

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PARKİNSON HASTALARINDA SENSORYEL TEMPORAL
DİSKRİMİNASYON EŞİK DEĞERLERİ, KLİNİK BULGULARLA
İLİŞKİSİ VE PARKİNSON HASTALIĞI
PATO FİZYOLOJİSİNDEKİ ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ASLI KARAKUŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AYŞE BORA TOKÇAER**

**ANKARA
EKİM, 2012**

**T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**PARKİNSON HASTALARINDA SENSORYEL TEMPORAL
DİSKRİMİNASYON EŞİK DEĞERLERİ, KLİNİK BULGULARLA
İLİŞKİSİ VE PARKİNSON HASTALIĞI
PATO FİZYOLOJİSİNDEKİ ÖNEMİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. ASLI KARAKUŞ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. AYŞE BORA TOKÇAER**

**ANKARA
EKİM, 2012**

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER.....	i
KISALTMALAR	ii
TABLolar.....	iii
ŞEKİLLER	iv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Parkinson Hastalığının Patogenezi.....	3
2.2. Parkinson Hastalığında Klinik Bulgular	4
2.3. Parkinson Hastalığında Non-Motor Semptomlar ve Duyusal Bozuklukların Patogenezi	5
2.4. Bazal Gangliyonların İşleyişi.....	7
2.5. Sağlıklı ve Parkinsonyen Durumlarda Dopaminin Rolü.....	10
2.6. Hareket Bozukluklarında Sensorimotor İntegrasyon ve Bazal Gangliyonların Bu Süreçteki Rolü	11
2.7. Sensoryal Temporal Diskriminasyon (STD) Nedir?.....	15
3. OLGULAR VE YÖNTEM	18
4. BULGULAR	21
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇLAR	48
7. KAYNAKLAR.....	52

KISALTMALAR

aSTD	: asandan sensoryel temporal diskriminasyon
BPHDÖ	: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği
dSTD	: desendan sensoryel temporal diskriminasyon
DBS	: derin beyin stimulasyonu
GPI	: globus pallidus interna
GPe	: globus pallidus eksterna
PH	: Parkinson hastalığı
RDB	: REM uyku davranış bozukluğu
SEP	: somatosensoryel uyarılmış potansiyel
SNr	: substantiya nigra retikulata
STD	: sensoryel temporal diskriminasyon
STN	: subtaamik nukleus
TMS	: transkranyal magnetik stimulasyon

TABLÖLAR

	Sayfa
Tablo 1. Hastaların hastalık şiddeti değerlendirmesi	21
Tablo 2. Hastaların non-motor semptomları	22
Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının stimulus akım şiddeti değerlendirmesi...	23
Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun verilerinin toplu özeti	36

ŞEKİLLER

Sayfa

Şekil 1.	Bazal ganglionların korteks ve talamus ile ilişkisi.....	8
Şekil 2.	Bazal ganglionların paralel devreleri. GPi: Globus pallidus interna, GPe: Globus pallidus eksterna, SNr: Substantiya nigra retikulata.....	9
Şekil 2A.	Alın bölgesinde hastaların ilaç-off dönemi ile kontrol grubunun aSTD eşik değerlerinin karşılaştırılması	24
Şekil 2B.	Alın bölgesinde hastaların ilaç-on dönemi ile kontrol grubunun aSTD eşik değerlerinin karşılaştırılması	25
Şekil 2C.	Alın bölgesinde hastaların ilaç-off dönemi ile kontrol grubunun dSTD eşik değerlerinin karşılaştırılması	26
Şekil 2D.	Alın bölgesinde hastaların ilaç-on dönemi ile kontrol grubunun dSTD eşik değerlerinin karşılaştırılması	27
Şekil 3A.	Çene bölgesinde hastaların ilaç-off dönemi ile kontrol grubunun aSTD eşik değerlerinin karşılaştırılması	27
Şekil 3B.	Çene bölgesinde hastaların ilaç-on dönemi ile kontrol grubunun aSTD eşik değerlerinin karşılaştırılması	28
Şekil 3C.	Çene bölgesinde hastaların ilaç-off dönemi ile kontrol grubunun dSTD eşik değerlerinin karşılaştırılması	28
Şekil 3D.	Çene bölgesinde hastaların ilaç-on dönemi ile kontrol grubunun dSTD eşik değerlerinin karşılaştırılması	29
Şekil 4A.	Hastaların alın bölgesi ilaç-on ile off durumunda aSTD eşik değerlerinin karşılaştırması	30

Şekil 4B.	Hastaların alın bölgesi ilaç-on ile off durumunda dSTD eşik değerlerinin karşılaştırması	31
Şekil 4C.	Hastaların çene bölgesi ilaç-on ile off durumunda aSTD eşik değerlerinin karşılaştırması	31
Şekil 4D.	Hastaların çene bölgesi ilaç-on ile off durumunda dSTD eşik değerlerinin karşılaştırması	32

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson hastalığı, yaygın olarak görülen nörodejeneratif bir hastalıktır. Özürlülük yaratan hareket bozukluğu belirtileri, temel olarak substantia nigradaki dopaminerjik nöronların kaybından kaynaklanır. Parkinson hastalığının yalnızca motor bulgular içermediği, hastalığa çeşitli non-motor bulguların da eşlik ettiği son yıllarda giderek yaygınlaşmış ve önem kazanmıştır.

Parkinson hastalarında sensorimotor integrasyonun bozuk olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Sensorimotor integrasyon; sensoryel girdilerin santral sinir sistemi aracılığıyla bütünleştiği bir süreçtir ve motor programın yürütülmesi için gereklidir. Periferik afferent yolaktaki ya da bu girdilere santral sinir sisteminin cevabında oluşan bir anormallik kortikal motor sahalarındaki motor programların işleyişinde bozulmaya neden olur. Bir kısım çalışmalar hastalardaki hipometri ya da bradikineziyi jeneralize etmede sensorimotor integrasyonun yetersiz işleyişinin rol oynayabileceğini savunmaktadır. Sensoryel temporal diskriminasyon (STD) aynı ya da farklı kütanöz bölgeye kısa interval ile uygulanan iki ayrı somaestetik uyarının farklı iki uyarı olarak algılanabilmesidir. Teorik olarak normal STD, periferik ve santral somestetik yolların primer somatosensoryel korteksle bütünlüğü ile ilişkilidir. STD nin anatomik yollarını inceleyen bir çalışmada; STD nin düzgün işleyebilmesi için somatosensoryel yolak ile primer somatoestetik korteks bütünlüğü dışında posterior parietal korteks, suplemer motor alan, striatum ve korteks gibi subkortikal yapıların da bu işleyişe katıldığını gösterilmiştir. Bazal gangliyondaki kortikal output lateral

talamus aracılığı ile suplemler motor alana projekte olmaktadır ve bazal gangliyonun STD ye etkisinin bu yolak üzerinden olabileceği savunulmuştur. Parkinson hastalarında da herhangi bir sensoryel defekt olmadan görsel ve işitsel zamansal ayırım eşik değlerlerinin bozulduğu gösterilmiştir. Bu bulgular ışığında bazal gangliyonun da temporal diskriminasyon fizyolojisinde rol aldığı düşünölebilir. Bazal gangliyonun STD nörofizyolojisindeki önemi distoni ve multisistem atrofi (MSA) gibi hastalıklarda da STD eşik değlerinin artışı ile desteklenmiştir. STD eşik değlerindeki bozulma bazal ganglion hastalıklarının nonspesifik bir özelliği olabilir.

Parkinson hastalığındaki karakteristik motor bulguların patofizyolojisi hakkında yapılan çok sayıda çalışma vardır, fakat sensoryel defisitlerin patofizyolojideki rolü hakkında yapılmış çalışma sayısı azdır. STD, Parkinson hastalarındaki somatosensoryel defisitlerin lokalizasyonu hakkında bilgi sağlayabilir ve STD anormalliğinin Parkinson hastalığındaki bradikinezi ya da diğer klinik bulgularla korelasyonu hastalık patofizyolojisine ışık tutabilir. Ayrıca Parkinson hastalarının motor fonsiyonlarının rehabilitasyonunda görme- işitme gibi çeşitli modaliteler kullanılmaktadır ve STD incelemesi ile hastaların bu yolaklarının taranması tedaviye yanıt açısından öngörü sağlayabilir.

Bu çalışmanın amacı Parkinson hastalarındaki bazal ganglia disfonksiyonunun somatosensoryal sistem üzerindeki etkisini STD tekniği ile göstermek, eğer varsa; STD eşik değlerinin anormalliğinin klinik bulgularla korelasyonunu ortaya çıkarmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Parkinson hastalığı; ilk kez 1817’ de James Parkinson tarafından kronik ve progresif bir nörodejeneratif hastalık olarak tanımlanmıştır (1). Temel olarak patolojisi; bazal ganglionların işlevinde önemli bir nörotransmitter olan dopaminin, substansiya nigradaki dopaminerjik nöron kaybına bağlı olarak, eksikliğinden kaynaklanır. Ortalama başlangıç yaşı 55 olan Parkinson Hastalığı ilerleyicidir, erkeklerde yaşça eşlenmiş kadınlardan 2 kat daha sık görülür(2).

2.1. Parkinson Hastalığının Patogenezi

Parkinson hastalığının temel nöropatolojik özelliği, nigrostriyatal yolağın nöromelanin içeren dopaminerjik nöronlarının kaybıdır (2). Bu durum beynin dopaminini tüketerek istirahat tremoru, rijidite, istemli hareketlerde yavaşlama, duruşu ve dengeyi koruyamama gibi harekete ilişkin anormalliklerin ortaya çıkmasına yol açar. Hastalık semptomları nigral dopaminerjik nöronların yaklaşık %60’ı kaybedildikten ve striyatal dopamin içeriği de yaklaşık %80 oranında azaldıktan sonra ortaya çıkmaktadır. Parkinson hastalığında lokus seruleus, rafe çekirdeği ve Meynert’in bazal çekirdeği gibi birçok diğer dopaminerjik ve dopaminerjik olmayan hücre gruplarında da nöropatolojik bulguların olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (2). Klasik olarak hastalığın patolojisi; substantiya nigrada nöronal kayıp ve gliosis yanında, kalan nöronlarda intrasitoplazmik eozinofilik Lewy cisimcikleri ve interselüler alanda Lewy nöritlerinin varlığı ile tanımlanır. Lewy cisimcikleri alfa-sinuklein, ubiquitin,

parkin ve nöroflamanlar gibi çeşitli proteinlerden oluşurlar (2). Ancak; parkin mutasyonu ile bağlantılı kalıtsal Parkinson olgularında; Lewy cisimciklerinin olmaması bu eozinofilik inklüzyon cisimlerinin PH tanısı için patognomonik bulgu olmadığını düşündürmektedir (2).

2.2. Parkinson Hastalığında Klinik Bulgular

Bradikinezi ve hipokinezi, istirahat tremoru, postural denge bozukluğu ve rijidite tetradı Parkinson hastalığının temel özellikleridir. Belirtilerin başlangıcı sinsidir ve genellikle tek taraflıdır. Orijinal olarak Pierre Marie tarafından tanımlanan göz kırpmada azalma yararlı bir erken bulgudur. Hastalarda göz kırpması azalmaktadır ve bununla birlikte palpebral fissürlerdeki hafif bir genişleme donuk bir bakışa neden olur (Stellwag bulgusu). Yüzün küçük kaslarındaki hareketlerde azalma ifadesiz “maske” yüz görünümüne neden olur (hipomimi) (3).

Karakteristik tremor genellikle elleri tutar ve sıklıkla ilk bulgu olarak belirtilir, ancak vakaların en az yarısında aile bireyleri hastada göreceli bir hareketsizlik ya da hareketlerde yavaşlama fark etmiş olurlar. Baş parmak ya da parmakları etkileyen, saniyede 4-6 Hz, “hap sayma” tremoru en karakteristik form iken tipik olarak istirahatte ortaya çıkar ve istirahat tremoru adını alır (3).

Bradikinezi günlük yaşam aktivitelerinde hareketin ortaya konmasında ve reaksiyon zamanında azalma ile kendini gösterir. Hastalarda ince motor hareketler bozulur, yürüme sırasında kol sallama azalır. Bradikinezinin diğer bulguları

arasında hipofoni, dizartri, salya akması, mikrografi ve oturma pozisyonundan ayağa kalkmada zorluk yer alır (2,3).

Önemli erken bulgular arasında rijiditeye daha az rastlanmaktadır. Bu bulgular daha ileri hastalık aşamalarında ortaya çıkmaktadırlar. Gövde kaslarında postural hipertonus fleksör gövde kaslarında hakimdir ve hastanın karakteristik fleksiyon postürünü verir. Parkinson hastaları bir ekstremitenin pasif olarak ekstansiyona ve fleksiyona getirilmesi ve rotasyonuna karşı artmış bir direnç gösterirler. Rijidite proksimalde, boyun, omuzlar ya da kalçalarda, ya da, distalde dirsek, el bilekleri, dizler ve ayak bileklerinde olabilir (2,3).

İlerleyen yıllarda postural reflekslerin kaybı sonucu hasta omuzlarından geriye doğru çekildiğinde dengesini sağlayamaz (2,3).

Aktif hareketi geçici olarak yapamamaya karşılık gelen donma bu hastalığın belirtilerinden biridir. Donma, festinasyon (yürüme sırasında hızlanma) ve postural reflekslerin kaybı Parkinson hastalarında düşmelerin önemli nedenlerindendir (3).

2.3. Parkinson Hastalığında Non-Motor Semptomlar ve Duyusal Bozuklukların Patogenezi

Parkinson hastalığı tanı kriterleri hala kardinal motor özelliklerinden oluşmaktadır fakat; non-motor semptomların motor bulgulardan daha önce başlayabilceği de bilinmektedir (4). Non-motor semptomlar çoğu zaman gözden kaçmaktadır ve hastaların %50'si tedavisiz kalmaktadır. Hastalığın gelişim

sürecinde %50-100 oranında non-motor semptomlar ortaya çıkmakta ve hayat kalitesini düşüren major bulgu olarak gösterilmektedir (4).

En sık görülen non-motor semptomlar; kognitif düşüş, psikiyatrik bozukluklar (depresyon, psikoz, dürtü kontrol bozukluğu), otonomik bozukluklar (gastrointestinal, kardiyovasküler, üriner, cinsel fonksiyon, termoregülasyon) uyku bozuklukları ve ağrı sendromunu içermektedir (1). Semptomların çeşitliliğinden dolayı non-motor semptomların prevalansını ortaya çıkarmak zordur. Yapılan çalışmalarda yaklaşık %16-70'inin nöropsikiyatrik problemlere, %20-40 hastanın da kognitif defisite sahip olduğu görülmüştür (1). Uyku bozuklukları hastaların üçte birinden fazlasında görülmektedir (1). Anket-temelli çalışmalarda ise hastaların yarısından çoğunda otonom semptomların olduğu görülmüştür (1).

