

**PARKİNSON HASTALARINDA DÜRTÜ KONTROL
BOZUKLUKLARI VE KULLANILAN DOPAMİNERJİK
İLAÇLARLA İLİŞKİSİ**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ
Arş. Grv. Dr. Sevgi GÖK**

**DANIŞMAN
Yard.Doç. Dr. Özge YILMAZ KÜSBECİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
AFYONKARAHİSAR 2010**

**T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**PARKİNSON HASTALARINDA DÜRTÜ KONTROL
BOZUKLUKLARI VE KULLANILAN DOPAMİNERJİK
İLAÇLARLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Arş. Grv. Dr. Sevgi GÖK

TEZ DANIŞMANI

Yrd. Doç. Dr. Özge YILMAZ KÜSBECİ

AFYONKARAHİSAR 2010

TEŞEKKÜR

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve tezimin hazırlanmasında büyük emekleri olan, değerli hocalarım Nöroloji Anabilim Dalı başkanımız Doç. Dr. Mehmet YAMAN ve Yrd. Doç. Dr. Özge YILMAZ KÜSBECİ'ye saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca değerli hocam Prof. Dr. Ayhan BÖLÜK'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlığım süresi içerisinde birlikte çalıştığım asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Eğitim hayatım boyunca bana emek veren anneme ve babama, benden desteğini esirgemeyen eşime ve sabırlarından dolayı kızlarıma sonsuz sevgilerimi sunarım.

Dr. Sevgi GÖK

AFYONKARAHİSAR 2010

T.C.
AFYON KOCATEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

Tez başlığı: PARKİNSON HASTALARINDA DÜRTÜ KONTROL BOZUKLUĞU VE KULLANILAN DOPAMİNERJİK TEDAVİ İLE İLİŞKİSİ

Tezi hazırlayan : Arş. Gör. Sevgi GÖK

Tez Savunma Tarihi :

Tez Kabul Tarihi :

Tez Danışmanı : Yrd.Doç. Dr. Özge YILMAZ KÜSBECİ

İş bu çalışma jürimiz tarafından NÖROLOJİ ANABİLİM DALI'nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan

DOÇ. DR. MEHMET YAMAN

Üye

DOÇ. DR.

Üye

DOÇ. DR.

ONAY
DEKAN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇİNDEKİLER	1
KISALTMALAR	5
TABLolar DİZİNİ	7
GRAFİKLER DİZİNİ	7
PARKİNSON HASTALIĞI GENEL BİLGİLER	8
1. Giriş	8
2. Epidemiyoloji	8
2.1. PH ın İnsidansı	8
2.2. PHnın Prevalansı	8
3. Risk Faktörleri	9
3.1. Genetik	9
3.2. Esansiyel Tremor	9
3.3. Çevresel Faktörler	9
3.4. Kırsal Yaşam kuyu Suyu ve Pestisitler	10
4. Koruyucu faktörler	10
4.1.Sigara	10
4.2.Kahve, kafein	10
PARKİNSON HASTALIĞI ETİOLOJİ VE PATOGENEZİS	10
1. PH'ın Patolojisi	10
2. Dopaminerjik Hücre Ölüm Mekanizmaları	11
2.1.Oksidatif Stres	11
2.2.Mitokondrial Disfonksiyon	11
2.3.Eksitotoksisite	12
2.4.Nörotrofik Faktör Yetersizliği	12
2.5.Nöroinflamasyon	12
PARKİNSON HASTALIĞI PATOLOJİSİ	13
1. Lewy cisimcikleri ve Lewy Nöritleri	13
2. LC ve LN lerinin Topografik Dağılımı ve PH nın Evreleri	13
PRESEMPATOMATİK DÖNEMDE PATOLOJİK BULGULARIN	
OLASI KLİNİK KARŞILIĞI	14
1. PH ve Olfaktör Bozukluğu	14
Rem uyku Davranış Bozukluğu	15

2. Otonom Sinir Sistemi Bozukluğu	15
MONOGENETİK PH VE LEWY PATOLOJİSİ	15
1. Alfa sinüklein	15
2. LRRK2	16
3. Parkin	16
PARKİNSON HASTALIğI GENETİğİ	16
PARKİNSON HASTALIğI PREMOTOR VE ÖNCÜL BELİRTİLER	17
1. Ağrı	17
2. Olfaktör İşlev bozukluğu	17
3. Otonom İşlev bozukluğu	18
4. Uyku bozuklukları	19
5. Duygudurum ve anksiyete Bozuklukları	19
PARKİNSON HASTALIğININ GENEL KLİNİK ÖZELLİKLERİ	19
1.GİRİŞ	
PARKİNSON HASTALIğI MOTOR BULGULAR	19
1. Parkinson Hastalığının Seyri	19
2. Temel Motor Semptomlar	20
2.1.Bradikinezi	20
2.2.Tremor	21
2.3.Rijidite	21
2.4.Duruş ve Denge Bozuklukları	21
3. Diğer motor Semptomlar	22
1. Yürüme Bozukluğu	22
2. Konuşma Bozukluğu	22
3. Yutma Zorluğu ve Salya Akması	23
4. Distoni	23
5. Diğer bozukluklar	23
6. Hareket Kabiliyetinde Dalgalanma ve Diskineziler	23
PARKİNSON HASTALIğI TANI, AYIRICI TANI	24
1. Giriş	24
2. Tanı Prensipleri	24
3. Parkinson Hastalığının Ayırıcı Tanısı	24
3.1. Multi Sistem Atrofi (MSA)	24
3.2. Progresif Supranükleer Palsi (PSP)	25

3.3. Kortikobazal Ganglion Dejenerasyonu (KBGD)	25
3.4. Lewy Cisimcikli Demans (LCD)	26
3.5. Esansiyel Tremor	26
3.6. Vasküler Parkinsonizm	27
3.7. İlaçlara bağlı Parkinsonizm	27
PARKİNSON HASTALIĞI TEDAVİ	27
1. Giriş	27
2. Levodopa	28
3. Dopamin Agonistleri	28
4. MAO B İnhibitörleri	30
5. Katakol O-Metil Transferaz İnhibitörleri	30
6. Amantadin	30
7. Antikolinergikler	30
PARKİNSON HASTALIĞINDA NONMOTOR BELİRTİLER	31
1. Giriş	31
2. Epidemiyoloji	31
3. Patofizyoloji	32
4. Depresyon	32
5. Anksiyete	34
6. Kognitif bozulma ve demans	34
7. Psikoz ve hallüsinasyon	35
8. Uyku bozuklukları	35
OTONOMİK DİSFONKSİYONLAR	36
1. Kardiovasküler Sistem	36
2. Gastrointestinal sistem	36
3. Üriner ve seksüel sistem	37
4. Termoregülasyon	38
GİRİŞ VE AMAÇ	38
MATERYAL METOD	40
İSTATİKSEL ANALİZ	40
BULGULAR	50
TARTIŞMA	51
SONUÇ	62
ÖZET	63

SUMMARY	64
KAYNAKLAR	65

KISALTMALAR

- PH: Parkinson hastalığı.
SN: Substantia Niğra.
DA: Dopaminerjik. (aynı problem hepsinde var, özensiz)
LC: Lewy cisimcikleri.
LN: Lewy nöritleri.
Mn-SOD: Manganez süperoksit dismutaz
DNA: Deoksi ribo nükleik asit
PG: Prostoglandin.
UPSİT: Pensilvanya Koku Tanıma Testi.
OD: Otozomal Dominant.
L Dopa: Levo depo
AH: Alzheimer Hastalığı
DMNC: Dorsal motor nükleus kompleksi
MSA: Multisistem Atrofi
LCD: Lewy Cisimcikli Demans
UPDRS: Parkinson Hastalığı Klinik evreleme Ölçeği
ET: Esansiyel Tremor
MMT: Minimental test
LD: L Dopa
EMG: Elektrtronöromyolegrafi
PSP: Progresif supranükleer Palsi
MR: Magnetik Rezonans
BT: Bilgisayarlı Tomografi
PET: Pozitron Emisyon tomografi
KBGD: Kortikobazal ganglionik Dejenerasyon
DAT: Dopamin Transporter
DA: Dopamin Agonisti
MAO: Mono amin oksidaz
COMT: Catakol-O- metil transferaz
5-HT: 5 hidroksiindol asetic acit
SSRI: Selektif seratonin reuptake inhibitörü
REM: Hızlı göz hareketleri

RBD: Uyku davranış bozukluğu

HBS: Huzursuz bacak sendromu

DKB: Dürtü kontrol bozukluğu

TABLolar DİZİNİ

• Tablo1: Sosyodemografik özellikler	41
• Tablo2:Hastalık özellikleri	42
• Tablo3:puanların ortalaması	43
• Tablo4:DKB larının kullanılan ilaçlarla ilişkisi	44
• Tablo5:DKB larının PH evresi ile ilişkisi	45
• Tablo6:DKB larının Parkinson hastalarının MMT sonuçlarıyla ilişkisi	46
• Tablo7:DKB larının Parkinson hastalarının Beck Depresyon ölçeği sonuçları ile ilişkisi	47
• Tablo8:DKB nin Parkinson hastalarının cinsiyeti ve soygeçmişinde PH olup olmaması ile ilişkisi	48
• Tablo9:DKB larının hastaların yaşı ve PH süresi ile ilişkisi	49

GRAFİKLER DİZİNİ

• Grafik1:PH larının cinsiyet oranı	41
• Grafik2: Çalışmamızdaki Parkinson hastalarının yaş oranları	42
• Grafik3:Çalışmamızdaki Parkinson hastalarının evreleri oranı	43

GENEL BİLGİLER

PARKİNSON HASTALIĞI

1. GİRİŞ

PH ilk (kısaltmalar kullanılmadan önce tanımlanmalı) olarak James Parkinson tarafından 1817 tarihinde kronik, nörodejeneratif bir hastalık olarak tanımlanmıştır (1). Esas patoloji henüz bilinmeyen nedenlerle SN daki bozulma sonucu bazal ganglionlardaki önemli nörotransmitter olan dopaminin eksikliğidir. James Parkinson, The Shaking Palsy (1817) adlı monografında kendi hastaları ve Londra sokaklarında gözlediği olguların betimlemelerinden hastalığın ana özelliklerini tanımladı. Zamanla eozinofilik stoplazmik inklüzyonlar (Lewy cisimcikleri) içeren melaninli dopaminerjik nöronların kaybının sonucu olarak SN'nin depigmentasyonunun spesifik patolojik bulgularıyla ilişkili, sıklıkla istirahat tremoru ile birlikte asimetric parkinsonizm klinik sendromu verilen bir isim olarak Parkinson hastalığı veya idiopatik Parkinson Hastalığı 'paralizi ajitans' olan terimin yerini aldı (1,2).

2.EPIDEMİYOLOJİ

2.1. PH NİN İNSİDANSI

Parkinson hastalığı Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır. İnsidansı tüm yaş grupları için yüz binde 5-19 arasındadır. 50 yaş altında nadirdir. Altı ve sekizinci dekadlardan sonra artış gösterir. Çoğu toplumda erkeklerde kadınlardan daha yüksektir (erkek:19/ 100.000, kadın: 9,9/ 100:000). Kalifornia çalışmasında Hispaniklerde, Asyalılara ve diğer beyaz ırka göre daha sık iken siyahlarda en az bulunmuştur. Bunun yanında Kuzey Manathan çalışmasında Siyahlarda beyazlardan daha sık saptanmıştır (1,2,3).

2.2. PREVELANS

Finlandiya da iki farklı zaman diliminde yapılan çalışmada PH prevalansı erkeklerde ve kırsal alanda yaşayanlarda artmış gibi görünmektedir. Ülkemizde Mersin Üniversitesi'nin kapı kapı dolaşarak yaptığı çalışmanın sonuçlarına göre 40 yaş üstü bireylerde prevalans 100 000 de 310.4 olarak hesaplanmıştır. Sadece 63 yaş üstüne bakıldığında % 1.12 bulunmuştur (Doğu ve

ark. Yayınlanmamış). Bu rakama göre ülkemizde en az 63-64 bin hasta olması gerekir ve bu sonuç Batılı ülkelerde elde edilen prevalans ile aynıdır (1,2,3).

3.PARKİNSON HASTALIĞI İLE İLGİLİ RİSK FAKTÖRLERİ

3.1.GENETİK

Parkinson Hastalığı pozitif aile öyküsü olan bireylerde daha sık bildirilmektedir. Özellikle genç hastalarda aile öyküsü daha belirgindir. Bunların bir kısmı bilinen mutasyonlara bağlıdır ve idiopatik PH için risk faktörü oluşturmaz. İkiz çalışmalarında monozigot ikizler dizigotlara göre PH için risk artışı göstermemiştir (1).

Tanner 2. Dünya Savaşı gazilerinde yaptığı büyük çalışmada monozigotik ikizlerde konkordans oranlarının dizigotiklere göre farklı olmadığını göstermiştir ki bu bulgu genetik etiyojyiyi zora düşürür. Ancak hastalığın 50 yaş altında başladığı monozigot ikizlerde dizigotik ikizlere göre konkordans oranı anlamlı yüksektir. Bu bulgu genetik faktörlerin erken başlangıçlı olgularda rol oynadığını ancak tipik, sporodik PH da oynamadığını düşündürür (1,4,).

Monogenik PH formlarında sorumlu genlerin kodladığı proteinlerin (alfa-sinüklein, parkin, LRRK2, DJ-1, PINK-1) işlevlerinin anlaşılması ile nörodejenerasyona yol açan moleküler mekanizmalar daha iyi anlaşılabilir (1,4,5). (satır sonu diğer paragraflardan daha deri!!!)

3.2.ESANSİYEL TREMOR

Esansiyel tremoru olan hastaların zamanla Parkinsonizm geliştirebildiği bilinmektedir (6). Yapılan bir çalışma ET un PH riskini 4 kat artırdığı göstermiştir (7).

3.3. ÇEVRESEL FAKTÖRLER

1980 li yıllarda Kaliforniada bir grup genç olguda nedenin MPTP isimli doğada olmayan sentetik bir toksin olduğunun belirlenmesi ilgiyi çevresel faktörlere yöneltmiştir. Hastalık bilindiği üzere motor semptomlardan yıllar önce başlamaktadır. Ancak bir çalışmada PH ile ilişkili bulunan bir madde diğer bir çalışmada ilişkili bulunmamıştır. Bunun için daha büyük ölçekli metodolojik çalışmalara ihtiyaç vardır (1,8)

3.3.1.KIRSAL YAŞAM, KUYU SUYU VE PESTİSİTLER

Birçok çalışma kırsal yaşamın, kuyu suyu kullanımının, tarımla uğraşının PH için risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bir meta-analize göre çiftlikte yaşıyor olmak kuyu suyu kullanmak ve pestisitler riski artırmaktadır. Kırsal kesimde yaşam, kuyu suyu kullanımı muhtemelen tarımsal ilaçlara maruziyeti artırdığı için riski artırmaktadır. Ayrıca Kırsal yaşamda akraba evliliklerinin daha yaygın olması riski artırıyor olabilir. Ancak böyle bir olasılık resesif PH formları için geçerliken İdiopatik PH için geçerliliği henüz bilinmemektedir (1,8).

