve SMA aktivitesindeki değişimlerin tremor amplitüdü ile ilişkili olduğu bildirilmiş (Fukuda et al., 2004).

Ancak bu çalışmalarda hastaların İT'na eşlik eden PT varlığı ve şiddeti, re-emergent tremor hakkında net yorum yapılmamıştır. Bizim çalışmamızda da tekniğe bağlı PT ile re-emergent tremor ayrımı yapılmamıştır. Serebellum vermis lobüllerinin her birinin fonksiyonu net açıklanmış değildir. Lobül VIII-X daha çok denge ve yürüyüş ile ilişkilendirilse de bizim tremor şiddeti ile arasında bulduğumuz negatif korelasyon daha yüksek çözünürlüklü görüntüleme tetkikleri ile üzerinde araştırma yapılabilir. Çalışmamızda PH hastalarında PT frekansı ile bilateral serebellum WM ve bilateral SMA hacimleri arasında negatif korelasyon tespit edildi (Tablo 23). Tremor amplitüdü ile kortikal motor alanlar arasında ilişki bildiren PET çalışmasında frekans serebellum ile ilişkili bulunmuş (217).

ET hastalarımızın %52'sinde tremor şiddeti asimetri gösteriyordu. Baskın taraf ile hacim ilişkisine baktığımızda korelasyon olmadığını saptadık. ET hastalarında tremor asimetrisi ile patolojik değişimlerin ilişkisinin değerlendirildiği bir araştırmada, tremor asimetrisi ile patolojik değişimlerin asimetrisinin korele olduğu görülmüş. Bizim korelasyon bulamamızın sebeplerinden biri hasta sayımızın azlığının yanında söz konusu çalışmada görülen patolojik değişimlerin hacimsel değişim yapmayacak karakterde olması olabilir. PH'da lateralizasyon ile nörogörüntüleme korelasyon karşılaştırmalarında daha çok SN ve diğer BG yapılarının dejenerasyonuna odaklanılmıştır ve erken evrelerde dahi semptom başlangıç tarafı ile kontralateral SN patolojik değişiminde korelasyon bildirilmiştir (149,218–220). Bizim gibi voxel bazlı volumetri çalışmalarında SN, STN gibi yapıların sınırlarının ayırt edilmesi zor olduğu için sağlıklı hacim hesaplaması mümkün olmamaktadır bu nedenle bu bölgelerin korelasyonu yapılamamıştır. Literatürde PH'da İT ilişkili aktivite, ön planda tremora ipsilateral serebellum, kontralateral sensorimotor korteks kontralateral talamus vim çekirdeğinde gösterilmiştir (123,216,221). Tremor asimetrisi gösteren hastalarımızda tremor baskın taraf (13 sol, 5 sağ) ile volume korelasyonu bakılan bölgelerden sağ presantral girus, sağ SMA, bilateral frontal lob, bilateral serebellum WM ve vermis lobül VIII-X hacimlerinde diğer PH hastalarına göre anlamlı azalma tespit edildi (Tablo 21). Bu hastaların çoğunun sol baskın olduğu düşünülürse ipsilateral serebellum ve kontralateral motor kortikal alanlardaki volume asimetrisi beklenen bir sonuçtur. Ancak frontal lob ve serebellumda bilateral azalma olması dikkat çekicidir. Sonuçlarımızda diğer bir ilginç nokta tremor asimetrisi veya baskın taraf ile BG

hacimleri arasında ilişki bulunmamıştır. Literatürde motor semptom asimetrisi ile korele kontralateral BG yapılarında metabolik ve hacimsel değişimler bildirilmiştir (219,220,222–224). Bu çalışmanın odağı tremor semptomudur ve diğer motor veya nonmotor semptomların taraf ve şiddetleri ayrıntılı değerlendirilmemiştir. Bu bulgunun altında diğer motor semptomlarda simetri/asimetri olması ve bizim sadece tremor asimetrisini değerlendirmiş olmamız olabilir.

ET ve PH'da literatür tarandığında nöroradyolojik bulguların, hem bizim sonuçlarımızla hem de birbirleri ile özellikle ET'da oldukça farklılık gösterdiği göze çarpmaktadır. Bu durumun önde gelen nedenlerinden biri hasta seçiminde kullanılan tanı ve dışlama kriterlerinin farklılığı olabilir. Çalışmamızda hasta gruplarının kendi içlerinde klinik özelliklerinin homojen olması üstünlüklerimizden biridir. Bizim de çalışma kriterlerimizde baz aldığımız yeni konsensusa göre ET tanılı hastaların reklasifiye edildiği çalışmada, hastaların yarısı ET-plus olarak sınıflanmış (225). ET-plus'ın ET alt tipi mi yoksa ayrı bir hastalık mı olduğu konusunda tartışmalar devam etmektedir. Yapısal ve patolojik değişimlere yönelik çalışmalar farklı bir hastalığın bulgularını ET'a atfetmiş olabilir. Hem ET hem de PH hastalarında farklı klinik subtiplerin ve eşlikçi patolojilerin (kinetik tremor, kognitif disfonksiyon, tremor anatomik yayılımı gibi) varlığında morfometrik bulgulara yansıyan anlamlı farklılıklar gösterilmiştir (170,172,180,181,226). Meta-analizler de hasta sayısı, yaş, cinsiyet, hastalık süresi, klinik evre gibi faktörlerdeki değişkenliğin katkısını vurgulamıştır (182,227). Hasta gruplarındaki heterojenliğin bulgulara etkisi gözardı edilmemelidir ve çalışmaların sonuçları bu faktörler göz önüne alınarak yorumlanmalıdır.

2019 yılında yayınlanan meta-analizde literatürde ET morfometri sonuçlarındaki farklılığın sadece hastalığa ait klinik veya etyopatolojik heterojenliğe atfedilemeyeceği ve çalışmaların dizaynındaki birçok faktörün etkisi olduğu vurgulanmıştır (182). Çekimde kullanılan MR cihazının özelliklerinden başlayarak, görüntülerin işlenip analiz edilmesine kadarki tüm teknik/metod farklılıkları, çalışmaların sonuçlarındaki tutarsızlıkların nedenlerinden biri olabilir. Aynı metodun kullanıldığı çalışmalarda bile analiz basamaklarındaki değişkenler (örneğin farklı

anatomik segmentasyon algoritmasının kullanılması) ölçüm sonuçlarını etkileyebilmektedir (180,228).

Çalışmamızın üstünlüklerinden biri 3.0 T MR'da yüksek çözünürlüklü ve ince kesitli 3D T1 kesitlerin kullanılmasıdır. Bazı çalışmalarda kullanılan 1.5T MR'lara kıyasla 3.0 T MR, küçük bölgelerdeki anatomik yapıların ve WM-GM sınırlarının daha net olduğu görüntüler elde edilmesine olanak sağlar. Ayrıca 1.5 T MR'da çekim süresi de uzadığı için hareket artefaktı ihtimali artmaktadır (229).

Tremor şiddetinin farklı parametrelerle korele edildiği çalışmaların büyük çoğunluğunda klinik skalalar kullanılmıştır. Klinisyenin inspeksiyonuna dayanan bu skalalar subjektiflik ve olası biası beraberinde getirir. Bir araştırmaya katılan kişilerin inspeksiyon ile %19'unda patolojik tremor dökümanate edilmişken bu oran akselerometre ile %47 olarak saptanmış (230). Akselerometre kullandığımız çalışmamızın üstünlüklerinden biri de tremor amplitüd ve frekans sonuçlarımızın biastan uzak objektif sonuçlar olmasıdır.