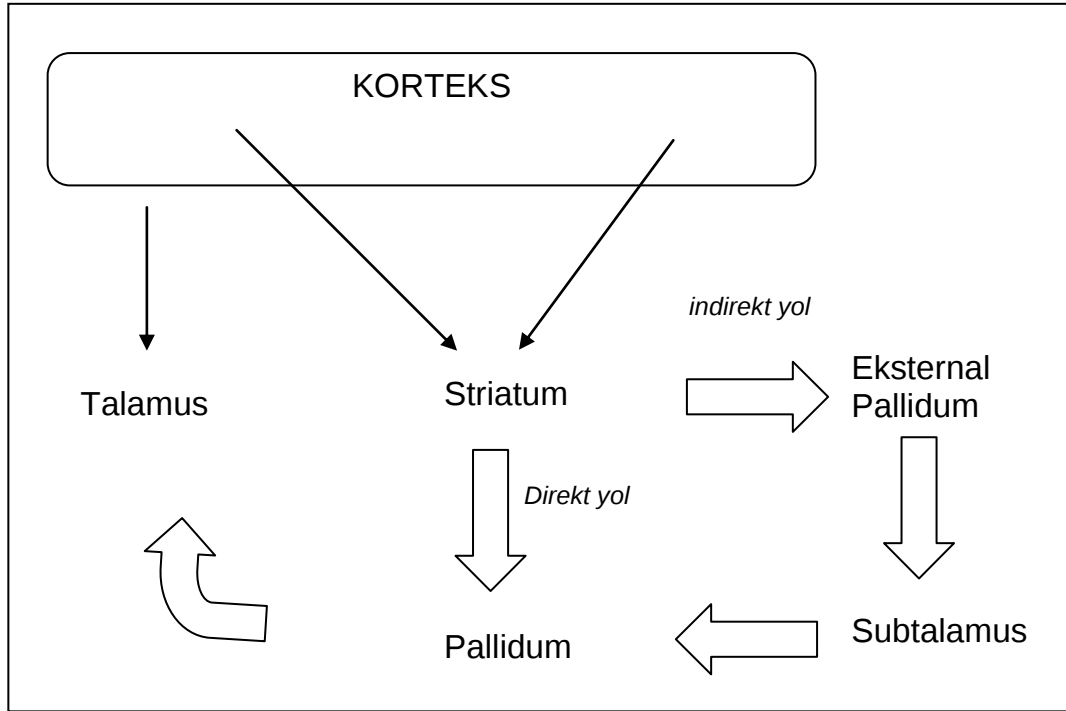
Duyusal bulgulardan ilk kez Snider ve ark.nın Parkinson hastaları serilerinde bahsedilmiştir (1). Bu seride hastaların %43'ünde normal nörolojik muayeneye karşın duyusal özellikler mevcuttu ve %9 unda duyusal semptomlar motor semptomların başlangıcından önde gelmekteydi (4). Bu hastalarda santral ve periferik somatosensoryel iletim zamanları primer somatosensoryel yollardaki patolojiyi dışlayacak şekilde normal idi. 1980'li yıllarda bu duyusal semptomların off döneminde belirginleşip on döneminde azaldığı ya da kaybolduğu gözlenmiştir. Bu gözlem kompleks Parkinson hastalarının tedavisi edilmesinde önemli bir pratik buluştur ve sensoryel özelliklerin patogeneğinde santral-dopamin aracılı bir köken olduğunu düşündürmektedir (4).

2.4. Bazal Gangliyonların İşleyişi

Bazal gangliyonlar anatomik olarak iki ana subkortikal yapıdan, striatum (kaudat, putamen ve nukleus akkumbens) ve globus pallidus ile bunlarla bağlantılı subtalamik çekirdek ve substantiya nigradan meydana gelir. Striatum ve subtalamik çekirdek bazal gangliyonun ana girdilerini alan bölgeler iken, globus pallidus interna ve substantiya nigranın pars retikularisi ise ana çıktı çekirdekleridir. Bazal ganglionun ana girdileri korteks, talamus ve substantiya nigradan, ana girdi çekirdeği olan striatuma gelir. Bu girdiler; dopaminerjik nigrostriyatal yol, glutamaterjik kortikostriatal ve talamostriatal yol, asetilkolinerjik pedinkülopontin çekirdekten gelen projeksiyonlar, rafe çekirdeğinden serotonerjik ve lokus seruleustan noradrenerjik girdilerdir. Hemen hemen tüm korteksten bu girdileri alan bazal gangliyonlar talamusun özgün çekirdekleri aracılığıyla bu bilgileri tekrar kortikal bölgelere ve superior kollikulus, pedinkülopontin nukleus ve parvoselüler retiküler formasyona iletirler (5).

Putamenden bazal ganglion çıkış nukleusları olan globus pallidus internal (GPi) segmentine ve substantiya nigra retiküler bölümüne (SNr) giden monosinaptik projeksiyon direkt yol olarak adlandırılır. Putamenden başlayan ikinci bir yol ise polisinaptik bir seyir izleyerek, globus pallidus eksternal segmenti (GPe), ve subtalamik nukleustan (STN) geçer, GPi ve SNr de sonlanır. Putamendeki başlangıç nöronlar GABAerjik olmak üzere, direkt yolak GABA ile substans P ve dinorfin içeren D1 reseptörü bulunan nöronlardan, indirekt yolak ise GABA ile enkefalini kapsayan D2 reseptörü içeren nöronlardan başlarlar.

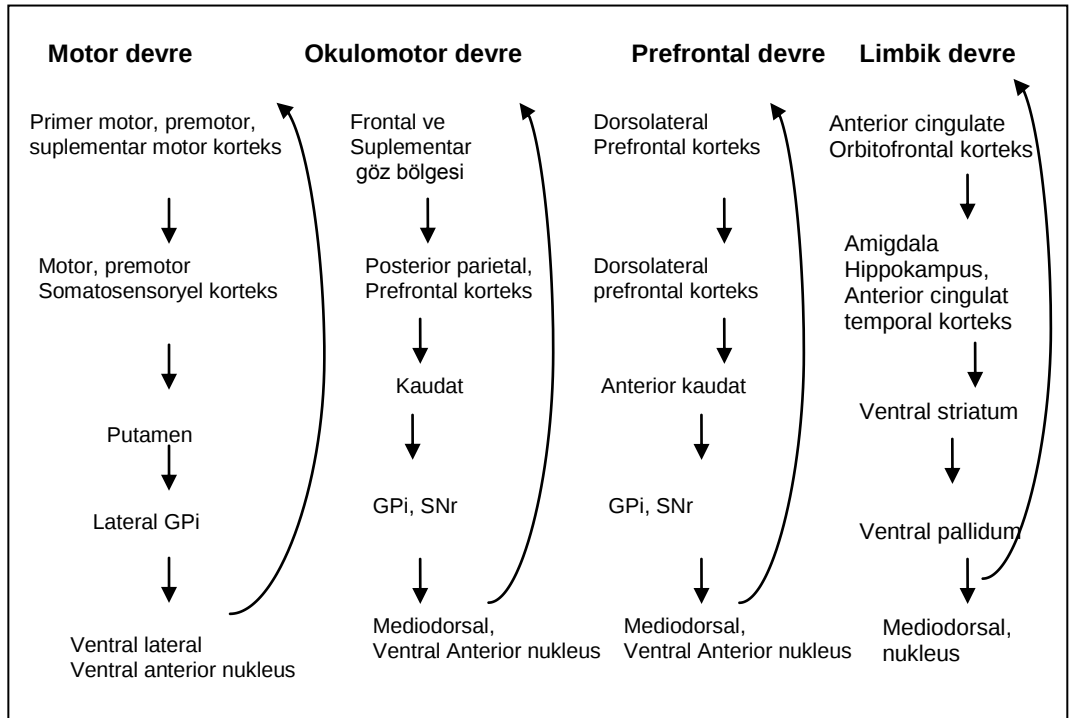
STN'nin nörotransmiteri glutamattır ve kortikostriatal ve talamokortikal bağlantılar glutamat aracılığı ile eksitator etki gösterirler (5). Bu iki yolağa ek olarak korteksten STN'a doğrudan gelen hiperdirekt yol adı verilen eksitator projeksiyon da bulunmaktadır (Şekil 1). Esas olarak öğrenilmiş hareket örüntülerinin korteks tarafından başlatılmasını ve yürütülmesini modüle ederler (5).



Şekil 1. Bazal ganglionların korteks ve talamus ile ilişkisi

Bazal gangliyonların kortiko-subkortikal şebekelerin bir bileşeni olduğu görüşüne uygun olarak bazal ganglion-talamik döngüler işlevsel olarak motor, asosiyatif ve limbik döngüler olarak 3 paralel devreden oluşmaktadır. İşlevsel olarak bazal ganglionlar üç bölgeye ayrılabilir. Premotor ve suplamenter alana

projekte olan ve putamende bulunan “sensorimotor bölge”, dorsal kaudat çekirdekte bulunan ve prefrontal kortekse projekte olan “asosiyatif alan “, diğeri de ventral striatumda bulunan, anterior singulat ve medial orbitofontal kortekse projekte olan “ limbik” bölgedir (Şekil 2). Motor devrenin dışında okülomotor, dorsolateral prefrontal, lateral orbitofrontal ve anterior singulat olmak üzere dört devre daha tanımlanmıştır (5). Bu devrelerin her biri farklı kortikal kaynaklardan eş zamanlı girdiler almalarına karşın kendilerine özgü tek bir kortikal alanda sonlanmaları nedeniyle kısmen kapalı devrelerdir ve bu bilgileri sayesinde bilgilerin süzülüp birleştirilip hedef bölgelere iletilmesini sağlarlar.



Şekil 2. Bazal ganglionların paralel devreleri. GPi: Globus pallidus interna, GPe: Globus pallidus eksterna, SNr: Substantiya nigra retikulata

Hepsinin prefrontal korteksten köken alıp aynı anatomik yapıların farklı kısımlarında sinaps oluşturarak yine prefrontal kortekste köken aldıkları bölgede sonlanmaları nedeniyle paralel devreler olarak adlandırılmışlardır (5).

Anatomik ve fonksiyonel çalışmalara göre; dopamin ve bazal gangliyon sadece motor fonksiyonlarda rol almakla ya da hareket bozukluklarının kökeninde yer almakla kalmaz; ayrıca öğrenme-bellek, karar verme, planlama, duygulanım, yeti oluşumu, zamanlama gibi işlevlerde de rol oynarlar (5).

2.5. Sağlıklı ve Parkinsonyen Durumlarda Dopaminin Rolü

Dopaminerjik mezensefalik nöronlar, bazal gangliyonların motor devrelerini, dopaminerjik nigrostriyatal projeksiyon ve GPe, GPi ve STN'a ekstriyatal lifler olmak üzere iki ana sistem üzerinden modüle ederler. Ek olarak mezolimbokortikal dopaminerjik projeksiyonlar asosiyatif ve emosyonel işlevlerde yer almaktadır. Talamus, hipotalamus ve beyinsapı gibi yapıların da fonksiyonlarının tanımı zor olmakla birlikte dopaminerjik innervasyonları bulunmaktadır. Dopaminin motor devredeki rolü diğer dopaminerjik projeksiyonlardan daha iyi tanımlanmıştır ve dopaminin tüm bazal ganglion alt devrelerinde benzer kontrolü yaptığı söylenebilir (4).

Putamen substantiya nigranın pars kompakta bölümünden dopaminerjik projeksiyon almaktadır ve dopamin bazal ganglionlarda çift etkilidir. D1 reseptörlerini uyarıp, D2 reseptörlerini inhibe eder. Böylece direkt yolağın aktivasyonu ile harekete izin verilir, indirekt yolağın aktivasyonu ile de adeta bir fren gibi hareketin hızı ve amplitüdü kontrol edilir (5).

Parkinsonizm durumunda, nigrostriyatal sistemde daha fazla olmak üzere tüm dopamin sisteminde eksiklik vardır. Bu durum bazal ganglionların motor çıkış nukleusunda (STN ve GPi/SNr) artmış nöronal aktiviteye yol açar ve hastalığın motor bulgularından sorumlu olan talamokortikal ve beyinsapı motor nukleuslarının inhibisyonu meydana gelir. Dopaminerjik ilaçlar parkinsonyen motor bulguları iyileştirip bazal ganglionların çıkış nukleuslarının hiperaktivitesinde azalma yaratsa da bu olay dopaminerjik stimülasyonun fizyolojik etkilerine tam olarak karşılık gelmez. Esas olarak levodopa kullanımı dopamin reseptörlerinin pulsatil uyarımı ile bazal ganglionların striyatal ve diğer nukleuslarının biyo-belirteçlerinde anormalliklere yol açar ve bu durum motor dalgalanma ve diskinezi gibi motor komplikasyonları beraberinde getirir. Dopamin eksikliğinin non-motor yollar üzerindeki etkisi ve dopaminerjik ilaçların bu alanda etkisi hakkındaki çalışmalar az olmasına karşın frontal ve limbik dopaminerjik nöronların kaybı ile kognitif ve duygudurum değişiklikleri arasında ilişkiyi gösteren birçok kanıt vardır (4).

2.6. Hareket Bozukluklarında Sensorimotor İntegrasyon ve Bazal Gangliyonların Bu Süreçteki Rolü

Parkinson hastalığının klasik olarak bir motor hastalık olduğu düşünülür ve bu nedenle anatomik ve fonksiyonel çalışmalar motor işleyiş üzerine odaklanmıştır. Bazal gangliyon ve dopaminin sensoryal yollar üzerine etkisi pek dikkat çekmemiştir. Bazal gangliyonun sensorimotor integrasyonda rol aldığına dair bir çok kanıt vardır. Rat, kedi ve maymunların striatumlarından

yapılan tek hücre kayıt çalışmalarında, eğer bir sensoryel input hareket ile bağlantılı ise bu nöronlarda aktivite artışı gözlenmiş, duyuşal input geldiğinde normalde striatal hücreler sessiz iken, bu duyuşal input eğer hareket için rehber olarak kullanılacaksa aktivasyon olduğu gözlenmiştir. Bazal gangliyonun MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) ile lezyona uğratıldığı parkinsonyen maymunlarda pasif ekstremite hareketine daha çok pallidal nöronun yanıt verdiği gözlenmiş ve bu durum dopamin eksikliğine bağlı yetersiz kazanç mekanizması ile açıklanmıştır (6).

Şimdiki bilgiler hareket bozukluklarını bazal gangliyon ve motor korteks arası yolaklardaki disfonksiyon ile ilişkilendirse de periferel afferent girdiler ya da bu girdilerin santral sinir sisteminde işleyişindeki bozukluk motor programların yürütölmesinde aksaklıklara yol açabilir. İstemli bir hareketin düzgün olarak yürütöllebilmesi periferel sensoryel geribildirim mekanizmasına da bağlıdır. Duyusal bilgiyi taşıyan periferel yollar kortikal motor alanlara projekte olmaktadır (7).

Sensorimotor integrasyon; sensoryel girdilerin santral sinir sistemi aracılığıyla bütünleştiği bir süreçtir ve motor programın yürütölmesi için gereklidir. Periferik afferent yolaktaki ya da bu girdilere santral sinir sisteminin cevabında oluşın bir anormallik kortikal motor sahalardaki motor programların işleyişinde bozulmaya neden olur. Hareket bozukluğu hastalıklarının patofizyolojisinde sensoryel sistemin de yer aldığını gösteren kanıtlar; motor programın yürütölmesinde duyuşal bilginin kullanılabilme kabiliyetinin

değerlendirilmesini yani sensorimotor integrasyondaki değişiklikliklerin de göz önüne alınması gerektiğini önermektedir (7).

Parkinson hastalarında, duyuusal sistemin nörolojik muayanesinde defisit saptanması nadir bir durumdur (7). Fakat; Parkinson hastalarında sensorimotor integrasyonun bozuk olduğunu gösteren bir çok çalışma vardır (7,8). Sensorimotor integrasyonun Parkinson hastalığı, Huntington hastalığı, distoni, huzursuz bacak sendromu gibi hareket bozuklukları sınıfındaki çoğu hastalıklarda bozulduğu bilinmektedir (7,9).

