

# ESANSİYEL TREMOR, PARKİNSON HASTALIĞI VE ESANSİYEL TREMOR-PARKİNSON HASTALIĞI BİRLİKTELİĞİ GÖSTEREN HASTALARDA BİLİŞSEL İŞLEVLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ

 Derya Yavuz Demiray<sup>1</sup>,  Sibel Ertan<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Hatay

<sup>2</sup>Koç Üniversitesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul

## ÖZET


**Amaç:** Esansiyel tremor (ET) monosemptomatik, motor özellikleri olan bir hastalık olmaktan çıkıp, motor ve non-motor elemanları olan bir klinik spektrum haline gelmiştir. Birçok çalışmada ET hastalarında beklenenden fazla düzeyde hafif bilişsel bozukluklar gözlenmiş ve artmış demans prevalansına ve insidansına dikkat çekilmiştir. Yapılan postmortem çalışmalarda serebellar dejenerasyonun yanı sıra beyin sapında lokus seruleusta Lewy cisimcikleri saptanmış ve birçok çalışmada ET hastalarında Parkinson Hastalığı (PH) geliştirme riskinin ve birlikteliğinin arttığı gözlenmiştir. Bu çalışmada ET, ET ve PH birlikteliği olan (ET-PH) ve PH tanılı hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırarak olası bilişsel disfonksiyon varlığını araştırmayı planladık.

**Materyal ve Metot:** Çalışmamıza ET, ET-PH ve PH tanılı hastalar ve yaşları uyumlu sağlıklı kontrol grubu alındı. Yaşları 40-80 arasında olan hasta gruplarından 20'ser, kontrol grubundan 13 kişi çalışmaya dahil edildi. İki nörolog tarafından muayene edilen hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna ayrıntılı kognitif batarya ile tarama amaçlı Geriatrik Depresyon Ölçeği uygulandı.

**Bulgular:** Kontrol grubu ile hasta gruplarının karşılaştırıldığı görsel ve sözel bellek, dikkat, yürütücü işlevler ve sözel akıcılık testlerinde anlamlı farklılık gözlemlendi. Yaş, cinsiyet ve eğitim açısından farklılık gözlenmeyen hasta gruplarının birbiriyle karşılaştırılması sonucunda, özellikle karmaşık dikkat PH'da ET'ye oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede bozuk bulundu. ET'den sırasıyla, ET-PH ve PH'ya doğru, kişisel ve aktüel bilgide, görsel bellekte, basit ve karmaşık dikkatte, soyutlamada, yürütücü işlevlerde artan oranda bozukluk saptandı.

**Sonuç:** Sonuçlar ET'nin de PH gibi fronto-subkortikal yolaklar dahil olmak üzere multipl katekolaminerjik yolakların defisitiyle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Ancak ET-PH ilişkisinin ve kognitif anormalliklerin mekanizmasının daha net anlaşılabilmesi için ayrıntılı klinik takip ile daha çok sayıda hasta ve kontrol grubu içeren, histopatolojik incelemelerin de planlandığı uzun vadeli çalışmalar yapılması gerekmektedir.

**Anahtar kelimeler:** Esansiyel tremor, bilişsel fonksiyonlar, Parkinson hastalığı, yürütücü işlevler.

	<b>İLETİŞİM İÇİN:</b> Derya Yavuz Demiray Hatay Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hatay <a href="mailto:deriyavuz149@gmail.com">deriyavuz149@gmail.com</a>		
	<b>DYD</b> <a href="https://orcid.org/0000-0003-2683-3062">https://orcid.org/0000-0003-2683-3062</a>		<b>SE</b> <a href="https://orcid.org/0000-0003-1339-243X">https://orcid.org/0000-0003-1339-243X</a>
	<b>GÖNDERİLDİĞİ TARİH:</b> 10 / 03 / 2022	•	<b>KABUL TARİHİ:</b> 19 / 08 / 2022

## EVALUATION OF COGNITIVE FUNCTIONS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL TREMOR, PARKINSON'S DISEASE AND COMBINATION OF ESSENTIAL TREMOR-PARKINSON'S DISEASE

### ABSTRACT

**Objective:** Essential Tremor (ET) has become a clinical spectrum with motor and non-motor elements rather than a mono-symptomatic condition with motor features. In many studies more than expected mild cognitive deficits have been observed in ET patients and increased incidence and prevalence of dementia is pointed to attention. In postmortem studies as well as cerebellar degeneration, Lewy bodies were identified in locus ceruleus in brain stem and increased risk and coexistence of Parkinson's Disease (PD) has been observed in ET patients. In this study, we planned to investigate the possible presence of cognitive dysfunction in patients with ET, ET-PD and PD patients compared with the control group.

**Material and Method:** Patients with ET, ET-PD and PD and age-matched healthy control group were included to our study. Twenty patients from each patient group and 13 people from control group with the age range of 40-80 were included. Detailed neurocognitive battery and

for scanning Geriatric Depression Scale was applied to patients and control group who were examined by two different neurologists.

**Results:** Significant differences were observed in the visual and verbal memory, attention, executive functions and verbal fluency tests in which the control and patient groups compared. As a result of comparison of the patient groups with no differences in terms of age, gender and education, especially complex attention was found to be statistically impaired in PD compared to ET. Personal and actual information, visual memory, simple and complex attention, abstract thinking, executive functions were increasingly getting worse by order of ET, ET-PD and PD.

**Conclusion:** It suggests that ET is also associated with a deficit of multiple catecholaminergic pathways, including fronto-subcortical pathways like PD. However, in order to understand the ET-PH relationship and the mechanism of cognitive abnormalities more clearly, detailed clinical follow-up and long-term studies involving more patients and control groups and histopathological examinations are required.

**Keywords:** Essential tremor, cognitive functions, Parkinson's disease, executive functions.

## GİRİŞ

Esansiyel tremor (ET), etkilenen bireylerde değişken kliniklerle karşımıza çıkan heterojen bir hastalıktır. Son yıllarda özellikle atipik ve motor olmayan özellikleri dikkat çeken hastalıkta özellikle kompleks işitsel ve görsel dikkat, sözel akıcılık ve anlık bellekte beklenenden fazla düzeyde bilişsel bozukluklar saptanmış, artmış demans prevalansına ve insidansına dikkat çekilmiştir.<sup>1-5</sup> Louis ve ark.'nın demans olmayan ET hastalarında yaptıkları prospektif çalışmada 3 yıllık takip sonrasında bu hastalarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, kognitif kötüleşmenin yedi kat daha hızlı olduğu saptanmış ve ET hastalarında görülen bilişsel defisit statik olmadığı sonucuna varılmıştır.<sup>6,7</sup> Radler ve ark. yaşlı ET hastalarını içeren kohort çalışmasında da yıllık hafif kognitif bozukluktan demansa dönüşme oranının %12,5 olduğu saptanmıştır.<sup>8</sup> Bilişsel anormalliklerin anatomik temeli tam olarak bilinmemektedir. Benzer nöropsikolojik patern frontal lob veya talamusun lezyonlarından dolayı fronto-subkortikal sistemlerin hasarında görülmektedir.<sup>9</sup> Bu nörofizyolojik bulgular serebellar hastalıklarda görülenlere benzerdir (inme, serebellar atrofi gibi).<sup>10</sup>

Parkinson hastalığı Alzheimer hastalığından sonra en yaygın görülen nörodejeneratif hastalıktır. PH'da belli

alanlardaki hafif defisitlerden aşikâr demansa kadar değişen aralıkta kognitif disfonksiyon tanımlanmıştır. PH'da bilişsel bozukluk temelde yürütücü ve vizyospasyal fonksiyonları tutar, bellek rölatif olarak tanımanın korunması ile ikincil olarak etkilenir.<sup>11</sup>