5.1 Kısıtlamalar

Çalışmamızın en büyük limitasyonlarından birisi hasta sayısının az olmasıydı. Hasta alımı tamamlandıktan sonra teknik sebeplere bağlı çalışma dışı bırakılan hastalar nedeniyle hasta sayısı istatistik açıdan yeterli güce ulaşmamış olabilir. Hasta seçimi kliniğimize başvuran hastalardan yapıldığı için genel populasyonu tam temsil etmiyor olabilir. ET ve PH tanı kriterleri titizlikle uygulanmış olsa da hastalara sadece klinik tanı koyulmuştur, patolojik doğrulaması yoktur.

Çalışmamızda PH hasta grubunun yaş ortalaması ET ve SK gruplarına nispeten yüksektir. Ancak hastalık süreleri arasında istatistiksel fark yoktur. Bu durum iki hastalık arasında patolojik süreçlerin aynı zaman diliminde progresyon derecesini değerlendirebilmemize olanak vermiştir.

Volumetrik analiz için kullandığımız metodun kendi limitasyonları da mevcuttur. Kullandığımız VolBrain metodunda beynin her bölgesi

değerlendirilememektedir. Örneğin STN, SN gibi küçük anatomik bölgeler ile beyin sapı ve talamus gibi önemli alt anatomik yapıları olan bölgeler ayırt edilememektedir.

Hem klinik skalaların hem de akselerometrik ölçümlerin kısıtlamalarından biri tremorun aktivite türüne, emosyonel duruma, çevresel faktörlere bağlı amplitüd ve frekansta fluktuasyon gösterebilmesidir (231). Bu nedenle giyilebilir teknolojilerin uzun süreli tremor kayıtlamasında kullanıma girmesi daha doğru sonuçlar elde edilmesini sağlayacaktır.



6. SONUÇ

Çalışmamızda ET hastaları ile SK arasında anlamlı hacimsel farklılık ve tremor özellikleri ile ilişkili yapısal değişim tespit edilmemiştir. Bu sonuç ET patofizyolojisinde öne sürülen networklerde rol alan mekanizmaların dejeneratif olmadığı şeklinde yorumlandı.

PH hastalarında bilateral putamen, serebellum GM ve sağ talamus hacimlerinde kontrollere anlamlı azalma tespit edildi ancak kortikal motor alanlarda anlamlı hacimsel değişim izlenmedi. Tremor analizinde de hastalarda tremor amplitüdü ve frekans değerleri ile serebellum ve motor kortikal alanların negatif korelasyon saptandı. Bu bulgular PH tremorunda BCTC networkünün rol aldığını, BG'nın olası jeneratör CTC yolağının modülatör görevi olduğunu ve kortikal tutulumun ileri evrede başladığını destekler niteliktedir.

Konvansiyonel MR teknikleri, ET ve PH'da genellikle normaldir ve klinik pratikte daha çok sekonder nedenlerin ekartasyonu amacıyla kullanılmaktadır. Literatürde özel nörogörüntüleme tekniklerinin kullanıldığı çalışmalardaki bulguların, hem bizim sonuçlarımızla hem de birbirleri ile özellikle ET'da oldukça farklılık gösterdiği göze çarpmaktadır. Özellikle volumetrik analizlerin literatür verilerindeki heterojenlik nedeniyle beyinde ET ve PH ilişkili yapısal değişikliklerin net tablosu halen oluşmamıştır. Bu durum morfometrik yöntemlerin rutin pratikte kullanıma girmesini engellemektedir.

Tremor analizleri tremorun farklı pozisyon ve aktivitelerde frekans amplitüd gibi özellikleri hakkında nicel veri elde edilmesini sağlar. Tedavi yanıtının objektif değerlendirmesinin yanında tanısal süreçte tremor karakterine göre etyolojik ipucu verebilir.

Nörogörüntüleme ve tremor analiz yöntemlerinin, tremorojenezde rol alan nöroanatomik bölgeler ve bağlantıları ile bu bölgelerdeki değişimlerin kliniğe yansımalarına dair verecekleri bilgiler patofizyolojinin aydınlatılmasında büyük potansiyel role sahiptir. Kolay, erişilebilir, non-invazif ve tekrarlanabilir yöntemler olsalar da halen klinik pratikte kullanılmamaktadır. Bunun en büyük nedenlerinden biri bu yöntemler için oluşturulmuş standart protokollerin ve sendroma spesifik kriterlerin belirlenmemiş olmasıdır.

Hastalık subtipleri ve klinik özelliklerin iyi belirlenip ayrıştırıldığı, görüntüleme ve tremor analiz protokollerinin standardizasyonunun yapıldığı, yüksek sayıda katılımcılı çalışmalar, patofizyolojiye dair önemli ipuçları verecek ve tanı ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine katkı sağlayacaktır.



KAYNAKLAR

1. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Movement Disorders*. 2018 Jan 1;33(1):75–87.
2. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Vol. 30, *Movement Disorders*. John Wiley and Sons Inc; 2015. p. 1591–601.
3. Helmich RC, Toni I, Deuschl G, Bloem BR. The Pathophysiology of Essential Tremor and Parkinson's Tremor. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2013 Sep 27;13(9):378.
4. Jin L, Wang J, Wang C, Lian D, Zhou Y, Zhang Y, et al. Combined Visualization of Nigrosome-1 and Neuromelanin in the Substantia Nigra Using 3T MRI for the Differential Diagnosis of Essential Tremor and de novo Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2019;10:100.
5. Khatter AS, Kurth MC, Brewer MA, Crinnian CT, Dratzkowski JF, Flitman SS, et al. Prevalence of Tremor and Parkinson's Disease. Vol. 2. 1996.
6. Sur H, İlhan S, Erdoğan H, Öztürk E, Taşdemir M, Börü ÜT. Prevalence of essential tremor: A door-to-door survey in Şile, Istanbul, Turkey. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 Feb;15(2):101–4.
7. Lenka A, Jankovic J. Tremor Syndromes: An Updated Review. Vol. 12, *Frontiers in Neurology*. Frontiers Media S.A.; 2021.
8. Jain S, Lo SE, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Arch Neurol*. 2006 Aug;63(8):1100–4.
9. Deuschl G, Bain P, Brin M, II Ad Hoc Scientific Committee an. Consensus Statement of the Movement Disorder Society on Tremor. Vol. 7, *Movement Disorder*. 1998.
10. Cohen O, Pullman S, Jurewicz E, Watner D, Louis ED. Rest Tremor in Patients With Essential Tremor Prevalence, Clinical Correlates, and Electrophysiologic Characteristics. *Arch Neurol* [Internet]. 2003 Mar;60(3):405–10. Available from: <https://jamanetwork.com/>
11. McManis PG, Sharbrough FW. Orthostatic tremor: clinical and electrophysiologic characteristics. *Muscle Nerve*. 1993 Nov;16(11):1254–60.
12. Elble RJ, McNamee J. Using Portable Transducers to Measure Tremor Severity. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2016;6:375.
13. Louis ED, Broussolle E, Goetz CG, Krack P, Kaufmann P, Mazzoni P. Historical underpinnings of the term essential tremor in the late 19th century. *Neurology*. 2008 Sep 9;71(11):856–9.