4.KORUYUCU FAKTÖRLER

4.1 SİGARA

Sigara kullanımının PH nı azalttığı 30 yıldır bilinmektedir. Bir metaanalize göre sigara PH riskini %40 azaltmaktadır. Başka bir çalışma sigara içenlerde içmeyenlere göre hastalık başlangıç yaşının daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bunun yanında başlangıç yaşının aynı olduğu veya sigara içenlerde daha genç olduğu çalışmalar da vardır. Sigara içen PH da sağ kalım daha iyi bulunmuş (1,8)

4.2.KAHVE VE KAFEİN

Kahve ve kafein tüketimi ile PH arasında ters ilişki olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Mekanizma kafeinin Adenozin A2 reseptörleri üzerine gösterdiği antagonistik etki yoluyla olabilir. Adenozin A2 antagonistleri PH tedavisinde denenmektedir (1,8)

PARKİNSON HASTALIĞININ ETİOLOJİSİ VE PATOGENEZİ

1.PARKİNSON HASTALIĞININ PATOLOJİSİ

PH nın motor belirtilerinden sorumlu olan selektif nöron kaybı temel olarak Substantia Nigradaki (SN) dopaminerjik nöronların (DA) belli bir grubundan başlar. İlk klinik bulguların ortaya çıkması bu nöronların % 60 ı kaybedildikten sonra tahminen 4-6 yıllık bir dönemi takiben gerçekleşir (1,9).

Parkinson hastalığı sadece dopaminerjik sistem değil, fakat aynı zamanda nöradrenerjik, serotoninergik, kolinerjik ve diğer merkezi nörotransmitter sistemlerden oluşan, çok sistemli bir bozulma sürecinin klinik göstergesi olarak kabul edilmektedir (10).

PH klasik olarak patolojide SN da nöronal kayıp ve gliozis yanında kalan nöronlarda intrastoplazmik ve eozinofilik Lewy cisimcikleri (LC) interselüler alanada Lewy nöritlerinin varlığı ile tanımlanır (11). Ancak Lewy patolojisinin görülmemesi artık PH nı dışlamamaktadır Alfa sinüklein birikimi ölçü alındığında patolojik sürecin SN dan çok daha önce kaudal beyin sapı yapılarında ve olfaktör bulbusta hatta periferde enterik sinir sisteminde başladığı ve ilerleyen zamanlarda yaygın kortikal tutulumun gerçekleştiği düşünülmektedir (12).

2.DOPAMİNERJİK HÜCRE ÖLÜM MEKANİZMALARI

DA erjik nöronların ölümü, kısmen tartışmalı olmakla beraber temelde apoptotik mekanizmalarla, yani programlanmış olarak ve kısmen de muhtemelen bazı aşamalarda devreye giren otofajik ve nekrotik süreçlerin katkısı ile belirlenir. PH da nöronların ölüm şekli net bilinmemekle birlikte biyokimyasal mekanizmalar bilinmektedir (13,14,15).

2.1.OKSİDATİF STRES

Pek çok nörodejeneratif hastalıkta gözlenen bu mekanizmalar arasında ilk veriler oksidatif stresle ilgilidir (16). Bunlar dopamin metabolizması sonucu ortaya çıkan serbest radikal bileşenlerinde artış, Fe ve Fe proteinlerinde değişmeler, Mn-SOD seviyesinde artış, buna karşı antioksidatif olan redükte glutatyonun azalması, oksidatif harabiyeti gösteren lipid peroksidasyon ürünleri, DNA harabiyeti ve artmış protein oksidasyonu gibi delillerdir (17). Ancak mevcut veriler Reaktif oksijen ürünleri yanında ve belki daha fazla reaktif Nitrojen ürünlerinin patogenetik süreçte belirleyici olduğunu düşündürmektedir (18).

2.2.MİTOKONDRIAL DİSFONKSİYON

Oksidatif stresle bağlantılı olarak nöron ölümündeki olası mekanizmalar, arasında en kuvvetli delile sahip olandır. Bu konuda temel biyokimyasal bulgu hastaların bir kısmında platelet, kas ve SN ve frontal korteks mitokondrilerinde % 25-35 oranında tespit edilen kompleks1 eksikliğidir; bu sistemik özellikler genetik ve çevresel özelliklerle açıklanmaya çalışılır (1,2,19).

Mitokondrial disfonksiyonunun PH patogenezindeki kritik rolü sadece kompleks 1 disfonksiyonu üzerinden değil, monogenik PH formlarındaki mutant proteinleri doğrudan veya dolaylı olarak etkiledikleri pek çok işlevsel bozukluğun ortaya konması ile de desteklenmiştir (19).

2.3.EKSİTOTOKSİSİTE

PH da öne sürülen oksidatif stresle bağlantılı bir başka hücre ölüm mekanizması zayıf exitotoksisite kavramıdır (1). Mitokondrial disfonksiyon gibi hücre enerji metabolizmasını bozan durumlarda NMDA reseptörlerinde etkisini yitiren Mg bloğu nedeniyle glutamaterjik transmisyonun, dolayısı ile intraselüler Ca artması ve toksik kaskatı başlatmasına bağlanır. Diğer taraftan, nöroinflamasyon başlığı altında ele alınacak olan artmış mikrogliyal aktivasyonun da sitokinler üzerinden glutamat salıverilmesini artırarak exitotoksisiteye katkıda bulunabileceği düşünülebilir (1,2,20).

2.4.NÖRODEJENERATİF FAKTÖR YETERSİZLİĞİ

Nöronal diferansiasyondan başlayarak hücrenin çevresel toksinlere karşı korunması ve rejenerasyonu gibi nöron ömrünü belirleyen kritik süreçleri kontrol eden nörotrofik maddelerin PH da, özellikle DA nöronların üzerindeki etkileri iyi belirlenmiştir (1,2,9).

2.5. NÖROİNFLAMASYON

PH da hücre ölümünde bir takım mekanizmalarında devreye girmesiyle gelişen inflamatuvar değişiklikler temelde reaktif mikroglialar ve daha az oranda reaktif astrositlerce tetiklenir (21). Hastalığın başlangıç evrelerinden itibaren görülen reaktif mikrogliozis dopaminerjik nöron kaybı ile paralel artar. Patolojik uyarandan sonra morfoloji değişimi ile beraber tüm aktivasyon parametreleri (CD14, MHC molükülleri, kemokin reseptörleri vs) artarak ifade edilir. Aktivasyon durumlarında mikroglialarca salınan reaktif oksijen ve nitrojen ürünleri, çeşitli sitokinler, kemokinler ve PG ler nörodejeneratif süreçlere katkıda bulunur (9,20,21).

Çoğu dejeneratif hastalıkta rol aldığı bilinen bu inflamatuvar etkiler için deliller PH da özellikle SN da gösterilmiştir. Mikrogliyal aktivasyon PH da sadece SN ya sınırlı değildir. Putamen, hipokampus, singulat, temporal kortekslerde de görülür. Ancak SN nın normalde mikrogliaların en yoğun bulunduğu beyin bölgesi olması ve dopaminerjik nöronlara özel faktörler, buradaki dejenaratif süreçte daha etkin olmasına yol açar (20,21). Deneysel modellerde yaşlanma ile paralel mikrogliya aktivasyonunun arttığı, bu durumda MPTP gibi selektif nörotoksinlerin daha fazla dopaminerjik hücre kaybına yol açtığı gösterilmiştir (1,9).

Sonuç olarak PH patogenezinde pek çok olası mekanizma arasında iki moleküler kaskat ön plana çıkmaktadır. Alfa sinüklein agregasyonu ve mitokondrial disfonksiyon. Alfa sinüklein oligomerleri / profibrilleri tüm bu süreçlerin tetikleyicisi ve olasılıkla perkiştiricisi olarak merkezi bir rol oynamaktadır (1,9,22).

PARKINSON HASTALIĞININ PATOLOJİSİ

1.LEWY CİSİMCİKLERİ, LEWY NÖRİTLERİ

PH da diğer nörodejeneratif hastalıklarda olduğu gibi protein agregasyonu ve bu agregasyonu içeren inklüzyon cisimcikleri ana patolojik özelliktir. PH da sözü edilen inklüzyon cisimcikleri LC ve LN dir. LC leri hemotoksilen eozin ile boyanan beyin kesitlerinde ışık mikroskobu ile boyanabilen eozinofilik ortası yoğun, çevresinde daha az yoğun halo bulunduran intrastoplazmik yapılardır. Elektron mikroskopide LC ve LN lerinin flamanlardan oluştuğu görülür (23).

LC nin ana komponenti alfa sinüklein proteindir. Rolü çok iyi bilinmeyen bu proteinin presinaptik terminallerde yoğun olarak bulunduğu ve nörotransmitter vezikül fonksiyonunu modüle ettiği düşünülmektedir (1,9,23).

PH da önce LN leri sonra LC lerinin oluştuğu düşünülmektedir. PH nın ilk geliştiği beyin bölümlerinde LC olmayıp LN lerinin geliştiği görülmektedir (9,22).

2.LC ve LN LERİNİN TOPOGRAFİK DAĞILIMI VE PH NİN EVRELERİ

PH da LC ve LN leri beyinde, spinal kortta, visseral otonom sinir sisteminde ve hatta adrenal medulla, tükürük bezleri ve deride yaygın olarak görülmektedir (24). PH patolojisine her hücre ya da nöron duyarlı değildir. Duyarlılık özellikle hücre soması ile uyumsuz derecede uzun ve ince aksona sahip ve aksonları ince myelinli veya myelinsiz nöronlarda fazladır. Bu duyarlılığın yansıması olarak PH patolojisi bölgesel bir dağılım paterni göstermektedir.

Braak ve arkadaşları PH tanısı konulmuş 41 hasta, PH tanısı konmamış ancak patolojide bulguları olan 69 hasta, PH patolojisi bulguları göstermeyen 58 vakanın otopsi materyallerini alfa sinüklein immünohistokimyası ile inceleyerek bir evrelendirme sistemi oluşturmuştur (1,9,22). Buna göre;

Evre 1; Alfa sinüklein en erken vagusun dorsal motor nükleusu ve anterior olfaktör nükleustadır.

Evre 2; Dorsal motor nükleusta daha belirgin alfa sinüklein vardır. Ayrıca rostrale, pons tegmentumuna doğru ilerlemeye başlamıştır. Hafif Raphe çekirdeklerini, magnoselüler retüküler oluşumu ve locus coeruleusuda kapsamaktadır.

Evre 3; Alfa sinuklein patolojisi raphe çekirdekleri, magnosellüler retiküler oluşum ve locus coeruleusta şiddetlenmekte, bu bölgelerde nöron kaybı başlamaktadır. Ayrıca amigdala ve bazal ön beyin, SN da etkilenmeye başlamaktadır.

Evre 4; Amygdala ve Meynert in bazal nükleusu ağır derecede etkilenmiştir. LN lar ilk kez kortexte, allokortek, neokortek geçiş bölgesinde, anteromedial temporal mezokortexte görülmeye başlar. Neokortek etkilenmez. SN kompaktasında Lewy patolojisi yanı sıra ağır nöron kaybı vardır. SN A9 bölgesinde görülen nöron kaybı ve buna bağlı striatal dopamin salınımında azalmanın hastalık süresi ve PH motor bulgularının ağırlığı ile anlamlı bir ilişki göstermiştir. Ancak alfa sinüklein miktarı ile bir ilişki bulunamamıştır.

Evre 5; Lewy patoloji yoğunluğu temporal mezokortexte artmakta, insula ve singulat kortexe ve asosiasyon alanlarına yayılmaktadır. Bu evrede SN da daha ağır bir nöron kaybı vardır.

Evre 6; Belirgin kortikal etkilenme vardır. Heteromodal kortexte daha belirgin olmak üzere primer duyuşal kortexide tutan Lewy patolojisi görülür. SN kompaktasında melanin içeren dopaminerjik nöronlar bu evrede kaybolmuştur (9,22)

Bu evrelendirme sisteminde son zamanlarda bazı değişiklikler de öne sürülmektedir. Önerilen değişikliğe göre PH patolojisi olfaktör alanlar yanı sıra enterik hücre pleksusunda başlamaktadır. ‘Çift vuruş (Dual-hit)’ hipotezine göre bilinmeyen nörotoksik patojen ya burun yoluyla girip amigdala ve temporal loba anterograd yayılım göstermekte ya da mide yoluyla girip retrograd transnöral yayılımla beyine girmektedir (9,17,).

PH motor semtomlar 3. evrede hafif başlamakta esas 4. evrede ortaya çıkmaktadır. Limbik ve neokortikal yayılım PH daki kognitif yıkımla ilişkilendirilmiştir. Bu sistemde görülmektedir ki PH SN ya sınırlı olmamakta ancak tüm beyin bölgelerini de etkilememekte, belirli bir anatomik dağılım izlemektedir (9,17,22,25).

PRESEMPMATİK DÖNEMDE PATOLOJİK BULGULARIN OLASI KLİNİK KARŞILIĞI

1.PH VE OLFAKTÖR BOZUKLUK

PH da koku tanıma ve ayırt etme yetisi bozulmuştur. Uyarılmış potansiyellerle de gösterilmiştir (26). Bu bulgu motor bulgulardan önce tesbit edilebilir. Erken dönemde koku tanıma fonksiyonları UPSİT (Pennsylvania Koku Tanıma Testi) ile ölçülüp aynı hastalarda striatal terminallerde dopaminerjik fonksiyonun SPECT ile ölçüldüğü bir çalışmada hastaların koku tanıma performansı ne kadar düşük ise striatal dopamin alımının o kadar düşük olduğu

yani striatal dopaminerjik eksikliklerle koku tanıma bozukluğunun hastalarda anlamlı bir ilişki gösterdiği saptanmıştır. Hatta bu hastalarda motor bulguların ağırlığı ile striatal dopamin eksikliği arasında bile bu kadar iyi bir ilişki olmadığı gösterilmiştir Fonksiyonel görüntüleme çalışmaları da kokunun kortikal ve subkortikal algılamasında PH olan bireylerde değişiklik olduğunu göstermektedir. Tüm bu verilere rağmen 2 yıllık takipte olfaktör bozukluk olanlarda PH gelişme riski % 10-22 dir (1,26,27).

2.REM UYKU DAVRANIŞ BOZUKLUĞU

REM uykusunda görülen tüm vücut paralizisi beyin sapı aracılıklı bir süreçtir. REM uykusu davranış bozukluğunda pons tegmentum ve medial medulla çekirdeklerinin dejenerasyonunun varlığı gösterilmiştir. Bu evre 3 e karşılık gelmektedir. PH da REM uykusu davranış bozukluğu yanısıra gündüz uyku atakları, uyku fragmentasyonu gibi narkolepside görülen semptomlar sık görülmektedir. Narkolepsi patolojisinde rolü iyi bilinen hipokretin sisteminin PH da da etkilendiği, hastaların ileri klinik evrelerinde artan derecede hipokretin nöron kaybını gösteren çalışmalar vardır. Ayrıca hipotalamusta hipokretin hücre kaybına paralel alfa sinüklein birikimi ve LC oluşumu gözlenmiş ancak hipokretin nöronlarında LC gösterilememiştir (1,2).

3. OTONOM SİNİR SİSTEMİ BOZUKLUĞU

PH da periferik otonom sinirlerde de alfa sinüklein birikimi görülmüştür. Otonom fonksiyon bozukluğu daha geç klinik sorun oluşturmasına rağmen kardiak sintigrafi çalışmalarında hastalığın erken dönemlerinde de sempatik nöronların amin alımının azaldığı gösterilmiştir (1,2).

MONOGENİK PH VE LEWY PATOLOJİSİ

1. ALFA SİNÜKLEİN

PH da Patoloji bulgularının yayınlandığı az sayıda vakada yaygın lewy patolojisi gösterilmiştir. Ancak bunun yanında Tau patolojisinin varlığının bildirildiği vakalar da vardır. Alfa sinüklein geninin multiplikasyonları da ailevi PH na neden olmakta, bu vakalarda da tipik Lewy bady patolojisi görülmektedir (1,9,22).