ET hastaları PH geliştirebilir; ancak bu kombinasyon sendromunun klinik özellikleri ile ilişkili çok az çalışma vardır.<sup>12-16</sup> Bazı otörler tarafından iki hastalığın birlikteliği tesadüf olarak değerlendirilse de, 678 ET tanılı hastada beklenenden daha yüksek oranda (%6,1) PH birlikteliği saptanması ve 196 tane postüral veya kinetik tremoru olan ikizlerde %70 oranında PH saptanması, bazı ET hastalarının sonradan PH geliştirdiğini göstermiştir.<sup>13,14</sup> Prospektif bir takip çalışmasında, ET hastalarında PH gelişme riski, ET olmayanlara kıyasla dört kat fazla bulunmuştur.<sup>15</sup> Ayrıca genetik çalışmalarda LINGO2A, HS1BP3, DNAJC13, HTRA2 genleri artmış ET ve PH gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.<sup>16-20</sup>

Çalışmamızda dikkat, bellek, yürütücü işlevler, dil, görsel-mekansal becerileri belirleyen nöropsikolojik batarya kullanılarak, ET, ET-PH ve PH tanılı hastaların klinik ve demografik özelliklerle kognitif işlevler arasındaki ilişkiyi kıyaslamayı planladık.

## MATERYAL VE METOT

### Klinik Değerlendirme

Çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Ana Bilim Dalı Hareket Bozuklukları Polikliniğinde, 40-80 yaşları arasında olan hastaların, ayrıntılı nörolojik muayenesi biri hareket bozuklukları ile spesifik ilgilenen nöroloji uzmanı olmak üzere iki nörolog tarafından yapılarak 3 grup oluşturuldu; 1) ET, 2) En az 5 yıllık PH tanılı ve ET öyküsü olan hastalar, 3) En az 5 yıllık PH tanılı hastalar. Her hasta grubundan 20 birey, sağlıklı kontrol grubundan 13 birey çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak ise hasta grubu ile genetik bağı olmayan; yaş,cinsiyet dağılımı hasta grubuyla eş olan, 1) geçirilmiş serebrovasküler hastalık, 2) major nörolojik hastalık, 3) diyabet ve iskemik kalp hastalığı, 4) major psikiyatrik hastalığı olmayan kişiler seçildi.

Tüm hastalarımızda tremor oluşturabilecek sistemik nedenler, tiroid hormon bozuklukları, anemi gibi patolojiler hemogram, biokimya ve hormon tetkikleri yapılarak dışlandı. ET tanısında WHIGET (WashingtonHeights-Inwood Genetic Study of Essential Tremor) tanı kriterleri kullanıldı.<sup>21</sup> ET hastalarında tremor şiddeti, 1988 yılında Fahn ve ark.'nın geliştirdiği Fahn-Tolosa-Marin Tremor Değerlendirme Ölçeği ile değerlendirildi.<sup>22</sup> EMG tremor analizi, ET tanılı hastalara ayırıcı tanı açısından yapıldı ve tremor frekansı, ritm, amplitüd, latans değerlendirildi.

PH tanısı için İngiltere veri bankası kriterleri ve tanı konduktan sonra klinik evreleme için Hoehn-Yahr evreleme ölçeği kullanıldı.<sup>23,24</sup>

Tüm hasta grupları (ET, ET-PH ve PH) ve kontrol grubu, standardize mini mental test, Wechsler bellek ölçeği, sözel bellek süreçleri testi, sözel akıcılık testleri, stroop testi, mantıksal bellek testi, mental kontrol testi, soyutlama testi, Boston Adlandırma testi, saat çizme testi, isim-meyve testi ile değerlendirildi.

Araştırmaya dahil edilme kriterleri: 1) 40-80 yaşları arasında WHIGET ET tanı kriterlerine göre kesin ET tanısı almış olması (ET ve ET-PH grubunda) 2) ET-PH grubunda en az 5 yıllık PH tanısının olması 3) En az 5 yıllık İngiliz Veri Bankası kriterlerine göre PH tanısı almış olması.

Dışlama kriterleri: 1) Postüral ve kinetik tremora neden olacak ilaçların kullanılması 2) >80 yaş hastalar 3) Hipertiroidizm varlığı 4) Primer demans tanısı almış hastalar 5) Major psikiyatrik hastalıklar (şizofreni gibi) 6) PH için Hoehn-Yahr evrelemesinde evre 4, evre 5 hastalar 7) PH plus sendromlar 8) PH hariç santral sinir sistemi hastalığı (vasküler, demiyelinizan gibi)

Çalışmamızın etik kurul onayı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurul Komitesi'nden (Araştırma Kod No: 2009-53) alınmış olup, hastalar onam formu imzalatılarak çalışmaya alınmıştır.

### Nöropsikiyatrik Testler

- 1- Yürütücü fonksiyonlar (frontal işlevler): Stroop testi, Sözel akıcılık testi, Soyutlama (ikili benzerlikler, Atasözlerini yorumlama), İsim-meyve testi, Saat çizme testi
- 2- Dikkat: Sayı menzili testi, Mental kontrol testi, Mantıksal bellek (karışık dikkat)
- 3- Vizyospasyal beceriler: Saat çizme, küp çizme
- 4- Bellek:
  - a) Verbal bellek: Sözel bellek süreçleri testi (SBST), mantıksal bellek
  - b) Görsel bellek: Wechsler bellek ölçeği (WBÖ), görsel üretim alt testi
- 5- Dil: Boston adlandırma testi (BAT)
- 6- Genel: Standardize mini mental test (SMMT)
- 7- Depresyon: Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ) testi (tarama amaçlı)

### İstatistiksel Yöntemler

Çalışma sonrasında elde edilen veriler, SPSS (Statistical Package Fort the Social Sciences) programına girildi. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanısıra, gruplar arasında nöropsikolojik farklar nonparametrik Kruskal Wallis testi ile incelenmiş olup, gruplar arasında fark bulunmuşsa, bu farkın hangi gruplar arasında olduğunu değerlendirmek için Mann-Whitney U testi, kategorik verilerin karşılaştırmalarında ise, Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Klinik ve demografik özellikler ve nöropsikolojik test puanları arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi.  $p<0,05$  olması anlamlı olarak kabul edildi.

### SONUÇLAR

Çalışmamızda ET, PH ve ET-PH hasta grupları sağlıklı kontrol grubuyla demografik bulgular ve ayrıntılı nöropsikiyatrik testler açısından karşılaştırılmıştır (Tablo 1).

ET hastalarının %60'ında ailede ET öyküsü mevcuttu. Hastalık başlangıç yaşı (HBY), PH>ET-PH>ET şeklindeydi ve gruplar arasında istatistiksel anlamlılık saptandı ( $p<0,009$ ). Hastalık süresi, hastalık başlangıç yaşı ile ters orantılı idi ve gruplar arasında anlamlı farklılık gözlemlendi ( $p<0,001$ ). Hastalık başlangıç yaş değişkeninde Mann Whitney-U test ile yapılan analizde, ET ve PH grupları arasında anlamlı farklılık izlendi (Tablo 2).