Parkinson hastaları hareketin başlangıcı ve yürütülmesi aşamasında eksternal bilgiye fazlasıyla ihtiyaç duyarlar. Eksternal görsel ya da işitsel ipuçlarını kullanmak parkinsonyen bradikineziyi gözle görülür derecede iyileştirmektedir. Parkinson hastalarının hareketleri esnasında görsel bilgiye çok fazla ihtiyaç duymasını içeren gözlemler; Parkinson hastalarında proprioseptif duyunun defektif olabileceğini önermektedir ve proprioseptif bilginin bazal ganglionlarda işlenmesindeki bozukluk hastaların bazı motor semptomlarından sorumlu tutulabilir (6,7). Proprioseptif duydaki bozukluk; anormal kas-gerim refleksiyle ilişkilidir ve hipometrik ya da bradikinetik hareketlerin oluşmasıyla ilişkili olabilir. Parkinson hastalarının hareket eden eli görmezlerse doğru hareket kabiliyeti ve hızının daha çok etkilendiğini göstermişlerdir (6,7). Dopaminerjik tedavi ile görsel ipucuna duyulan ihtiyaç azalmaktadır (6,7). Ayrıca sensoryel geri bildirim mekanizmasının proprioseptif regülasyon kusuru ile ilişkili olabileceği de savunulmuştur. Bir kısım çalışmalar hastalardaki hipometri ya da bradikineziyi

jeneralize etmede sensorimotor integrasyonun yetersiz işleyişinin rol oynayabileceğini savunmaktadır (7).

Defektif sensoryal geribildirim muhtemel nedeni anormal fusimotor innervasyon olabilir. 1a liflerinin fusimotor innervasyonu incelemek amacıyla mikronörografik kayıtlanması mümkündür, fakat Parkinson hastalarının kaslarını tam olarak gevşetemesiyle bu değerlendirmeyi yapmak oldukça zordur (7).

Parkinson hastalarında propriosepsiyon regülasyonunun bozuk olduğunu gösteren bir diğer kanıt da üst ve alt ekstremitelerde anormal kas-gerim refleksinin olmasıdır. Parkinson hastalarından kollarının her ikisini de hareket ettirmeleri istendiğinde daha fazla etkilenen ekstremitede hareket amplitüdünde abartma olduğu gözlenmektedir (7).

Hastaların sensorimotor integrasyonundaki defekt kavrama-kaldırma testlerinde de gösterilmiştir. Bir çalışmada hastalara bir objeyi başparmak ve işaret parmaklarıyla kavrayarak kaldırmaları ve masadan belirli bir yükseklikte tutmaları istenmiş, Parkinson hastalarının objeyi kavraması daha fazla zaman almış, ve objeyi havada tutarken normallerden daha fazla sıkıştırdığı gözlenmiştir (10).

Parkinson hastalarındaki hareket kabiliyeti bozukluğunun periferik geri bildirim mekanizmasına mı yoksa bazal ganglion disfonksiyonuna bağlı olarak santral işleymden mi kaynaklandığını incelemek için yapılan nörofizyolojik çalışmalarda sensoryal girdilerin periferik düzeyde değil, santral olarak işlenmesinde defekt olduğu gözlenmiştir (11,12). Duyusal bilgilerin bazal gangliyonda kodlanması, stimulusu lokalize etmekten çok, harekete rehberlik

etmeyi hedeflemektedir. Sensoryel sistem motor sistemin yürütülmesinde gereklidir ve bazal ganglionlar da çeşitli duysal girdiler almaktadır. Bazal ganglionlar kortikal aktivite çerçevesini tespit etme kabiliyetine sahiptir ve motor sistemle birlikte eylem için en uygun olan ayarlamayı sağlayarak yanıt verir. Bu nedenle motor komutlara, duysal ipuçlarını ilişkilendirmek için kullanılan bir sistemi temsil ediyor olabilir. Böylece hareketin başlatılması ve yürütülmesi sırasında kortikal faaliyet paternlerini pekiştirebilir. Bu şekilde bazal gangliyonlar duysal girdileri harekete rehberlik edebilecek bir forma çevirebilirler. Striatal hastalıklara bağlı olarak sensorimotor aparatların yukarı /aşağı (up ya da down) regulasyonu motor programlanmada yetersizlik ile sonuçlanırlar (7).

2.7. Sensoryal Temporal Diskriminasyon (STD) Nedir?

Sensoryal temporal diskriminasyon (STD) aynı ya da farklı kutanöz bölgeye kısa interval ile uygulanan iki ayrı somaestetik uyarının algılanmasıdır (13), ve dış kaynaklardan gelen bilgiyi işlemek için beynin uygun sensoryel inputu seçmesine izin veren saf duysal bir işlemdir (14). Kinestetik duyunun bir bileşenidir ve kinestezi, grafestezi ve stereognosisi oluşturan üst düzey diskriminatif kutanöz sensoryel fonksiyonu temsil eder (15).Teorik olarak normal STD, periferik ve santral somestetik yolların primer somatosensoryel korteksle bütünlüğü ile ilişkilidir. Yapılan çalışmalarda farklı vücut noktalarında farklı değerler aldığı gösterilmiştir (13).

STD nin anatomik yollarını inceleyen bir çalışmada; STD nin düzgün işleyebilmesi için somatosensoryel yolak ile primer somatoestetik korteks

bütünlüğü dışında posterior parietal korteks, suplemer motor alan, striatum ve korteks gibi subkortikal yapıların da bu işleyişe katıldığını göstermiştir (16). Primer somatosensoryel korteks somaestetik fonksiyonu ile, posterior parietal korteks ise zamansal algı ve ikili uyarının çözömlenmesi rolü ile sensoryal temporal diskriminasyonda (STD) rol oynamaktadır. Kaudat nukleus, putamen, lentiköler nukleus, medial talamus ve posterior parietal korteks lezyonları artmış STD eşik değeri ile ilişkili bulunmuştur. Bazal gangliondaki kortikal output lateral talamus aracılığı ile suplemer motor alana projekte olmaktadır ve bazal gangliyonun STD'na etkisinin bu yolak üzerinden olabileceğı savunulmuştur (16).

Afferent girdi kapı mekanizması gelen iki uyarının uzamsal-zamansal ayırımında rol oynar ve bilginin ayrı ayrı işlenmesini sağlar. Bu mekanizmadaki bir defisit STD anormalliğine yol açar (17). Uyarıyı zamansal olarak ayrı olarak tanımlamak çeşitli sensoryel sistem yapıları yanında, serebellum ve bazal ganglionlar dahil, zamanlama fonksiyonunda rol alan nöronal yapıları da içerir. STD de rol alan bölgeleri inceleyen fMRI çalışmasında; pre-suplemer motor alan ve anterior cingulatin özellikle rol aldığını göstermişlerdir. Bu bölgelerin somatosensoryel uyarının zamansal ayırımında bazal ganglion- frontal korteks devresindeki rolleri ile etkili olabileceğı düşünölmüştür. Serebellumun da STD de rol aldığı transkranyal manyetik stimulasyon (TMS) ve STD çalışmalarıyla gösterilmiştir (18,19).

Parkinson hastalarında da herhangi bir sensoryel defekt olmadan görsel ve işitsel zamansal ayırım eşik değeriinin bozulduğı gösterilmiştir(7). Bu bulgular ışığında bazal ganglionların da temporal diskriminasyon fizyolojisinde rol aldığı

düşünülebilir. Bazal ganglionların STD nörofizyolojisindeki önemi distoni ve multisistem atrofi (MSA) gibi hastalıklarda da STD eşik değerinin artışı ile desteklenmiştir (15,20). Çeşitli fokal distonisi olan hastaların etkilenen ve etkilenmeyen vücut bölgelerinde STD eşik değerinin arttığı gösterilmiştir(20). Bu çalışmaların sonucuna göre STD eşik değerlerindeki bozulmanın bazal ganglion hastalıklarının nonspesifik bir özelliği olabileceği öngörülmüştür.

Parkinson hastalığındaki karakteristik motor bulguların patofizyolojisi hakkında yapılan çok sayıda çalışma vardır, fakat sensoryel defisitlerin patofizyolojideki rolü hakkında yapılmış çalışma sayısı azdır. STD, Parkinson hastalarındaki somatosensoryel defisitlerin lokalizasyonu hakkında bilgi sağlayabilir ve STD anormalliğinin Parkinson hastalığındaki bradikinezi ya da diğer klinik bulgularla korelasyonu hastalık patofizyolojisine ışık tutabilir. Ayrıca Parkinson hastalarının motor fonksiyonlarının rehabilitasyonunda görme- işitme gibi çeşitli modaliteler kullanılmaktadır ve STD incelemesi ile hastaların bu yollarının taranması tedaviye yanıt açısından öngörü sağlayabilir.

3. OLGULAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları ve Parkinson Hastalığı Polikliniği'nde izlenen UK Beyin Bankası ölçütlerine (21) uyan 21 idiyopatik Parkinson hastası incelendi. Hasta popülasyonu erken-orta evre spektrumunu kapsamaktaydı. Kontrol grubu olarak da benzer yaş grubunda 20 sağlıklı gönüllü incelendi.

Diabetes mellitus gibi nöropati açısından risk faktörü taşımak, demans bulguları nedeniyle çalışmaya koopere olamamak, ve klinik olarak yüzeysel, derin ve kortikal duyu kusuruna sahip olmak çalışmadan dışlanma kriterleri olarak belirlendi. Bu çalışmada Parkinson hastaları iki farklı oturumda değerlendirildi. Birinci oturum; ilaç-off dönemi olarak tanımlandı ve hastalar en son levodopa dozundan en az 12 saat geçtikten sonra değerlendirilmeye alındılar. İlk oturumda hastaların parkinsonyen motor defisitleri Birleşik Parkinson Hastalığı Değerleme Ölçeği –III (BPHDÖ-III) motor skalası ile değerlendirildi. Motor skala değerleri tremor ve bradikinezi alt gruplarına ayrılarak ayrıca kaydedildi. Klinik değerlendirmeden sonra hastaların STD eşik değerleri kaydedildi. Ölçümler yapıldıktan sonra hastalara kendi tedavi rejimlerinde kullandıkları levodopa dozu verildi ve en az 1 saat sonra en iyi ilaç-on dönemlerinde BPHDÖ-III ve STD eşik değerleri ölçümü tekrarlandı. Kontrol grubunda ise sadece STD eşik değeri ölçümü yapıldı.

STD eşik değerleri ölçümü

STD eşik değerleri ölçümü hasta ve kontrol grubunda alın ve çene bölgesinden olmak üzere iki farklı yerden değerlendirildi. İncelemede Ag-AgCl, 10 mm çaplı yüzeyel elektrotlar kullanıldı ve elektrotlar yerleştirilmeden önce alkol ile cilt temizliği yapıldı. Anot ve katot arasında 0.5 cm mesafe bırakıldı. Taktıl uyarı için sabit akım stimulatoru (Medtronik, keypoint) kullanıldı ve minimal duyuşal eşik değeri için gerekli akım şiddeti 0.2 msn'lik süre ile uyarı verilerek belirlendi. Akım yoğunluğunu belirlemek için akım şiddeti 1mA' lik basamaklarla artırıldı. Bireylerin aynı akım şiddetinde verilen 3 uyarının üçünü de hissettiğı değeri kaydedildi. Bireylerin minimal duyuşal eşik değeri ölçümü 3 kez tekrarlandı ve uyarının tutarlı olarak hissedildiğı değeri kaydedildi.

STD ölçümü için bireylere 10 msn' lik intervalde ikili uyarı verildi ve daha sonra interstimulus intervalleri 10 msn'lik basamaklarla arttırıldı. Bireylere verilen uyarıyı tek ya da ikili olarak hissedip hissetmedikleri soruldu. Bireylerin verilen uyarıyı iki farklı uyarı olarak tanımladıkları interstimulus aralığı kaydedildi ve asandan sensoryal temporal diskriminasyon (aSTD) eşik değeri olarak tanımlandı. Testin devamında eşik interstimulus intervalinden daha uzun aralıklı 3 uyarı daha verildi ve ikili uyarının sebat ediyor olması ile STD değeri anlamlı olarak kabul edildi. Daha sonra bireylerin verilen uyarıyı tek uyarı olarak hissettikleri değere ulaşınca kadar interstimulus intervalleri 10 msn'lik aralıklarla azaltıldı ve bu değeri desandan sensoryal temporal diskriminasyon (dSTD) eşik değeri olarak tanımlandı. Alışkanlığı önlemek için uyarılar gelişigüzel aralıklarla verildi.

Test sırasında bireylerin dikkat düzeylerini değerlendirmek için her 3 uyarıda bir kez tekli uyarı da verildi.

Levodopa eşdeğer dozu tüm hastalar için şu şekilde hesaplandı:

Levodopa dozu + Levodopa dozu x 1/3 (eğer entacapon alıyorsa) + (pramipeksol veya kabergolin –mg X 67) + (pergolide-mg X 100) + (ropinirole –mg X 20) + (piribedil-mg X 50) + (bromokriptin-mg X 10) + (rasagiline-mgX100) + (apomorfin-mg X 8) (22).

İstatistiksel analizler ise bilgisayar yardımı ile ‘SPSS® (Statistical Package for Social Sciences) for Windows Version 12.0’ kullanılarak yapılmıştır. Sayısal değerler için sonuç ortalama ± standart sapma olarak verilirken, nominal değerler %olarak ifade edilmiştir. Sayımla araştırmanın verilerinin istatistiksel değerlendirilmesi aşamasında tanımlayıcı istatistikler, hasta ile kontrol grubunun STD değerlerinin karşılaştırılmasında independent t-testi ve hastaların ilaç-on ve off durumlarının karşılaştırılmasında paired t-testi ve ölçümle ilgili değişkenlerin ilişkilerinin gösterilmesinde ise Pearson’s korelasyon analizi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Bu çalışmada incelenen 21 Parkinson hastasının 11'i erkek (%52), 10'u (%48) kadındı. Sağlıklı kontrol grubu olarak incelenen 20 kişinin 11'i (%55) kadın, 9'u (%45) erkek idi.

İncelenen hastaların yaş ortalaması (66.4 ± 4.6 yıl) ile kontrol grubunun yaş ortalaması (63.6 ± 5) benzer olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.74$).

Hastaların ortalama hastalık süresi 6.5 ± 3.19 yıl idi. Hastaların kullandıkları levodopa ve dopamin agonistleri doz ortalaması 690.6 ± 255.1 LED idi.

Levodopa off peryodunda hastaların BPHDO-III skorları ortalaması 16 ± 10.6 , on peryodunda ise 8.7 ± 6.9 idi (Tablo 1).

Hastaların BPHDÖ alt grup ortalaması değerlendirmesinde; levodopa off döneminde tremor skorları ortalaması 3 ± 3.5 , on döneminde ise 1.38 ± 2.6 idi. Bradikinezi skorları ise; ilaç-off döneminde 7.2 ± 5.7 , on döneminde 3.5 ± 4.04 idi (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların hastalık şiddeti değerlendirmesi

	<i>İlaç-off</i>	<i>İlaç-on</i>	p
Tremor	3 ± 3.5	1.38 ± 2.6	0,003
Bradikinezi	7.2 ± 5.7	3.5 ± 4.04	0,001
BPHDÖ-III	16 ± 10.6	8.7 ± 6.9	0,000

BPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği

Hastaların non-motor semptomları olarak; 11 kişide hipersalivasyon (%52), 6 kişide (%29) ekstremitelerde ağrı ve karıncalanma gibi duyuşal semptomlar, 6 kişide (%29) depresif semptomlar ve motivasyon kaybı, 3 kişide (%14) punding bulgusu, 1 kişide (%5) ise REM uyku davranış bozukluğu (RDB) tesbit edildi (Tablo 2).

Tablo 2. Hastaların non-motor semptomları

Nöropsikiyatrik semptomlar (n /%)	Otonomik semptomlar (n /%)	Duyusal semptomlar (n /%)	Uyku bozuklukları (n /%)
Depresyon	Hipersalivasyon	Ekstremitte ağrısı	RDB (%5)
Motivasyon kaybı	11 (%52)	Karıncalanma	
6 (%29)		keçelenme	
Punding 3 (%14)		6 (%29)	

Hastaların alın bölgesinde levodopa on peryodunda STD stimulus akım şiddeti ortalaması $2,86 \pm 0.7$ mV, off döneminde ise $2,96 \pm 0.7$ mV idi ve ilaç on ile off dönemi arasında stimulus akım şiddeti ortalaması arasında anlamlı fark yoktu ($p = 0,329$, Tablo 3).