2.LRRK2

OD geçişli PH a neden olan birden fazla LRRK2 mutasyonu mutasyonu tanımlanmıştır. En sık LRRK2 mutasyonu G2019S dir ve en sık monogenik PH oluşturur. Hemen tüm otopsilerde Lewy body patolojisi görülür. Ancak Tau patolojisi olan vakalarda bildirilmiştir (28,29,30).

3.PARKİN

Bu gen mutasyonuna bağlı monogenik PH sık görülür. Klinik, L Dopa cevabı, L dopaya bağlı motor komplikasyonların gelişimi açısından İdiopatik PH na benzer. Ancak erken başlangıç, yavaş progresyon, distoni ve hiperreflexi gibi farklı özellikleri de vardır. Tipik olarak Lewy bady patolojisi göstermez. Bildirilen otopsi bulguları SN ve lokus coeruleus LC olmaksızın nöron kaybı, gliozis ve nörofibriler yumaklar gösterilmiştir (28,29,30).

PARKİNSON HASTALIĞININ GENETİĞİ

Ailesel PH'ı %5 oranındadır. Dopamin metabolizmasını kullanan bir PET alışmasında Parkinson ikizlerinin %75 inde striatal disfonksiyon görülürken bu oran dizigotlarda çok düşük bulunmuştur. Ayrıca Kruger ve ark. Alfa sinüklein ve apolipoprotein E genotiplerinin ikisine birden sahip olanlarda duyarlılığın 13 kat arttığı bildirilmiştir. Ancak bu henüz doğrulanmamıştır. Golbe ve Meslektaşları 4 kuşakta 41 bireyin etkilendiği iki büyük aileyi (muhtemelen birbiriyle ilişkili olan Güney İtalya da bir kasaba da olan) tanımlamışlar ve hastalığın genetik altyapısının anlaşılmasına katkıda bulunmuşlardır. Bu vakalarda erken başlangıç (ortalama 46 yaşı), hızlı seyir (ortalama 10 yılda ölüm), düşük tremor insidansı (40 hastada 8) gibi farklar dışında tamamen PH ile aynıydı. Dwork ve ark. tanımladığı , dominant kalıtılan parkinsonizm klinik olarak (3. dekada başlangıç ve distoni belirginliği), patolojik olarak (lewy cisimcikleri yok), PH dan farklıydı. Polymeropoulos ve ark. Aileler Yunanlı'ydı ve lewy cisimciklerinin ana bileşeni olan alfa sinüklerin proteinini kodlayan bir mutasyonun kromozom 4Q da yer alan lokusunu tanımladı (1,2,31).

Günümüzde geç başlangıçlı sporodik PH da bu mutasyonların görülmediği, bunların daha çok erken başlangıçlı vakalarda görüldüğü bilinmektedir. Daha sonra Kromozom 6q daki Park2 geni üzerinde durulmaya başlandı. En sık ekson 7 deki nokta mutasyonlar veya

delesyonlar görülür ancak diğerleri de benzer sendromlara yol açar. Homozigot mutasyonlar genelde erken başlangıçlı hastalığa neden olur, ancak bazı ekson 7 mutasyonları geç başlangıçlı hastalıkla ilişkili bulunmuştur (31,32)

Klinik ilgi uyandıran bir diğer faktör geç başlangıçlı vakaların %2 sinde parkin genine rastlanmış olmasıdır. Klinik olarak parkin mutasyonlu vakaların geç başlangıçlı değişken bulunmuştur. İki özellik göze çarpar. L dopama aşırı duyarlılık, ki küçük bir dozla bile 10 yıllar boyu neredeyse tam semptom kontrolü sağlanması ve ayrıca diskineziler için düşük eşik olması. Buna postural değişiklikler, tremor ve bradikinezinin antikolinerjiklere verdiği yanıt eklenebilir (1,2).

Ayrıca hastaların çoğu uykudan belirgin yarar görür. İlaça duyarlılık ve uykunun yararlılığı uzun zamandır juvenil başlangıçlı parkinsonizmin ayırt edici özellikleri olarak bilinmekteydi ve bu da bunların parkin mutasyonlarından kaynaklandığının kanıtıdır (1,2,31,32).

PH NİN PREMOTOR VE ÖNCÜL BELİRTİLERİ

1.PH NİN ÖNCÜL BELİRTİLERİ

1.1 AĞRI

PH daki ağrının patofizyolojisi tam anlaşılammıştır. Nörodejeneratif sürece bağlı olarak ağrının santral işlenmesindeki bozukluğa bağlı olabileceği düşünülmüştür. Hastalarda etkilenen tarafta ağrı eşiğinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. Olası açıklamalar dorsal horn sinapslarına dopaminerjik, ağrıyı inhibe edici inen girdilerin SN veya ventral tegmental dopaminerjik hücre kaybı nedeniyle ortadan kalması şeklindedir. Alternatif bir açıklama dopaminerjik denervasyonun ağrılı uyarılara santral aşırı duyarlılığı bazal ganglion talamus bağlantılarıyla indüklemesidir. PH herhangi bir dönemde ağrı görülme sıklığı % 40-50 dir. Bierske ve ark. na göre bu oran %83 olarak saptanmıştır. Daha çok omuz ağrısı görülür. Bunu aynı taraf kalça ve diz ağrıları izler. PH da omuz ağrısının mekanizması açık değildir. Rijidite ve bradikinezi sonucu gelişen immobilitate ve ardından gelen omuz eklemi disfonksiyonu en olası açıklamadır (1,28,33).

1.2.OLFAKTÖR İŞLEV BOZUKLUĞU

Kesin tanı konmuş PH da olfaktör işlev bozukluğu % 80 den fazladır Ancak hastalar nadiren bu bozukluktan şikayet ederler. Çoğu fark etmez çoğuda sorulunca fark eder. Braak

evrelemesine göre evre 1-2 nin en uyumlu öncül belirtisi koku duyusu kaybıdır. Ross ve arkadaşları Honolulu Asya Yaşlanma Çalışmasında sağlıklı bireylerde kısa koku tanıma testi yapmış, 4 yıl izlem sonucu en düşük test puanına sahip 19 kişide PH geliştiği görülmüş. Bu grup sağlam bireylerle karşılaştırıldığında göreceli risk oranı 5,2 dir. Aynı çalışmada PH veya AH geliştirmeden ölen ve otopsi yapılan 164 bireyin 17 sinde orta beyin ve ponsta lewy cisimcikleri görülmüştür, kısa koku tanımlama testinde düşük puan alan bireylerde lewy cisimciği patolojisinin daha fazla görüldüğü bildirilmiştir (27,34,35,36).

1.3.OTONOM İŞLEV BOZUKLUĞU

PH da nörodejeneratif patoloji sempatik ganglionlar, kardiak sempatik efferentler ve barsakta myenterik pleksusu tutarak periferik otonom sinir sistemine de uzanır. Braak evrelemesinde evre 1de IX ve X. kranial sinir dorsal motor çekirdek komplekslerinde (DMNC) belirgin ve ilerleyici Lewy patolojisi olduğu gösterilmiş, bu etkilenmenin konstipasyon ve hipotansiyon gibi bilinen otonomik belirtilerin nedenini açıklayabileceği düşünülmüştür (1). Vagal sinir kardiak plexusa preganglionik parasempatik kolinerjik innervasyon sağlamaktadır. Bunun yanında DMNC değişiklikleri olmaksızın servikal sempatik ganglionlarda da LC ler bulunmuştur. Bu bulgular PH tanılı hastalardaki anormal kalp atım değişkenliğini ve QTc değişikliklerini açıklamaktadır. Braak ve ark. midede motor vagusun distal uçlarından oluşan enterik plexusta lewy patolojisi göstermişlerdir (9,37,38,39)

Konstipasyon vagal fonksiyonun indirek bir ölçümüdür. Retrospektif çalışmalar konstipasyonun premotor belirtiler içinde önemli bir aday olduğunu düşündürmektedir (40).

Eretil disfonksiyon veya libido kaybının ilerlemiş PH olgularında görüldüğü bilinmektedir. Eretil disfonksiyon varlığının PH geliştirme riskini 3,8 kat artırdığı bildirilmiştir (38).

Obesite PH için öncü belirti olmaya adaydır. Obeslerde azalmış striatal D2 reseptör fonksiyonu gösterilmiştir. Braak evre 2 de etkilendiği gösterilen lokus seruleus gıda alımının kontrolü ve uyku uyanıklık döngüsünde önemlidir. Vücut kitle indeksi ve PH arasındaki ilişkiyi araştıran en geniş çalışmada 45806 birey ortalama 18,8 yıl izlenmiş ve 23 ün üzeri olanlarda diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak PH gelişme riskinin arttığı bildirilmiştir (37,38,39).

1.4.UYKU BOZUKLUKLARI

Birçok uyku bozukluğu bildirilmiş ancak daha çok gün içi uyuklama ve REM uykusu davranış bozukluğu görülmektedir (39). REM uykusu davranış bozukluğu olan 30 hastanın tamamına yakınında koku eşiği yükselmiş bulunmuştur. Ancak REM uykusu bozukluğu PH na özgül bir belirteç değildir. MCA, LCD gibi alfa sinüklein birliğiyle karakterize nörodejeneratif hastalıklarda da görülür (1,41,42).

1.5.DUYGUDURUM VE ANKSİYETE BOZUKLUKLARI

PH da depresyon prevalansı özürüllüğe yol açan diğer bozukluklara göre daha yüksektir. Tipik depresyon belirtileri olan suçluluk, utanç ve keder gibi belirtiler görece daha azdır. Ayrıca PH süre ve ağırlığı depresyon arasındaki korelasyon zayıftır. PH nın motor bulgularının ortaya çıkmasından önce hastalarda yenilik arama davranışında azalma görüldüğü saptanmış, bunun karakteristik bir kişilik yapısına dönüşebileceği bildirilmiştir. Hastaların % 20-30 unda PH motor bulgularının ortaya çıkmasından yıllar önce duygudurum bozuklukları vardır. Bu süre 20 yıla kadar çıkarılabilirse de en yoğun 3-6 yıl öncesinde görülmektedir. PH öncesinde anksiyete bozukluğu da gelişebilir (43,44,45,46). Braak evrelemesinde evre tanımlanan lokus coeruleus duygu durum ve anksiyete bozukluklarının gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir (22).

PH NIN GENEL KLİNİK ÖZELLİKLERİ

1.GİRİŞ

Parkinson hastalığı sinsi başlangıçlı ve yavaş progresyon gösteren nörodejeneratif bir hastalıktır. Tipik motor belirtiler kadar motor olmayan belirtiler de bulunur. Semptom ve hastalığın şiddeti hastalarda heterojenite gösterir (1,2,5)

İlk semptom tipik olarak unilateral başlar. Daha sonra diğer tarafa geçer. Ancak ilk başlayan tarafta semptomlar daha belirgindir (1,5).

PARKINSON HASTALIĞININ MOTOR BULGULARI

1.PH NIN SEYRİ

İdiopatik PH nın temel motor belirtileri; bradikinezi, istirahat tremoru, rijidite, duruş ve denge bozukluklarıdır. PH nın motor bulguları sinsi başlar, her hastada farklı

kombinasyonlar şeklinde ortaya çıkar ve giderek artar. Duruş ve denge bozuklukları yanı sıra yürüme bozukluğu, kilitlenmeler, düşme ve konuşma bozukluğu, PH'nın geç dönemlerinde görülen bulgulardır. Motor kayıp yoktur, reflexler normaldir ancak rijidite ve tremor nedeniyle alınması zor olabilir (5,47,48)

Tremor baskın olanlarda daha yavaş, postür ve denge bozukluğu olanlarda daha hızlı seyreder (25). PH ileri yaşta başlamışsa daha hızlı seyreder, bu hastalarda genelde tremordan çok bradikinezi, rijidite ve denge sorunları ön plandadır (48).

2. TEMEL MOTOR SEMPTOMLAR

2.1. BRADİKİNEZİ

PH da özürülük yaratan belirtilerin başında bradikinezi gelir. Her PH da er geç ortaya çıkar. Başlangıçta basit günlük işlerde; düğme ilikleme, kravat bağlama, yazı yazama, çatal bıçak kullanma gibi beceri gerektiren işlerde kendini gösterirken giderek ilerler. Hastalarda kas gücü korunmuştur. Hareketlerde yavaşlama, harekete başlama, yürütme, hareket zamanında uzama, eklemlerin hareket menziline azalması, işlevleri sıralama, planlama ve aynı anda birden fazla işi yapabilme yetisini sınırlar. Klinikte bradikinezi; UPDRS in motor alt bölümü kullanılarak, sandalyeden kalkma, belli mesafede yürüme, elin baş ve işaret parmaklarını birbirine vurma, el bileğini döndürme, yumruk yapıp avuç açma, ayağı yere vurma ile hareketin yavaşlaması, amplütüdünün düşmesi veya hiç yapılamaması ile değerlendirilir (1,5,49).

Bradikinezi hastanın ruh halinden etkilenebilir. Hareketsiz bir hasta aniden kendine atılan topu tutabilir veya korkunca aniden koşmaya başlayabilir. Buna 'paradoksal kinezi' denir ve hastanın beyinde hareket programlarının henüz etkilenmemiş olduğu ancak bunlara sözel emir ani bir ses ritmik müzik ve görsel dış uyaran olmaksızın ulaşma güçlüğü çektiğini gösterir (1,2,5,49).

Hipokinezide ise göz kırpma sayısında azalma, mimiklerin kaybı, (Maske yüz, hipomimi), yutkunma sayısının azalarak ağızdan salya akması, yemek yerken ve çiğnerken zorluk, yazının küçülmesi, monoton konuşma, konuşmaya eşlik eden jest ve el hareketlerinin kaybı, oturuşu düzeltme gibi rahatlatan hareketlerin kaybı görülür. Ayrıca sandalyeden ve yataktan kalkmakta zorluk, ayak sürüyerek yürüme, yürürken kolların az veya hiç sallanmaması şeklinde özetlenebilir. Yani otomatik hareketler azalmıştır ya da başlatılamamaktadır (1,5,49)

Akinezi hareketin başlatılamamasıdır. Bradikinezik hastalar zamanla hareket etmez göz kırpmadan bir noktaya bakarak oturur ve zamanla başkasının bakımına muhtaç hale gelirler. Glabella reflexi hastaların frontal kasa vurulduğunda göz kırpamaz hale gelmesidir ve buna Myerson bulgusu denir. Bradikinezi beyindeki dopamin üreten SN daki hücre kaybıyla orantılı olarak artma gösterir (1,2,5,49).

2.2.TREMOR

Tremor hastaların % 75 inde görülür ve en sık hastayı doktora getiren nedendir. %65 oranında başlangıçta ortaya çıkar. Tek taraflıdır, istirahatte ortaya çıkar, distalde belirgindir, hareketin başlaması ve uykuyla kaybolur. Zihinsel aktivite sırasında, yürürken ve stresle artar. İstirahatte bir parmak ya da elde supinasyon, pronasyon şeklinde ya da fleksiyon, ekstensiyon hareketleri şeklindedir. Bazen postural tremor eşlik edebilir. Nadiren hastalığın ilk bulgusu postural tremordur. Ellerin ileri uzatılmasından sn ler geçtikten sonra oluşmasıyla esansiyel tremordan (ET) ayırt edilir. Ayrıca ET ailevidir ve alkollü içeceklerden ve beta blokörlerden sonra düzelme eğilimi gösterir (1,5,49).