14. Louis ED, Faust PL. Essential tremor pathology: neurodegeneration and reorganization of neuronal connections. Vol. 16, *Nature Reviews Neurology*. Nature Research; 2020. p. 69–83.
15. Deuschl G, Elble R. Essential tremor--neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Mov Disord*. 2009 Oct 30;24(14):2033–41.
16. Elble RJ, Higgins C, Lemer K, Hughes L. Factors Influencing the Amplitude and Frequency of Essential Tremor. Vol. 9, *Movement Disorders*. 1994.
17. Bain PG, Findley LJ, Thompson PD, Gresty MA, Rothwell JC, Harding AE, et al. A study of hereditary essential tremor [Internet]. Vol. 117, *Brain*. 1994. Available from: <http://brain.oxfordjournals.org/>
18. Phibbs F, Fang JY, Cooper MK, Charles DP, Davis TL, Hedera P. Prevalence of unilateral tremor in autosomal dominant essential tremor. *Mov Disord*. 2009 Jan 15;24(1):108–11.
19. Koller WC, Biary NM. Volitional control of involuntary movements. *Mov Disord*. 1989;4(2):153–6.
20. Elble RJ. Essential tremor frequency decreases with time. *Neurology* [Internet]. 2000 Nov 28;55(10):1547–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11094112>
21. Calzetti S, Baratti M, Gresty M, Findley L. Frequency/amplitude characteristics of postural tremor of the hands in a population of patients with bilateral essential tremor: implications for the classification and mechanism of essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1987 May;50(5):561–7.
22. Louis ED, Jurewicz EC, Watner D. Community-based data on associations of disease duration and age with severity of essential tremor: implications for disease pathophysiology. *Mov Disord*. 2003 Jan;18(1):90–3.
23. Louis ED, Ford B, Frucht S. Factors associated with increased risk of head tremor in essential tremor: a community-based study in northern Manhattan. *Mov Disord*. 2003 Apr;18(4):432–6.
24. Hubble JP, Busenbark KL, Pahwa R, Lyons K, Koller WC. Clinical Expression of Essential Tremor: Effects of Gender and Age. Vol. 12, *Movement Disorders*. Movement Disorder Society; 1997.
25. Jain S, Lo SE, Louis ED. Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Arch Neurol*. 2006 Aug;63(8):1100–4.
26. Louis ED, Ford B, Barnes LF. Clinical subtypes of essential tremor. *Arch Neurol*. 2000 Aug;57(8):1194–8.
27. Louis ED, Michalec M, Gillman A. Shaky drawing: what is the rate of decline during prospective follow-up of essential tremor? *BMJ Open*. 2014 Apr 10;4(4):e004626.

28. Louis ED, Agnew A, Gillman A, Gerbin M, Viner AS. Estimating annual rate of decline: Prospective, longitudinal data on arm tremor severity in two groups of essential tremor cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Jul;82(7):761–5.
29. Putzke JD, Whaley NR, Baba Y, Wszolek ZK, Uitti RJ. Essential tremor: predictors of disease progression in a clinical cohort. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Nov 1;77(11):1235–7.
30. Louis ED, Gerbin M, Galecki M. Essential tremor 10, 20, 30, 40: clinical snapshots of the disease by decade of duration. *Eur J Neurol*. 2013 Jun;20(6):949–54.
31. Song P, Zhang Y, Zha M, Yang Q, Ye X, Yi Q, et al. The global prevalence of essential tremor, with emphasis on age and sex: A meta-analysis. *J Glob Health*. 2021;11.
32. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. Vol. 25, *Movement Disorders*. 2010. p. 534–41.
33. Dogu O, Sevim ; S, Camdeviren ; H, Sasmaz ; T, Bugdayci ; R, Aral ; M, et al. Prevalence of essential tremor Door-to-door neurologic exams in Mersin Province, Turkey [Internet]. 2003. Available from: www.aan.com
34. Meoni S, Macerollo A, Moro E. Sex differences in movement disorders. Vol. 16, *Nature Reviews Neurology*. Nature Research; 2020. p. 84–96.
35. Jankovic J, Madisetty J, Vuong KD. Essential tremor among children. *Pediatrics*. 2004 Nov;114(5):1203–5.
36. Louis ED, Ford B, Frucht S, Barnes LF, X-Tang M, Ottman R. Risk of tremor and impairment from tremor in relatives of patients with essential tremor: a community-based family study. *Ann Neurol*. 2001 Jun;49(6):761–9.
37. Louis ED, Ottman R. Study of possible factors associated with age of onset in essential tremor. *Movement Disorders*. 2006 Nov;21(11):1980–6.
38. Ferrara J, Jankovic J. Epidemiology and management of essential tremor in children. *Paediatr Drugs*. 2009;11(5):293–307.
39. Higgins JJ, Loveless JM, Jankovic J, Patel PI. Evidence that a gene for essential tremor maps to chromosome 2p in four families. *Mov Disord*. 1998 Nov;13(6):972–7.
40. Gulcher JR, Jónsson P, Kong A, Kristjánsson K, Frigge ML, Kárasón A, et al. Mapping of a familial essential tremor gene, FET1, to chromosome 3q13. *Nat Genet*. 1997 Sep;17(1):84–7.
41. Tanner CM, Goldman SM, Lyons KE, Aston DA, Tetrud JW, Welsh MD, et al. Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology*. 2001 Oct 23;57(8):1389–91.
42. Louis ED. Etiology of essential tremor: Should we be searching for environmental causes? Vol. 16, *Movement Disorders*. 2001. p. 822–9.
43. Ong YL, Deng X, Tan EK. Etiologic links between environmental and lifestyle factors and Essential tremor. Vol. 6, *Annals of Clinical and Translational Neurology*. Wiley-Blackwell; 2019. p. 979–89.

44. Brown AM, White JJ, Heijden ME van der, Lin T, Sillitoe R V. Cerebellar Purkinje cell microcircuits are essential for tremor. *bioRxiv* [Internet]. 2019 Jan 1;770321. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2019/09/15/770321.abstract>
45. Elble RJ. Tremor disorders. Vol. 26, *Current Opinion in Neurology*. 2013. p. 413–9.
46. Lenka A, Bhalsing KS, Panda R, Jhunjhunwala K, Naduthota RM, Saini J, et al. Role of altered cerebello-thalamo-cortical network in the neurobiology of essential tremor. *Neuroradiology*. 2017 Feb 1;59(2):157–68.
47. Buijink AWG, Van Der Stouwe AMM, Broersma M, Sharifi S, Groot PFC, Speelman JD, et al. Motor network disruption in essential tremor: A functional and effective connectivity study. *Brain*. 2015 Oct 1;138(10):2934–47.
48. Shah H, Louis ED. The image of essential tremor: Current neuroimaging and clues to disease localization, pathogenesis, and diagnosis. In: *Magnetic Resonance Imaging in Movement Disorders: A Guide for Clinicians and Scientists*. Cambridge University Press; 2006. p. 238–45.
49. Muthuraman M, Heute U, Arning K, Anwar AR, Elble R, Deuschl G, et al. Oscillating central motor networks in pathological tremors and voluntary movements. What makes the difference? *Neuroimage*. 2012 Apr 2;60(2):1331–9.
50. Park YG, Park HY, Lee CJ, Choi S, Jo S, Choi H, et al. Ca(V)3.1 is a tremor rhythm pacemaker in the inferior olive. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jun 8;107(23):10731–6.
51. Longo VG, Massotti M. Effect of tremorigenic agents on the cerebellum: a review of biochemical and electrophysiological data. *Int Rev Neurobiol*. 1985;26:315–29.
52. Louis ED, Babij R, Cortés E, Vonsattel JPG, Faust PL. The inferior olivary nucleus: A postmortem study of essential tremor cases versus controls. *Movement Disorders*. 2013 Jun;28(6):779–86.
53. Wills AJ, Jenkins IH, Thompson PD, Findley LJ, Brooks DJ. Red nuclear and cerebellar but no olivary activation associated with essential tremor: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol*. 1994 Oct;36(4):636–42.
54. Mougnot D, Gähwiler BH. Presynaptic GABAB receptors modulate IPSPs evoked in neurons of deep cerebellar nuclei in vitro. *J Neurophysiol*. 1996 Feb;75(2):894–901.
55. Paris-Robidas S, Brochu E, Sintès M, Emond V, Bousquet M, Vandal M, et al. Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor. *Brain*. 2012 Jan;135(Pt 1):105–16.
56. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JPG, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 Cases compared with 21 controls. *Brain*. 2007;130(12):3297–307.
57. Shill HA, Adler CH, Sabbagh MN, Connor DJ, Caviness JN, Hentz JG, et al. Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. 2008.