Hastaların çene bölgesinde levodopa on döneminde STD stimulus akım şiddeti ortalaması $3,10 \pm 0.8$ mV, off döneminde ise $3,19 \pm 0.8$ mV idi ve ilaç on ile off dönemi arasında stimulus akım şiddeti ortalaması arasında anlamlı fark yoktu ($p = 0,162$ Tablo 3).

Kontrol grubunun alın bölgesinde STD stimulus akım şiddeti ortalaması $3,1 \pm 0.6$ mV olup levodopa off döneminde hastaların STD stimulus akım şiddeti ortalaması ($2,9 \pm 0.7$ mV) ile aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,260$, Tablo 3).

Kontrol grubunun çene bölgesinde STD stimulus akım şiddeti ortalaması $3,1 \pm 0,7$ mV olup levodopa off dönemindeki hastaların STD stimulus akım şiddeti ortalaması ($3,19 \pm 0,8$ mV) ile aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,730$, Tablo 3).

Tablo 3. Hasta ve kontrol gruplarının stimulus akım şiddeti değerlendirmesi

	İlaç-on	İlaç-off	p
ALIN	H: $2,86 \pm 0,7$ mV	H: $2,96 \pm 0,7$ mV K: $3,1 \pm 0,6$ mV ** $p=0,260$	* $p = 0,329$
ÇENE	H: $3,10 \pm 0,8$ mV	H: $3,19 \pm 0,8$ mV K: $3,1 \pm 0,7$ mV ** $p=0,730$	* $p = 0,162$

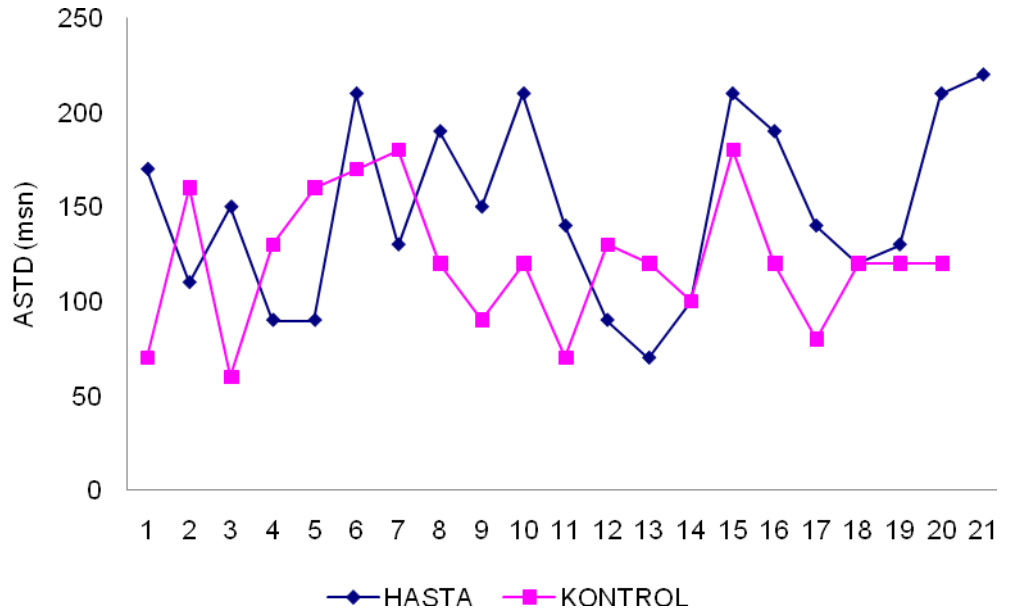
H: Hasta grubu, K: Kontrol grubu, *p: Hastaların ilaç-on ve off dönemlerinde stimulus akım şiddeti ortalaması kıyaslanması, **p: hastaların ilaç-off dönemi ile kontrol grubunun stimulus akım şiddeti ortalaması kıyaslanması

Hastaların levodopa off döneminde alın bölgesinden kaydedilen aSTD eşik değerleri ortalaması ($148,7 \pm 47,9$ ms) sağlıklı grubundan elde edilen aSTD eşik değerleri ortalamasından ($121 \pm 35,9$ ms) yüksek olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p= 0,045$, Şekil 2A).

Hastaların levodopa on döneminde alın bölgesinden kaydedilen aSTD eşik değerleri ortalaması ($113 \pm 42,7$ ms) ile sağlıklı grubundan elde edilen aSTD eşik değerleri ortalaması ($121 \pm 35,9$ ms) benzerdi ve kıyaslandığında anlamlı fark yoktu ($p= 0,564$, Şekil 2B).

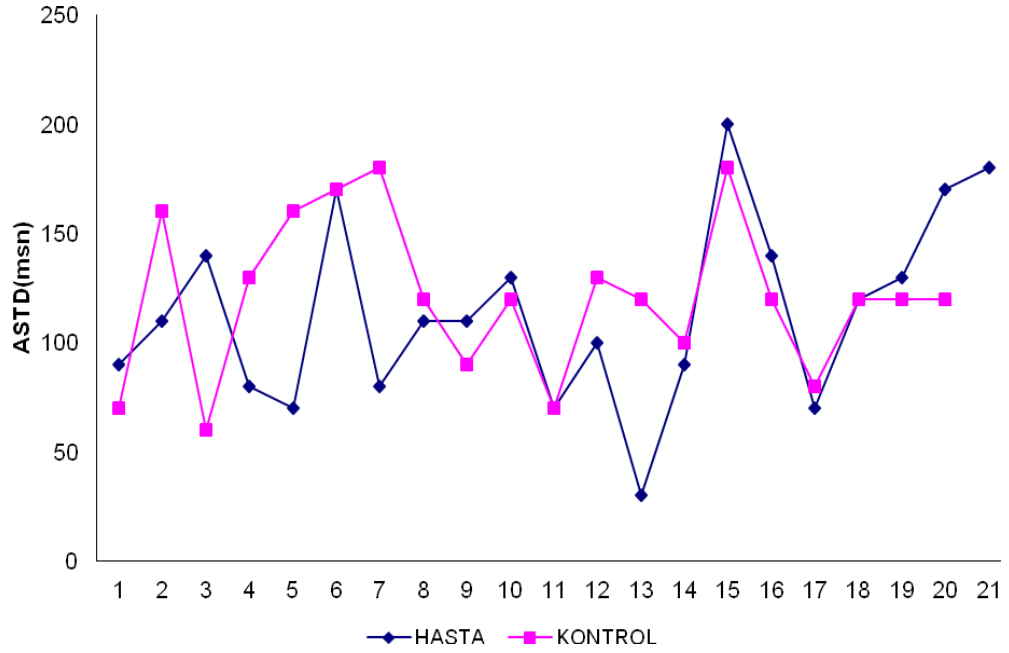
Hastaların levodopa off döneminde alın bölgesinden kaydedilen dSTD eşik değerleri ortalaması ($126,6 \pm 49,1$ msn) sağlıklı grubundan elde edilen dSTD değerleri ortalamasından ($95,5 \pm 35,5$ msn) yüksek olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,020$, Şekil 2C).

Hastaların levodopa on döneminde alın bölgesinden kaydedilen dSTD eşik değerleri ortalaması $98,5 \pm 38,5$ msn, sağlıklı grubundan elde edilen dSTD eşik değerleri ortalaması ($95,5 \pm 35,5$ msn) ile benzerdi ve aralarında anlamlı fark yoktu ($p=0,779$, Şekil 2D).



Şekil 2A. Alın bölgesinde hastaların ilaç-off dönemi ile kontrol grubunun aSTD eşik değerlerinin karşılaştırılması

(hASTD= $148,5 \pm 47,9$, sASTD= $121 \pm 35,9$, $p=0,045$)



Şekil 2B. Alın bölgesinde hastaların ilaç-on dönemi ile kontrol grubunun aSTD eşik değerlerinin karşılaştırılması

(hASTD=113.8 ±42.7, sASTD=121 ±35,9 **p=0.56**)

Hastaların levodopa off döneminde çene bölgesinden kaydedilen aSTD eşik değerleri ortalaması (149,05 ± 46,5 msn), sağlıklı grubundan elde edilen aSTD değerlerinden (120,5 ± 36,6msn) yüksek olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (p= 0, 036, Şekil 3A).

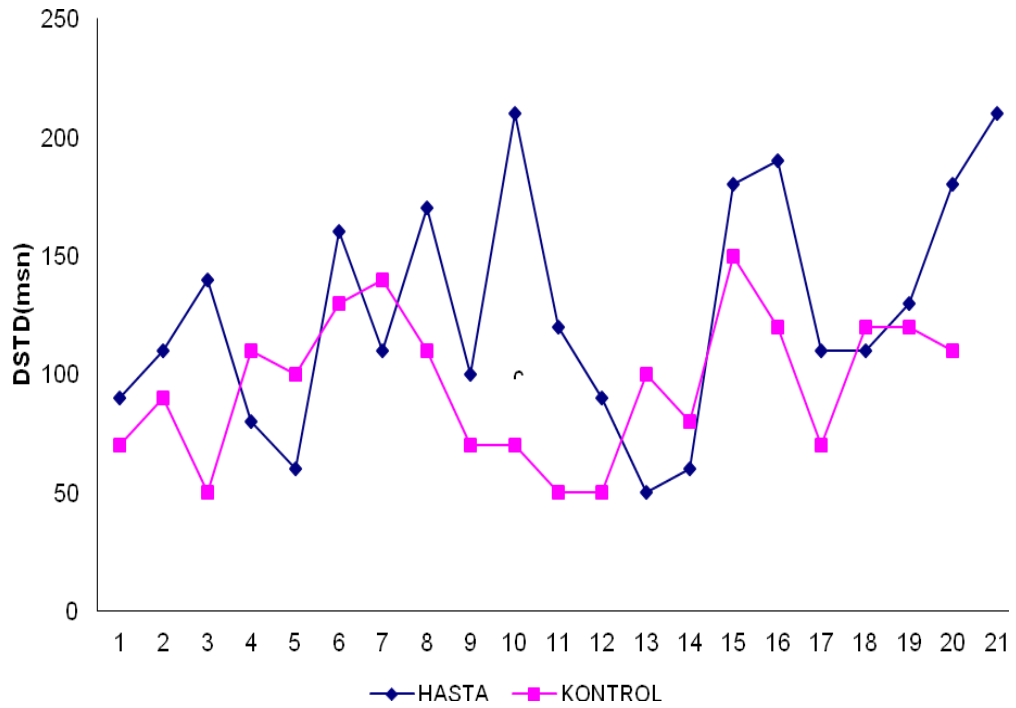
Hastaların levodopa on döneminde çene bölgesinden kaydedilen aSTD eşik değerleri ortalaması 119,5 ± 44,1 msn, sağlıklı grubundan elde edilen aSTD eşik değerleri ortalaması (120,5 ± 36,6 msn) ile benzerdi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p= 0, 938, Şekil 3B).

Hastaların levodopa off döneminde çene bölgesinden kaydedilen dSTD eşik değerleri ortalaması (137,14 ± 41,3 msn), sağlıklı grubundan elde edilen

dSTD değerleri ortalamasından ($100,5 \pm 32$ msn) yüksek ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p= 0,003$, Şekil 3C).

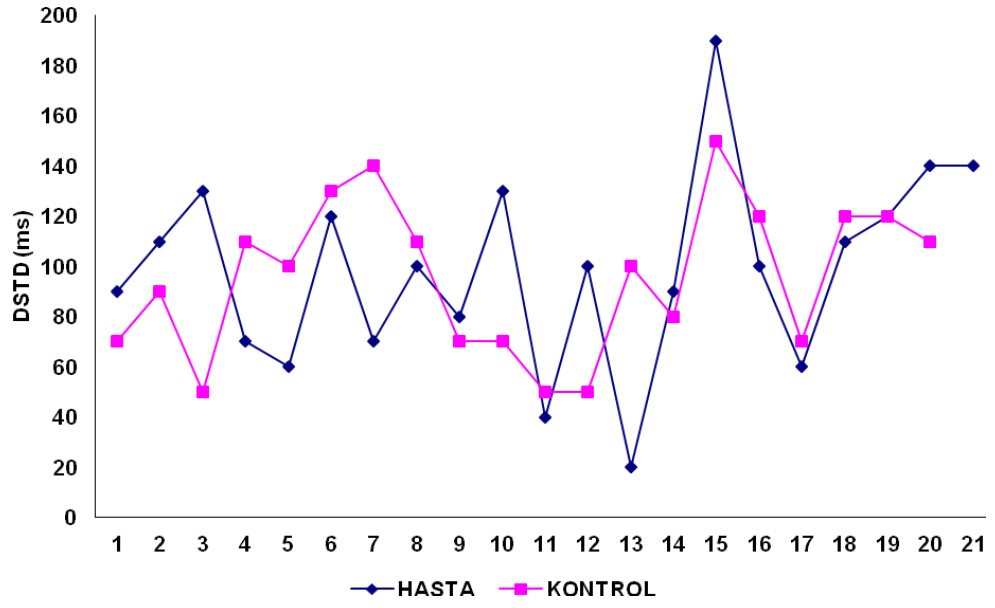
Hastaların levodopa on döneminde çene bölgesinden kaydedilen dSTD eşik değerleri ortalaması ($109,5 \pm 42,7$ msn) sağlıklı grubundan elde edilen dSTD eşik değerleri ortalaması($100,5 \pm 32$ msn) ile benzerdi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p= 0,456$, Şekil 3D).

Hastaların levodopa off döneminde alın bölgesinden elde edilen aSTD eşik değerleri ortalaması (148.5 ± 47.9 msn) on döneminde elde edilen eşik değerleri ortalamasından (113.8 ± 42.7 msn) yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.000$, Şekil 4A).