PH da bazen ayaklar, bacaklar, dil ve çenede tremor görülebilir ancak ET daki baş boyun ve ses tremoru olmaz. Nadiren ET ve PH birlikte olabilir. Bazı hastalar içsel tremordan bahseder. PH tremoru 4-6 Hz frekansa sahiptir ve ET (5-8 Hz), fizyolojik tremor (8-12 Hz), serebellar tremor (2-5 Hz) dan kolayca ayrılabilir. Orta yaşlı tremorla ortaya çıkan olgularda prognoz daha iyidir. %9 hastada hastalığın ileri evrelerinde ortadan kalkar (5,49).

2.3.RİJİDİTE

Rijidite; agonist ve antagonist kaslarda eş zamanlı kasılmaya bağlı tonusun artması halidir. Extremiteleri fleksiyon ve ekstensiyona getirirken bir dirençle karşılaşılır ve bu ani ritmik atmalar şeklinde kesintiye uğrar. Tremor eklendiğinde daha belirginleşen bu duruma 'dişli çark belirtisi' denir. Ağır rijidite durumunda tremor ortaya çıkamayabilir. Rijidite başlangıçta hissedilmeyebilir. Hastalarda bazen rijidite ile birlikte ağrılı omuz eşlik eder. Bu durumda bursit, artrit, rotator kas yırtığı gibi tanımlar konulabilir(5,49).

2.4. DURUŞ VE DENGE BOZUKLUKLARI

Duruş ve denge bozuklukları Hoehn ve Yahr evrelemsine göre 3. evreden itibaren ortaya çıkar. Bu bozukluklar ortaya çıktığında bunun primer görsel, vestibüler, serebellar veya proprioseptif işlev bozukluğundan kaynaklanmadığını göstermek gerekir. Parkinson hastaları ayakta dururken sırttan öne eğik, dirsek ve dizler yarı fleksiyonda bir duruş sergiler. Postural

refleklerdeki bozulma başlangıçta çok hafiftir ve bazı testlerle ortaya çıkartılabilir. Hasta ayakta dururken arkasına geçilerek hasta haberdar edilip omuzlarından geriye çekilir.normal bir kişi geriye adım atmadan dengesini sağlar.Ancak parkinson hastası geriye doğru adım atarak kendini toparlar.İleri evredeki hastalar muayene eden kişi tutmasa düşebilir (1,5,49)

Hastalar sürekli öne eğik durdukları için bel ağrıları gelişir zamanla anterokollis skolyoz, sitriyatal el ve ayak başparmağı ve kamptokormi gelişebilir. Striatal el, elin ulnar deviasyonu metakarpofalangeal eklemlerin fleksiyonu ve distal interfalangeal ekstansiyonuna yol açan deformedir. Kamptokormi belden öne doğru gövde fleksiyonudur. Yatarken düzelir, ayaktaiken belirgindir. Bazı hastalar otururken yana eğilir buna 'pisa sendromu' denir. Hastalığın geç döneminde hastalar düşebilir, bu düşmeler dopominerjik tedaviye yanıt vermez. Fizik tedavi, baston veya yürüteç kullanımının öğretilmesiyle sorun çözülmeye çalışılır (1,2,5,49).

3. DİĞER MOTOR SEMPTOMLAR

3.1.YÜRÜME BOZUKLUĞU

PH da yürümeyi başlatma, dönüş yapma bazen durabilme yeteneği bozulmuştur. İlk adımı atmakta zorlanır (festinasyon), küçük adımlarla ayaklarını sürüyerek yürür ve bu arada kollarını hareket ettirmez. PH da dönüşler yavaştır ve tüm vücut birden döner. Ağırlık merkezi öne doğru yer değiştirir ve öne doğru düşme eğilimindedirler (5,49).

Bazen hastalar yürürken aniden donakalır. Buna kilitlenme veya donma denir ve bazı hastalarda göz kapakları ve kollarda da görülür. Kilitlenme özellikle dönmelerde, dar kapılardan geçerken, kapı eşiklerinde, açık alanda kararsızlık şeklinde görülebilir. 5-10 sn de kendiliğinden düzelir. Bazen düşmelere yol açar. Kilitlenme genelde ağır olgularda ortaya çıkar. Hastaların %47 sinde görüldüğü belirtilmiştir (5,49,50). Hastalar emir üzerine harekete başlama, yerinde sayma, yerdeki bir cismin üzerinden atlama, tempo tutma, vücut ağırlığını bir bacağa sonra diğerine verme gibi manevralarla yürümeyi başlatabilirler (51).

3.2. KONUŞMA BOZUKLUĞU

Ses tonunda azalma, özellikle telefondaki konuşmaların anlaşılammaması görülür. Bazı hastalar konuşmadaki yavaşlamayı fark etmez ancak işi konuşma olan mesleklerde daha erken farkedilir. Monoton konuşma, bazen hem yavaş hem monoton konuşma, bazen hızlı ancak kelimelerin arasına boşluk koymadan konuşma görülür. Bazen yavaş ve yumuşak konuşurlar. Son denileni tekrarlama (palilali) da görülebilir. Konuşmanın yavaşlaması göğüs kaslarındaki

rijiditeden ileri gelir. Konuşurken mimiklerin olmaması, yardımcı el hareketlerinin olmaması da iletişimi zorlaştırır (5,49,51).

3.3. YUTMA ZORLUĞU VE SALYA AKMASI

PH da orofasial-laringial bradikinezi ve rijiditeye bağlı yutma ve çiğneme yavaşlama yutma refleksinin başlatılamaması sonucu yemek ağızda geride biriktirilir. Sıvı ve katılar aynı zorlukta yutulur ancak yumuşak gıdalar daha kolay iner. Ağızda tükürük birikir ve ağızdan akabilir. (Siyalore). Yatınca yastık ıslanabilir (1,5,51).

3.4. DİSTONİ

Nispeten genç hastalarda hastalığın ilk belirtisi distoni olabilir, bu ayağın içe dönmesi şeklindedir, ağırlıdır ve yürümeyi zorlaştırır. Ayak ve parmaklarda kasılma, kramplar görülür. Bu genelde sabah saatlerinde ilaç plazma konsantrasyonu düştüğünde olur (1,5).

3.5. DİĞER MOTOR BELİRTİLER

El yazısının bozulması, hipokinezinin sonucu el yazısı giderek küçülür ve okunmaz hale gelir. Buna mikrografi denir. Bazen de titrek yazma görülür. Solunum bozukluğu göğüs ve solunum kaslarının rijiditesi sonucudur. Pnömoni başlıca mortalite nedenidir. Göz hareketlerinin bozulması, göz kırpmada azalma, bleferospazm, yukarı bakış kısıtlılığı, azalmış konverjans, göz kapağı açma apraksisi, okuler krizler ortaya çıkabilir. İlkel refleksler glabellar reflex, palmomentel refleks, bir ekstremitenin istemli hareketi sırasında diğerinde ayna hareketi gibi bulgulardır (1,5,51).

3.6.HAREKET YETENEĞİNDE DALGALANMA, DİSKİNEZİLER

Motor dalgalanmalar hastanın gün içinde hareket kabiliyetinde değişiklikler ve diskinezilerdir. 5 yıllık tedavi dönemini takiben hastalar gün içi motor dalgalanmalar ve diskineziler yaşamaya başlar. Bu hem hastalığın hem tedavini etkisiyle olabilir (5,49). L Dopa (LD) dozunun etkisinin kısılmasıyla doz sonu kötüleşme, kapanma olur ve yardım ihtiyacı duyarlar. Giderek daha sık ilaç dozuna gereksinim duyarlar ve LD aldığı anda açık döneme girer. İlerleyen dönemde dozdan bağımsız beklenmeyen dalgalanmalar görülür. Bazen LD aldıkları halde gecikmiş açılma görülür. Bazı hastalar kanda LD düzeyi en yüksek iken veya yükselme-düşme dönemlerinde diskinezi gelişir. Hastalar diskinezileri kapanmaya tercih ederler ancak ileri düzeyde korea, ballismus, stereotipik ve distonik diskineziler hastaları büyük sıkıntıya sokar ve özürüllüğün başlıca nedeni olabilir (1,5,49).

PH NIN TANISI VE AYIRICI TANISI

1. GİRİŞ

PH nın tanısı prensip itibariyle klinik bir tanı olup muayene bulguları ve anamneze göre konur (51). Labaratuvar teknikleri diğer hastalıkları dışlamak amacıyla gerekir. Özellikle erken konulan tanılar yaklaşık 1/3 hastada 5. yılın sonunda değişebilmektedir. Klinik değerlendirmeyle tanı konulan hastaların doğruluk oranı %76 bulunmuştur. Ancak deneyimli bir uzman takibinde istirahat tremoru, asimetrik bradikinezi, rijidite, L Dopaya iyi yanıtın tanı özgünlüğü %98,6, hassasiyeti ise %91,1 dir. Kesin tanı nöropatoloji ile mümkündür (1,5).

2. TANI PRENSİPLERİ

Günümüzde en sık kullanılan tanı kriterleri 1980'lerin sonunda yayınlanmış olan Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Klinik Tanı Kriterleridir. Buna göre bradikinezi esas olup bradikineziye istirahat tremoru, rijidite, postural insitabilitenin eşlik etmesi aranır(1,5).

Mevcut klinikopatolojik çalışmalar PH nın diğer nörodejeneratif parkinsonizmler başta olmak üzere sekonder parkinsonizmler ve heredodejeneratif parkinsonizmlerden hastalığın erken dönemlerinde klinik olarak ayırt edilmesinin önemini gösterir (1,5,49).

3.PH NIN AYIRICI TANISI

PH nı taklit edebilen veya ortak belirtileri nedeniyle hastalığın erken döneminde ayırıcı tanıda ele alınması gereken farklı etiolojilere dayalı bir dizi hastalık söz konusudur. PH ile en çok karışan parkinson artı sendromlar, esansiyel tremor, vasküler parkinsonizm, ilaçlara bağlı parkinsonizmdir (1,5).

3.1. MULTİSİSTEM ATROFİ

Multisistem atrofi (MSA) substansia nigra pars kompakta dahil beyin ve medulla spinaliste farklı anatomik alanların nörodejenerasyonu ile seyreden bir hastalık olup PH nı taklit eder. Otonom yetersizliğin eşlik ettiği parkinsonizm ve serebellar belirtiler görülebilir. Piramidal bulgular eşlik edebilir. MSA da diğer nörodejeneratif hastalıklarda olmayan glial intrastoplazmik inklüzyon cisimcikleri saptanır (1,52).

MSA hastalık 50 yaş civarında olup, PH na göre daha genç yaşlarda başlar. Daha hızlı ilerler ve ortalama 6-9 yıl sürer. Serebellar bulgular, derken dönemde mesane disfonksiyonu, erektil disfonksiyon, postural hipotansiyon gibi belirgin otonom belirtiler bulber, piramidal belirtiler, myokloni, hızlı seyir ve L dopaya zayıf yanıt MSA yı PH'dan ayırt ettiren önemli özelliklerdir. L dopaya bağlı diskineziler nadirdir ve genellikle orofasial ve servikal kas gruplarını etkiler. Ayrıca orofasiyal distoni ve stridor da MSA şüphesi uyandırmalıdır (52,53).

Kardiovasküler otonom testler anal sfinkter EMG'si, kardiak sempatik terminallerin sintigrafisi, dopamin transporter SPECT, difüzyon ağırlıklı MR ayırıcı tanıda yardımcı olabilecek yöntemler arasında yer almaktadır. Ancak Laboratuvar tetkiklerinin çoğu hastalığın ileri evrelerinde anlamlı olup erken evrede PH'dan ayırt etmede yetersiz kalırlar (1,52,53).

3.2.PROGRESİF SUPRANÜKLEER PALSİ

Progresif supranükleer palsy (PSP) supranükleer felç patolojik olarak globus pallidus subtalamik nükleus substantia nigra, pars kompakta oküler hareketleri kontrolü ile ilgili alanlarda (superior kollikulus, periaquaduktal gri cevher ve pretectum) frontal korteks ve serebellumun dentat nükleusunda nöron kaybı, astrositik glioz, granülovakuler dejenerasyon ve nöronal oligodentrogial anormal fosforille tau protein oluşumunu ve nörofibriler yumaklar ile karakterize nörodejeneratif bir hastalıktır. Hastalığın tipik belirtileri yüz kaslarında tonik kontraksiyon, özellikle vertikal planda ve aşağı bakış kısıtlılığı şeklinde görülen bakış felçleri, simetrik parkinsonizm, psödobulber felç, dizartri, aksiyal rijidite, bradikinezi ile orantısız dik ve öne eğik olmayan postür ve hastalığın ilk yıllarından başlayan düşmelerdir. Dopaminerjik tedaviye yanıtı zayıftır (54,55).

Patolojik tanıya dayalı bir seride yürümede dengesizlik, tremorun geri planda oluşu ve zayıf L dopa yanıtlarının PSP'yi PH'dan ayırt ettiren en önemli özellikler olduğu bildirilmiştir. Yine aynı seride hastalığın ilk yılında ortaya çıkan düşmelerin PSP yi MSA, PH ve LCD'dan ayırt etmede yüksek sensitiviteye sahip olduğu bulunmuştur (55,56)

L- Dopa ile yapılan PET çalışmaları %90 oranında klinik olarak PSP tanısı almış hastaları PH hastalarından ayırt ettirebilmektedir. MR ve BT hastalığın özellikle erken dönemlerinde yararlı değildir. Hastalığın orta ve ileri evrelerinde kollikuluslarda atrofi ile birlikte mezensefalik tectum tegmentumun anteroposterior çapında incelmeye silvian fissürler ve 3. ventriküllerde genişleme görülebilir (57).

3.3. KORTİKOBAZAL GANGLİONİK DEJENERASYON

Kortikobazal ganglionik dejenerasyon (KBGD) da serebral kortikal tutulumu gösteren kortikal duyu kaybı, apraksi, frontal lob reflexleri, demans, hiperreflexi ve babinski işareti gibi belirtilerin yanı sıra bazal ganglion tutulumunu da gösteren akinezi, rijidite, distoni ve postural instabilite gibi belirtiler ile karakterizedir. En sık başlangıç semptomu beceri kaybıdır. Genellikle asimetrik ve akinetik-rijit tip parkinsonizm de bu tabloya eşlik eder. Hastalık 7. dekatta başlayıp histolojik olarak etkilenen alanlar balone, akromatik kortikal nöronlarla karakterizedir. Nöronal dejenerasyon korteks, bazal ganglionlar ve beyin sapını içermektedir (1,58,59).

Demans, progresif ve akıcı olmayan afazi, konuşma apraksisi, PSP benzeri sendrom ve posterior kortikal atrofi sendromu kortikobazal dejenerasyonun diğer semptomlarıdır. MR da asimetrik kortikal atrofi klinik tanıyı destekleyicidir. Genellikle posterior frontal ve parietal alanlarda atrofi daha belirgindir. Kognitif yıkıma paralel olarak kallozal atrofi ve ventriküler dilatasyon belirginleşir (58,59).

3.4.LEWY CİSİMCİKLİ DEMANS

LCD klinik tanısı fluktuasyon gösteren dikkat bozukluğu ve halüsinasyonlarla karakterize progresif demans ve demans başlangıcından sonra 1 yıl içinde tabloya eklenen parkinsonizm ile konur. Tanıyı destekleyen diğer klinik özellikler arasında tekrarlayan düşmeler, senkop, geçici bilinç kayıpları, nöroleptik duyarlılığı depresyon ve REM uyku davranış bozukluğu yer almaktadır (58,60).