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik bulgular ve nöropsikiyatrik testler açısından karşılaştırılması					
	Kontrol	Esansiyel Tremor	Esansiyel Tremor-Parkinson Hastalığı	Parkinson Hastalığı	p
Yaş	53,07±7,7	60,8±12,9	66,2±10,6	63,05±9,3	0,06
Cinsiyet	Erkek	7 (%53,8)	11 (%55)	12 (%60)	0,74
	Kadın	6 (%46,2)	9 (%45)	8 (%40)	
Eğitim	12,3±2,7	7,9±4,4	7,7±4,7	8,2±3,9	0,01*
Kişisel bilgi puan	6,0±0,0 (min:6-maks:6)	6,0±0,0 (min:6-maks:6)	5,6±0,82 (min:3-maks:6)	5,6±0,59 (min:4-maks:6)	0,007*
Kişisel bilgi bozukluk	%0	%0	%10	%33,3	0,36
Mental kontrol test	%10,1	%10	%45	%45	0,46
Sayı menzili ileri	6,1±1,7 (min:2-maks:8)	5,1±1,2 (min:3-maks:7)	5,05±1,6 (min:0-maks:7)	4,7±0,8 (min:4-maks:7)	0,025*
Sayı menzili geri	4,6±1,7 (min:2-maks:7)	2,4±2,2 (min:0-maks:7)	3,1±1,5 (min:0-maks:6)	2,9±1,4 (min:0-maks:5)	0,02*
Görsel bellek anlık	11,3±3,3 (min:5-maks:14)	6,4±4,6 (min:0-maks:14)	4,9±4,3 (min:0-maks:12)	6,8±3,6 (min:0-maks:12)	0,001*
Görsel bellek usb	9,6±3,7 (min:3-maks:14)	4,4±4,6 (min:0-maks:12)	3,7±3,9 (min:0-maks:10)	5,05±3,8 (min:0-maks:10)	0,001*
Görsel bellek bozukluk oran	%23,1	%29	%47,4	%50	0,42
SBST anlık	6,3±1,8 (min:3-maks:11)	4,6±1,6 (min:2-maks:7)	3,5±1,8 (min:0-maks:8)	4,6±1,7 (min:1-maks:9)	0,001*
SBST öğrenme puanı	124,4±12,8 (min:92-maks:143)	97,1±27,6 (min:42-maks:136)	77,4±1,8 (min:42-maks:123)	86,8±23,5 (min:40-maks:130)	0,001*
SBST en yüksek öğrenme	14,8±0,5 (min:13-maks:15)	11,4±3,1 (min:5-maks:15)	10,1±3,1 (min:3-maks:15)	11,2±2,8 (min:6-maks:15)	0,001*
SBST USB	12,3±1,9 (min:9-maks:15)	8,3±3,7 (min:0-maks:13)	6,7±4,3 (min:0-maks:15)	8,3±3,6 (min:0-maks:15)	0,001*
SBST tanıyarak hatırlama	2,6±1,4 (min:0-maks:5)	3,6±1,8 (min:0-maks:7)	4,2±2,6 (min:0-maks:10)	4,6±4,1 (min:0-maks:14)	0,33
SBST toplam	14,6±0,5 (min:14-maks:15)	11,8±3,6 (min:3-maks:15)	10,7±3,9 (min:0-maks:15)	12,4±3,4 (min:4-maks:15)	0,014*
Stroop hata	0,84±1,7 (min:0-maks:6)	2,6±5,9 (min:0-maks:20)	1,9±2,6 (min:0-maks:17)	1,07±2,3 (min:0-maks:8)	0,86
Stroop süre	45,07±13,7 (min:28-maks:77)	92,1±40,8 (min:38-maks:170)	88,8±38,8 (min:36-maks:170)	79,1±46,2 (min:17-maks:180)	0,002*
Stroop cevap inhibisyon güçlüğü	0,53±1,3 (min:0-maks:4)	4,05±5,4 (min:0-maks:17)	2,66±2,6 (min:0-maks:7)	2,05±2,6 (min:0-maks:7)	0,078
KAS	36,2±12,6 (min:17-maks:52)	22,8±12,6 (min:9-maks:50)	18,4±11,2 (min:1-maks:43)	23,1±13,7 (min:2-maks:50)	0,006*
Hayvan sayı	23,3±5,4 (min:16-maks:33)	17,2±7,3 (min:6-maks:32)	16,9±5,04 (min:11-maks:27)	18±4,2 (min:8-maks:24)	0,025*
Hayvan perseverasyon	0,0±0,0 (min:0-maks:0)	0,3±0,9 (min:0-maks:3)	0,2±0,6 (min:0-maks:2)	0,8±1,3 (min:0-maks:5)	0,013*
İsim-meyve	9,6±1,3 (min:8-maks:12)	8,6±2,2 (min:4-maks:14)	7,05±2,5 (min:2-maks:12)	7,1±2,6 (min:1-maks:11)	0,003*
Saat çizim puan	3,6±0,8 (min:1-maks:4)	2,9±1,2 (min:0-maks:4)	2,5±1,6 (min:0-maks:4)	3±1,4 (min:0-maks:4)	0,13
Soyutlama puan	24±0,0 (min:24-maks:24)	20,4±4,3 (min:16-maks:24)	16,9±5,5 (min:9-maks:24)	18,9±4,4 (min:12-maks:24)	0,001*
Mantıksal bellek	25,3±2,5 (min:21-maks:28)	20,4±4,5 (min:10-maks:26)	17,8±6,9 (min:14-maks:28)	16,5±3,9 (min:11-maks:23)	0,001*
Vizuospasyal bozukluk	%7	%35	%45	%45	0,17
Boston test hata	1,3±2,2 (min:0-maks:7)	2,1±2,9 (min:0-maks:7)	3,9±6,7 (min:0-maks:20)	3,5±7,1 (min:0-maks:26)	0,78
SMMT	29,3±0,9 (min:28-maks:30)	27,1±2,2 (min:25-maks:30)	26,1±3,4 (min:23-maks:30)	26,9±2,2 (min:23-maks:30)	0,001*

SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi, KAS: Fonemik Sözel Akıcılık Testi SBST USB: Sözel Bellek Süreçleri Testi Uzun Süreli Bellek, SMMT: Standardize Mini Mental Test

Altı çizili olarak belirtilen p değerlerinde hasta grupları arasında da anlamlı sitatistiksel fark saptanmıştır. \* ile belirtilen p değerleri istatistiksel olarak (p<0,05) belirtilen gruplar arasında anlamlı bulunmuş değerlerdir.

Tablo 2. Hasta gruplarının, ST, SAT, SMMT İsim-meyve testi, hastalık başlangıç yaşı ve SBST için Mann Whitney-U Testi ile karşılaştırılması											
		Stroop Süre	Hayvan Sayı	Hayvan Persevere	KAS	KAS Persevere	İsim-Meyve	SMMT	HBV	SBST Anlık Bellek	Mantıksal Bellek
Esansiyel Tremor-Parkinson Hastalığı	p	0,32	0,03	0,37	0,03	0,59	0,61	0,17	0,17	0,03	0,34
Parkinson Hastalığı											
Esansiyel Tremor	p	0,52	0,94	0,91	0,35	0,31	0,04	0,33	0,09	0,054	0,25
Esansiyel Tremor-Parkinson Hastalığı											
Esansiyel Tremor	p	0,26	0,56	0,05	0,91	0,16	0,09	0,76	0,002*	0,92	0,009*
Parkinson Hastalığı											

KAS: Fonemik sözel akıcılık testi, ST: Stroop Testi, SAT: Sözel Akıcılık Testleri (KAS, İsim-meyve) HBV: Hastalık Başlangıç Yaşı, SMMT: Standardize Mini Mental Test

Tablo 3. Hasta gruplarının demografik bulgular, WBÖ ve SBST nörokognitif testleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması									
		Yaş	Cinsiyet	Eğitim	Sayı menzili	SBST Anlık	SBST Öğrenme Puanı	SBST USB	Görsel bellek
Esansiyel Tremor	p	0,28	0,61	0,95	0,4	0,059*	0,15	0,36	0,29
Esansiyel Tremor-Parkinson Hastalığı									
Parkinson Hastalığı									

WBÖ: Wechsler Bellek Ölçeği, SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi, USB: Uzun Süreli Bellek