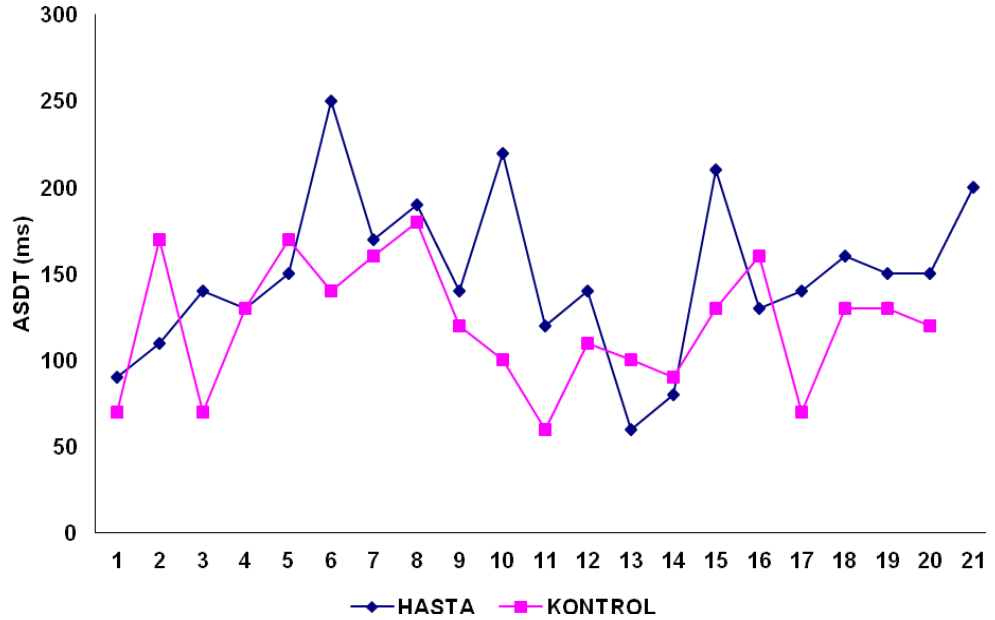
Şekil 2C. Alın bölgesinde hastaların ilaç-off dönemi ile kontrol grubunun dSTD eşik değerlerinin karşılaştırılması

(hDSTD= 126.6 ± 49.1 , sDSTD= 95.5 ± 30.5 , $p=0.02$)



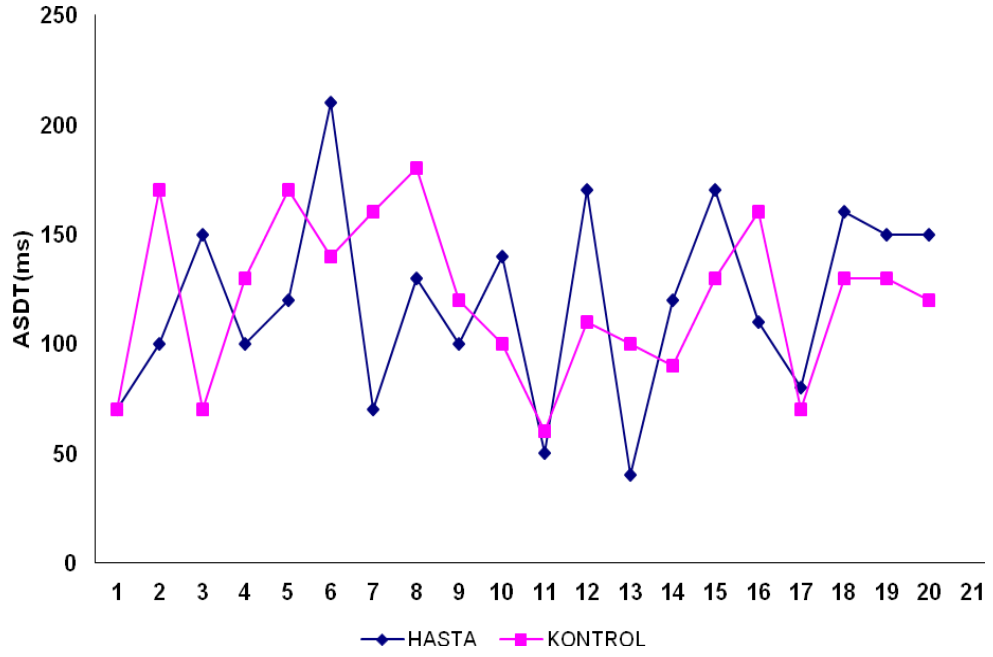
Şekil 2D. Alın bölgesinde hastaların ilaç-on dönemi ile kontrol grubunun dSTD eşik değerlerinin karşılaştırılması

(hDSTD=98.5 ±38.5, sDSTD=95.5 ±30.5, $p=0.77$)



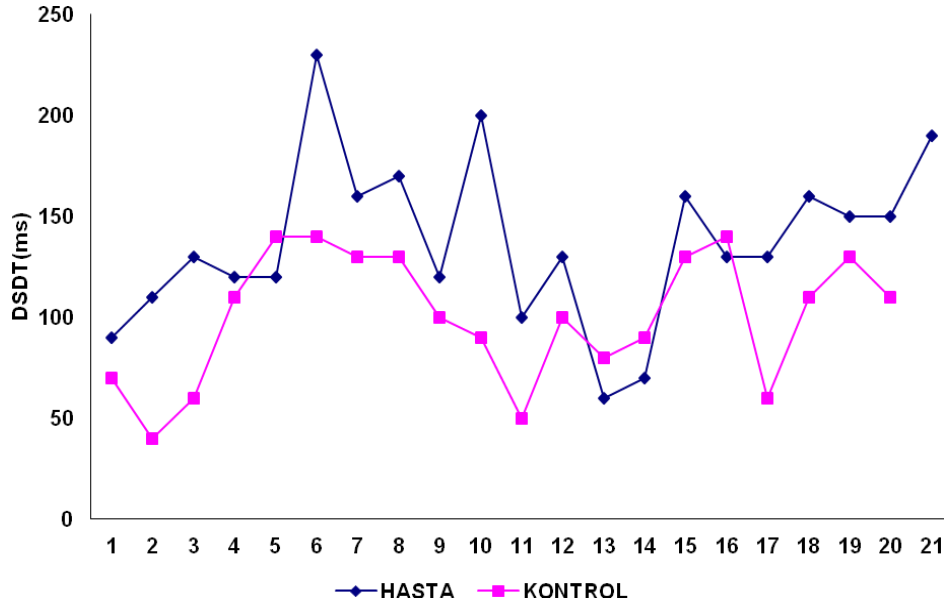
Şekil 3A. Çene bölgesinde hastaların ilaç-off dönemi ile kontrol grubunun aSTD eşik değerlerinin karşılaştırılması

(hASTD=149 ±46.5, sASTD=120.5 ±36.6 $p=0.03$)



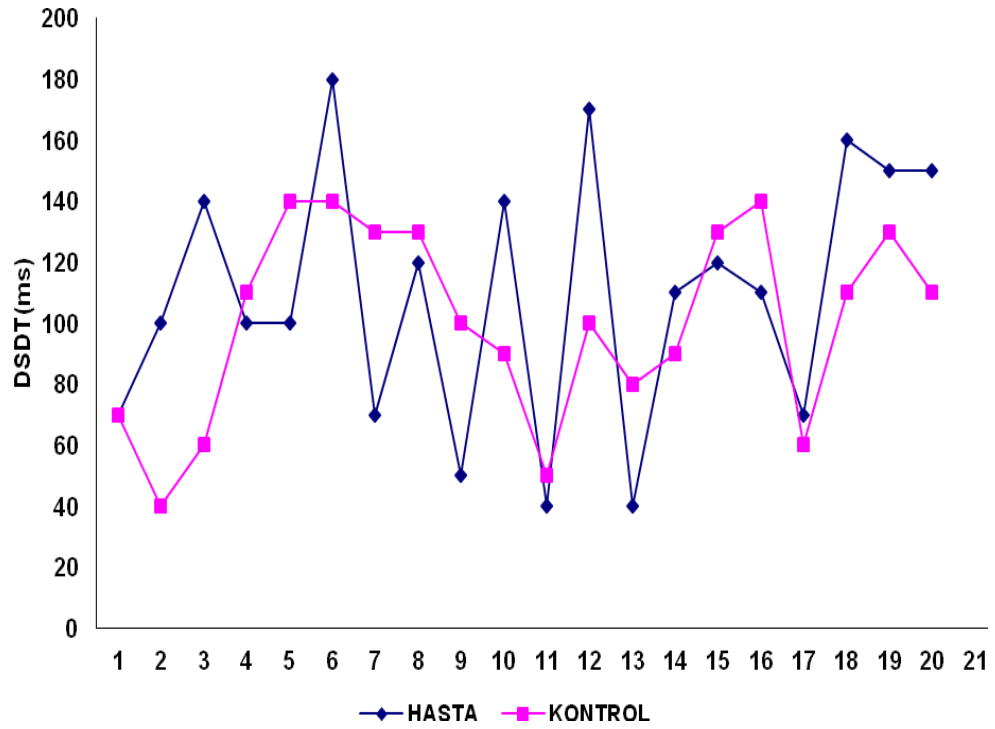
Şekil 3B. Çene bölgesinde hastaların ilaç-on dönemi ile kontrol grubunun aSTD eşik değerlerinin karşılaştırılması

(hASTD=119.5 ±44.1, sASTD=120.5 ±36.6 $p=0.9$)



Şekil 3C. Çene bölgesinde hastaların ilaç-off dönemi ile kontrol grubunun dSTD eşik değerlerinin karşılaştırılması

(hDSTD=137.1 ±41.3, sDSTD=100.5 ±32, $p=0.003$)



Şekil 3D. Çene bölgesinde hastaların ilaç-on dönemi ile kontrol grubunun dSTD eşik değerlerinin karşılaştırılması

(hDSTD=109.5 ±42.7, sDSTD= 100.5 ±32, $p=0.45$)

Hastaların levodopa off döneminde alın bölgesinden elde edilen dSTD eşik değerleri ortalaması (126.6 ±49.1 msn) on döneminde elde edilen eşik değerleri ortalamasından (98.5 ±38.5 msn) yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.001$, Şekil 4B).

Hastaların levodopa off döneminde çene bölgesinden elde edilen aSTD eşik değerleri ortalaması (146.5 ±46.2msn) on döneminde elde edilen eşik değerleri ortalamasından (119.5 ±44.1msn) yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.003$, Şekil 4C).

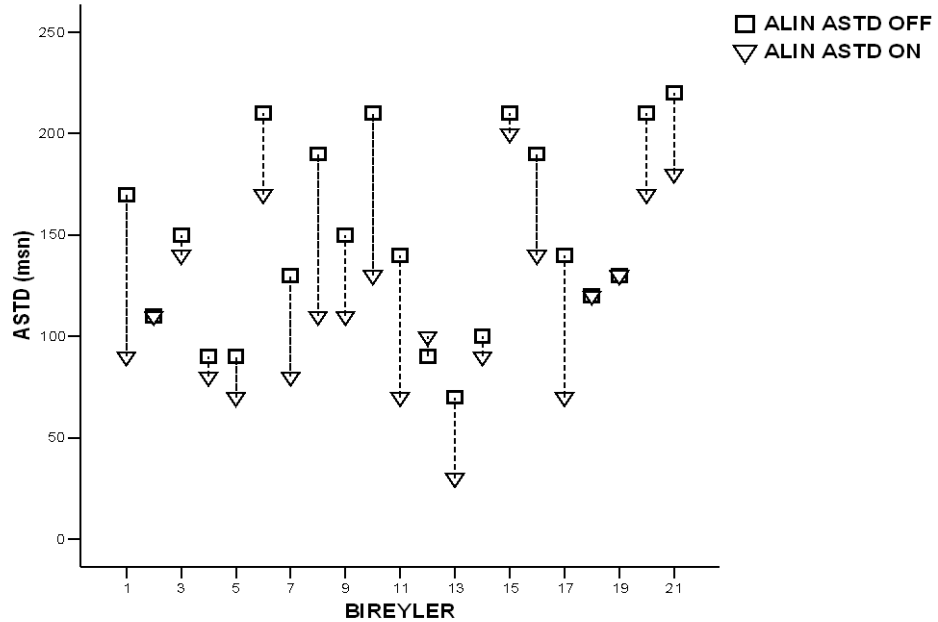
Hastaların levodopa off döneminde çene bölgesinden elde edilen dSTD eşik değerleri ortalaması (134.5 ±40.5, msn) on döneminde elde edilen eşik

değerleri ortalamasından (109.5 ± 42.7 msn) yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.005$, Şekil 4D).

Hastaların levodopa on döneminde alın bölgesinden elde edilen aSTD eşik değerleri ortalaması ve tremor skorlaması arasında anlamlı korelasyon yoktu. ($p=0.053$).

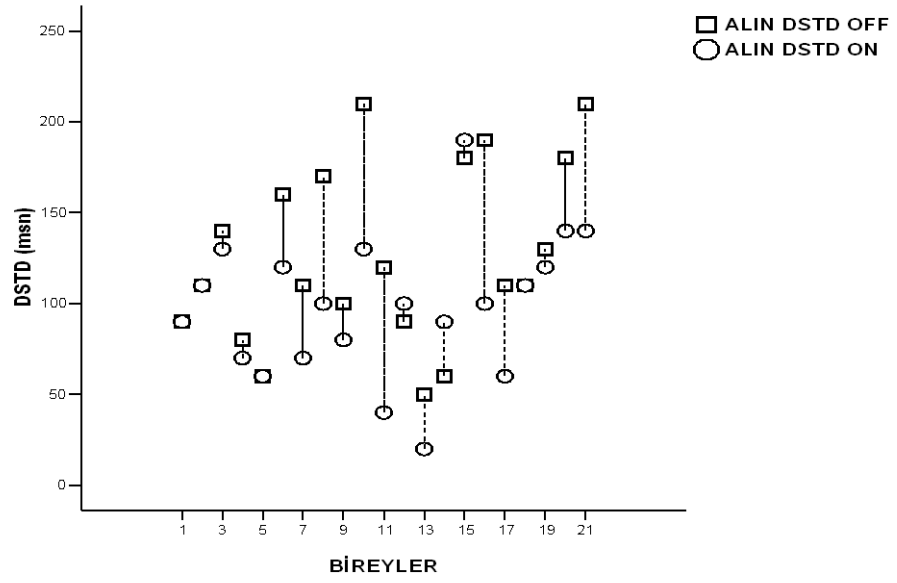
Hastaların levodopa on döneminde alın bölgesinden elde edilen dSTD eşik değerleri ortalaması ve tremor skorlaması arasında anlamlı korelasyon yoktu. ($p=0.50$).

Hastaların levodopa on döneminde çene bölgesinden elde edilen aSTD eşik değerleri ortalaması ve tremor skorlaması arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,68$).



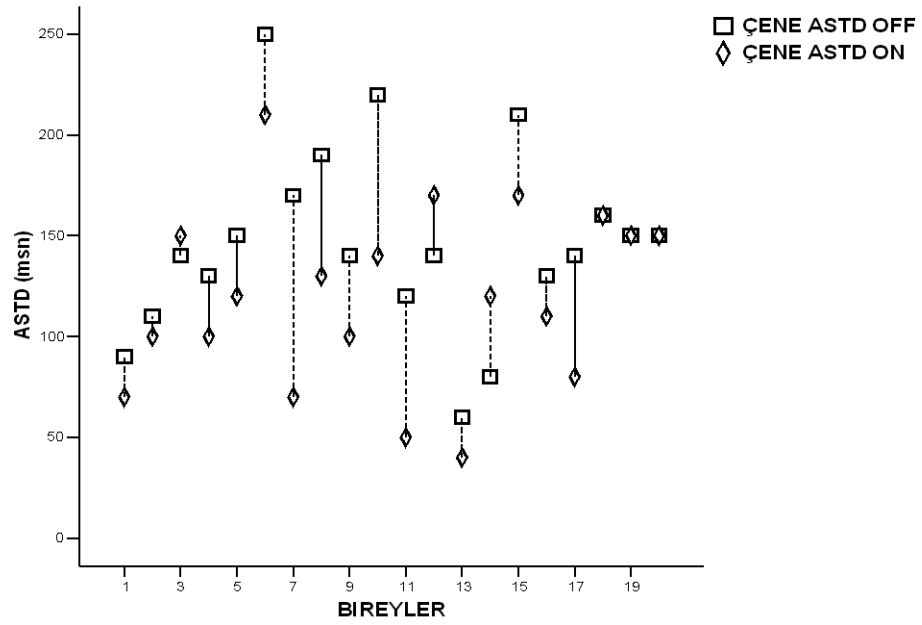
Şekil 4A. Hastaların alın bölgesi ilaç-on ile off durumunda aSTD eşik değerlerinin karşılaştırması

(onASTD= 113.8 ± 42.7 , offASTD= 148.5 ± 47.9 $p=0.000$)



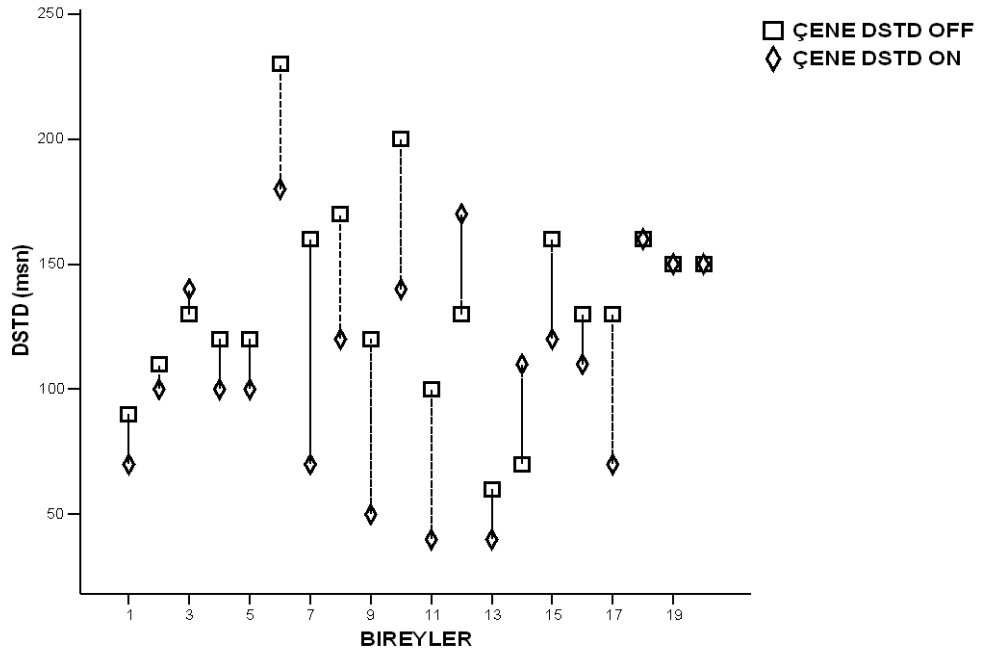
Şekil 4B. Hastaların alın bölgesi ilaç-on ile off durumunda dSTD eşik değerlerinin karşılaştırması

(onDSTD=98.5 ±38.5, offDSTD=126.6 ±49.1, **p=0.001**)



Şekil 4C. Hastaların çene bölgesi ilaç-on ile off durumunda aSTD eşik değerlerinin karşılaştırması

(onASTD=119.5 ±44.1, offASTD= 146.5 ±46.2, **p=0.003**)



Şekil 4D. Hastaların çene bölgesi ilaç-on ile off durumunda dSTD eşik değerlerinin karşılaştırması

(onDSTD=109.5 ±42.7, offDSTD=134.5 ±40.5, **p=0.005**)

Hastaların levodopa on döneminde çene bölgesinden elde edilen dSTD eşik değerleri ortalaması ve tremor subskorlaması arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,49$).