LCD da klasik alfa sinüklein pozitif lewy cisimcikleri beyin sapı limbik alanlar ve neokortekte yaygın olarak mevcuttur. LCD nin klinik ve patolojik özellikleri PH demansına benzerlikler gösterip onunla karışabilir. Parkinson demansı genelde hastalığın ileri evrelerinde gelişir. Mevcut kriterlere göre PH demansı tanısı için demans belirtilerinin klinik olarak tanısı konmuş ve yerleşmiş PH zemininde yerleşmeleri gerekir. İleri yaş ve akinetik rigid tip motor tutulum demans için risk faktörleridir. Klinik olarak dikkat, bellek, yürütücü işlevler etkilenir. Apati, duygu durum değişiklikleri gibi davranışsal semptomlar sıktır (58,59,60,61).

3.5. ESANSİYEL TREMOR

Tremorun ayırıcı tanısı genelde klinik kriterlere dayanır. ET özellikle üst ekstremitelerin, sıklıkla bilateral etkilendiği kinetik ve postural özellikte bir aksiyon tremoru ile karakterizedir. Klinik asimetrik olabilir ve diğer vücut alanları etkilenebilir. ET da tremor frekansının özellikleri ileri yaşlarda PH tremor frekansına kayması, amplitüdünün artması ve kinetik özelliğinin belirginleşmesi bir taraftan daha çok özürüllüğe neden olduğu için hastalar

tarafından yeni bir hastalık başlangıcı olarak algılanabilir. Diğer taraftan tremorun asimetrik olduğu ve tam relaksasyonun sağlanamadığı durumlarda istirahatte de varlığını sürdürmesi ile PH'dan ayırt etme gerekliliğini doğurur. PH larında üst ekstremitelerde postürü sürdürme sırasında kısa süreli sessiz bir entervali takiben ortaya çıkan aksiyon tremoruda bazen ET/PH ayırıcı tanısında dikkatli olmayı gerektirir (62,63).

Klinik muayene ile zor tanı konulan ET de EMG ile %93,100 oranlarında tanı konulabilir. Striatal dopaminerjik sonlanmaların işlev kaybı nörodejeneratif parkinsonizmlerin ana belirtisidir. Dopamin transporter (DAT) yoğunluğu ile koreledir. DAT yoğunluğu SPECT ile ölçülebilir. DAT görüntüleme PH, MSA ve PSP anormal bulunurken ET, vasküler parkinsonizm, ilaçlara bağlı parkinsonizm ve psikojen parkinsonizmde normaldir (62,63,64).

3.6.VASKÜLER PARKİNSONİZM

Vasküler parkinsonizm genelde klinik basamaklı bir seyir göstermekle birlikte yavaş progressif te olabilir ve çoğunlukla yaygın vasküler hastalık vardır. Simetrik olmasa da belirtiler bilateraldir. Tremor nadirdir. En önemli özellik yürüyüşte yavaşlamadır. Yürüyüş minik adımlı, adım aralığı genişlemiştir. Dönmeler zordur, donmalar sıktır. Üst ekstremitelerde genelde bulgular yoktur. Zayıf ve orta derecede L dopa yanıtı alınabilir. Vasküler parkinsonizmde demans, kortikospinal bulgular, enkontinans ve psödobulber felç bildirilmiştir (55,58).

3.7.İLAÇLARA BAĞLI PARKİNSONİZM

Dopamin reseptörlerini bloke eden herhangi bir ilaç parkinsonizme neden olabilir. İlaçlara bağlı parkinsonizmin en sık sebebi nöroleptik ve antiemetik kullanımıdır. Anamnezde ilaç kullanım öyküsü, belirtileri akut-subakut başlangıcı, simetrik oluşu, istirahat tremoru olmayışı veya bilateral oluşu önemli ipuçlarıdır. Orofasial diskineziler veya akatizi gibi nöroleptiklere bağlı tardif sendromların varlığı tanıyı destekleyicidir. Remisyon ilaçların kesilmesiyle genelde sağlanırken bu süreç bazen aylarca sürebilir (55,58).

PARKİNSON HASTALIĞININ TEDAVİSİ

1.GİRİŞ

PH farmakolojik tedavinin en başarılı olduğu nörodejeneratif hastalıktır. Ancak henüz hastalığın ilerlemesini durdurmak ya da yavaşlatmak henüz başarısızdır. PH tedavisinde dönüm noktası 1960 yılında L Dopa'nın antiparkinson etkisinin bulunmasıyla olmuştur. Ancak

yan etkileri ve bazı semptomlara etkisiz olması nedeniyle yeterli değildir. PH daki tedaviler genelde dopaminin etkinliğini artırmaya yöneliktir(1,64).

2.LEVODOPA

Dopamin kan beyin bariyerini geçemediğinden tedavi de L dopa kullanılır. L dopa beyinde dopamine çevrilerek semptomatik etki gösterir. Periferde yıkımını önlemek amacıyla dekarboksilaz inhibitörleri (Benserazid veya karbidopa) kullanılır. Böylece L dopanın periferde yıkımı engellenmiş olur ve kan beyin bariyerini daha fazla geçmesi sağlanmış ve dozu ¼ oranına kadar düşürülmüş olur. Ayrıca periferde dopamin miktarı az olacağından bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyon gibi yan etkiler de engellenmiş olur (65).

L dopa grubu ilaçlar PH da en etkili ilaçlardır. L dopa özellikle bradikinezi ve rijiditeyi hızlı ve etkin bir şekilde kontrol eder. Ancak özellikle genç hastalarda motor komplikasyon gelişmesi kullanımını sınırlamaktadır. Standart dopamin agonistleriyle karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda ve meta analizlerde L dopa tedavisi erken başlanan hastalarda ‘Wearing off’ (doz sonu kötüleşmesi), diskinezi, distoni ve ‘on’, ‘off’ fenomeni gibi motor komplikasyonlar daha sık bildirilmiştir. Yaşlılarda motor komplikasyon daha az, nöropsikiyatrik komplikasyonlar daha fazladır. Bu yüzden yaşlı hastalarda erken L dopa tedavisi uygundur (65,66).

L dopa nötral bir aminoasittir ve emilimi sırasında diğer proteinlerle yarışmaya girer. Bu yüzden aç karna alınması uygundur. Yeterli dozda ve aç karnına L dopa tedavisine yanıt alınmamış ise tanı gözden geçirilmelidir. Etkin olmadığının gösterilmesi için verilebilecek en yüksek doz 2000 mg/ gün dür.

L dopanın farmakodinamik sorunlarının başında zamanla etkinliğinin azalması ve buna bağlı ‘Wearing off’ (doz sonu kötüleşme), ‘on’, ‘off’ fenomeni gibi motor dalgalanmaların olması gelir. Tedavinin ileri aşamalarında diskineziler de önemli sorun olabilir. Dopaminin diğer yan etkileri bulantı, kusma ortostatik hipotansiyon, ve aritmi gibi periferik dopaminerjik etkilerdir. Ayrıca halüsinasyonlar, psikotik bulgular gibi nöropsikiyatrik yan etkiler görülür (65,66).

3.DOPAMİN AGONİSTLERİ

Dopamin reseptör agonistleri dopamin metabolizmasına girmeden nörodejeneratif süreçten bağımsız olarak postsinaptik dopamin reseptörlerini uyararak etki gösterirler. Hem L dopadan sonra en etkin ilaçlardır, hem de L dopa kadar motor komplikasyonlara yol açmazlar.

Özellikle genç hastalarda L dopa tedavisine başlangıcı geciktirmek amacıyla ilk tercih olarak kullanılırlar (67).

Dopamin agonistlerinin kullanımında önemli bir nokta da tartışmalı da olsa nigrostriatal nöronal kayıp hızını azaltabilme konusundaki labarotuar ve görüntüleme düzeyinde gösterilen bazı bulgulardır (65).

Bu fenomenler hastalarda günlük sosyal aktivitesinin ve yaşam kalitesinin azalmasına neden olur. Botilinium toksini lokal bölgelere verilebilir. Sınıf I kanıtlara göre plaseboyla karşılaştırıldığında PH'nın erken evresinde pergolit, piramipeksol ve ropirinolün etkili olduğu kanıtlanmıştır. Faydaları benzerdir. Seçim kişisel tecrübeye ve yan etki profiline göre yapılır. Tüm dopamin agonislerinin PH'nın tremor dahil tüm motor belirtiler üzerine etkisi olabilir. Ancak diğer PH ilaçlardan dirençli tremor üzerine etki konusunda sadece piramipeksol ile ilgili doğrudan kanıt bulunmaktadır (1,65,66).

Dopamin agonistleri birkaç yıl monoterapi olarak kullanıldıktan sonra genelde levodopa eklenir. Yapılan çalışmalar levodopa ile karşılaştırıldığında DA lerinin diskiniziye neden olma oranı daha düşük bulunmuştur. Bu durum DA ların yarı ömrünün daha uzun olmasına bağlanmaktadır Tedavide DA ile başlamak motor komplikasyonları geciktirir. Uzun yarı ömürleri nedeniyle motor dalgalanmaların tedavisinde etkilidirler. Suda çözünebilir Apomorfine supkutan enjekte edilerek off dönemlerinde kullanılabilir. DA ile sık görülen yan etkiler uyku hali uyku atakları konfüzyon, ortostatik hipotansiyon, bulantı ve sıklıkla eritemin eşlik ettiği ayak bileği ve bacak ödemi (65,66,67)

Dopamin agonistlerinin periferik yan etkileri, bulantı, kusma, ortostatik hipotansiyon gibi, genelde tedavi başlangıcında ortaya çıkar ve zamanla tolere edilir. Bazen domperidon (periferik dopamin antagonisti) kullanmak gerekebilir. Santral yan etkiler L dopaya göre daha sıktır. Özellikle halüsinasyon ve psikotik bulgular sorun yaratır (67).

Ergo türevi dopamin agonistleri özellikle pergolid ve cabargolin ile uzun süre yüksek doz kullanıldığında kardiyak valvülopati ve pulmoner retroperitoneal fibrozis riski ortaya çıkar. Bu nedenle ilk seçenek olarak kullanılması önerilmemektedir (68).

Tüm dopamin agonistleri ayak bileği ve bacak ödemi yapma potansiyeline sahiptir. Ayrıca ani uyuklama ve uykululuk hali yaptıkları saptanmıştır. Yüksek doz kullanan PH larının az bir kısmında ptolojik kumar oynama, aşırı yemek yeme, hipereksüalite, kompulsif alışveriş, birşeyler toplama, tekrar tekrar düzenleme (punding) gibi davranışlar geliştirdiği saptanmıştır. Mezolimbik yolak üzerinden dopaminerjik etki ile ortaya çıktığı düşünülen bu dürtü kontrol bozukluklarına dopamin Disregülasyon Senromu da denilmektedir (67,69).

4. MAO-B İNHİBİTÖRLERİ

Selegilin ve rasajilin beyinde Monoaminooksidaz (MAO) enziminin dopamin yıkımından sorumlu izoformu MAO tip B yi geri dönüşümsüz bloke ederler. Beyinde dopaminin yıkımını azaltarak endojen dopamin etkisini artırır. Semptomatik etkileri nispeten azdır. Rasajilin amfetamin ve metamfetamine metabolize olma özelliği yoktur ve selegiline göre daha güvenlidir. MAO inhibisyonu yüksek oranda tiramin içeren besinlerle alındığında hipertansif kriz ve serotonin sendromuna yol açabilir. Bu etki daha çok MAO-A inhibisyonu ile ilgilidir. Selektif MAO-B inhibitörleri bu açıdan daha güvenlidir. Ayrıca MAO-B inhibitörleri SSRI larla kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Özellikle selegilin kullanırken bu açıdan dikkatli olunmalıdır. Rasajilin standart doz SSRI larla kullanılan Faz 3 çalışmalarda sorun saptanmamış ancak yüksek dozlarla kullanımıyla ilgili çalışma yapılmamıştır (1,70).

MAO-B inhibitörlerinin laboratuvar ortamında nöroprotektif olduğu gösterilmiştir MAO-B inhibitörlerinin semptomatik etkisi daha zayıftır. Monoterapi olarak hafif semptomlar olan hastalarda tercih edilebilirler. Yeterli etki elde edilemediği zaman tedaviye Dopamin agonisti veya L dopa eklenir (1,70).

5. KATEKOL-O-METİL TRANSFERAZ İNHİBİTÖRLERİ

L dopa aynı zamanda Katekol-O-metiltransferaz enzimi (COMT) ile metabolize edilir. COMT inhibitörleri L dopa beyne geçmeden önce periferde COMT ile yıkımını önler. Tolkapon ve entekapon bilinen COMT inhibitörleridir. Bunlar L dopanın tepe plazma konsantrasyonunu değiştirmeden yarı ömrünü uzatırlar. Böylece etki süresini uzatırlar. Entekapon diare yapabilir. İdrar rengini kırmızı-kahverengiye dönüştürür. Bu zararsız bir etkidir. Tolkapon ise hepatotoksik etki nedeniyle birçok ülkede (Türkiye dâhil) kullanılmamaktadır (1,71).

6. AMANTADİN

Amantadinin indirek bir dopaminerjik etki ile PH semptomlarını düzelttiği tesadüfen saptanmıştır. Tüm dopaminerjik ilaçlardan daha zayıf etkilidir. Son yıllarda glutamatın NMDA reseptörlerini bloke ederek diskineziler üzerine etkili olduğu bulunmuştur. Erken evrede hafif olgularda monoterapi olarak kullanılabilir. Öncelikli olarak diskinezi gelişmiş ileri evre hastalarda (L dopaya bağlı gelişmiş diskinezileri kontrol altına almada (sınıf I kanıt olarak) kullanılır Yan etkileri Livedo retikularis, ayak bileği ödemi, görsel halüsinasyonlar

ve konfüzyondur. Değişmeden idrarla atılır, bu yüzden böbrek yetmezliği olan hastalarda yarı doz vermek gerekir. Yarı ömrü 15-28 saattir. Dolayısıyla günde 2 doz almak yeterlidir. Uykusuzluğa neden olabileceğinden ikinci doz öğleden sonra verilmelidir. Antikolinerjik İlaçlar (Antimuskarinik) 1950 yıllarından beri kullanılmaktadırlar ve özellikle diskinezilere etkilidirler. Dopaminerjik ilaçlardan daha zayıf etkilidirler. Daha çok genç ve tremoru ön planda olan hastalarda tercih edilirler (1,71).

Özellikle antikolinerjiklerin kullanılmadığı yaşlı hastalarda hafif antikolinerjik ve hipnotik etkisi nedeniyle difenhidramin (Benadryl) gibi antihistaminikler kullanılabilir. Amitriptilin depresyon, uyku bozukluğu ve tremoru olan genç hastalarda tercih edilebilir. Yan etkileri unutkanlık, mental fonksiyonlarda yavaşlama ve psikotik tablodur. 60 yaş üzerinde kullanılmamalıdır (1,71,72).

PH NİN NONMOTOR BELİRTİLERİ

1. GİRİŞ

PH hareket hastalıklarının başında gelir, hastalarda sadece motor bozukluk görülmez. Nonmotor semptomlarda önemlidir ve hastaların yaşam kalitesini etkiler. Bu komplikasyonlar kognitif, psikiyatrik, otonomik, uyku ve duyuşal bozuklukları içine alır. Nonmotor semptomlar motor semptomlardan önce başlar ve gözden kaçabilir. Fakat bunlar PH da daha ilerlemiş ve daha baş belasıdırlar, hastalarda büyük sorun oluştururlar ve tedavileri de sıkıntılıdır. PH da multiple medikal tedavi kullanmak gerekir, ilerde daha beter problem oluştururlar (73,74).