Tablo 4. Hasta gruplarının Saat çizme, BAT, SAT nörokognitif testleri açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması								
		Saat puan	BAT	ST	Hayvan sayma	Hayvan persever.	KAS	KAS persever.
Esansiyel Tremor	p	0,55	0,77	0,49	0,65	0,04*	0,57	0,06
Esansiyel Tremor-Parkinson Hastalığı								
Parkinson Hastalığı								

BAT: Boston Adlandırma Testi, ST: Stroop Testi, KAS: Sözel akıcılık testi

Tablo 5. Hasta gruplarının İsim-meyve, SMMT, Mantıksal bellek nörokognitif testleri ile GDÖ ve Hastalık süresi açısından istatistiksel olarak karşılaştırılması							
		İsim-meyve	İsim-meyve persever.	SMMT	Mantıksal bellek	Hastalık süresi	Soyutlama
Esansiyel Tremor	p	0,08	0,38	0,65	0,053*	0,019*	0,09
Esansiyel Tremor-Parkinson Hastalığı							
Parkinson Hastalığı							

GDÖ: Geriatrik Depresyon Ölçeği, SMMT: Standardize Mini Mental Test

Tablo 6. Hasta gruplarının Mantıksal bellek, SBST Anlık bellek, SAT perseverasyon parametreleri açısından ikili gruplar halinde Mann Whitney U testi ile karşılaştırılması				
	Hayvan perseverasyon	KAS perseverasyon	SBST Anlık Bellek	Mantıksal Bellek
Esansiyel Tremor	0,91	0,31	0,054	0,25
Esansiyel Tremor-Parkinson Hastalığı				
Esansiyel Tremor	0,14	0,42	0,92	0,009*
Parkinson Hastalığı				
Esansiyel Tremor-Parkinson Hastalığı	0,12	0,28	0,03	0,34
Parkinson Hastalığı				

SAT: Sözel Akıcılık Testleri (KAS, İsim-meyve), SBST: Sözel Bellek Süreçleri Testi

Kişisel ve aktüel bilgide PH'da belirgin olmak üzere ET-PH ve PH gruplarında istatistiksel olarak anlamlı ölçüde kayıp saptandı ( $p < 0,007$ ). Mental kontrol test değerlendirilmesinde gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi fakat ET-PH ve PH gruplarında, hastaların yaklaşık yarısında (%45) bozukluk saptanması dikkat çekiciydi.

Wechsler Bellek Ölçeği'nde sayı menzili ileri, sayı menzili geri, görsel anlık bellek, görsel uzun süreli bellek değişkenleri değerlendirildi. Sayı menzili ileri, sayı menzili geri, görsel anlık ve uzun süreli bellek parametrelerinde istatistiksel ölçüde anlamlı fark saptandı (Tablo 1). Mann Whitney-U testi ile hasta

gruplarının kontrol grubu ile karşılaştırılmasında, ET'de sayı menzili geri, görsel anlık ve uzun süreli bellekte, ET-PH'da görsel anlık ve uzun süreli bellekte, PH'da sayı menzili ileri, sayı menzili geri ve görsel bellek testlerinde anlamlı düşüklük saptandı (Tablo1). Mann Whitney-U testi ile hasta gruplarının birbirleriyle karşılaştırılmasında test sonuçları arasında anlamlı farklılık izlenmedi.

SBST'de anlık bellek, öğrenme puanı, en yüksek öğrenme puanı, uzun süreli bellek, tanıyarak hatırlama, toplam skor değişkenleri değerlendirildi. Anlık bellek, öğrenme puanı ve en yüksek öğrenme puanı, uzun süreli bellek ve toplam skor parametrelerinde

kontrol ve hasta gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı (Tablo 1). MannWhitney-U testi ile değerlendirmede kontrol grubunun hasta gruplar ile ayrı ayrı karşılaştırılmasında anlamlı farklılık izlenirken, hasta grupların birbirleri ile karşılaştırılmasında fark gözlenmedi (Tablo 3).

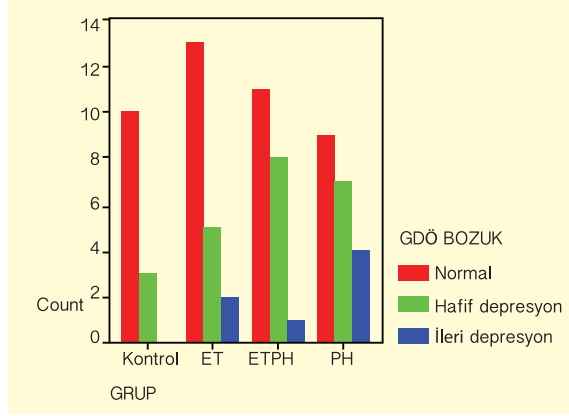
Stroop testi, ET grubunda 1 kişi eğitimsiz ve 1 kişi renk körü, ET-PH grubunda 1 kişi eğitimsiz oldukları için testi yapamamışlar ve bunlar dışında mevcut kognitif defisit nedeniyle ET-PH grubundan 8 kişi, PH grubundan 5 kişi testi yapamamışlardır. Stroop süre farkı açısından kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı fark saptandı ( $p<0,002$ ) (t-test, Whitney-U test) (Tablo 1). Hasta gruplarının Mann Whitney-U testi ile ikili karşılaştırılmalarında anlamlı fark izlenmedi (Tablo 2).

Sözel akıcılık testlerinde KAS, hayvan sayma, hayvan perseverasyon, kategori değiştirebilme yetisi testinde isim-meyve parametreleri değerlendirildi. t-testiyle yapılan analizlerde, gruplar arasında KAS, hayvan sayma, hayvan perseverasyon ve isim-meyve testlerinde istatistiksel anlamlı fark mevcuttu (Tablo 1). Mann Whitney-U test analizlerinde kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, ET'de; KAS, ET-PH'da; KAS, hayvan sayma, isim-meyve, PH'da ise; KAS, hayvan sayma, hayvan perseverasyon, isim-meyve parametrelerinde anlamlı fark izlendi (Tablo 2), hastalık grupları arasında test sonuçları, PH'da daha kötü olmak üzere benzerlik gösterdi, anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 4).

Adlandırma, soyutlamada, saat çizme ve vizuospsyal becerilerde hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı fark saptanmamasına rağmen vizuospsyal becerilerde bozukluk oranı, ET-PH ve PH grubunda diğer gruplara oranla belirgin yüksek bulunmuştur. Karmaşık dikkat ile ilişkili olan mantıksal bellek puanları, kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı derecede farklılık gösterdi ( $p<0,009$ ) (Tablo 1).

Tablo 1'de Geriatrik Depresyon Ölçeği (GDÖ) ve Standardize Mini Mental Test (SMMT) sonuçları karşılaştırılmış ve gruplar arasında GDÖ sonuçları farklılık göstermemiştir (Şekil). SMMT sonuçlarında kontrol ve hastalık grupları arasında anlamlı farklılık saptanırken, Whitney-U testi ile yapılan analizlerde hasta grupları arasında anlamlı farklılık izlenmedi (Tablo 2,5).

Yukarıdaki tablolarda ayrıntılı ortalama ve standart sapma değerleri ile minimum ve maksimum puanları verilen parametrelerin, sadece hasta grupları arasında Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılması sonucunda sözel akıcılık testlerinden hayvan sayma testinde



Şekil. Geriatrik Depresyon Ölçeğinin (GDÖ) gruplarda bozukluk oranları

perseverasyon puanı gruplar arasında anlamlı farklılık göstermiş olup, sözel bellek süreçleri testlerinden olan anlık bellek, wechsler bellek ölçeği alt testlerinden mantıksal bellek ve sözel akıcılık testlerinden KAS testinde perseverasyon puanlarının, gruplar arasında istatistiksel  $p$  değeri, 0,05-0,06 değerleri arasında bulunmuştur (Tablo 2-4). Hastalık süresi hasta grupları arasında anlamlı farklılık göstermiş olup, ET'de hastalık süresi PH'ya oranla uzun bulunmuştur (Tablo 2,5).