58. Yu M, Ma K, Faust PL, Honig LS, Cortés E, Vonsattel JPG, et al. Increased number of Purkinje cell dendritic swellings in essential tremor. *Eur J Neurol*. 2012 Apr;19(4):625–30.
59. Erickson-Davis CR, Faust PL, Vonsattel JPG, Gupta S, Honig LS, Louis ED. “Hairy baskets” associated with degenerative Purkinje cell changes in essential tremor. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2010 Mar;69(3):262–71.
60. Lozano AM. Vim thalamic stimulation for tremor. *Arch Med Res*. 2000;31(3):266–9.
61. McAuley JH, Marsden CD. Physiological and pathological tremors and rhythmic central motor control. *Brain*. 2000 Aug;123 (Pt 8):1545–67.
62. Dauer W, Przedborski S. Parkinson’s disease: mechanisms and models. *Neuron*. 2003 Sep 11;39(6):889–909.
63. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson’s disease: A clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(3):181–4.
64. Joutsa J, Gardberg M, Røyttä M, Kaasinen V. Diagnostic accuracy of parkinsonism syndromes by general neurologists. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20(8):840–4.
65. Beach TG, Hentz JG, Holly Shill MA, Caviness JN, Driver-Dunckley E, Sabbagh MN, et al. Low clinical diagnostic accuracy of early vs advanced Parkinson disease Clinicopathologic study [Internet]. 2014. Available from: www.brainandbodydonationprogram.org
66. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, et al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee report: SIC Task Force appraisal of clinical diagnostic criteria for Parkinsonian disorders. *Mov Disord*. 2003 May;18(5):467–86.
67. Shahed J, Jankovic J. Motor symptoms in Parkinson’s disease. *Handb Clin Neurol*. 2007;83:329–42.
68. Fearon C, Doherty L, Lynch T. How Do I Examine Rigidity and Spasticity? *Mov Disord Clin Pract*. 2015 Jun;2(2):204.
69. Rajput AH, Rozdilsky B, Ang L. Occurrence of resting tremor in parkinson’s disease. *Neurology*. 1991;41(8):1298–9.
70. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson’s disease. *Arch Neurol*. 1993 Feb;50(2):140–8.
71. Winogrodzka A, Wagenaar RC, Bergmans P, Vellinga A, Booij J, van Royen EA, et al. Rigidity decreases resting tremor intensity in Parkinson’s disease: A [123I]β-CIT SPECT study in early, nonmedicated patients. *Movement Disorders*. 2001 Nov;16(6):1033–40.
72. Litvan I, Bhatia KP, Burn DJ, Goetz CG, Lang AE, McKeith I, et al. Movement Disorders Society Scientific Issues Committee Report SIC Task Force Appraisal of Clinical Diagnostic Criteria for Parkinsonian Disorders. 2003.

73. Vingerhoets FJ, Schulzer M, Calne DB, Snow BJ. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann Neurol*. 1997 Jan;41(1):58–64.
74. Fishman PS. Paradoxical aspects of parkinsonian tremor. Vol. 23, *Movement Disorders*. 2008. p. 168–73.
75. Koller WC, Vetere-Overfield B, Barter R. Tremors in early Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1989 Aug;12(4):293–7.
76. Gigante AF, Bruno G, Iliceto G, Guido M, Liuzzi D, Mancino P V, et al. Action tremor in Parkinson's disease: Frequency and relationship to motor and non-motor signs. *Eur J Neurol*. 2015 Feb 1;22(2):223–8.
77. Kraus PH, Lemke MR, Reichmann H. Kinetic tremor in Parkinson's disease - An underrated symptom. *J Neural Transm*. 2006 Jul;113(7):845–53.
78. LANCE JW, SCHWAB RS, PETERSON EA. Action tremor and the cogwheel phenomenon in Parkinson's disease. *Brain*. 1963 Mar;86:95–110.
79. Yanagisawa N, Nezu A. Pathophysiology of Involuntary Movements in Parkinson's Disease. *Eur Neurol*. 1987;26(1):30–40.
80. Jankovic J, Schwartz KS, Ondo W. Re-emergent tremor of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999 Nov 1;67(5):646–50.
81. Henderson JM, Yiannikas C, Morris JG, Einstein R, Jackson D, Byth K. Postural tremor of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1994 Jun;17(3):277–85.
82. Macht M, Kaussner Y, Möller JC, Stiasny-Kolster K, Eggert KM, Krüger HP, et al. Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients. *Mov Disord*. 2007 May 15;22(7):953–6.
83. Simuni T, Sethi K. Nonmotor manifestations of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2008 Dec;64 Suppl 2:S65–80.
84. Barone P, Antonini A, Colosimo C, Marconi R, Morgante L, Avarallo TP, et al. The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2009 Aug 15;24(11):1641–9.
85. Tolosa E, Pont-Sunyer C. Progress in defining the premotor phase of Parkinson's disease. *J Neurol Sci*. 2011 Nov 15;310(1–2):4–8.
86. Haaxma CA, Bloem BR, Borm GF, Oyen WJG, Leenders KL, Eshuis S, et al. Gender differences in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Aug;78(8):819–24.
87. Zetuský WJ, Jankovic J, Pirozzolo FJ. The heterogeneity of Parkinson's disease: clinical and prognostic implications. *Neurology*. 1985 Apr;35(4):522–6.
88. Louis ED, Tang MX, Cote L, Alfaro B, Mejia H, Marder K. Progression of parkinsonian signs in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 1999 Mar;56(3):334–7.