2. EPİDEMİYOLOJİ

PH daki non motor semptomların prevalansını kesin olarak tanımlamak zordur, çünkü semptomlar değişkendir. Hastaların %16-70 nin depresyon, anksiyete, apati veya psikoz gibi nöropsikiyatrik problemlerden etkilendiği düşünülüyor. PH larının % 20-40 ında kognitif yıkım olduğu biliniyor. PH da olarak uyku bozuklukları görülür. Otonomik bozukluklar anket bazlı bir çalışmada konstipasyon, ortostatik hipotansiyon, üriner veya seksüel disfonksiyon, PH nın yarısından fazlasında rapor edilmiştir. Avrupa çalışması ve diğer çalışmalarda PH da otonomik bozukluklar; ortostatik dizziness, mesane disfonksiyonu, erektil disfonksiyon ve aşırı terleme veya etrafı kontrol etmeleri daha yaygındır. Bu semptomlar yaşam kalitesini oldukça fazla etkilemektedir. Kapsamlı bir semptom survey çalışmasında Siddiqui ve ark. tarafından artmış salivasyon, disfaji, azalmış barsak hareketleri, ve ortostatik hipotansiyon kontrol gruplarına göre önemli oranda artmış bulunuştur. İki çalışmada, kardiyak

metaiodobenzilguanidin kullanıldı, fonksiyonel bütünlük indeksi kullanılarak postganglionik nöronların fonksiyonu ve tüm Parkinson hastalarındaki parkinsonyan semptomların süresi ve şiddeti gösterildi (73,74,75).

3.PATOFİZYOLOJİ

Non motor semptomların tamamı tüm yönleriyle farklıdır, Bunun nedeni diffüz veya multiple beyin disfonksiyonu ile ilgili olmalı. Halisünasyonlar ve psikoz prefrontal bölgede dopaminerjik sistem ile ilgilidir (76). Depresyon, ventral tegmental bölgedeki azalmış dopamin nöronları ve dorsal raphe nükleusundaki azalmış serotonin 5 hidroksi indol asetik asit 5-HT). ile ilgilidir. Kognitif fonksiyonlar kaudat nükleusta ki bu prefrontal kortekste bazal ganglia talamokortikal bölgeden farklılaşmış, dopamin azalmasıyla ilgilidir. Bu bölgeler bol miktarda LC içerir (76). Üriner disfonksiyon frontal korteks dejenerasyonu veya otonomik sinir sistem disfonksiyonu ve muhtemelen büyümüş prostat ile ilgilidir. Ortostatik hipotansiyon santral kontrol bölgeleri olan dorsal vagal nükleus, nukleus ambigeus, ve diğer medullar bölgelerinin (kaudal raphe nükleus, rostral ventrolateral medulla, ve ventromedial medulla) sempatik denervasyonu ile ilgilidir. Bu nükleus desenden yollardan geçen sempatik preganglionik nöronların birçoğunun kontrol merkezidir Bu beyanlar konstipasyon içinde geçerlidir çünkü gastrointestinal trakt daki dopaminerjik nöronlarda etkilenmiştir (76,77).

PH SN daki nöronların etkilendiği dopaminerjik dejenerasyon ile karakterizedir. Bu bazal ganglionların ileti ağında kesintiye yol açar. Her iki demeç te Nigrostriatal sistem ve diğer beyin bölgelerinin dejeneratif sürecini tam olarak açıklayamaz. Braak ve ark. Dejenerasyonun esas olarak beyin bazalinden başladığını öne sürer. İlk önce olfaktör bulbusun etkilendiği bunu daha aşağıdaki uyku gibi otonomik beyin fonksiyonlarını etkileyen beyin sapının dejenersyonunun izlediği öne sürülür. Akabinde SN ve diğer orta beyindeki nükleuslar etkilenir ve bu PH nın motor semptomlarının başlaması demektir. Son olarak limbik sistem ve frontal neokorteksin tamamı etkilenir ve kognitif ve psikiyatrik semptomların görüldüğü stage gelişir. Bununla birlikte Braak ve ark. nın nicel olarak evrimleşmiş olan PH semptomlarının motor ve nonmotor manifestasyonlarının her ikisinde henüz doğrulanmamıştır (1,9,73,76).

4. DEPRESYON

Parkinson hastalarında depresyon yaygın görülür. Prevalansı farklı çalışmalarda %16-70 arasındadır. Bu varyasyonlar farklı çalışmalarda farklı tanı kriterleri kullanılmasından

dolayıdır. Majör depresif bozukluk DSM-IV kriterlerini karşılayan parkinson hastalarında çok yaygın değildir. Fakat depresif semptomlar parkinson hastalarında yüksek orandadır. Bu parkinson hastalarının beyinlerinde norepinefrin, serotonin ve dopamin sistemler arasındaki etkileşimdeki aksaklıktan kaynaklanmaktadır. Mekanizması henüz açık değildir. Bazı çalışmalar parkinson hastalığında seroprosipinal sıvıda 5-HT (bir serotonin metaboliti) konsantrasyonunun azalması ve kortikal 5HT1A reseptöründe azalma şeklinde açıklanmaktadır. Diğer bir çalışmada serotonin taşıyıcı genlerde alel düzeyindeki varyasyonlarının rolünün olabileceği öne sürüldü (1,73,78).

Parkinson hastalarında depresyon tanısı kesin olmasa da psiko motor yavaşlama, yorgunluk ve libido azalması gibi sıklıkla motor semptomlardaki bozulma şeklinde görülebilir. Parkinson hastalığında depresyonun karakteristik bulguları enerji ve motivasyonda azalma, ilgisizlik duygusallık ve kederlilik acizlik ve umutsuzluk, kilo değişiklikleri uykululuk ve apatite, iritabilite ve suisit düşünceleridir. Parkinson hastalarında yaklaşık %7-32 DMS IV tanı kriterlerine uygun majör depresyon tanısı konulur. Bununla birlikte bazı depresyon hastalarında kalitatif olarak farklı depresyon kaydedilmiştir. Parkinson hastası olmayan majör depresyon hastalarıyla karşılaştırıldığında anksiyete, irrasyonilite, karamsarlık ve kendini suçlama daha yüksek orandadır. Normal etkileri arasında dalgalanmalar olabilir ve duygu durumları depresiftir (73,74,78).

Tedavi aşamasında off süresince depresyon atağı daha sık görülür ve motor semptomlardan tedavisi daha zordur. İlginç olarak akinetik rijit tip parkinson hastalığında tremor dominant tip ile karşılaştırıldığında depresyon prevalansı daha sık bulunmuştur ve hastalarda motor semptomlar sağ taraftadır. Ayrıca motor semptomları şiddetli olan hastalarında muhtemelen depresyonda daha fazladır. Gelir veya iş kaybı gibi sosyal faktörler depresyona katkıda bulunabilir. Eş zamanlı olarak bellek kaybı, iletişim sorunları ve uyku bölünmeleri şiddetli depresyon ve anksiyeteye katılır (73,74).

PH daki depresyon tedavisi diğer depresyon formlarına göre daha zor değildir. Sıklıkla SSRI ilaçlar kullanılır. Bu genelde güvenlidir, bununla birlikte selegilin ve MAO B inhibitörleri ile kullanıldığı zaman az bir hastada serotonin sendromu geliştiği bildirilmiştir (74).

SSRI ların PH daki depresyon tedavisinde henüz etkililiği belirli değildir. Bununla ilgili plasebo kontrollü, çift kör çalışma veya geniş bir skala yoktur. Bir metaanalizde yaşlı Parkinson hastalarında depresyonda SSRI tedavisi hayal kırıklığına yol açtı (79).

Diğer tedavi seçeneği Trisiklik antidepressanlardır. Bu tedavi antikolinergik etkileri tarafından tremora ek yarar sağlarken bunların sık kullanımı sonucu yan etkiler; konfüzyon

dâhil, ortostatik hipotansiyon, ağız kuruluğu veya konstipasyondur. Nadiren dirençli depresyon tedavisinde EKT (Elektrokonvülsiv tedavi) kullanılır. Bu tedavi PH da motor işlevleri artırabilir (73,78,79).

5. ANKSİYETE

Periodik anksiyete ve panik atak olabilir. Yaş eşlemeli kontrollerde PH da anksiyete daha sıktır, tanı almış olmamasına rağmen Prevalans oranı %40 tır. Panik atak PH larına kolay gelişir ve bazı hastalarda 'off' periodunda düzensiz motor dalgalanmalar geliştirir. 'On' durumundaki hasta genelde sonra geliştirir. 'On' durumunda anksiyete nedeni diskinezilerdir. Anksiyete PH da genelde motor dalgalanmalarla ilgilidir. Bu gibi anksiyete durumunda benzodiazapinler, buspiron, and SSRI yardımcıdır. Bununla birlikte PH larındaki motor semptomların daha iyi kontrolü anksiyete ve korkuyu azaltmada daha etkilidir (73,78).

6.KOGNİTİF BOZULMA VE DEMANS

PH da kognitif yıkım Demans kadar değildir. Bununla birlikte günlük fonksiyonlar arasında sık olmasa da kognitif yıkım rapor edilmiştir. PH larında yürütücü işlevlerde bozukluk daha erken görülür. Uzun süreli çalışmalarda PH ile birlikte dil, vizüospasial fonksiyonlar, uzun süreli bellek bozukluğu, yürütücü işlevlerde bozukluklar daha yaşlılarda kaydedilmiştir. Tahmini olarak kognitif defisit % 20 olarak tahmin edilmektedir. Bununla birlikte farklı çalışmalarda prevalansı farklı bulunmuştur. Örneğin; Norveç Çalışmasında 8 yıllık izlem sonucu PH da demans gelişimi % 78,2 olarak tesbit edilmiştir (73,80).

PH da kognitif disfonksiyon sadece primer motor yolaklardaki bozulma sonucu değil korteks, bazal ganglionlar ve bağlantı yollarında da aksamaların sonucudur. PH da kognitif yıkım mekanizması muhtemelen lateral orbitofrontal ve dorsolateral prefrontal devrelerdeki dopamin eksikliği sonucu olduğu gösterildi. PH da Meynert in Nükleus Bazalisindeki kolinerjik hücrelerde eksilme vardır. PH daki demanstan sinaptik plastisite dopamin asetil kolin bağımlı rahatsızlık olabilir PH daki yüksek riskler; 70 yaştan fazla olmak, UPDRS skalasında 25 ten yüksek puan almak, eşlik eden depresyon, L dopa tedavisiyle mani, psikoz, ajitasyon, disoryantasyon gelişmesi, maske yüz, psikolojik strese maruz kalma, kardiovasküler anormallik varlığı, düşük sosyoekonomik ve eğitim düzeyi, bradikinezi, postural ve yürüme bozuklukları dominansı olarak sıralanmıştır. Tremor veya diğer parkinsonyan işaretlerin demansla birlikteliği düşüktür (81,82,83).

PH daki kognitif bozulmada amnezinin niteliği Alzheimer Hastalığındaki bellek kaybından farklıdır. PH da görülen klinik semptomlar kognitif yavaşlama, kaydedileni geri

çağırma ve yürütücü işlevlerde bozulmadır. PH daki demansda asetilkolin esteraz inhibitörü olan rivastigminin etkili olduğu görülse de esas Alzheimer tipi demans ta kullanılır. Diğer kolinesteraz inhibitörleri yararlı olmasına rağmen bu konuda geniş skalalı randomize kontrol çalışması henüz yapılmamıştır. Memantin NMDA reseptör antagonisti, Alzheimer tipi demansta etkilidir, ancak PH da görülen demans ta etkisi gösterilmemiştir. Hatta motor ve kognitif fonksiyonları kötüleştirdiği görülmüştür (81,84).

7. PSİKOZ VE HALLÜSÜNASYON

Hallüsünasyon PH nın ileri evrelerinde görülür. Psikoz ve vizüel halüsünasyonlar yaygındır, antiparkinson tedavinin doza bağımlı yan etkisi sonucudur ve hastalık progresyonu ile birlikte dir. Risk faktörleri ilerlemiş yaş, demans varlığı ve polifarmasyadır. Bazı hastalarda kognitif yıkımın ileri derecesinde gelişir. Bunlarda prognoz kötüdür ve mortalite yüksektir. Ek olarak hezeyanlar, paranoid düşünce ve deliryum hastalığın ilerlediği zamanda da siktir (73,85).

Hallüsünasyon genelde görsel karakterdedir. Sizofrenideki işitseldir. Hastalar küçük hayvanlar, böcekler, çocuklar, ölmüş arkadaşlarını görür. Erken evrede hastalar tutarlıdır. Hallüsünasyonları gerçek değildir. Semptomlar akşamları daha şiddetli ve yaygındır. Güneş doğduğunda bilinçlidirler. Hastalar rüyalarında korkarlar. Kadın ve erkek hastaların her ikisinde de eşini aldattığı sanrısı yaygındır. Bu semptomlar dopaminerjik ve diğer psikoaktif ilaçlarla a greve olabilir. Herhangi bir medikal hastalık hatta ÜSYE veya diare, demans veya psikotik semptomları kötüleştirebilir. Bu hastalar en iyi yönetilen basit hastalardır (15,73,85,86).

Tipik nöroleptikler PH de extra piramidal semptomları anlamlı olarak artırır ve kullanılmamalıdır. Atipik nöroleptikler ketiapin veya klozapin gibi kullanılabilir. Bu semptomları geçirir. Bununla birlikte tüm atipik nöroleptikler güvenli değildir veya etkiler sadece eksrapiramidal bölgede degildir. Olanzapin ve risperidon ile PH nin motor semptomları kötüleşebilir ve kullanılmamalıdır (85,86).

8.UYKU BOZUKLUKLARI

PH da uyku bozukluğu yaygın bir proplemdir. Çünkü depresyon ve halisünasyonlar hastaları gece huzursuz eder ve uykuya dalmalarını zorlaştırır. Erkek hastalardaki kognitif yıkım ilaca bağıli psikoz ve ortostatik hipo tansiyon gibi ek hastalıklar uyku patolojisi için yüksek risk faktörüdür. Uykuya daldıktan sonra hastalar vücut katılığı ve ürgensi nedeniyle sık uyanırlar. Sonuç olarak onlar dinlendirici bir uyku elde etmede zorlanırlar (15,73).

REM (hızlı göz hareketleri) uyku davranış bozukluğu (RBD) sıklığıdır. Uykuda atoni kaybı ile karakterizedir, uyku boyunca motor aktivite artmıştır. PH da diğer nörodejeneratif hastalıklara göre daha sıklığıdır. Son çalışmalar uyku davranış bozukluklarının (RBD) PH semptomlarından çok daha önce ortaya çıktığını göstermiştir. RBD olan hastaların yaklaşık yarısında PH gelişmiştir ve bu yüzden PH'nin öncül belirtilerinden olabileceği düşünülmektedir. İlginç olarak REM uykusu boyunca PH semptomları çok azdır. Bu da REM uykusu sırasında motor sinyallerin korteksten kaynaklandığı, ekstrapiramidal sistemin by-pass edildiği sonucuna varılabilir (78).

Bu bozukluklar özellikle geceye doğru alınan düşük dozda dopaminerjik tedaviye yanıt verir. Uzun etkili Dopamin agonistleride kabul edilebilir. Klonozepam bu durumda yaygın kullanılır ancak aşırı sedasyon gibi yan etkisi nedeniyle yakından takip edilmelidir (73).