ET, ET-PH ve PH hasta gruplarının Kruskal Wallis testi ile karşılaştırılması sonucu istatistiksel anlamlılık gösteren SBST Anlık bellek, kategorik (hayvan sayma) ve fonemik (KAS testi) sözel akıcılık testlerindeki perseverasyon puanları ile mantıksal bellek testlerinin Mann-Whitney-U testi ile tekrar değerlendirilmesi sonucunda karmaşık dikkat ile ilişkili olan mantıksal bellek puanlarının ET ve PH grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösterdiği gözlenmiştir (Tablo 4-6).

Spearman korelasyon analizinde, cinsiyet, kişisel ve aktüel bilgi bozukluk ve mental kontrol test ile gruplar arasında anlamlı ilişki bulunmamış olup, yaş, eğitim, kişisel ve aktüel bilgi puanı ile gruplar arasında anlamlı ilişki olduğu görülmüştür. Eğitim süresinin ve kişisel ve aktüel bilgi puanının sırasıyla kontrol grubundan ET, ET-PH ve PH'ya doğru azaldığı, yaş değişkeninin ise arttığı şeklinde yorumlanabilir ( $p<0,001$ ).

Spearman korelasyon analizinde, Wechsler Bellek Ölçeği testleri olan sayı menzili geri, görsel uzun süreli bellek ile gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmamış olup, sayı menzili ileri ve görsel anlık bellek ile gruplar arasında anlamlı ilişki bulunmuştur. Gruplar arasında sırasıyla kontrol grubundan ET, ET-PH ve PH'ya doğru gidildikçe sayı menzili ileri, görsel anlık ve görsel uzun süreli bellek puanlarının azaldığı söylenebilir ( $p<0,01$ ).

Spearman korelasyon analizinde Sözel Bellek Süreçleri Testlerinden anlık bellek, en yüksek öğrenme puanı, kendiliğinden hatırlama, uzun süreli bellek, tanıyarak hatırlama ve toplam puan değerlendirilmiş olup, gruplar ile anlık bellek ve uzun süreli bellek arasında zayıf, en yüksek öğrenme puanı ve kendiliğinden hatırlama değişkenleri arasında orta düzeyde anlamlı ilişki gözlenmiştir. Gruplar arasında sırasıyla kontrol grubundan ET, ET-PH ve PH'ya doğru gidildikçe kendiliğinden hatırlama ve en yüksek öğrenme puanlarında daha belirgin olmak üzere anlık ve uzun süreli bellek puanlarının azaldığı söylenebilir ( $p<0,01$ ).

Spearman korelasyon analizinde Sözel Akıcılık Testlerinden hayvan sayma, hayvan perseverasyon, fonemik sözel akıcılık testi (KAS), KAS perseverasyon, KAS cevap inhibisyon gücülüğü ve isim-meyve puanları değerlendirmeye alınmış olup, hayvan perseverasyon, KAS ve KAS perseverasyon değişkenleri ile gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmıştır. Gruplar arasında sırasıyla kontrol grubundan ET, ET-PH ve PH'ya doğru gidildikçe KAS puanlarının azaldığı, hayvan isimleri sayımında ve KAS testlerinde perseverasyon hatalarının ve ayrıca KAS testinde cevap inhibisyon gücülüğünün arttığı şeklinde yorum getirilebilir ( $p<0,05$ ).

Spearman korelasyon analizinde BAT hata puanları, stroop hata ve stroop cevap inhibisyon gücülüğü ile gruplar arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Stroop süre ile gruplar arasında istatistiksel olarak belirgin anlamlılık olmasa da ( $p=0,005$ ), gruplar arasında kontrol grubundan sırasıyla ET, ET-PH ve PH grubuna doğru stroop süre farkının arttığı söylenebilir.

Spearman korelasyon analizinde saat çizim puanları ile gruplar arasında anlamlı ilişki gözlenmezken, mantıksal bellek ve soyutlama puanları ile gruplar arasında orta düzeyde, SMMT ve isim-meyve testi puanları ile hafif düzeyde anlamlı ilişki saptanmıştır. Bu da, gruplar arasında kontrol grubundan sırasıyla ET, ET-PH ve PH grubuna doğru gidildikçe mantıksal bellek, soyutlama, SMMT ve isim-meyve test puanlarının azaldığını göstermektedir.

## TARTIŞMA

Esansiyel tremorda kognitif değişiklikler ile ilgili bir çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda ET hastalarında özellikle yürütücü işlevlerde hafif kognitif defisitler olduğu gözlenmiştir.<sup>1-7</sup> Yürütücü işlevler denilince zihinsel esneklik, kurulumu değiştirebilme, problem çözme, bozucu etkiye karşı koyma, tepkinin önlenmesi, kavramsallaştırma, planlama ve muhakeme gibi yüksek

bilişsel işlevler akla gelmekte olup, bu işlevler frontal korteks bütünlüğüne bağlıdır.<sup>25</sup> Sanchez Ferro ve ark. demans olmayan PH ve ET hastalarında yaptıkları büyük popülasyon temelli çalışmada kontrollerle karşılaştırıldığında bilişsel testlerde özellikle de sözel akıcılık ve bellek testlerinde belirgin bozukluk saptanmış olup, hasta gruplarının karşılaştırılması sonucunda PH hastalarında özellikle sözel akıcılıkta, ET hastalarında işlem hızında yani çalışma belleği ve karmaşık dikkati ölçen testlerde belirgin bozukluk saptanmıştır.<sup>26</sup>

Çalışmamızda ET, ET-PH ve PH hasta grupları ile kontrol grubumuz arasında yaş ve cinsiyet açısından farklılık yokken, eğitim açısından istatistiksel anlamlı fark saptandı. ET hastalarının %60'ında aile öyküsü mevcuttu. Hastalık başlangıç yaşı diğer gruplara oranla anlamlı ölçüde ET grubunda daha genç ve hastalık süresi daha uzun olarak izlendi. Çalışmamızda ET hastalarında, ET aile öyküsü olan ve olmayan hastalar arasında nörokognitif test performanslarında anlamlı farklılık saptanmadı.

Wechsler Bellek Ölçeği'nin sayı menzili ileri, sayı menzili geri, görsel anlık bellek ve görsel uzun süreli bellek alt gruplarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; ET'de sayı menzili geri ve görsel bellekte, ET-PH'da görsel bellekte, PH'da sayı menzili ileri ve sayı menzili geri testlerinde ve görsel bellekte anlamlı düşüklük saptandı. Hasta gruplarının birbiriyle karşılaştırılması sonucunda Wechsler Bellek Ölçeği'nin alt gruplarında istatistiksel anlamlı fark gözlenmezken, test bozukluk oranları ET'den PH'ya doğru artış göstermekteydi. Lezak'a göre ileri sayı menzili basit dikkati, geriye doğru sayı menzili ise işleyen belleği gösteren testlerdir.<sup>27</sup> ET'de işleyen bellek etkilenmişken, PH'da tüm dikkat fonksiyonlarında bozukluk izlendi. Görsel bellek tüm hasta gruplarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında belirgin bozuk bulunmasına rağmen hasta grupları arasında farklılık gözlenmemiştir.