Hastaların levodopa off döneminde alın bölgesinden elde edilen aSTD eşik değerleri ortalaması ve tremor skorları ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,76$).

Hastaların levodopa off döneminde alın bölgesinden elde edilen dSTD eşik değerleri ortalaması ve tremor skorum ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,54$).

Hastaların levodopa off döneminde çene bölgesinden elde edilen aSTD eşik değerleri ortalaması ve tremor puanları ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,78$).

Hastaların levodopa off döneminde çene bölgesinden elde edilen dSTD eşik değerleri ortalaması ve tremor skorları ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,98$).

Hastaların levodopa on döneminde alın bölgesinden elde edilen aSTD eşik değerleri ortalaması ve bradikinezi puanları ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,61$).

Hastaların levodopa on döneminde alın bölgesinden elde edilen dSTD eşik değerleri ortalaması ve bradikinezi skorları ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,26$).

Hastaların levodopa on döneminde çene bölgesinden elde edilen aSTD eşik değerleri ortalaması ve bradikinezi skorları ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,14$).

Hastaların levodopa on döneminde çene bölgesinden elde edilen dSTD eşik değerleri ortalaması ve bradikinezi puanları arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,07$).

Hastaların levodopa off döneminde alın bölgesinden elde edilen aSTD eşik değerleri ortalaması ve bradikinezi puanları ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,64$).

Hastaların levodopa off döneminde alın bölgesinden elde edilen dSTD eşik değerleri ortalaması ve bradikinezi skorları ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,94$).

Hastaların levodopa off döneminde çene bölgesinden elde edilen aSTD eşik değerleri ortalaması ve bradikinezi skorları ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,90$).

Hastaların levodopa off döneminde çene bölgesinden elde edilen dSTD eşik değerleri ortalaması ve bradikinezi puanları ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,94$).

Hastaların levodopa off döneminde alın bölgesinden elde edilen aSTD eşik değerleri ortalaması ve BPHDÖ-III ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,78$).

Hastaların levodopa off döneminde alın bölgesinden elde edilen dSTD eşik değerleri ortalaması ve BPHDÖ-III ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,86$).

Hastaların levodopa off döneminde çene bölgesinden elde edilen aSTD eşik değerleri ortalaması ve BPHDÖ-III ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,93$).

Hastaların levodopa off döneminde çene bölgesinden elde edilen dSTD eşik değerleri ortalaması ve BPHDÖ-III ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,88$).

Hastaların levodopa on döneminde alın bölgesinden elde edilen aSTD eşik değerleri ortalaması ve BPHDÖ-III ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,68$).

Hastaların levodopa on döneminde alın bölgesinden elde edilen dSTD eşik değerleri ortalaması ve BPHDÖ-III ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,25$).

Hastaların levodopa on döneminde çene bölgesinden elde edilen aSTD eşik değerleri ortalaması ve BPHDÖ-III ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,84$).

Hastaların levodopa on döneminde çene bölgesinden elde edilen dSTD eşik değerleri ortalaması ve BPHDÖ-III ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu ($p=0,07$).

Hasta ve kontrol gruplarının verileri Tablo 4'te özetlenmiştir.

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun verilerinin toplu özeti

		İlaç-on (ms / p)	İlaç-off (ms / p)	p ** (ilaç 0n-0ff)
ALIN	aSTD (ms) (H)	113±42.7	148.5±47.9	
	(K)	121 ±35.9	121 ±35.9	
	p	*P=0.56	*P=0.045	
	Tremor	P=0.053	P=0.76	
	Bradikinezi	P=0.61	P=0.64	
	BPHDO-III	P=0,68	P=0,78	**P=0.00
	dSTD (ms) (H)	98.5 ±38.5	126.6 ±49.1	
	(K)	95.5 ±30.5	95.5 ±30.5	
	p	*P=0.77	*P=0.020	
	Tremor	P= 0.50	P= 0.54	
	Bradikinezi	P=0.26	P=0.94	
	BPHDO-III	P=0.25	P=0.86	**P=0.001
ÇENE	aSTD (ms) (H)	119.5±44.1	149.05±46.5	
	(K)	120.5 ±36.6	120.5 ±36.6	
	p	*P=0.93	*P=0.036	
	Tremor	P=0.68	P=0.78	
	Bradikinezi	P=0.14	P=0.90	
	BPHDO-III	P=0,84	P=0,93	**P=0.003
	dSTD (ms) (H)	109.5 ±42.7	137.14 ±41.3	
	(K)	100.5 ±32	100.5 ±32	
	p	*P=0.45	*P=0.003	
	Tremor	P= 0.49	P= 0.98	
	Bradikinezi	P=0.07	P=0.94	
	BPHDO-III	P=0.07	P=0.88	**P=0.005

H:Hasta, K:Kontrol, *p=Hastaların ilaç-on ve off dönemlerinin kontrol grubu ile kıyaslaması,
 **p=Hastaların ilaç-on ve off durumlarının kıyaslaması

5. TARTIŞMA

Parkinson hastalığı motor fonksiyonda progresif azalmaya yol açan nörodejeneratif bir hastalıktır. Tremor, bradikinezi, rijidite, ve postural problemler Parkinson hastalığının kardinal özelliklerini oluşturur ve dopamin üreten nöronların kaybına sekonder bazal ganglion-talamokortikal yolların disfonksiyonu sonucunda geliştiği düşünülmektedir (6). Parkinson hastalarında, duyu sistemin nörolojik muayenesinde defisit saptanması nadir bir durumdur (7). Çalışmalara göre, hastaların duyu muayeneleri normal olmasına karşın sensoryel işlemlerinde defisitlerin olabileceği gösterilmiştir (4,8). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda Parkinson hastalarında gözlenen duyu problemlerin, özellikle de proprioseptif defisitlerin motor fonksiyonları negatif olarak etkilediği üzerinde durulmaktadır (6,8). İstemli bir hareketin düzgün olarak gerçekleştirilebilmesi sensorimotor integrasyonun, yani duyu bilgilerin motor programlama ve yürütmeye rehberlik etmesini düzenleyen sistemin sağlam olmasını gerektirmektedir (7).

Parkinson hastalarında gözlenen birçok defisit sensorimotor integrasyon mekanizmasında bozulma ile ilişkili bulunmuştur (6,7). Örneğin; normal koşullarda bir nesneyi tutarken parmaklardan gelen afferent bilgi ile nesneyi tutmak için gereken güçte motor kontrol sağlanmaktadır. Parkinson hastaları ise daha fazla güç kullanarak tutmak eğilimindedirler (10). Bu durum PH'nda duyu girdinin kapı mekanizmasında ya da santral işleyişinde defisit ile ilişkilendirilmiştir (6,10). Ayrıca; Parkinson hastaları hastalığın ilerleme sürecinde

istemli hareketi başlatmak ve şekillendirmek için daha fazla eksternal bilgiye ihtiyaç duyarlar ve proprioseptif bilgi yetersizliğinde hareketleri efektif olarak yürütemeyebilirler, bu durum da hareket esnasında daha fazla görsel ipucuna dayanma ihtiyacına yol açar (6,7). Bundan dolayı defektif bir proprioepsiyon duyusunun Parkinson hastalığında rol aldığı düşünülebilir ve proprioseptif informasyonun bazal gangliyonda işlenmesindeki bozukluk hastaların bazı motor semptomlarından sorumlu tutulabilir (7). Parkinson hastalığında ayrıca üst düzey duyuusal fonksiyonlarda, koku alma, dokunsal ayırım, ağırlık ve ağrı algısı, görsel derinlik algılama gibi algısal fonksiyonlarda da defisitler bulunmuştur (6,23).

Son yapılan çalışmalarda Parkinson hastalarında özellikle kinestezinin etkilendiği ve kinestetik duyarlılığın kaybının motor defisitlerle yakın ilişki içinde olduğunu savunulmaktadır (6,8). Kinestezi vücudun ya da ekstremitenin uzaydaki pozisyonun ya da hareketinin bilinçli olarak algılanmasıdır (6). Parkinson hastaları, görsel bilgi olmadığı zaman hareket amplitüdünü düzenlemede zorluk çekerler ve duyuusal geribildirim için kinestetik girdiye bağımlıdırlar (8).

Jobst ve ark. hayvan çalışmalarından elde edilen bulgulardan yola çıkarak hastalardaki duyuusal algı ve duyuusal integrasyon yeteneklerini incelemek amacıyla hastaları eşleştirilmiş sağlıklı kontrol grubuyla kıyaslamışlardır (8). Bu çalışmada hastalar parmak tanımlama, grafestezi, duyuusal uyarının lokalizasyonu ve kinestezi olmak üzere 4 test ile değerlendirilmişlerdir. Hastaların sadece uzayda bir hedefi lokalize etmede (kinestezi test) kontrollere göre başarısız olduğu gözlenmiştir. Hastalar parmak tanımlama ve grafestezi testinde dokunsal uyarıları rehber olarak kullanmış olup sadece proprioseptif kinestetik testte başarısız

olmuşlardır. Bir bireyin ekstremitelerinin uzaydaki pozisyonunu özellikle de hareket halinde iken değerlendirememesi yöneliminde yapacağı hataları da beraberinde getirmektedir ve Parkinson hastalarında kinestezinin bozulmuş olduğunu gösteren başka çalışmalar da vardır (6).

Postural kontrol de görsel, vestibuler ve proprioseptif bilginin santral integrasyonunu gerektiren sensorimotor bir işlemdir (24). Parkinson hastalarında postural kontrol için duyuusal bilgiyi kullanma yetisi bozulmuştur ve postural kontrol için görsel bilgiye ihtiyaç duyarlar (7).

Brown ve ark. görsel girdi ve postural kontrol arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarında Parkinson hastalarında görsel uyarının postural kontrole olan etkisini incelemişlerdir (24). Görsel ipucu yokluğunda Parkinson hastalarının duyuusal girdi reorganizasyonunda güçlük çektiğini ve postür kontrolünün olumsuz olarak etkilendiğini göstermişlerdir. Bu çalışmanın bulguları hastalarda görsel bilgi reintegrasyonunun bozuk olduğu görüşünü desteklemektedir (24).

Parkinson hastalarında ekstremiteler pozisyonu ve hareketi algısının da bozuk olduğu çalışmalarla desteklenmiştir (25). Proprioseptif duyunun zamansal diskriminasyonu Fiorio ve ark. tarafından değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarında birinci dorsal interosseus ya da fleksor karpi radyalis kası perkütan elektrik stimülasyonu ile uyarılmış ve işaret parmağı abduksiyonu ya da el bileği fleksiyonu indüklenmiştir. Bireylere farklı zaman aralıklarında ikili uyarı verilmiş ve hedeflenen hareketin tek ya da iki kez algılanıp algılanmadığı sorulmuştur. Hastaların değerlendirilen zamansal hareket ayırım eşikleri hasta grubunda daha

yüksek bulunmuş ve çalışma hastalarda zamansal proprioseptif süreçlerde bozulma olduğunu desteklemiştir (25).

Parkinson hastalarının eklem pozisyonu ve hareketi farkındalıklarında da bozulma olduğu gösterilmiştir. Zia ve ark. hastaların dirsek eklemi pozisyon duyularını pasif ve aktif hareket sırasında goniometrik sistem ile değerlendirmiş ve hastalarda eklem pozisyonu duyusunun bozulmuş olduğunu göstermişlerdir (26).

Hastaların motor semptomlarının yanında gözlenip hayat kalitesini bozan sensoryal defisitlerle ilişkili problemlere cevap arayan nörofizyolojik testlerde de santral somatosensoryel işlemenin bozuk olduğu gösterilmiştir. Somatosensoryel uyarılmış potansiyel (SEP) kayıtlaması somatosensoryel yolları değerlendirmek için klinikte kullanılan bir nörofizyolojik inceleme yöntemidir ve motor fonksiyon ve programlamada defisit ile karakterize Parkinson hastalığı, distoni, progresif supranükleer felç (PSF) gibi hastalıklarda anormal olarak bulunmuştur (11,12). Tinazzi ve ark. tibial sinirden SEP kayıtlaması yaparak akinetik rijid sendromlu hastaları off durumunda ve de ikinci kez de apomorfin tedavisinden sonra değerlendirmişlerdir. Çalışmada incelenen SEP kayıtlarında P30 potansiyelinin normal oluşu ile patolojinin serviko-medüller bileşkenin aşağısına lokalize edilemeyeceği savunulmuştur. P37-N50 potansiyellerinin talamik projeksiyonlar ile kortikal bağlantılardan gelen somatosensoryel girdileri işleyen precentral korteksteki aktivasyonu temsil ettiği savunulmuş ve P37-N50 kompleksinin amplitütleri hasta grubunda anlamlı derecede azalmış olarak bulunmuştur. P37-N50 potansiyellerinin de istemli hareket ve kas tonusunda rol alan ekstrapiramidal

sistemin bazal-motor kortikal yollarının disfonksiyonunu, özellikle de prerolandik korteksin fonksiyonunu gösterebileceği savunulmuştur (27).

Parkinson hastalarında laringeal somatosensoryal bozukluğun respirasyon ve fonasyon kontrolünün bozukluğuyla birlikte konuşma ile ilgili defisitlerde de rolü olduğu gösterilmiştir (28).

Bütün bu bulgular sensorimotor integrasyondaki bu değişikliklerin sensoryal girdilerin periferik düzeyde değil, santral olarak işleyişinde defekt olduğunu desteklemektedir. Parkinson hastalarındaki sensorimotor integrasyon değişikliği transkanial magnetik stimülasyon (TMS) çalışmaları ile de gösterilmiştir. Statik pozisyonda Parkinson hastalarında intrakortikal inhibisyonun anlamlı olarak azaldığı, dinamik pozisyonda ise değişmediği gözlenerek anormal duyuşal girdi, defektif integrasyon ya da uygunsuz motor yanıt ile ilişkili olabileceği savunulmuştur. Başka bir çalışmada ise bu bozukluğun hastalığın klinik şiddeti ile korele olduğu gösterilmiştir (29,30).