Gün içinde aşırı uykululuk yaygındır. Bu durum bazı parkinson hastalarında yorgunluk veya uyku kalitesinin kötü olmasından kaynaklanmaktadır. Bu uykululuk hali sorun olabilir. Bu bozukluk sıklıkla ani uyuklama, yani norkolepsi ya da katapleksi şeklinde olur. Polisomnografik çalışmalarda uykunun ikinci evresinden uyanıklılığa geçiş görülür. Ek olarak dopaminerjik ilaçlar özellikle dopamin agonistleri aniden uykuya başlama ve daha fazla sedasyona yol açar. İlacın zamanında alınmaması gece uykularında kısır döngüye neden olur. Gün içi aşırı uykululukta modafinil yardımcı olabilir. Bununla birlikte bu tedavi PH semptomlarını kötüleştirmez. Birkaç randomize kontrol çalışmasında her ikisinin de yararının önemsiz olduğu ortaya çıkmıştır. Hastaların önemli bir kısmında huzursuz bacak sendromu uyku bozukluğunun nedenidir. Bu hastaların alt ekstremitelerinde rahatsızlık duygusu ile karakterizedir. Daha çok hastalarda istirahatatta veya gece ortaya çıkar. Hareketle ve yürümeyle subjektif olarak daha iyi hissederler. Sıklıkla uyku boyunca periyodik göz hareketleri tekrarlayıcı miyoklonik jerklerle karakterize göz hareketleri hastalarda başlıca uykusuzluk nedenidir. Her iki durumda hastaların uyku kalitesini etkiler. PH de PH olmayanlara göre HBS daha fazladır. Patofizyolojisi açık değildir. PH, RLS'nin her ikisinde santral dopaminerjik sistemdeki değişikliklerden kaynaklandığına inanılmaktadır. Ropinirol ve pramipeksol gibi dopamin agonistleri HBS kontrolünde etkilidir. Levodopa semptomların kontrolünde etkili olsa da dopamin artışı kaygıya neden olur. Bu yüzden L dopamin RLS tedavisinde kullanımı kısıtlıdır. Diğer tedaviler Gapapentin, klonozepam ve opiatlar HBS semptomlarına etkili olmaktadır (73,87,88).

OTONOMİK DİSFONKSİYONLAR

Otonomik disfonksiyonlar PH da bazı farklı sistemik semptomlara neden olabilir. Genellikle kardiyovasküler (Ortostotik hipotansiyon, kardiyak aritmi) gastrointestinal (gastrik dismotilite, kabızlık regürjitasyon ve hazımsızlık), üriner (sık idrara çıkma, ürgensi veya inkontinans), seksüel (impotans veya hiperseksüel davranış ve termoregülatuvar (aşırı terleme veya soğuk sıcak intoleransı) gibi disfonksiyonlardır (89,90).

1.KARDİYOVASKÜLER SİSTEM

Özellikle ortostotik hipotansiyon önemlidir. Bu semptomlar konumu ile ilgili baş dönmesi, yorgunluk hatta bayılma şeklindedir. PH nin erken evresinde hafif olan bu şikâyetler esas ileri evrede problem oluşturur. Dopaminerjik tedavi genelde etkili değildir. Hatta özellikle dopamin agonistleri kötüleştirir. Ortostotik hipotansiyon tedavisi daha çok semptomatiktir. Bu hastaların kimisi düzenli antihipertansif tedavi almakta bu nedenle antiperkinson tedavi ile birlikte bu da göz önünde tutulmalıdır. Hastalar uygun miktarda su içmeye teşvik edilmeli ve daha fazla tuz tüketmeli. Yavaş oturup kalkma öğretilmeli ve kan basıncını azaltan ani pozisyonel değişikliklerden kaçınmalı, ani yürüme önlenmeli ve harekete başlamadan beklemeleri öğretilmeli. Kompresyon çorapları kullanılabilir. Daha şiddetli vakalarda antihipertansif tedavi gerekir. Bu amaçla fludrokortison (minerolokortiko steroid) veya midodrine (selektif periferik etkili alfa adrenarjik agonist) kullanılabilir. Bir epidemiyolojik çalışma ortostotik hipotansiyon gelişen hastaların %9,1 de ilaç tedavisine gerek görüldüğünü ortaya koymuştur (73,91,92).

2. GASTROİNTESTİNAL SİSTEM

PH da gastrointestinal semptomlar yaygın görülmektedir. Disfaji, mide ekşimesi, tedaviye dirençli bulantı kabızlık görülür. Daha çok konstipasyon problem oluşturur. Hatta PH nin motor semptomları ortaya çıkmadan bile görülebilir. Öncül belirti olarak kabul edilir (15,73).

Barsak hareketlerinin azalması kabızlığın şiddetlenmesine yol açar. Özellikle yaşlı hastalarda sıvı alımı az olduğundan sorun olabilir. Konstipasyon PH olmayanlarda % 21 iken PH olanlarda % 59 dur (40).

Bern ve arkadaşları PH olanlarda anorektal sfinkter bozukluğu ve pervik bölgede disfonksiyonun yaygın olduğunu belirlemiştir. Barsak boşalımı haftada üçden az ise önemli sıkıntı olabilir Hastalara sıvı tüketimi ve çok lifli gıdalarla beslenmesi önerilmeli.

Antikolinergik tedavide yardımcı olabilir. Düzenli exersiz ekserzis barsak motilitesini artırır. Şiddetli semptomlarda dışkı yumuşatıcı laksatifler ve enema kullanılabilir. PH ilerledikçe disfaji daha fazla problem yaratır. Boğulmalara ve aspirasyon pnömonisine neden olur. Yumuşak gıdalar ve koyulaştırılmış sıvı gıdalar yemeleri önerilebilir. Bir patolojist veya otolaringolojist ile konuşularak yardımcı olunabilir. Hastaların sıkıntısı acil değilse yemek yerken iyice çiğneyip yutmaları önerilebilir. Bununla birlikte ağır hastalarda gastrostomi açılarak beslenmesi ile yaşam kalitesi artırılabilir (15,40,73).

Bazı hastalarda kusma görülür özellikle L dopa, dopamin agonistleri ve diğer antiparkinson ilaçların etkisiyle. Bu; beyin sapı bulantı merkezindeki dopaminerjik stimülasyon ve periferal dokularda gastrointestinal sistemdeki reseptörlerin etkilenmesi sonucu düzensiz peristaltizme yol açması şeklinde açıklanabilir. Bu durumun düzeltilmesi için bazen sadece ilaçlar etkilidir. Bilinen antiemetik ilaçlar klorpromazin, sisaprid veya metoklopropamit gibi dopaminerjik reseptör blokerleri periferal ve SSS de PH semptomlarında kötüleşmeye neden olacağı için verilmemelidir (40,93).

3.ÜRİNER VE SEKSÜEL SİSTEM

PH ların muhtemelen % 27-39 unda spastik mesane sonucu inkontinans veya üriner ürgensi görülür. Bir anket temelli çalışmada yaşlı PH olmayan kontrol grubuna göre PH olan hastalarda otonomik disfonksiyona ilişkin mesane problemleri iki kat, diğer otonomik problemler de dört kattır. Hastalar idrar sıklığı ve aciliyetinden şikayet ederler fakat üriner boşalım azdır. Bu hastalarda prostat büyümesi yaygındır. Genelde tam üriner boşalma gerçekleşmez. Nokturnal üriner ürgensi yaygındır. Bazı hastalar gece sık idrara çıkarlar ve uykuları bölünür. Yavaş yürüme hastalarda üriner inkontinansa neden olu ve tuvalete ulaşmakta gecikebilirler. Hastalığın ilerlemesiyle birlikte mesane disfonksiyonu şiddetlenir (73,90,93).

Uygun dozda antidopaminerjik veya alfabloker ilaçların bu problemlerde yardımcı olabilir. Dopaminerjik tedavinin mesana fonksiyonlarını iyileştirdiği ancak bunun genelde sürdürülemediği kaydedilmiştir (73).

Seksüel disfonksiyonlar; zorlu ereksiyon, libido kaybı ve orgazm olamama gibi erkek PH larında yaygın bozukluklardır Anket bazlı bir çalışmada kontrol grubuyla PH olan grupta erektil disfonksiyon açısından benzer sonuçlar bulunmuştur. Yaşam kalitelerini önemli ölçüde etkilemesine rağmen hastalar bu konuda nadiren bilgi verirler. Kardiyovasküler riks faktörleri açıklanarak verilen sildenafil den yarar görürler (38,94).

Diğer hastalarda cinsel impuls kontrol bozukluğu tamamen zıt bir sorun olabilir. Hastalar özellikle dopaminerjik tedavi alımıyla opsitif kompulsif kumar oynama, alışveriş hatta seks gibi konularda olabilir. Pergolide mesilate L dopaya eklendiğinde genç hastalarda ilginç seksüel aktivitelerde önemli iyileşme sağladığı rapor edildi (73).

Bununla birlikte bazı dopamin agonistleri PH da impuls kontrol bozukluğuna hiperseksualite gibi neden olduğu iddia edilmiştir. Dopamin agonistleri erektil disfonksiyonu olan hastalarda aslında iyileştirici değildir. PH larında impuls kontrol bozukluğu hakkında daha fazla araştırma gerekmektedir (38,95).

4.TERMOREGÜLASYON

PH larında sıcak veya soğuk intolarsı görülür, daha yaygın problem aşırı terlemedir. Bir çalışmada terleme miktarının hastalığın şiddetiyle korele olmadığı fakat diğer otonomik disfonksiyonlarla birlikte olduğu bulunmuştur. Terleme problemleri genelde diskinezilerle birlikte 'off ' ve 'on' periyotlarında görülür. Bazı hastalarda daha geç ortaya çıkar. Aşırı terleme yüzde, başta ve gövdede olabilir. Ellerde avuç içlerindeki ter bezlerinin aşırı aktivasyonu ile açıklanmıştır. Aksiyal hiperhidrozis ekstremitelerdeki artmış sempatik fonksiyonun kompanzatuvar fenomenleri olduğunu düşündürür (73).

GİRİŞ VE AMAÇ

Parkinson Hastalığı, beyinde nigrostriatal dopaminerjik yolağın nöronların sayıca azalmasına bağlı olarak bazal ganglionlardaki dopaminin azalması sonucu Gelişen idiopatik nörodejeneratif bir hastalıktır.

Patolojik olarak substansiya nigra da dopaminerjik nöronların kaybı yanında locus coeruleusta noradranerjik, raphe nükleusta serotonerjik nöron dejenerasyonu gözlenmektedir

Dopaminerjik replasman tedavisi (DRT), Parkinson hastalarının semptomatik tedavisinde ana farmakolojik yaklaşım olarak önde gelmektedir. Akinezi ve bradikinezi, çizgili kaslarda rijidite, istirahat tremoru, postural insitabilite ve yürüme güçlüğü ile karakterizedir. Bu tipik bulguların yanında otonom bulgular, demans, depresyon, mood değişiklikleri, impuls kontrol bozuklukları gibi bulgularda eşlik edebilir.

İmpuls Kontrol Bozukluğu; karşı konulamaz dürtülerin sonucu olarak yapılan kişiyi huzursuz eden hatta kendine ve başkalarına zarar verme boyutuna varabilen davranış bozukluklarıdır. Parkinson hastalığında ilaç tedavisinden sonra özellikle dopamin agonistleriyle ortaya çıkabilmektedir.

Bu davranış bozuklukları; genelde patolojik kumar oynama, hiperfaji, hiperseksüalite, patolojik alışveriş, alkol ve madde kullanımı, Obsesif Kompulsif Bozukluklar şeklindedir. Bu bozukluklar özellikle hastalığı erken başlangıçlı olanlarda, erkeklerde, aile öyküsü olanlarda uzun süre ve yüksek doz ilaç kullananlarda (özellikle Dopamin Agonisti) daha sıklıkla görülmektedir.

Patofizyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte Parkinson hastalarında ventral striatumun Dopamin replasman tedavisi ile aşırı aktivasyona uğradığı, bunun da mezolimbik ve mezokortikal sistem üzerinden hiperseksüalite ve patolojik kumara neden olduğu ileri sürülmektedir.

Ventral stratumda D3 dopamin reseptörlerinin eksprese olması ve pramipeksolün bu reseptörlere seçiciliği, bu ilaç ile daha fazla impuls kontrol bozukluğu olmasını açıklamaktadır. Biz çalışmamızda impuls kontrol bozukluklarını, hastalıkla ve kullanılan ilaçlarla ilgisini araştırdık.

MATERYAL METOD

Bu çalışma 1 Ocak – 31 Haziran 2010 tarihleri arasında yürütülen anket bazlı prospectif retrospektif bir çalışma olarak yürütüldü.

Çalışmaya, Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD Hareket Hastalıkları polikliniğine başvuran ve İngiltere Beyin Bankası Tanı Kriterlerine göre İdiopatik Parkinson hastalığı tanısı konmuş 100 hasta dahil edildi. Parkinson plus sendromları, ilaca bağlı gelişen Parkinson hastalığı ve vasküler parkinsonizmi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Hastalara ayrıntılı nörolojik muayene yapıldı. Hastalık evreleri Hoehn Yahr (Referans) evreleme ölçeğine göre, hastalık şiddetleri ise Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Skalasına göre (Referans) değerlendirildi.

Hastalara aşırı kumar oynama, aşırı yemek yeme, kontrolsüz alışveriş yapma, hiperseksüalite, obsesif kompulsif davranış bozukluğu, alkol ve madde kullanımını içeren sorulardan oluşan anket formu uygulandı (Tablo Anket formu).

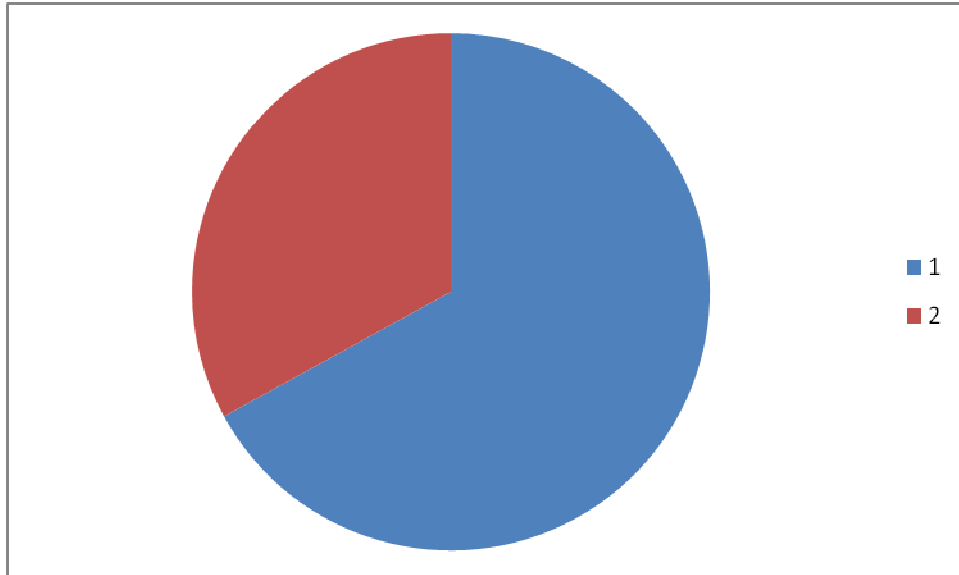
İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen veriler Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 11,5 programı ile değerlendirildi. Verilerin normal dağılım kontrolünde Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Grupların karşılaştırılmasında, normal dağılım verilerine Student-t testi,