Sözel Bellek Süreçleri Testinde (SBST) anlık bellek, öğrenme puanı, en yüksek öğrenme puanı, uzun süreli bellek, tanıyarak hatırlama, toplam skor değişkenleri kontrol ve hasta grupları arasında karşılaştırıldığında; tanıyarak hatırlama hariç diğer parametrelerde istatistiksel anlamlı farklılık saptandı, hasta gruplarının birbirleri ile ikili gruplar halinde karşılaştırılmasında fark gözlenmedi. Ancak ET-PH grubunun SBST'de tüm değişkenlerde diğerlerine oranla daha düşük değerler aldığı dikkat çekti. ET-PH ve PH grubunda tanıyarak hatırlama skoru diğer gruplara göre yüksek idi.

Sözel akıcılık testlerinden, fonemik sözel akıcılık testi (KAS) ve kategorik sözel akıcılık testinde (hayvan sayma), yürütücü işlevlerden biri olan kategori değiştirebilme yetisini ölçen isim-meyve testlerinde, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark mevcuttu. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, ET'de; KAS testinde, ET-PH'da; KAS, hayvan sayma, isim-meyve testlerinde, PH'da ise; KAS, hayvan sayma, hayvan perseverasyon, isim-meyve parametrelerinde anlamlı fark izlendi, hastalık grupları arasında test sonuçları, PH'da daha kötü olmak üzere benzerlik gösterdi, anlamlı farklılık saptanmadı.

Saat Çizme Testi ve diğer vizyospasyal becerileri değerlendiren testlerde gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark izlenmezken, ET-PH ve PH gruplarında vizyospasyal beceri bozukluk oranının eşit düzeyde diğer gruplara oranla yüksek bulunmuştur. PH'da görsel-mekansal işlev bozukluğu, bu hastalığın en önemli özelliğidir ve erken dönemde görülmesi semantik akıcılıkta bozulma ile birlikte en güçlü demans öngörücü faktörlerden sayılmaktadır.<sup>11</sup> Soyutlamayı değerlendiren Wais İkili Benzerlikler testi ve atasözlerini yorumlama testleri ile karmaşık dikkat ile ilişkili olan mantıksal bellek puanları, kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı derecede farklılık gösterdi. Korelasyon analizinde gruplar ile soyutlama ve mantıksal bellek arasında anlamlı ilişki gözlenmiş olup, kontrol grubundan ET, ET-PH ve PH'ya doğru artan oranda soyutlama ve karmaşık dikkatin bozulduğu şeklinde yorumlanmıştır.

Boston isimlendirme testinde hata sayısı göz önünde bulundurularak yapılan değerlendirmede, kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Parkinson hastalığı spektrumunda Alzheimer Hastalığından farklı olarak dil işlevlerinin görece korunduğu bilinmektedir.

Stroop testi uygun cevabı inhibe becerisini ve seçici dikkati değerlendiren bir test olup orbitofrontal korteks fonksiyonelliğini yansıttığı düşünülmektedir.<sup>27,28</sup> Kontrollerle kıyaslandığında ET, ET-PH ve PH'da reaksiyon zamanının yani süre farkının anlamlı ölçüde uzun olduğu görülmüştür. Stroop testi hata sayısı ve cevap inhibisyon gücünün açısından gruplar arasında farklılık gözlenmemiştir. Korelasyon analizlerinde ise stroop süre farkının kontrollerden PH'ya doğru arttığı izlenmiştir. Cerasa ve ark.'nın 2010 yılında yayınlanan, 12 ET ve 12 kontrol hastasında dikkat ve yürütücü işlevleri değerlendiren stroop testi yapılması sırasında, fonksiyonel MRG kullanılmış ve sonuçta ET hastalarında kontrol grubuna oranla, parieto-frontal bölgelerde anormal aktivite artışı izlenmiştir. Bu bulgular otörler tarafından, mevcut

kognitif disfonksiyonun, spesifik kortikal alanların aşırı aktivasyonu ile kompanse edilmeye çalışıldığı şeklinde yorumlanmıştır.<sup>29</sup>

Standardize Mini Mental Test sonuçlarında, kontrol ve hasta grupları arasında anlamlı farklılık saptanmış fakat hasta grupları arasında fark gözlenmemiştir. Korelasyon analizinde kontrol grubundan PH'ya doğru SMMT puanlarının düştüğü dikkati çekmiştir.

ET hastalarında çalışmamızda da gösterildiği gibi yürütücü işlevlerde bozukluk mevcut olup, bozukluk nedenleri olarak literatürde, tremor şiddeti, kullanılan ilaçlar ve yanlış tanı olasılığı üzerinde durulmuştur.<sup>1</sup> Birçok çalışmada da gösterildiği üzere bizim çalışmamızda da tremor şiddeti ile kognitif testler arasında bağlantı bulunmamıştır. Tremor şiddeti ile sadece yaş değişkeni arasında anlamlı ilişki olduğu gözlenmiş, ilerleyen yaşla birlikte Fahn-Tolosa Marin Tremor Ölçek puanlarının arttığı gözlenmiştir. ET progresyonu, ilerleyen yaşla ilişkili olup yaşlı popülasyonda prevalansı %21,7'ye ulaşabilmektedir.<sup>30</sup> Her ne kadar Lombardi'nin çalışmasında propranolol ve pirimidonun kognisyon üzerine olan etkileri arasında fark bulunmamışsa da, ilaçlardan özellikle pirimidonun santral sinir sistemi üzerine negatif etkileri göz önüne alındı, hastalardan sadece biri pirimidon kullanmaktaydı ve bu hastanın test sonuçları ile diğer ET hastaları arasında fark olmadığı gözlendi.<sup>2</sup> Hastalarımızın yanlış tanı almış olma olasılığı yoktu, hastalar iki nörolog tarafından muayene edilmiş, EMG tremor analizleri yapılmış ve hastalık süreleri de dikkate alınarak kesin ET tanısı almış hastalardı.

ET hastalarında gözlenen bu defisitlerin kognitif ve afektif süreçte önemli rol oynayan fronto-subkortikal yollarla ilişkili olduğu öne sürülmüştür. Kognitif ve afektif bu değişiklikler serebellar lezyonlarda görülen ve Schmahmann tarafından tanımlanmış olan serebellar kognitif afektif bozuklukla örtüşmektedir. Bu sendrom işleyen bellek ve yürütücü işlevlerde, sözel akıcılık, isimlendirme, vizyospasyal beceriler ve stratejik belleği kullanma ile duygudurum ve afekte bozukluklarla karakterizedir.<sup>31</sup> Bu sendrom daha çok akut başlangıçlı; basamaklı ilerleyen ET hastaları için kullanılabilir. Klinik ve nörogörüntüleme serebellumun ET patogenezindeki rolünü ortaya koymuş olup, serebellumun serebral korteks ile ileri ve geri besleme yolları ile ilişkisi de gösterilmiştir. Patofizyolojide serebellotalamik döngülerin kritik rolüne Deuschl dikkat çekmiştir.<sup>32</sup> ET tanılı, 71 yaşındaki hastada serebellar infarkt sonrası ipsilateral postüral tremorun gerilemesi, pozitron emisyon tomografi (PET) çalışmaları ve fonksiyonel magnetik rezonans çalışmalarında serebellum, nükleus ruber ve talamus'da anormal hiperaktivite saptanması,



ET'li hastalarda postural instabilite, ataksik yürüyüş, intansiyonel tremor, balistik hareketler görülmesi ile ET'de serebellumun patofizyolojideki rolü ortaya konmuştur.<sup>33-35</sup>