Somatosensoryel yolların değerlendirilmesinde kullanılmış olan bir diğer parametre de sensoryel temporal diskriminasyondur (STD). STD dış kaynaklardan gelen bilgiyi işlemek için beynin uygun sensoryel girdiyi seçmesine izin veren saf duyuşal bir işlemdir (14). Temporal diskriminasyon eşiği; vücudun bir tarafına kısa zaman aralığı ile uygulanan 2 uyarıyı tanıyabilme yeteneği olarak tanımlanır. STD esasen somaestetik duyunun ana temeli olan beynin zamansal ayırım fonksiyonunu göstermektedir (13). Normal STD periferik ve santral somaestetik yolların integrasyonuna ve primer somatosensoryel kortekse bağlıdır (16). Lacruz ve ark. somaestetik temporal diskriminasyonun anatomik

temelini inceledikleri çalışmada duyuşal defisite yol açmayan bölgelerdeki lezyonlarda da STD anormalliklerinin olabileceğini bildirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada; normal STD'nin sadece somatosensoryal yolaklar ve primer somaestetik korteks arasındaki integrasyona değil ayrıca posterior parietal korteks, SMA ve talamus ve striatum gibi subkortikal yapılara da bağılı olduğunu göstermişlerdir. Primer somatosensoryel korteksin somaestetik fonksiyonu ile, posterior parietal korteksin ise zamansal algı ve ikili uyarının çözömlenmesi rolü ile STD ye katkıda bulunduğı savunulmuştur. Bazal ganglia ve talamik lezyonların da SMA ya olan projeksiyonun bozulması ile STD anormalliğine yol açabileceğı düşünölmüştür (16). STD de rol alan bölgeleri inceleyen fMRI çalışmasında; pre-suplementer motor alan ve anterior singulatın özellikle rol aldığını göstermişlerdir. Bu bölgelerin somatosensoryel uyarının zamansal ayırımında bazal ganglion- frontal korteks devresindeki rolleri ile etkili olabileceğı düşünölmüştür (31). Serebellumun da STD de rol aldığı TMS ve STD çalışmalarıyla gösterilmiştir (20,31).

Bütün bu çalışmalar bazal ganglionların motor ve kinestetik duyuşal integrasyonda rol aldığını destekleyen sonuçları vurgulamaktadır. Bazal gangliyondaki patolojilerin STD anormalliklerindeki rolünü destekleyen bu çalışmalardan yola çıkarak biz bu çalışmada Parkinson hastalarının STD eşik değerlerini alın ve çene bölgesinden ayrı ayrı değerlendirdik. Çalışmaya alınan hastaların nörolojik muayenelerinde duyuşal defisit saptanmamasına rağmen ilaç-off dönemlerinde STD eşik değerleri ortalaması hem alın hem de çene bölgesinde, kontrol grubuna göre uzundu ve aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı.

STD eşik değeri ölçümü için gerekli stimulus akım şiddeti değerlendirildiğinde; ilaç-on ve off durumlarında gerekli olan akım şiddeti ortalaması benzerdi ve bu değerlerin sağlıklı kontrollerin eşik değerleri ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı farkı yoktu.

Lee ve ark. da ilaç-off peryodunda donma fenomeni yaşayan Parkinson hastalarının STD eşik değerlerini ölçmüşlerdir. Bu çalışmada da STD eşik değerlerinin ortalaması kontrol grubundan anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur (23). Çalışmada STD eşik değerleri ayak başparmağı distal falanksının dorsumundan değerlendirilmiştir ve ortalama eşik değerleri ortalaması bizim çalışmamızın ortalama eşik değerlerinden farklıdır (23). Eşik değeri farklılığı değerlendirilen bölge farklılığıyla açıklanabilir. Yapılan çalışmalarda STD eşik değerlerinin vücudun farklı bölgelerinde değişik değerler alabileceği gösterilmiştir (13). Bizim çalışmamızda hastaların levodopa on ve off dönemlerinde STD ortalama eşik değerleri ve BPHDÖ-III motor skorları ortalaması arasında anlamlı korelasyon bulunmamıştır. Lee ve ark.nın yaptıkları çalışmada da ilaç-off dönemi BPHDÖ-III motor skorları ortalaması ve STD eşik değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır (23). Conte ve ark. subtalamik nukleus derin beyin stimülasyonunun (DBS) STD üzerine olan etkisini incelemişlerdir. Bu çalışmada da ilaç-off dönemindeki STD eşik değerleri sağlıklı kontrollerden uzun bulunmuştur (32). Ayrıca bu çalışmada ilaç-off durumunda DBS'nun STD eşik değerlerini değiştirmediği, ilaç-on durumunda ise kötüleştirdiği sonucuna varmışlardır. DBS'nun bu etkiyi lokal elektriksel alan oluşturması dolayısıyla subkortikal somaosensoryal yollarda sinyal-gürültü oranını arttırması sonucunda

yaptığı öne sürülmüştür (32). Hastaların levodopa on ve off dönemlerinde STD ortalama eşik değerleri ve BPHDÖ-III motor skorları ortalaması arasında bu çalışmada da anlamlı korelasyon bulunmamıştır (32).

Bu çalışmalardan farklı olarak bizim çalışmamızda BPHDÖ alt öğeler şeklinde (tremor, bradikinezi) değerlendirilmiş olup STD eşik değerleriyle olan korelasyonunda ilaç-on ya da off dönemlerinde anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu durum STD eşik değerlerinin, hastalığın şiddetini ölçen BPHDÖ motor skorları ortalaması ile korele olmadığını göstermektedir. Yapılan çalışmalarda bradikinezinin azalmış kinestezi ile en çok ilişkili olduğu durum olduğu savunulmuştur (15). Bu nedenle bu çalışmada bradikinezi skorları ile STD eşik değerleri arasında anlamlı korelasyon olması beklenirdi. Bu durum belki de bu çalışmada yer alan hastaların hastalık şiddetinin homojen olması ile açıklanabilir. Multisistem atrofi hastalarında da STD eşik değerlerinin sağlıklı kontrollere göre daha uzun olduğu gösterilmiş ve Lyoo ve ark.nın yaptıkları çalışmada STD eşik değerleri ile bradikinezi skorları arasında anlamlı korelasyon bulunmuş ve bu durum hastalığın patogenezinde yer alan putamen, pallidum ve substantia nigradaki nöronal kaybın akinezi ile korele olması ile açıklanmıştır(15).

Bizim çalışmamızın ikinci kısmında hastalara tek doz levodopa tedavisi verilip STD eşik değerleri yeniden değerlendirildi. Hastaların on dönemindeki STD eşik değerlerinin ilaç-off dönemine göre anlamlı olarak düzeldiği gözlemlendi. Ayrıca ilaç-on durumundaki STD eşik değerlerinin kontrol grubu ile benzer olmasından ötürü tek doz levodopa ile STD eşik değerlerinin düzeldiği görüşüne varılmıştır. Benzer şekilde Lee ve ark. ilaç-off periyodunda donma

fenomeni yaşıyan Parkinson hastalarının STD eşik değerlerini ölçtükleri çalışmalarında, tek doz levodopa ile STD değerlerinin normalleştiğini gözlemlemişlerdir (23). Conte ve ark. da yine Parkinson hastalarının ilaç-on durumdaki STD eşik değerlerinin off durumlarına göre anlamlı olarak kısaldığını bildirmişlerdir (32). Bizim çalışmamızda alın ve çene bölgesinde STD eşik değerleri ölçümü için belirlenen stimulus akım şiddetinin hasta ve kontrol grubunda benzer olduğu; ayrıca hasta grubunda ilaç-on ve ilaç-off durumunda da bu değerlerin anlamlı olarak farklı olmadığı gözlenmiştir. Daha önceki çalışmalar ile bu çalışmada gözlenen sonuçlar göstermektedir ki; nigrostriatal dopamin eksikliği kutanöz sensoryel bilginin bazal ganglion düzeyinde işlenmesini bozmaktadır ve dopamin subkortikal ve kortikal santral somatosensoryel süreci modifiye ederek STD eşik değerlerini düzeltmektedir. Dopaminin somatosensoryel işlemedeki bu etkisi SEP çalışmalarıyla da desteklenmiştir. Tinazzi ve ark. tibial sinirden SEP kayıtlaması yaparak akinetik rijid sendromlu hastaları off durumunda ve de ikinci kez de apomorfın tedavisinden sonra değerlendirmişlerdir (27). P37-N50 potansiyellerinin talamik projeksiyonlar ile kortikal bağlantılardan gelen somatosensoryel girdileri işleyen presentral korteksteki aktivasyonu temsil ettiği savunulmuş, apomorfın uygulamasından sonra frontal N37 potansiyelinde fark gözlenmez iken P37-N50 amplitüdünde tedavinin 15 ve 30'uncu dakikasında artış olduğu gözlenmiştir (27).

Bu çalışmada gözlenen STD eşik değeri değişikliklerinin muhtemel kognitif ya da dikkat eksikliğine bağlı olabileceği düşünülebilir. Parkinson hastalığında öğrenme ve hafıza defisitleri olduğu ve bu defisitlerin genellikle

motor beceri ve alışkanlık öğrenimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (19). Hastaların off ve on durumlarında bu testlerdeki performanslarını karşılaştıran çalışmalarda dopamin tedavisi ile hastaların testlerdeki başarılarının arttığı gösterilmiş ve dopaminin öğrenme ve hafıza fonksiyonundaki rolü savunulmuştur (19). Ayrıca dopaminin dikkat ilişkili süreçlerde rol oynadığı ve dopamin eksikliğinin hastalarda dikkat gerektiren görevlerde defisitlere yol açtığı gösterilmiştir (18). Hastaların reaksiyon zamanı paradigmaları ile yapılan testlerinde tartışmalı sonuçlardan bahsedilmiştir. Levodopa tedavisinin reaksiyon zamanını kısalttığına dair sonuçların elde edildiği çalışmaların yanında hastaların reaksiyon zamanını uzattığı sonucuna varan çalışmalar da mevcuttur (33,34). Ayrıca kategori kaydırma testlerinde ilaç-off dönemi ile kıyaslandığında hastalar ilaç-on dönemlerinde daha iyi performans göstermişlerdir (35). Bu nedenle dopamin kognitif yürütücü işlemleri ve dikkat eksikliğini iyileştirerek STD eşik değerlerini düzeltiyor olabilir. Bizim çalışmamızda hastalara nörokognitif test uygulanmamıştır; fakat demans tanısı düşündürecek hastalar çalışmadan dışlanmıştır. Ayrıca dikkat düzeylerini belirlemek için de her 3 ikili stimulusta 1 kez tekli uyarı verilmiştir, ve tekli verilen uyarıya ‘ikili’ yanıtını veren bireyler çalışmadan çıkarılmıştır. Hastalar rutinde kullandıkları dopamin tedavisinden 1 saat sonra değerlendirilmişlerdir ve bu nedenle bulgularımızın dopaminerjik nörotransmisyonundaki muhtemel geçici kararsız değişikliklerden etkilenmediğini düşünmekteyiz.

Conte ve ark. yaptıkları çalışmada dopamin-on ve off dönemlerinde hastalara frontal bataryayı da içeren nörokognitif test uygulamışlar ve her iki durumda sonuçların benzer olduğunu gözlemlemişlerdir (32).

Bazal gangliyonu etkileyen diğer hastalıklarda da STD anormalliğinin gösterilmesi bazal gangliyanın bu süreçteki rolünü desteklemektedir. Primer fokal distonilerin kraniyal, servikal, laringeal ve el distonisi gibi çeşitli formlarında STD eşik değerlerini inceleyen bir çalışmada eşik değerlerinin yüksek olduğu gözlenmiş ve hastalığın patogenezinde duyuşal anormalliklerin olabileceği savunulmuştur (20). Multisistem atrofi tanılı hastalarda STD eşik değerlerini inceleyen bir çalışmada da STD değerleri kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (15). Bu çalışmalara göre STD'nin bazal ganglion hastalıklarının nonspesifik bir bulgusu olduğu söylenebilir.

Literatürde geçen çalışmalarla benzer bulgularımızın olduğu bu çalışmanın ana sonucu olarak nigrostriyatal dopaminerjik nöronların kinestetik ve kutanöz sensoryel bilginin santral işlemlenmesinde anormalliğe neden olduğu öne sürülebilir. Lokomotor program ile duyuşal bilginin integrasyonundaki bozulma kinestetik ve postural kontrolde bozukluğa bağılı olarak motor bulguları kötüleştirebilir. Bu nedenle fizik tedavi rehabilitasyonda bu bulgular hedef alındığı takdirde motor semptomların düzelmesine katkı sağlayacağı düşünülebilir.

6. SONUÇLAR

- 1- Bu çalışmada incelenen 21 Parkinson hastasının 11'i erkek (%52), 10'u (%48) kadındı. Sağlıklı kontrol grubu olarak incelenen 20 kişinin 11'i (%55) kadın, 9'u (%45) erkek idi.
- 2- İncelenen hastaların yaş ortalaması (66.4 ± 4.6 yıl) ile kontrol grubunun yaş ortalaması ($63,6 \pm 5$) benzer olup iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0,74$).
- 3- Hastaların ortalama hastalık süresi $6,5 \pm 3,19$ yıl idi. Hastaların kullandıkları levodopa ve dopamin agonistleri doz ortalaması $690,6 \pm 255,1$ LED (levodopa eşdeğer doz) idi.
- 4- Levodopa off peryodunda hastaların BPHDÖ-III skorları ortalaması 16 ± 10.6 , on peryodunda ise 8.7 ± 6.9 idi ($p=0,00$). Hastaların BPHDÖ alt grup ortalaması değerlendirmesinde; Levodopa off döneminde tremor skorları ortalaması 3 ± 3.5 , on döneminde ise 1.38 ± 2.6 idi ($p= 0,003$). Bradikinezi skorları ise; ilaç-off döneminde 7.2 ± 5.7 , on döneminde 3.5 ± 4.04 idi ($p=0,001$).
- 5- Hastaların non-motor semptomları olarak; 11 kişide hipersalivasyon (%52), 6 kişide (%29) ekstremitelerde ağrı ve karıncalanma gibi duyuşal semptomlar, 6 kişide (%29) depresif semptomlar ve motivasyonsuzluk, 3 kişide (%14) punding bulgusu, 1 kişide (%5) ise REM uyku davranış bozukluğu tespit edildi.

- 6- Hastaların alın bölgesinde levodopa on peryodunda STD stimulus akım şiddeti ortalaması $2,86 \pm 0.7$ mV, çene bölgesinde $3,10 \pm 0.8$ mV, off döneminde ise alın bölgesinde $2,96 \pm 0.7$ mV, çene bölgesinde $3,19 \pm 0.8$ mV idi ve ilaç on ile off dönemi arasında stimulus akım şiddeti ortalaması arasında her iki bölge için anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p = 0,329$, $p = 0,162$).
- 7- Kontrol grubunun alın bölgesinde STD stimulus akım şiddeti ortalaması $3,1 \pm 0.6$ mV, çene bölgesinde $3,1 \pm 0.7$ mV olup levodopa off dönemindeki hastaların alın ve çene bölgesi STD stimulus akım şiddeti ortalaması (sırasıyla $2,9 \pm 0.7$ mV, $3,19 \pm 0.8$ mV) ile aralarında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,260$, $p=0,730$).
- 8- Hastaların levodopa off döneminde alın bölgesinden kaydedilen aSTD ($148,7 \pm 47.9$ ms) ve dSTD ($126,6 \pm 49,1$ ms) eşik değerleri ortalaması, sağlıklı grubundan elde edilen aSTD (121 ± 35.9 ms) ve dSTD ($95,5 \pm 35,5$ ms) eşik değerleri ortalamasından yüksek olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p= 0, 045$, $p= 0,020$).
- 9- Hastaların levodopa on döneminde alın bölgesinden kaydedilen aSTD ($113 \pm 42,7$ ms) ve dSTD ($98,5 \pm 38,5$ ms) eşik değerleri ortalaması ile sağlıklı grubundan elde edilen aSTD (121 ± 35.9 ms) ve dSTD eşik değerleri ($95,5 \pm 35,5$ ms) ortalaması benzerdi ve kıyaslandığında anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p= 0, 564$, $p= 0, 779$).
- 10- Hastaların levodopa off döneminde çene bölgesinden kaydedilen aSTD ve dSTD eşik değerleri ortalaması (sırasıyla $149,05 \pm 46,5$ ms, $137,14 \pm 41,3$ ms), sağlıklı grubundan elde edilen aSTD ve dSTD değerlerinden

(sırasıyla $120,5 \pm 36,6$ msn, $100,5 \pm 32$ msn) yüksek olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p=0,036$, $p=0,003$).