89. Ferguson LW, Rajput ML, Muhajarine N, Shah SM, Rajput A. Clinical features at first visit and rapid disease progression in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008 Jul;14(5):431–5.
90. Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*. 2008 Apr 30;23(6):837–44.
91. Hely MA, Morris JG, Reid WG, O'Sullivan DJ, Williamson PM, Broe GA, et al. Age at onset: the major determinant of outcome in Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 1995 Dec;92(6):455–63.
92. Jankovic J, Kapadia AS. Functional Decline in Parkinson Disease [Internet]. Vol. 58, *Arch Neurol*. 2001. Available from: <https://jamanetwork.com/>
93. Lyons KE, Hubble JP, Tröster AI, Pahwa R, Koller WC. Gender differences in Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol*. 1998;21(2):118–21.
94. Jankovic J, McDermott M, Carter J, Gauthier S, Goetz C, Golbe L, et al. Variable expression of Parkinson's disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort. The Parkinson Study Group. *Neurology*. 1990 Oct;40(10):1529–34.
95. Rajput AH, Voll A, Rajput ML, Robinson CA, Rajput A. Course in Parkinson disease subtypes: A 39-year clinicopathologic study. *Neurology*. 2009 Jul 21;73(3):206–12.
96. Hilker R, Schweitzer K, Coburger S, Ghaemi M, Weisenbach S, Jacobs AH, et al. Nonlinear progression of Parkinson disease as determined by serial positron emission tomographic imaging of striatal fluorodopa F 18 activity. *Arch Neurol*. 2005 Mar;62(3):378–82.
97. Ray Dorsey E, Elbaz A, Nichols E, Abd-Allah F, Abdelalim A, Adsuar JC, et al. Global, regional, and national burden of Parkinson's disease, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2018 Nov 1;17(11):939–53.
98. de Lau LML, Breteler MMB. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2006 Jun;5(6):525–35.
99. de Rijk MC, Launer LJ, Berger K, Breteler MM, Dartigues JF, Baldereschi M, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Europe: A collaborative study of population-based cohorts. Neurologic Diseases in the Elderly Research Group. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 5):S21–3.
100. Clavería LE, Duarte J, Sevillano MD, Pérez-Sempere A, Cabezas C, Rodríguez F, et al. Prevalence of Parkinson's disease in Cantalejo, Spain: a door-to-door survey. *Mov Disord*. 2002 Mar;17(2):242–9.
101. Fall PA, Axelson O, Fredriksson M, Hansson G, Lindvall B, Olsson JE, et al. Age-standardized incidence and prevalence of Parkinson's disease in a Swedish community. *J Clin Epidemiol*. 1996 Jun;49(6):637–41.
102. Elbaz A, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE, et al. Risk tables for parkinsonism and Parkinson's disease. *J Clin Epidemiol*. 2002 Jan;55(1):25–31.

103. Tanner CM, Ottman R, Goldman SM, Ellenberg J, Chan P, Mayeux R, et al. Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA*. 1999 Jan 27;281(4):341–6.
104. Thacker EL, Ascherio A. Familial aggregation of Parkinson's disease: a meta-analysis. *Mov Disord*. 2008 Jun 15;23(8):1174–83.
105. Gasser T. Genetics of Parkinson's disease. Vol. 18, *Current Opinion in Neurology*. Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
106. Kessler C, Atasu B, Hanagasi H, Simón-Sánchez J, Hauser AK, Pak M, et al. Role of LRRK2 and SNCA in autosomal dominant Parkinson's disease in Turkey. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Mar;48:34–9.
107. Logroscino G. The role of early life environmental risk factors in Parkinson disease: What is the evidence? *Environ Health Perspect*. 2005 Sep;113(9):1234–8.
108. Chen Y, Sun X, Lin Y, Zhang Z, Gao Y, Wu IXY. Non-Genetic Risk Factors for Parkinson's Disease: An Overview of 46 Systematic Reviews. Vol. 11, *Journal of Parkinson's Disease*. IOS Press BV; 2021. p. 919–35.
109. Kandel E.R, Schwartz J.H., Jessell T.M., Siegelbaum S.A, Hudspeth A.J., Mack S(Eds.). *Principles of Neural Science*, Fifth Edition. McGraw Hill [Internet]. 2014 [cited 2023 Apr 29]; Available from: <https://neurology.mhmedical.com/content.aspx?bookid=1049§ionid=59138139>
110. McGregor MM, Nelson AB. Circuit Mechanisms of Parkinson's Disease. *Neuron*. 2019 Mar;101(6):1042–56.
111. Albin RL, Young AB, Penney JB. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci*. 1989 Oct;12(10):366–75.
112. Bourgeois-Cayer É. Dual modulation of mGlu2 and 5-HT2A receptors as a novel approach to alleviate L-DOPA induced dyskinesia [Internet] [Thesis]. McGill University; 2020 [cited 2023 Apr 29]. Available from: <https://escholarship.mcgill.ca/concern/theses/bc386p982>
113. Brooks DJ. PET and SPECT studies in Parkinson's disease. *Baillieres Clin Neurol*. 1997 Apr;6(1):69–87.
114. Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, Dhawan V, Spetsieris P, Chaly T, et al. Assessment of disease severity in parkinsonism with fluorine-18-fluorodeoxyglucose and PET. *J Nucl Med*. 1995 Mar;36(3):378–83.
115. Graybiel AM. The basal ganglia. *Curr Biol*. 2000 Jul 13;10(14):R509-11.
116. Deuschl G, Raethjen J, Baron R, Lindemann M, Wilms H, Krack P. The pathophysiology of parkinsonian tremor: a review. *J Neurol*. 2000 Sep;247 Suppl 5:V33-48.
117. Helmich RC, Hallett M, Deuschl G, Toni I, Bloem BR. Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits? *Brain*. 2012 Nov;135(Pt 11):3206–26.
118. Limousin-Dowsey P, Pollak P, Van Blercom N, Krack P, Benazzouz A, Benabid A. Thalamic, subthalamic nucleus and internal pallidum stimulation in Parkinson's disease. *J Neurol*. 1999 Sep;246 Suppl 2:II42-5.

119. Krack P, Benazzouz A, Pollak P, Limousin P, Piallat B, Hoffmann D, et al. Treatment of tremor in Parkinson's disease by subthalamic nucleus stimulation. *Mov Disord*. 1998 Nov;13(6):907–14.
120. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*. 1991 Feb 16;337(8738):403–6.
121. Taha JM, Favre J, Baumann TK, Burchiel KJ. Tremor control after pallidotomy in patients with Parkinson's disease: correlation with microrecording findings. *J Neurosurg*. 1997 Apr;86(4):642–7.
122. Bucy PC. Cortical extirpation in the treatment of involuntary movements. *Am J Surg*. 1948 Jan;75(1):257–63.
123. Helmich RC, Janssen MJR, Oyen WJG, Bloem BR, Toni I. Pallidal dysfunction drives a cerebellothalamic circuit into Parkinson tremor. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):269–81.
124. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RAI, Jansen Steur ENH, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging*. 2003;24(2):197–211.
125. Braak H, Rüb U, Gai WP, Del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. *J Neural Transm (Vienna)*. 2003 May;110(5):517–36.
126. Zucca FA, Segura-Aguilar J, Ferrari E, Muñoz P, Paris I, Sulzer D, et al. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease. *Prog Neurobiol*. 2017 Aug;155:96–119.
127. Hirsch E, Graybiel AM, Agid YA. Melanized dopaminergic neurons are differentially susceptible to degeneration in Parkinson's disease. *Nature*. 1988 Jul 28;334(6180):345–8.
128. Sulzer D, Cassidy C, Horga G, Kang UJ, Fahn S, Casella L, et al. Neuromelanin detection by magnetic resonance imaging (MRI) and its promise as a biomarker for Parkinson's disease. *NPJ Parkinsons Dis*. 2018;4:11.
129. Benito-León J, Louis ED, Bermejo-Pareja F, Neurological Disorders in Central Spain Study Group. Risk of incident Parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009 Apr;80(4):423–5.
130. Tan EK, Lee SS, S FC, Lum SY. Evidence of increased odds of essential tremor in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 May 15;23(7):993–7.
131. Rajput A, Robinson CA, Rajput AH. Essential tremor course and disability: A clinicopathologic study of 20 cases. *Neurology*. 2004 Mar 23;62(6):932–6.
132. Shahed J, Jankovic J. Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. Vol. 13, *Parkinsonism and Related Disorders*. 2007. p. 67–76.
133. Meara J, Bhowmick BK, Hobson P. Accuracy of diagnosis in patients with presumed Parkinson's disease. *Age Ageing*. 1999 Mar;28(2):99–102.