Yapılan patoloji çalışmaları da, klinik ve nörogörüntüleme çalışmaları gibi ET'de serebellar tutulumu işaret etmekte olup, tremor oluşumunda serebello-talamo-kortikal döngünün etkin olduğunu göstermektedir.<sup>34-38</sup> Ayrıca Uluslararası Hareket Bozuklukları Derneğinin 2017'deki son tremor sınıflamasına göre ET'ye eşlik eden tandem yürüyüşte zorluk, şüpheli distonik postür, istirahat tremoru, hafif kognitif bozukluk gibi non-motor bulgular eşlik ediyorsa ET-plus tanımı kullanılmıştır.<sup>39</sup> Serebellar dejeneratif değişikliklerin yanı sıra Lewy cisimciklerinin de saptanması, ET ile Lewy cisimcikli hastalık arasındaki olası ilişkiyi gündeme getirmiştir.<sup>14</sup> ET varlığı normal popülasyon ile kıyaslandığında PH açısından bir risk oluşturuyorsa da, belirlenmiş alt tiplerin PH gelişimi açısından herhangi bir korelasyonu henüz kurulamamıştır. Bununla birlikte, lokus seruleusta Lewy cisimcikleri saptanan ET hastalarının, substantia nigra dahil daha diffüz tutulum ile Lewy cisimciği hastalığı ve PH geliştirebileceği öne sürülmektedir.<sup>40</sup>

Çalışmamızın bir özelliği de, ET-PH kombinasyon sendromlu hastaları içermesidir. ET-PH tanılı hastalarda PH'ya benzer şekilde erkek cinsiyet baskınlığı dikkat çekmekteydi. Bu kombinasyon sendromunda yapılan tüm nörobilişsel testlerde, sadece sözel bellek testlerinde diğer hasta gruplarına göre belirgin düşük değerler saptanmış olup, diğer testlerde ET ve PH hastalıkları arasında ara form bir hastalık izlenimi vermiştir. Tremor dominant PH'nın akinetik-rijid formuna kıyasla bilişsel açıdan ve demans geliştirme riski açısından daha selim seyirli olduğu bilinmektedir.<sup>41</sup> Özen ve ark. ET-PH hastalarıyla yaptıkları çalışmada, bu hastaları daha yaygın nörodejenerasyona sahip ET hastalarının bir alt kümesi ve ET ile PH arası bir sendrom olarak değerlendirmişlerdir.<sup>42</sup>

Louis ve ark.'nın yaptığı büyük kesitsel bir çalışmada, ileri yaşta başlayan tremorun daha hızlı tremor progresyonuyla ilişkili olduğu saptanmıştır. Postmortem çalışmalarda da geç başlangıcın daha fazla dejenerasyonla ilişkili olduğu gösterilmiştir.<sup>43</sup> Bu durum PH, multipl sistem atrofi ve motor nöron hastalığı gibi çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda gösterilmiştir.<sup>44</sup> Çalışmamızda hastalık süresi 6 yıl ve altında olanlar ile üstünde olanlar karşılaştırılmış ve sadece sözel akıcılık K-A-S testinde hastalık süresi kısa olanların perseverasyon oranlarının arttığı izlenmiştir. Ayrıca hastalık süresi uzun olanların kısa olanlara kıyasla Geriatrik depresyon ölçeği puanlarının arttığı dikkati çekmiştir.

Duygudurum bozukluklarının patofizyolojisinde limbik-talamik-kortikal devrelerin (amigdala-medial talamusorbital ve medial prefrontal korteks) ve limbik-kortikal-striatal-pallidal-talamik devrelerin yer aldığı bilinmektedir.<sup>45</sup> Tröster ve ark. Parkinson hastalarını geniş kapsamlı nöropsikolojik testlerle değerlendirmişler ve depresyonu olan Parkinson hastaları ile olmayanların kognitif bozulma paterninin benzer olduğunu, depresyonun bazı hafıza ve dil bozukluklarını kötüleştirilebileceğini ileri sürmüşlerdir.<sup>46</sup> PH, ET ve distonide depresyon semptomlarının karşılaştırıldığı bir çalışmada depresyon oranları PH'da %48, ET'de %34 ve distonide %37,3 oranında bulunmuştur.<sup>47</sup> Çalışmamızda ise literatürle uyumlu olarak Geriatrik Depresyon Ölçeği ile PH'lı hastaların 11'inde (%55), ET hastalarının ise 7'inde, %35 oranında depresyon saptandı.

Depresyon olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında, depresyon saptanan grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yaşın ileri olduğu, basit ve karmaşık dikkat ile soyutlama fonksiyonlarında azalma olduğu gözlemlendi. Bu da; deprese ET, ET-PH ve PH hastalarında dikkat ve yürütücü işlevlerde, depresyon olmayanlara göre bozulma saptamamız, farklı alanlardaki bu kognitif bozukluklara depresyonun da katkısının olabileceğini düşündürmüştür. Ayrıca yaşla birlikte depresyon oranının artması ise dizabilite artışıyla ilişkili olabileceği gibi, nörodejenerasyona sekonder reaktif depresyon olasılığını akla getirmektedir.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttu. Öncelikle kognisyonu önemli ölçüde etkilediğini bildiğimiz eğitim düzeyi kontrol grubunda anlamlı ölçüde ileri idi. Bu nedenle kontrol grubu ile hasta gruplarının karşılaştırıldığı görsel ve sözel bellek (WBÖ, SBST, SMMT), dikkat (sayı menzili, mantıksal bellek), yürütücü işlevler (stroop, soyutlama) ve sözel akıcılık (KAS, hayvan sayma) testlerinde anlamlı farklılık gözlemlendi. Yaş, cinsiyet ve eğitim açısından farklılık izlenmeyen hasta gruplarının birbiriyle karşılaştırılması sonucunda, özellikle karmaşık dikkat, PH' da ET'ye oranla istatistiksel olarak anlamlı derecede bozuk bulundu. Sözel akıcılıkta perseverasyonların ET'den PH'ya doğru arttığı izlenmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı ölçüde, korelasyon analizlerinde ET'den sırasıyla, ET-PH ve PH'ya doğru, kişisel ve aktüel bilgide, görsel bellekte, basit ve karmaşık dikkatte, soyutlamada, yürütücü işlevlerde artan oranda bozukluk saptandı. Özellikle yürütücü işlevlerle ilişkili soyutlamada bozukluk, perseverasyon, cevap inhibisyon güclüğü ve kategori değiştirme yetisini değerlendiren testlerin PH'da belirgin oranda bozuk olduğu gözlemlendi.

## SONUÇ

ET'de beklenildiğinden daha fazla kognitif anormalliklerle karşılaşmış ve mevcut anormallikler PH'ya oranla daha hafif olmakla birlikte yürütücü işlevler, dikkat, bellek ve sözel akıcılık testlerinde düşüklük izlenmiştir. Bu da ET'nin de PH gibi fronto-subkortikal yolaklar dahil olmak üzere multipl katekolaminerjik yolakların defisitiyle ilişkili

olduğunu düşündürmektedir. Ancak ET-PH ilişkisinin ve kognitif anormalliklerin mekanizmasının daha net anlaşılabilmesi için ayrıntılı klinik takip ile daha çok sayıda hasta ve kontrol grubu içeren ve histopatolojik incelemelerin de planlandığı, uzun vadeli prospektif çalışmalar yapılması gerekmektedir.

\*Yazarlar herhangi bir çıkar ilişkisi içinde bulunmadıklarını bildirmiştir.