- 11- Hastaların levodopa on döneminde çene bölgesinden kaydedilen aSTD ve dSTD eşik değerleri ortalaması (sırasıyla $119,5 \pm 44,1$ msn, $109,5 \pm 42,7$ msn) sağlıklı grubundan elde edilen aSTD ve dSTD eşik değerleri ortalaması (sırasıyla $120,5 \pm 36,6$ msn, $100,5 \pm 32$ msn) ile benzerdi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (sırasıyla $p=0,938$, $p=0,456$).
- 12- Hastaların levodopa off döneminde alın bölgesinden elde edilen aSTD ve dSTD eşik değerleri ortalaması (sırasıyla $148,5 \pm 47,9$ msn, $126,6 \pm 49,1$ msn) on döneminde elde edilen aSTD ve dSTD eşik değerleri ortalamasından (sırasıyla $113,8 \pm 42,7$ msn, $98,5 \pm 38,5$ msn) yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p=0,000$, $p=0,001$).
- 13- Hastaların levodopa off döneminde çene bölgesinden elde edilen aSTD ve dSTD eşik değerleri ortalaması (sırasıyla $146,5 \pm 46,2$ msn, $134,5 \pm 40,5$, msn) on döneminde elde edilen eşik değerleri ortalamasından (sırasıyla $119,5 \pm 44,1$ msn, $109,5 \pm 42,7$ msn) yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı idi (sırasıyla $p=0,003$, $p=0,005$).
- 14- Hastaların levodopa on döneminde alın bölgesinden elde edilen aSTD eşik değerleri ortalaması ve tremor, bradikinezi ve BPHDÖ-III puanları ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu (sırasıyla $p=0,053$, $p=0,61$, $p=0,68$).
- 15- Hastaların levodopa on döneminde çene bölgesinden elde edilen aSTD eşik değerleri ortalaması ve tremor, bradikinezi ve BPHDÖ-III puanları ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu (sırasıyla $p=0,68$, $p=0,14$, $p=0,84$).

- 16- Hastaların L-dopa on döneminde alın bölgesinden elde edilen dSTD eşik değerleri ortalaması ve tremor, bradikinezi ve BPHDÖ-III puanları ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu (sırasıyla $p=0,050$, $p=0,26$, $p=0,25$).
- 17- Hastaların L-dopa on döneminde çene bölgesinden elde edilen dSTD eşik değerleri ortalaması ve tremor, bradikinezi ve BPHDÖ-III puanları ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu (sırasıyla $p=0,49$, $p=0,07$, $p=0,07$).
- 18- Hastaların levodopa off döneminde alın bölgesinden elde edilen aSTD eşik değerleri ortalaması ve tremor, bradikinezi ve BPHDÖ-III puanları ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu(sırasıyla $p=0,76$, $p=0,64$, $p=0,78$).
- 19- Hastaların levodopa off döneminde alın bölgesinden elde edilen dSTD eşik değerleri ortalaması ve tremor, bradikinezi ve BPHDÖ-III puanları ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu (sırasıyla $p=0,54$, $p=0,94$, $p=0,86$).
- 20- Hastaların levodopa off döneminde çene bölgesinden elde edilen aSTD eşik değerleri ortalaması ve tremor, bradikinezi ve BPHDÖ-III puanları ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu (sırasıyla $p=0,78$, $p=0,90$, $p=0,93$).
- 21- Hastaların levodopa off döneminde çene bölgesinden elde edilen dSTD eşik değerleri ortalaması ve tremor, bradikinezi ve BPHDÖ-III puanları ortalaması arasında anlamlı korelasyon yoktu (sırasıyla $p=0,98$, $p=0,94$, $p=0,88$).

7. KAYNAKLAR

1. Hou JGG; Lai EC. Non-motor symptoms of Parkinson's disease. International Journal of Gerontology 2007;1(2): 53-64
2. Jankovic J, Tolosa E. Parkinson's Disease and Movement Disorders (fifth edition). 2006
3. Victor M, Ropper AH: Adams and Victor's Principles of Neurology (seventh edition).2001
4. Juri C, Oroz MR, Obeso JA. The pathophysiological basis of sensory disturbances in Parkinson's disease. Journal of the Neurological Sciences 2010;289:60-65
5. Elibol B, Akbostancı C, Cakmur R, Sahin G. Hareket Bozuklukları(first edition).2012
6. Konczak J, Corcos MD, Horak F, Poisner H, Shapiro M, Tuite P, Volkmann J, Maschke M.(2009) Proprioception and motor control in Parkinson's Disease Journal of Motor Behavior, 41:6, 543-552
7. Abbruzzese G, Berardelli A. Sensorimotor integration in movement disorders. Movement Disorders 2003;18(3):231-240
8. Jobst EE, Melnick ME, Byl NN, Dowling GA, Aminoff MJ. Sensory perception in Parkinson's disease. Arch Neurol 1997; 54: 450-454
9. Rizzo V, Arico I, Liotta G, Ricciardi L, Mastroeni C, Morgante F, Allegra F et.al. Impairment of sensory-motor integration in patients affected by RLS. J Neurol 2010;257: 1979-1985

10. Fellows SJ, Noth J, Schwarz M. Precision grip and Parkinson's disease. *Brain* 1998;121:1771-1784
11. Bostantjopoulou S, Katsarou Z, Zafiriou D, Gerasimou G, Alevriadou A, Georgiadis G et al. Abnormality of N30 somatosensory evoked potentials in Parkinson's disease: a multidisciplinary approach. *Neurophysiol Clin* 2000; 30: 368-376
12. Miwa H, Mizuno Y. Enlargement of somatosensory-evoked potentials in progressive supranuclear palsy. *Acta Neurol Scand* 2002; 106:209-212
13. Hoshiyama M, Kakigi R, Tamura Y. Temporal Discrimination threshold on various parts of the body.(2003) *Muscle nerve* 29:243-247
14. Costa J, Vals-Solé J, Valldeoriola F, Rumia J. Subcortical Interactions Between Somatosensory Stimuli of Different Modalities and Their Temporal Profile. *J Neurophysiol* 2008;100:1610-1621
15. **Lyoo CH, Lee SY, Song TJ, Lee MS.** Abnormal temporal discrimination threshold in patients with multiple system atrophy. *Movement Disorders* 2007;22, No.4: 556-587
16. Lacruz F, Artieda J, Pastor M A, Obeso J A. The anatomical basis of somaesthetic temporal discrimination in humans. *Journal of Neurology, neurosurgery, and Psychiatry* 1991;54:1077-1081
17. Scontrini A, Conte A, Defazio G et al. Somatosensory temporal discrimination in patients with primary focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1315-1319

18. Nieoullon A, Coquerel. Dopamine: a key regulator to adapt action, emotion, motivation and cognition. *Cuuent Opinion in Neurology* 2003; 16 (suppl 2): 3-9
19. Shohamya D, Myers CE, Grossman S, Sage J, Gluck MA. The role of dopamine in cognitive sequence learning: evidence from Parkinson's disease. *Behavioural Brain Research* 2005; (156): 191-199
20. Fierro B, Palermo A, Puma A, Francolini M, Panetta ML, Daniele O, Brighina F. Role of the cerebellum in time perception: A TMS study in normal subjects. *Journal of the Neurological Sciences* 2007; 263:107-112
21. Parkin SG, Gregory RP, Scott R. Unilateral and bilateral pallidotomy for idiopathic Parkinson's disease: a case series of 115 patients. *Movement Disorders* 2002; 17:682-692
22. Evans AH, Katzenschlager R, Paviour D, O'Sullivan JD, Apel S, Lawrence AD et al. Punding in Parkinson's disease: Its relation to the dopamine dysregulation syndrome. *Movement Disorders* 2004; 19 (4): 397-405
23. Lee MS, Kim HS, Lyoo CH. 'Off' gait freezing and temporal discrimination threshold in patients with Parkinson disease. *Neurology* 2005;64:670-674
24. Brown LA, Cooper SA, Doan JB, Dickin DC, Whishaw IQ, Pellis SM, Suchowersky O. Parkinsonian defisicits in sensory integration for postural control: Temporal response to changes in visual input. *Parkinsonism and related disorders* 2006;12:376-381

25. Fiorio M, Stanzani C, Rothwell JC, Bhatia KP, Moretto G, Fiaschi A, Tinazzi M. Defective temporal discrimination of passive movements in Parkinson's disease. *Neuroscience Letters* 2007;417: 312-315
26. Zia S, Cody F, O'Boyle D. Joint position sense is impaired by Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2000;47:218-228
27. Tinazzi M, Fiaschi A, Idone D, Tezzon F, Zanette G. Parkinson's disease and lower limb somatosensory evoked potentials: Apomorphine-induced relief of the akinetic-rigid syndrome and vertex P37-N50 potentials. *Journal of the Neurological Sciences* 1999;164:163-171
28. Hammer MJ, Barlow SM. Laryngeal somatosensory deficits in Parkinson's disease: implications for speech respiratory and phonatory control. *Exp Brain Res* 2010; 201:401-409
29. Lewis GN, Byblow WD. Altered sensorimotor integration in Parkinson's disease. *Brain* 2002;125:2089-2099
30. Tamburin S, Fiaschi A, Idone D, Lochner P, Manganotti P, Zanette G. Abnormal sensorimotor integration is related to disease severity in Parkinson's disease: a TMS study. *Movement Disorders* 2003;18:1316-1323
31. Pastor MA, Day BL, Macaluso E, Friston KJ, Frackowiak RSJ. The functional neuroanatomy of temporal discrimination. *The Journal of Neuroscience* 2004;24(10):2585-2591
32. Conte A, Modugno N, Lena F, Dispenza S, Gandolfi B, Iezzi E, Fabbrini G, Berardelli A. Subthalamic nucleus stimulation and somatosensory temporal discrimination in Parkinson's disease. *Brain* 2010;133:2656-63

33. Müller T, Benz S, Börnke C. Delay of simple reaction time after levodopa intake. *Clinical Neurophysiology* 2001; 112:2133-37
34. Müller T, Benz S, Przuntek H. Choice reaction time after levodopa challenge in parkinsonian patients. *Journal of the Neurological Sciences* (2000);181: 98–103
35. Au WL, Zhou J, Palmes P, Sitoh Y-Y, Tan LCS, Rajapakse JC. Levodopa and the Feedback Process on Set-shifting in Parkinson's Disease. *Human Brain Mapping* 2012;33:27-39

8. ÖZET

Somatosensoryal temporal diskriminasyon eşiği (STD); bir bölgeye farklı interval ile uygulanan iki uyarının, iki ayrı uyarı olarak hissedildiği en kısa zaman aralığıdır ve kinestetik duyunun bir bileşenidir. İstemli bir hareketin düzgün olarak yapılabilmesi için sağlam kinestetik duyu gereklidir. Parkinson hastalarında (PH), STD eşiğinin artması motor bulguların patofizyolojisinde rol oynayabilir.

Biz bu çalışmada STD'nin Parkinson hastalarındaki klinik önemini araştırdık. Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları ve Parkinson Hastalığı Polikliniği'nde takipli 21 idiopatik Parkinson hastası ayrıntılı incelendi. Kontrol grubu olarak 20 sağlıklı gönüllü incelendi. STD değerleri alın ve çene bölgesinde değerlendirildi ve her bölge için asandan ve desandan STD (aSTD, dSTD) değerleri ölçüldü. Hastaların demografik özellikleri, hastalık süreleri, kullandıkları ilaç çeşitleri ve dozları, hastalıkla ilişkili non-motor semptomları sorgulandı. Hastalık şiddeti Birleşik Parkinson Hastalıkları Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) ile değerlendirildi. Parkinson hastalarının ilaç-off döneminde STD eşik değerleri kontrol grubuna göre daha uzundu. STD eşik değerleri BPHDÖ motor skorları ile korele değildi.

Çalışmanın sonucunda dopaminerjik tedaviyle STD eşik değerlerinin düzeldiği gözlemlendi. Bu sonuç dopaminin STD modülasyonundaki önemini ve dopaminin STD eşik değerlerini iyileştirdiğini göstermekteydi. Nigrostriyatal dopaminerjik nöronlar kinestetik ve kutanöz sensoryel bilginin santral

işlenmesinde anormalliğe neden olup kinestetik ve postural kontrolde bozukluğa yol açarak motor bulguları kötüleştirebilir. Bu nedenle fizik tedavi rehabilitasyonu esnasında bu bulguların hedef alınması ile motor semptomların, özellikle de postur ve denge bozukluklarının düzelmesine katkıda bulunulabilir.

Anahtar kelimeler: Parkinson hastalığı, Parkinson hastalığında non-motor semptomlar, sensorimotor integrasyon

9. SUMMARY

The somatosensory temporal discrimination threshold (STD), the shortest time interval that allows two temporally separated stimuli to be perceived as two different stimuli, is a constituent of kinesthetic sensation. Intact kinesthesia is a necessity for well-controlled voluntary movements. In patients with Parkinson's disease (PD), abnormally increased STD may contribute to the pathophysiology of motor deficits.

We aimed to explore the clinical significance of STD in PD patients. Twenty-one PD patients and 20 age-matched normal controls were included. Patients were recruited from the Movement Disorders and Parkinson's Disease Unite of Neurology Department, Medical School of Gazi University. The STD values were measured in the forehead and chin areas. Ascending and descending interstimuli intervals were evaluated for each point. The disease severity was assessed by Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Demographic characteristics of the patients, disease duration, types and doses of drugs used, the non-motor symptoms associated with the disease were also recorded. STD values of the PD patients were higher than those of the controls. The STD values did not correlate with UPDRS motor scores.

Our experiments showed that STD threshold improved significantly when patients were receiving medication. Thus suggesting that dopaminergic therapy is important in modulating STD and improves STD thresholds. Nigrostriatal dopaminergic neurons may cause abnormalities in the central processing of

kinesthetic and cutaneous sensory information and may worsen motor symptoms due to abnormal kinesthetic and postural control. Rehabilitation programmes targeting these findings may contribute to the improvement of motor symptoms especially posture and gait in PD patients.

Keywords: Parkinson's disease, Parkinson's disease and non-motor symptoms, sensorimotor integration

10. ÖZGEÇMİŞ

1. KİŞİSEL BİLGİLER

Adı-soyadı: Aslı Karakuş
Doğum tarihi ve yeri: 17.06.1983 Adana
Görevi: Araştırma Görevlisi
Yazışma adresi: Gazi Üniversitesi Nöroloji A.B.D
E-mail: asli_karakus@yahoo.com

2. EĞİTİM

DERECE	ÜNİVERSİTE - FAKÜLTE	BİTİRME YILI
Lisans	Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi	2006
Y. Lisans		
Doktora/Tıpta Uzmanlık	Gazi Üniversitesi Nöroloji	2007- 2012

3. AKADEMİK DENEYİM

GÖREV DÖNEMİ (YIL)	ÜNVAN	BÖLÜM	ÜNİVERSİTE
2005 (7 ay)	Değişim öğrencisi		Vrije Universiteit, Brussels,Belgium
2007-2012	Araştırma Görevlisi	Nöroloji	Gazi Üniversitesi