134. Rajput AH, Rozdilsky B, Ang L, Rajput A. Clinicopathologic observations in essential tremor: report of six cases. *Neurology*. 1991 Sep;41(9):1422–4.
135. Louis ED, Honig LS, Vonsattel JPG, Maraganore DM, Borden S, Moskowitz CB. Essential tremor associated with focal nonnigral Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Arch Neurol*. 2005 Jun;62(6):1004–7.
136. Louis ED, Vonsattel JPG, Honig LS, Ross GW, Lyons KE, Pahwa R. Neuropathologic findings in essential tremor. *Neurology*. 2006 Jun 13;66(11):1756–9.
137. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JPG, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*. 2007 Dec;130(Pt 12):3297–307.
138. Reimão S, Pita Lobo P, Neutel D, Guedes LC, Coelho M, Rosa MM, et al. Substantia nigra neuromelanin-MR imaging differentiates essential tremor from Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Jun;30(7):953–9.
139. Jenkins IH, Bain PG, Colebatch JG, Thompson PD, Findley LJ, Frackowiak RS, et al. A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections. *Ann Neurol*. 1993 Jul;34(1):82–90.
140. Algarni M, Fasano A. The overlap between Essential tremor and Parkinson disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Jan;46:S101–4.
141. Heim B, Krismer F, De Marzi R, Seppi K. Magnetic resonance imaging for the diagnosis of Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2017 Aug;124(8):915–64.
142. Hotter A, Esterhammer R, Schocke MFH, Seppi K. Potential of advanced MR imaging techniques in the differential diagnosis of parkinsonism. *Mov Disord*. 2009;24 Suppl 2:S711–20.
143. Manjón J V., Coupé P. volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System. *Front Neuroinform*. 2016 Jul 27;10.
144. Schwarz CG, Gunter JL, Wiste HJ, Przybelski SA, Weigand SD, Ward CP, et al. A large-scale comparison of cortical thickness and volume methods for measuring Alzheimer's disease severity. *Neuroimage Clin*. 2016;11:802–12.
145. The MathWorks Inc. MATLAB version: 7.14 (R2021a) [Internet]. Natick, Massachusetts: The MathWorks Inc.; 2021 [cited 2023 May 2]. Available from: <https://www.mathworks.com>
146. Welch P. The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms. *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*. 1967 Jun;15(2):70–3.
147. Xiong Q, Zhang X, Wang WF, Gu Y. A Parallel Algorithm Framework for Feature Extraction of EEG Signals on MPI. *Comput Math Methods Med*. 2020 May 27;2020:1–10.
148. Louis ED, Wendt KJ, Pullman SL, Ford B. Is essential tremor symmetric? Observational data from a community-based study of essential tremor. *Arch Neurol*. 1998 Dec;55(12):1553–9.

149. Prasad S, Saini J, Yadav R, Pal PK. Motor asymmetry and neuromelanin imaging: Concordance in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Aug;53:28–32.
150. Yust-Katz S, Tesler D, Treves TA, Melamed E, Djaldetti R. Handedness as a predictor of side of onset of Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2008 Dec;14(8):633–5.
151. Shi J, Liu J, Qu Q. Handedness and dominant side of symptoms in Parkinson's disease. *Med Clin (Barc)*. 2014 Feb 20;142(4):141–4.
152. van der Hoorn A, Bartels AL, Leenders KL, de Jong BM. Handedness and dominant side of symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2011 Jan;17(1):58–60.
153. Forssberg H, Ingvarsson E, Iwasaki N, Johansson S, Gordon M, Gordon AM. Action Tremor During Object Manipulation in Parkinson's Disease. Vol. 15, *Movement Disorders*. 2000.
154. Belvisi D, Conte A, Bologna M, Bloise MC, Suppa A, Formica A, et al. Re-emergent tremor in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 Mar;36:41–6.
155. 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 Mar;14(2):252–5.
156. Sadeghi F, Pötter-Nerger M, Grimm K, Gerloff C, Schulz R, Zittel S. Smaller Cerebellar Lobule VIIb is Associated with Tremor Severity in Parkinson's Disease. *The Cerebellum*. 2023 Feb 20;
157. Raethjen J, Deuschl G. The oscillating central network of Essential tremor. *Clin Neurophysiol*. 2012 Jan;123(1):61–4.
158. Louis ED. Essential Tremors A Family of Neurodegenerative Disorders? [Internet]. Vol. 66, *Arch Neurol*. 2009. Available from: <https://jamanetwork.com/>
159. Fang W, Lv F, Luo T, Cheng O, Liao W, Sheng K, et al. Abnormal regional homogeneity in patients with essential tremor revealed by resting-state functional MRI. *PLoS One*. 2013;8(7):e69199.
160. Awad A, Blomstedt P, Westling G, Eriksson J. Deep brain stimulation in the caudal zona incerta modulates the sensorimotor cerebello-cerebral circuit in essential tremor. *Neuroimage*. 2020 Apr 1;209:116511.
161. Nicoletti V, Cecchi P, Frosini D, Pesaresi I, Fabbri S, Diciotti S, et al. Morphometric and functional MRI changes in essential tremor with and without resting tremor. *J Neurol*. 2015 Mar;262(3):719–28.
162. Caligiuri ME, Arabia G, Barbagallo G, Lupo A, Morelli M, Nisticò R, et al. Structural connectivity differences in essential tremor with and without resting tremor. *J Neurol*. 2017 Sep;264(9):1865–74.
163. Holtbernd F, Shah NJ. Imaging the Pathophysiology of Essential Tremor-A Systematic Review. *Front Neurol*. 2021;12:680254.