## KAYNAKLAR

1. Gasparini M, Bonifati V, Fabrizio E, et al. Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study. *J Neurol* 2001; 248: 399-402.
2. Lombardi WJ, Woolston DJ, Roberts JW, Gross RE. Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology* 2001; 57: 785-790.
3. Benito-Leon J, Louis ED, Bermejo-Pareja F. Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology* 2006; 66: 69-74.
4. Bermejo-Pareja F, Louis ED, Benito-Leon J. Risk of incident dementia in essential tremor: a population-based study. *Mov Disord* 2007; 22: 1573-1580.
5. Thawani S, Schupt N, Louis ED. Essential tremor is associated with dementia: prospective population-based study in New York. *Neurology* 2009; 73: 621-625.
6. Louis ED, Benito-León J, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F. Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. Faster rate of cognitive decline in essential tremor cases than controls: a prospective study. *Euro J Neurol* 2010; 17: 1291-1297.
7. Elan D, Louis J, Julia n Benito-Leo n, Saturio Vega-Quiroga, Fe´lix Bermejo-Pareja. The Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group Cognitive and motor functional activity in non-demented community-dwelling essential tremor cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 997-1001.
8. Radler KH, Zdrodowska MA, Dowd H, et al. Rate of progression from mild cognitive impairment to dementia in an essential tremor cohort: A prospective, longitudinal study. *Parkinsonism Relat Disord* 2020; 74: 38-42.
9. Van der Werf YD, Witter MP, Uylings HB, Jolles J. Neuropsychology of infarctions in the thalamus: a review. *Neuropsychologia* 2000; 38: 613-627.
10. Daum I, Ackermann H. Neuropsychological abnormalities in cerebellar syndromes—fact or fiction? *Int Rev Neurobiol* 1997; 41: 455-471.
11. Emre M. What causes mental dysfunction in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18: 63-71.
12. Yahr MD, Orosz D, Purohit DP. Co-occurrence of essential tremor and Parkinson's disease: a clinical study of a large kindred with autopsy findings. *Parkinsonism Relat Disord* 2003; 9: 225-231.
13. Chaudhuri KR, Buxton-Thomas M, Dhawan, et al. Long duration asymmetrical postural tremor is likely to predict development of Parkinson's disease and not essential tremor: clinical follow up study of 13 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 115-117.
14. Koller WC, Busenbark K, Miner K. The relationship of essential tremor to other movement disorders: report of 678 patients. *Ann Neurol* 1994; 35: 717-723.
15. Tanner CM, Goldman SM, Lyons KE, et al. Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology* 2001; 57: 1389-1391.
16. Leon J, Louis ED, Permejo-Pareja F. Risk of incident Parkinson's disease and Benito parkinsonism in essential tremor: a population-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009; 80: 423-425.
17. Vilarin o-Guell C, Wider C, Ross OA, et al. LINGO1 and LINGO2 variants are associated with essential tremor and Parkinson disease. *Neurogenetics* 2010; 11: 401-408.
18. Deng H, Le WD, Guo Y, et al. Extended study of A265G variant of HS1BP3 in essential tremor and Parkinson disease. *Neurology* 2005; 65: 651-652.
19. Rajput A, Ross JP, Bernales CQ, et al. VPS35 and DNAJC13 disease-causing variants in essential tremor. *Eur J Hum Genet* 2015; 23: 887-888.
20. Unal Gulsuner H, Gulsuner S, Mercan FN, et al. Mitochondrial serine protease HTRA2 p.G399S in a kindred with essential tremor and Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 18285-18290.
21. Louis ED, Ottman R, Ford B, et al. The Washington heights/wood genetic study of essential tremor: methodologic issues in essential-tremor research. *Neuroepidemiology* 1997; 16: 124-133.
22. Fahn S, Tolosa E, Marín C. Clinical rating scale for tremor. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. 2<sup>nd</sup> Ed. Baltimore: Williams&Wilkins 1993; 2: 271-280.
23. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinicopathological study of 100 cases. *JNNP* 1992; 55: 181-184.
24. Goetz C, Poewe W, Rascol O, et al. Movement Disorder Society Task Force Report on the Hoehn and Yahr Staging Scale: Status and Recommendations. *Mov Disord* 2004; 19: 1020-1028.
25. Crowe SF, Dingjan P, Helme RD. The neurocognitive basis of word finding difficulty in Alzheimer's Disease. *Aust Psychol* 1997; 32: 114-119.
26. Sánchez-Ferro Á, Benito-León J, Louis ED, et al. Cognition in non-demented Parkinson's disease vs essential tremor: A population-based study. *Acta Neurol Scand* 2017; 136: 393-400.
27. Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED, et al. *Neuropsychological Assessment*, 5<sup>th</sup> Edn. New York, NY: Oxford University Press 2012.
28. Karakaş S, Erdoğan E, Sak L, et al. Stroop Testi TBAG Formu: Türk Kültürüne Standardizasyon Çalışmaları, Güvenirlilik ve Geçerlik. *Klinik Psikiyatri* 1999; 2: 75-78.
29. Cerasa A, Passamonti L, Novellino F, et al. A Frontoparietal overactivation in patients with essential tremor during Stroop task. *Neuroreport* 2010; 21: 148-151.
30. Louis ED, Mccreary M. How common is essential tremor? Update on the Worldwide Prevalence of Essential Tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (NY)* 2021; 11: 28.

31. Schmachmann JD. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain* 1998; 121; 561-579.
32. Deuschl G, Wenzelburger R, Löffler K, et al. Essential tremor and cerebellar dysfunction, clinical and kinematic analysis of intention tremor. *Brain* 2000; 123: 1568-1580.
33. Dupuis MJM, Delwaide PJ, Boucquey D, et al. Homolateral disappearance of essential tremor after cerebellar stroke. *Mov Disord* 1989; 4; 183-187.
34. Wills AJ, Jenkins IH, et al. Red nuclear and cerebellar but no olivary activation associated with essential tremor: a positron emission tomographic study. *Ann Neurol* 1994; 36: 636-642.
35. Bucher SF, et al. Activation mapping in essential tremor with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol* 1997; 41: 32-40.
36. Koster B, Deuschl G, Lauk M, et al. Essential tremor and cerebellar dysfunction: abnormal ballistic movements. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002; 73: 400-405.
37. Louis ED, Faust PL, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain* 2007; 130: 3297-3307.
38. Louis ED, Kuo SH, Tate WJ, et al. Heterotopic Purkinje cells: a comparative postmortem study of essential tremor and spinocerebellar ataxias 1, 2, 3, and 6. *Cerebellum* 2018; 17: 104-110.
39. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, et al. Tremor task force of the international parkinson and movement disorder society. Consensus statement on the classification of tremors. From the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov Disord* 2018; 33: 75-87.
40. Benito-León J, Louis E. Essential tremor: emerging views of a common disorder. *Nat Clin Pract Neurol* 2006; 2: 666-678.
41. Levin, BE, Katzen H. Early cognitive changes and nondementing behavioral abnormalities in Parkinson's disease. In: W. Weiner and A.E. Lang (Ed). *Behavioral Neurology of Movement Disorders. Advances in Neurology* 2005; 85-90.
42. Ozen Barut B, Gunal DI, Turkmen C, Mollahasanoğlu A, Ankaralı H. Clinical and cognitive profiles of patients with both Parkinson's disease and essential tremor. *Acta Neurol Belg* 2013; 113: 117-125.
43. Louis ED, Faust PL, Vonsattel JP, et al. Older onset essential tremor: More rapid progression and more degenerative pathology. *Mov Disord* 2009; 24: 1606-1612.
44. Gasparoli E, Delibori D, Polesello G, et al. Clinical predictors in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2002; 23: S77-78.
45. Jeffrey L. Cummings, *Frontal-Subcortical Circuits and Human Behavior Arch Neurol* 1993; 50: 873-880.
46. Troster AI, Woods SP, Fields JA, et al. Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebellothalamo-cortical pathophysiology? *Eur J Neurol* 2002; 9: 143-151.
47. Kimberly M. Miller, et al. Depression symptoms in movement disorders: comparing Parkinson's Disease, Dystonia and Essential Tremor. *Mov Disord* 2007; 22; 666-672.