164. Ha SW, Yang YS, Song IU, Chung YA, Oh JK, Chung SW. Changes in regional brain glucose metabolism measured with F-18-FDG-PET in essential tremor. *Acta Radiol.* 2015 Apr;56(4):482–6.
165. Mavroudis I, Kazis D, Petridis F, Chatzikonstantinou S, Karantali E, Njau SN, et al. Morphological and morphometric changes in the Purkinje cells of patients with essential tremor. *Exp Ther Med.* 2022 Feb;23(2):167.
166. Rajput AH, Robinson CA, Rajput ML, Robinson SL, Rajput A. Essential tremor is not dependent upon cerebellar Purkinje cell loss. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012 Jun;18(5):626–8.
167. Daniels C, Peller M, Wolff S, Alfke K, Witt K, Gaser C, et al. Voxel-based morphometry shows no decreases in cerebellar gray matter volume in essential tremor. *Neurology.* 2006 Oct 24;67(8):1452–6.
168. Pietracupa S, Bologna M, Bharti K, Pasqua G, Tommasin S, Elifani F, et al. White matter rather than gray matter damage characterizes essential tremor. *Eur Radiol.* 2019 Dec;29(12):6634–42.
169. Martinelli P, Rizzo G, Manners D, Tonon C, Pizza F, Testa C, et al. Diffusion-weighted imaging study of patients with essential tremor. *Movement Disorders.* 2007 Jun 15;22(8):1182–5.
170. Choi SM, Kim BC, Chang J, Choi KH, Nam TS, Kim JT, et al. Comparison of the Brain Volume in Essential Tremor and Parkinson's Disease Tremor Using an Automated Segmentation Method. *Eur Neurol.* 2015;73(5–6):303–9.
171. Cerasa A, Messina D, Nicoletti G, Novellino F, Lanza P, Condino F, et al. Cerebellar atrophy in essential tremor using an automated segmentation method. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 Jun;30(6):1240–3.
172. Quattrone A, Cerasa A, Messina D, Nicoletti G, Hagberg GE, Lemieux L, et al. Essential head tremor is associated with cerebellar vermis atrophy: a volumetric and voxel-based morphometry MR imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2008 Oct;29(9):1692–7.
173. Benito-León J, Alvarez-Linera J, Hernández-Tamames JA, Alonso-Navarro H, Jiménez-Jiménez FJ, Louis ED. Brain structural changes in essential tremor: Voxel-based morphometry at 3-Tesla. *J Neurol Sci.* 2009 Dec;287(1–2):138–42.
174. Bagepally BS, Bhatt MD, Chandran V, Saini J, Bharath RD, Vasudev MK, et al. Decrease in cerebral and cerebellar gray matter in essential tremor: a voxel-based morphometric analysis under 3T MRI. *J Neuroimaging.* 2012 Jul;22(3):275–8.
175. Choi SM, Kim BC, Chang J, Choi KH, Nam TS, Kim JT, et al. Comparison of the brain volume in essential tremor and Parkinson's disease tremor using an automated segmentation method. *Eur Neurol.* 2015 Jun 23;73(5–6):303–9.
176. Louis ED, Lenka A. The Olivary Hypothesis of Essential Tremor: Time to Lay this Model to Rest? *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2017;7:473.
177. Molnar GF, Sailer A, Gunraj CA, Cunic DI, Lang AE, Lozano AM, et al. Changes in cortical excitability with thalamic deep brain stimulation. *Neurology.* 2005 Jun 14;64(11):1913–9.

178. Vaillancourt DE, Sturman MM, Verhagen Metman L, Bakay RAE, Corcos DM. Deep brain stimulation of the VIM thalamic nucleus modifies several features of essential tremor. *Neurology*. 2003 Oct 14;61(7):919–25.
179. Cao H, Wang R, Luo X, Li X, Hallett M, Thompson-Westra J, et al. A Voxel-Based Magnetic Resonance Imaging Morphometric Study of Cerebral and Cerebellar Gray Matter in Patients Under 65 Years with Essential Tremor. *Med Sci Monit*. 2018 May 13;24:3127–35.
180. Cameron E, Dyke JP, Hernandez N, Louis ED, Dydak U. Cerebral gray matter volume losses in essential tremor: A case-control study using high resolution tissue probability maps. *Parkinsonism Relat Disord*. 2018 Jun;51:85–90.
181. Bhalsing KS, Upadhyay N, Kumar KJ, Saini J, Yadav R, Gupta AK, et al. Association between cortical volume loss and cognitive impairments in essential tremor. *Eur J Neurol*. 2014 Jun;21(6):874–83.
182. Luo R, Pan P, Xu Y, Chen L. No reliable gray matter changes in essential tremor. *Neurol Sci*. 2019 Oct;40(10):2051–63.
183. Kong Y, Zhang C, Liu K, Wagle Shukla A, Sun B, Guan Y. Imaging of dopamine transporters in Parkinson disease: a meta-analysis of 18 F/123 I-FP-CIT studies. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020 Sep;7(9):1524–34.
184. Asenbaum S, Pirker W, Angelberger P, Bencsits G, Pruckmayer M, Brücke T. [123I]beta-CIT and SPECT in essential tremor and Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 1998;105(10–12):1213–28.
185. Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, Booij J, de Bruin K, van Royen E, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [123I]-FP-CIT SPECT imaging: the [123I]-FP-CIT study group. *Mov Disord*. 2000 May;15(3):503–10.
186. Isaias IU, Marotta G, Hirano S, Canesi M, Benti R, Righini A, et al. Imaging essential tremor. *Mov Disord*. 2010 Apr 30;25(6):679–86.
187. Vingerhoets FJ, Snow BJ, Lee CS, Schulzer M, Mak E, Calne DB. Longitudinal fluorodopa positron emission tomographic studies of the evolution of idiopathic parkinsonism. *Ann Neurol*. 1994 Nov;36(5):759–64.
188. Morrish PK, Rakshi JS, Bailey DL, Sawle G V, Brooks DJ. Measuring the rate of progression and estimating the preclinical period of Parkinson's disease with [18F]dopa PET. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998 Mar;64(3):314–9.
189. Seibyl JP, Marek KL, Quinlan D, Sheff K, Zoghbi S, Zea-Ponce Y, et al. Decreased single-photon emission computed tomographic [123I]beta-CIT striatal uptake correlates with symptom severity in Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 1995 Oct;38(4):589–98.
190. Brücke T, Asenbaum S, Pirker W, Djamshidian S, Wenger S, Wöber C, et al. Measurement of the dopaminergic degeneration in Parkinson's disease with [123I] beta-CIT and SPECT. Correlation with clinical findings and comparison with multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm Suppl*. 1997;50:9–24.

191. Menke RAL, Szewczyk-Krolikowski K, Jbabdi S, Jenkinson M, Talbot K, Mackay CE, et al. Comprehensive morphometry of subcortical grey matter structures in early-stage Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2014 Apr;35(4):1681–90.
192. Caparros-Lefebvre D, Blond S, Vermersch P, Pécheux N, Guieu JD, Petit H. Chronic thalamic stimulation improves tremor and levodopa induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993 Mar;56(3):268–73.
193. Speakman TJ. Results of Thalamotomy for Parkinson's Disease. *Can Med Assoc J*. 1963 Sep 28;89(13):652–6.
194. Benabid AL, Pollak P, Gervason C, Hoffmann D, Gao DM, Hommel M, et al. Long-term suppression of tremor by chronic stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus. *Lancet*. 1991 Feb 16;337(8738):403–6.
195. Barbagallo G, Arabia G, Morelli M, Nisticò R, Novellino F, Salsone M, et al. Thalamic neurometabolic alterations in tremulous Parkinson's disease: A preliminary proton MR spectroscopy study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017 Oct;43:78–84.
196. Mure H, Hirano S, Tang CC, Isaias IU, Antonini A, Ma Y, et al. Parkinson's disease tremor-related metabolic network: characterization, progression, and treatment effects. *Neuroimage*. 2011 Jan 15;54(2):1244–53.
197. Tomšé P, Jensterle L, Grmek M, Zaletel K, Pirtošek Z, Dhawan V, et al. Abnormal metabolic brain network associated with Parkinson's disease: replication on a new European sample. *Neuroradiology*. 2017 May;59(5):507–15.
198. Lee SH, Kim SS, Tae WS, Lee SY, Choi JW, Koh SB, et al. Regional volume analysis of the Parkinson disease brain in early disease stage: gray matter, white matter, striatum, and thalamus. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011 Apr;32(4):682–7.
199. Kassubek J, Juengling FD, Hellwig B, Knauff M, Spreer J, Lücking CH. Hypermetabolism in the ventrolateral thalamus in unilateral Parkinsonian resting tremor: a positron emission tomography study. *Neurosci Lett*. 2001 May 18;304(1–2):17–20.
200. Summerfield C, Junqué C, Tolosa E, Salgado-Pineda P, Gómez-Ansón B, Martí MJ, et al. Structural brain changes in Parkinson disease with dementia: a voxel-based morphometry study. *Arch Neurol*. 2005 Feb;62(2):281–5.
201. Parker F, Tzourio N, Blond S, Petit H, Mazoyer B. Evidence for a common network of brain structures involved in parkinsonian tremor and voluntary repetitive movement. *Brain Res*. 1992 Jul 3;584(1–2):11–7.
202. Duffau H, Tzourio N, Caparros-Lefebvre D, Parker F, Mazoyer B. Tremor and voluntary repetitive movement in Parkinson's disease: comparison before and after L-dopa with positron emission tomography. *Exp Brain Res*. 1996;107(3):453–62.
203. Benninger DH, Thees S, Kollias SS, Bassetti CL, Waldvogel D. Morphological differences in Parkinson's disease with and without rest tremor. *J Neurol*. 2009 Feb;256(2):256–63.
204. Shao N, Yang J, Shang H. Voxelwise meta-analysis of gray matter anomalies in Parkinson variant of multiple system atrophy and Parkinson's disease using anatomic likelihood estimation. *Neurosci Lett*. 2015 Feb 5;587:79–86.

205. Ramírez-Ruiz B, Martí MJ, Tolosa E, Bartrés-Faz D, Summerfield C, Salgado-Pineda P, et al. Longitudinal evaluation of cerebral morphological changes in Parkinson's disease with and without dementia. *J Neurol*. 2005 Nov;252(11):1345–52.
206. Beyer MK, Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007 Mar;78(3):254–9.
207. Ziegler DA, Wonderlick JS, Ashourian P, Hansen LA, Young JC, Murphy AJ, et al. Substantia nigra volume loss before basal forebrain degeneration in early Parkinson disease. *JAMA Neurol*. 2013 Feb;70(2):241–7.
208. Antonini A, Moeller JR, Nakamura T, Spetsieris P, Dhawan V, Eidelberg D. The metabolic anatomy of tremor in Parkinson's disease. *Neurology*. 1998 Sep;51(3):803–10.
209. Karagulle Kendi AT, Lehericy S, Luciana M, Ugurbil K, Tuite P. Altered diffusion in the frontal lobe in Parkinson disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008 Mar;29(3):501–5.
210. Gattellaro G, Minati L, Grisoli M, Mariani C, Carella F, Osio M, et al. White matter involvement in idiopathic Parkinson disease: a diffusion tensor imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2009 Jun;30(6):1222–6.
211. Zhan W, Kang GA, Glass GA, Zhang Y, Shirley C, Millin R, et al. Regional alterations of brain microstructure in Parkinson's disease using diffusion tensor imaging. *Mov Disord*. 2012 Jan;27(1):90–7.
212. Sarica A, Quattrone A, Crasà M, Nisticò R, Vaccaro MG, Bianco MG, et al. Cerebellar voxel-based morphometry in essential tremor. *J Neurol*. 2022 Nov;269(11):6029–35.
213. Lopez AM, Trujillo P, Hernandez AB, Lin YC, Kang H, Landman BA, et al. Structural Correlates of the Sensorimotor Cerebellum in Parkinson's Disease and Essential Tremor. *Mov Disord*. 2020 Jul;35(7):1181–8.
214. Lozza C, Marié RM, Baron JC. The Metabolic Substrates of Bradykinesia and Tremor in Uncomplicated Parkinson's Disease. *Neuroimage*. 2002 Oct;17(2):688–99.
215. Benito-León J, Serrano JI, Louis ED, Holobar A, Romero JP, Povalej-Bržan P, et al. Tremor severity in Parkinson's disease and cortical changes of areas controlling movement sequencing: A preliminary study. *J Neurosci Res*. 2018 Aug;96(8):1341–52.
216. Dirks MF, den Ouden H, Aarts E, Timmer M, Bloem BR, Toni I, et al. The Cerebral Network of Parkinson's Tremor: An Effective Connectivity fMRI Study. *J Neurosci*. 2016 May 11;36(19):5362–72.
217. Fukuda M, Barnes A, Simon ES, Holmes A, Dhawan V, Giladi N, et al. Thalamic stimulation for parkinsonian tremor: correlation between regional cerebral blood flow and physiological tremor characteristics. *Neuroimage*. 2004 Feb;21(2):608–15.

218. Wang J, Yang QX, Sun X, Vesek J, Mosher Z, Vasavada M, et al. MRI evaluation of asymmetry of nigrostriatal damage in the early stage of early-onset Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Jun;21(6):590–6.
219. Reimão S, Pita Lobo P, Neutel D, Guedes LC, Coelho M, Rosa MM, et al. Quantitative Analysis Versus Visual Assessment of Neuromelanin MR Imaging for the Diagnosis of Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis*. 2015 Sep 14;5(3):561–7.
220. Kuya K, Shinohara Y, Miyoshi F, Fujii S, Tanabe Y, Ogawa T. Correlation between neuromelanin-sensitive MR imaging and 123I-FP-CIT SPECT in patients with parkinsonism. *Neuroradiology*. 2016 Apr 16;58(4):351–6.
221. Timmermann L, Gross J, Dirks M, Volkmann J, Freund HJ, Schnitzler A. The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain*. 2003 Jan;126(Pt 1):199–212.
222. Wu T, Hou Y, Hallett M, Zhang J, Chan P. Lateralization of brain activity pattern during unilateral movement in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*. 2015 May;36(5):1878–91.
223. Tang CC, Poston KL, Dhawan V, Eidelberg D. Abnormalities in metabolic network activity precede the onset of motor symptoms in Parkinson's disease. *J Neurosci*. 2010 Jan 20;30(3):1049–56.
224. de la Fuente-Fernández R, Kishore A, Calne DB, Ruth TJ, Stoessl AJ. Nigrostriatal dopamine system and motor lateralization. *Behavioural brain research*. 2000 Jul;112(1–2):63–8.
225. Huang H, Yang X, Zhao Q, Ning P, Shen Q, Wang H, et al. Clinical characteristics of patients with essential tremor or essential tremor plus. *Acta Neurol Scand*. 2020 Apr 6;141(4):335–41.
226. Dyke JP, Cameron E, Hernandez N, Dydak U, Louis ED. Gray matter density loss in essential tremor: a lobule by lobule analysis of the cerebellum. *Cerebellum Ataxias*. 2017;4:10.
227. Han Q, Hou Y, Shang H. A Voxel-Wise Meta-Analysis of Gray Matter Abnormalities in Essential Tremor. *Front Neurol*. 2018;9:495.
228. Wang Q, Aljassar M, Bhagwat N, Zeighami Y, Evans AC, Dagher A, et al. Reproducibility of cerebellar involvement as quantified by consensus structural MRI biomarkers in advanced essential tremor. *Sci Rep*. 2023 Jan 11;13(1):581.
229. Willinek WA, Schild HH. Clinical advantages of 3.0 T MRI over 1.5 T. *Eur J Radiol*. 2008 Jan;65(1):2–14.
230. Kovács A, Kiss M, Pintér N, Szirmai I, Kamondi A. Characteristics of Tremor Induced by Lesions of the Cerebellum. *Cerebellum*. 2019 Aug;18(4):705–20.
231. Bain PG. Clinical measurement of tremor. *Mov Disord*. 1998;13 Suppl 3:77–80.