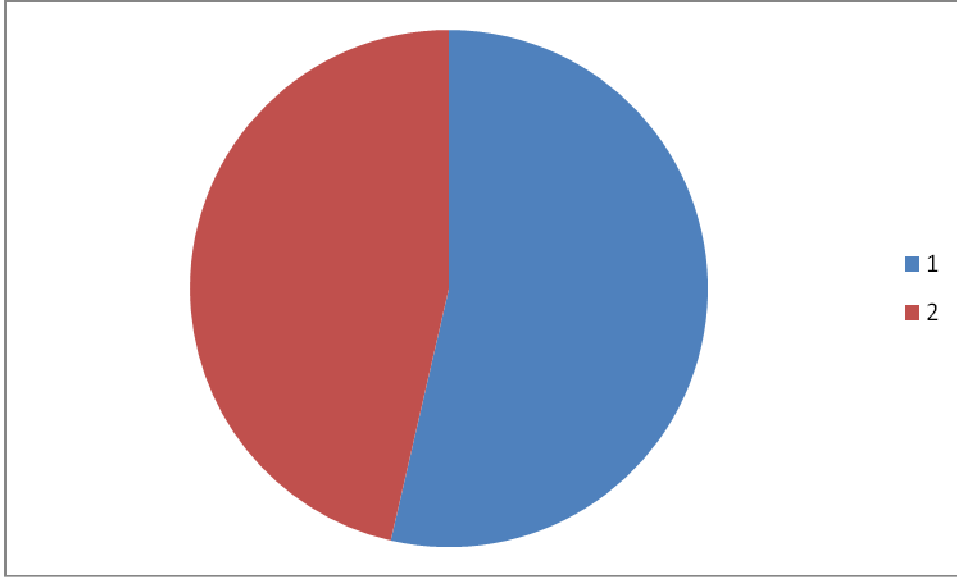
dağılmayanlara ise Mann-Withney U testi uygulandı. Alfa yanılma payı 0,05'ten küçük olan p değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

	Sayı N= 100	%
CİNSİYET		
Erkek	67	67,0
Kadin	33	33,0
YAŞ		
70 yaş ve altı	52	52,0
71 yaş ve üzeri	48	48,0
SOY GEÇMİŞ		
PH YOK	69	69,0
PH VAR	31	31,0
HASTALIK SÜRESİ		
3 yıl ve altı	51	51,0
4 yıl ve üzeri	49	49,0

Tablo 1: Sosyodemografik özellikler



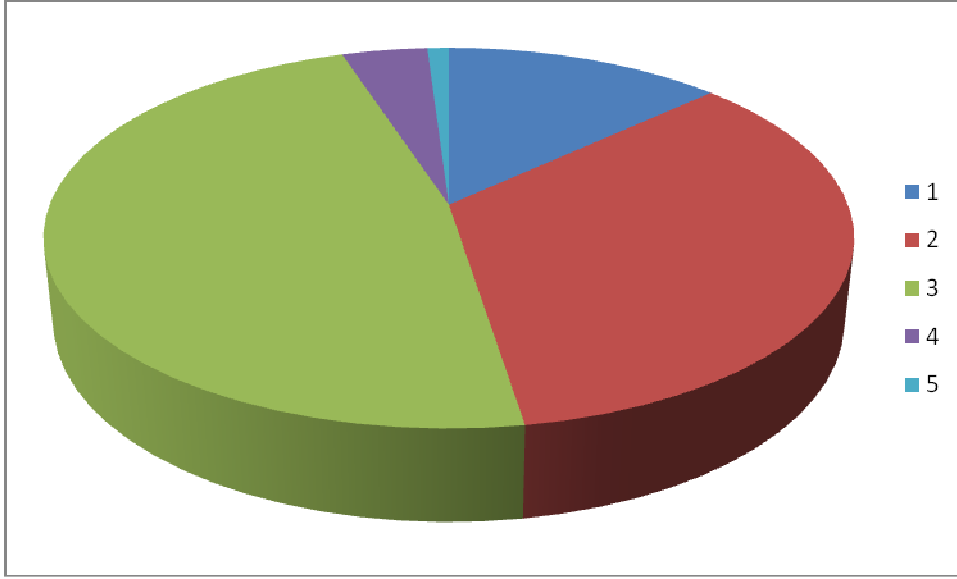
Grafik1: Çalışmamızdaki parkinson hastalarının cinsiyet oranları (1:erkek 2:kadın)



Grafik 2:Çalışmamızdaki parkinson hastalarının yaş oranları (1:<70 2:<71)

	Sayı N= 100	%
HASTALIK EVRESİ		
1	13	13,0
2	34	34,0
3	47	47,0
4	4	4,0
5	1	1,0
MMT		
=< 24	19	19,0
> 24	79	79,0
BECK		
< 30	84	84,0
>= 30	8	8,0

Tablo 2: Hastalık özellikleri



Grafik 3: Çalışmamızdaki parkinson hastalarının evreleri oranı (1:Evre1 2:Evre2 3:Evre3 4:Evre 4 5:Evre5)

UPDRS	52,87 ± 22,02
MMT	26,65 ± 3,97
BECK	14,04 ± 10,02

Tablo3: Puanlarının Ortalaması

		Dopamin agonisti	L Dopa	Heriki ilaç	p
Hiperfaji	yok	18	28	45	0,451
		%90	%96,6	%88,2	
	var	2	1	6	
		%10	%3,4	%11,8	
Hiperseksüalite	yok	20	29	44	0,027
		%100	%100	%86,3	
	var	0	0	7	
		%0	%0	%13,7	
OKB	yok	15	21	35	0,851
		%75	%72,4	%68,6	
	var	5	8	16	
		%25	%27,6	%31,4	
Patolojik kumar	yok	20	29	48	0,226
		%100	%100	%94,1	
	var	0	0	3	
		%0	0	%5,9	

Tablo4:DKB larının kullanılan ilaçlarla ilişkisi

		Evre1	Evre2	Evre3	Evre4	Evre5	P
HİPERFAJİ	Yok	11	33	44	4	1	0,486
		%84,6	%97,1	%87,2	%100	%100	
	Var	2	1	6	0	0	
		%15,4	%2,9	%12,8	%0	%0	
Hiperseksuelite	Yok	13	33	41	4	1	0,334
		%100	%97,1	%87,2	%100	%100	
	Var	0	1	6	0	0	
		%0	%2,9	%12,8	%0	%0	
OKB	Yok	5	26	34	4	1	0,056
		%38,5	%76,5	%72,3	%100	%100	
	Var	8	8	13	0	0	
		%61,5	%23,5	%27,7	%0	%0	
Patolojik kumar	Yok	13	34	45	3	1	0,081
		%100	%100	%95,7	%75	%100	
	Var	0	0	2	1	0	
		%0	%0	%4,3	%25	%0	

Tablo5:DKB nin PH nın evresiyle ilişkisi

MMT				
		=<24	>24	p
Hiperfaji	Yok	19	71	0,348
		%100	%89,9	
	Var	0	8	
		%0	%10,1	
Hiperseksuelite	Yok	18	79	1,000
		%94,7	%92,4	
	Var	1	6	
		%5,3	%7,6	
OKB	Yok	18	51	0,010
		%94,7	%64,6	
	Var	1	28	
		%5,3	%35,4	
Patolojik kumar	Yok	18	77	0,480
		%94,7	%97,5	
	Var	1	2	
		%5,3	%2,5	

Tablo6: DKB nin MMT ile ilişkisi

Beck				
		Beck<30	Beck>=30	P
Hiperfaji	Yok	78	7	0,483
		%92,9	%87,5	
	Var	6	1	
		%7,1	%12,5	
Hiperseksüalite	Yok	78	8	0,007
		%92,9	%100	
	Var	6	0	
		%7,1	%0	
OKB	Yok	59	6	0,334
		%70,2	%75	
	Var	25	2	
		%29,8	%25,0	
Patolojik Kumar	Yok	84	84	1,000
		%100	%0	

Tablo7:DKB nın Beck Depresyon Ölçeğine göre değerleri

		Cinsiyet			Soygeçmiş		
		Kadın	Erkek	p	SG+	SG-	p
Hiperfaji	Yok	31	60	0,714	30	61	0,267
		%93,9	%89,6		%96,8	%88,4	
	Var	2	7		1	8	
		%6,1	%10,4		%3,2	%11,6	
hiperseksüalite	Yok	31	62	1,000	29	64	1,000
		%93,9	%92,5		%93,5	%92,8	
	Var	2	5		2	5	
		%6,1	%7,5		%6,5	%7,2	
OKB	Yok	23	48	1,000	18	53	0,094
		%69,7	%71,6		%58,1	%76,8	
	Var	10	19		13	16	
		%30,3	%28,4		%41,9	%23,2	
Patolojik kumar	Yok	33	64	0,549	67	30	1,000
		%100	%95,5		%97,1	%96,8	
	Var	0	3		2	1	
		%0	%4,5		%2,9	%3,2	

Tablo 8:DKB nin cinsiyet ve soygeçmişinde PH olup olmaması ile ilişkisi

		Yaş			Hastalık yılı		
		<70	>70	p	=<3	>4	p
Hiperfaji	Yok	46	45	0,490	45	46	0,488
		%88,5	%93,8		%88,2	%93,9	
	Var	6	3		6	3	
		%11,5	%6,3		%11,8	%6,1	
Hiperseksüalite	Yok	46	47	0,114	49	44	0,264
		%88,5	%97,9		%96,1	%89,8	
	Var	6	1		2	5	
		%11,5	%2,1		%3,9	%10,2	
OKB	Yok	37	34	1,000	37	34	0,827
		%71,2	%70,8		%72,5	%69,4	
	Var	15	14		14	15	
		%28,8	%29,2		%27,5	%30,6	
Patolojik kumar	Yok	50	47	1,000	51	46	0,114
		%96,2	%97,9		%100	%93,9	
	Var	2	1		0	3	
		%3,8	%2,1		%0	%6,1	

Tablo9: DKB nin hastaların yaşı ve PH süresi ile ilişkisi

BULGULAR

Çalışmaya 100 hasta dâhil edildi. Hastaların 67'si erkek 33'ü kadın idi. Hastaların 51 tanesi 3 yıldan kısa bir süredir Parkinson hastasıydı. Hastalardan 49 u 4 yıldan uzun süredir PH idi. Otuzbir hastanın özgeçminde PH vardı. Hastaların 70 yaş altı, 48 hasta 71 üzerindeydi. Hastaların 20 tanesi DA, 29 tanesi L Dopa, 51 tanesi de heriki ilacı kullanmaktaydı. Hastaların 32 tanesi madopar, 25 tanesi stalevo, diğerleri her iki ilacı da kullanmaktaydı. Elli dört hasta DA olarak pexola, 2 hasta cabaser, 11 hasta requip, diğerleri pexola ve cabaser kullanmaktaydı. Yüz hastadan 9 tanesinde hiperfaji, 3 ünde patolojik kumar, 7 sinde hiperseksualite vardı. Patolojik alış- veriş olan hasta yoktu. Alkol madde kullanımı saptanmadı. Yüz hastadan 29 unda OKB ye rastlandı. Ondokuz hastanın MMT değeri 24 ve altında idi. Yetmişdokuz hastada 24 üzerindeydi. Sadece 8 hastada Beck depresyon skalası 30 ve üzeriydi. Elli iki hasta 70 yaş altı, 48 hasta 71 yaş üzerindeydi. Hastaların 51 tanesi 3 yıldan kısa bir süredir, 49 hasta 4 yıldan uzun süredir PH idi.

DA kullanan hastaların %10 unda, L dopa kullanan hastaların %3,4 ünde her iki ilacı kullananların % 11,8 inde hiperfaji mevcuttu. Hiperfaji Erkek hastalarda (E:%10, K:%6,1),70 yaşın üstünde (%11,6), 3 yıldan kısa bir süredir PH olanlarda(%11.8) ,soygeçmişinde PH olanlarda (%11.6),Evre 1 hastalarda (%15.4) daha yüksekti. Ayrıca MMT>24 olan hastalarda hiperfaji görülürken, MMT<24 olanlarda hiç saptanmadı. Beck<30 olanlarda %7,1 iken Beck>30 olanlarda %12,5 ile daha fazlaydı.

Patolojik kumar Ldopa veya DA monoterapi alan hastalarda saptanmadı. Ancak her iki ilacı birlikte kullanan hastalarda %5,9 oranında saptandı. 70 yaşından küçük olanlarda(%3,8), 4 yıldan fazla PH olanlarda(%6,1) patolojik kumar daha yüksekti. Kadınlarda patolojik kumar saptanmazken erkek hastalarda %4,5 idi. Soygeçmişinde PH olmayan hastalarda %3,2 ile patolojik kumar oranı daha yüksekti. Evre 4 te daha yüksek oranda(%25) patolojik kumar oynama davranışı saptandı. MMT<24 ün altında olanlarda (%5,3), daha yüksekti. Beck >30 olanlarda(%25) oranında patolojik kumar varken Beck<30 olanlarda hiç saptanmadı.

Hiçbir hastada patolojik alış veriş saptanmadı. Hiçbir hastada alkol madde kullanımına rastlanmadı.

Hiperseksüalite her iki ilacı kullanan hastalarda %13,7 iken monoterapi alan hastalarda yoktu. Erkeklerde %7,5 oranında kadınlardan daha yüksek, 70 yaş altında(%11,5) daha yüksek saptandı. Ayrıca hastalık süresi 4 yıldan uzun olanlarda % 10,2 saptandı. Soygeçmişinde PH olan hastalarda %7,2, olmayanlarda %6,5 idi. Evre 3 te %12,8 MMT<24

olanlarda %5,3 iken MMT>24 %7,6 olarak saptandı. Ayrıca Beck <30 %7,1 Beck>30 saptanmadı.

OKB; Kadınlarda %30,3, Erekeklerde %28,4, soygeçmişinde PH olanlarda %23,2 iken olmayanlarda %41,9 olarak saptandı.70 yaş altında %28,8, 70 yaş üstünde %29,2 şeklindeydi. Evre 1 de % 61 ile en yüksek düzeydeydi. MMT >24 olanlarda %35,4, Beck <30 olanlarda % 29,8 iken Beck>30 olanlarda %25 oranındaydı.

TARTIŞMA

DSM-IV-TR belirtildiği üzere bir grup psikiyatrik bozukluk içerisinde yer alan, kendilerine ve başkalarına zararlı olacak bir dürtüye ya da içgüdüye karşı gelememe ile karakterize Dürtü Kontrol Bozukluğuna (DKB), parkinson hastalarında giderek daha fazla rastlanmaktadır. Bazen “hedonistik homeostatik disregulasyona da “dopamin disregulasyonu sendromu” adını alan bu nörodavranışsal bozukluk, aşırı istek, kompulsif aranma, öfori, disfuri, kompulsif alışveriş, agresyon, paranoya, kıskançlık, fobiler, dürtüsellik, hiperseksüelite ve patolojik kumar gibi geniş bir davranış şeklini içermektedir. DKB hastalarında dopaminerjik ilaçların kullanımı ve kötüye kullanımı, psikostimulanlara olan bağımlılığa benzer ve anksiyeteye, diğer psikiyatrik bozukluklara ve yoksunluk semptomlarına yol açabilir (96,97).

Yanlış tanı almış olanlar ya da huzursuz bacak sendromu gibi PH olmayan hastalarda levodopayı stoplarken ortaya çıkan yoksunluk semptomlarının görülmesi, DKB semptomlarına yol açan faktörün temelde yatan dopaminerjik durumdan öte, ilacın kendisi olduğunu gösterir(96).

DSM-IV tanımlamasına göre, bağımlılık “limitin ötesinde alma kompulsiyonu” , PH ve DKB birlikte olan hastalarda paylaşılan yaygın bir özelliktir. Her ne kadar, DKB bağımsız olarak ortaya çıksa da, sıklıkla diğer psikiyatrik ve nörolojik bozukluklarla birlikte dir. Bunlardan madde kullanım bozuklukları, antisosyal kişilik bozuklukları, major duygudurum bozuklukları ve anksiyete bozuklukları en fazla tespit edilenlerdir (96).

Tremor, bradikinezi, rijidite ve postural instabilite gibi klasik motor semptomlara ek olarak, Parkinson’un DKB’nu da içeren motor olmayan özellikleri giderek daha fazla tanınmaktadır(58). Hatta parkinson ile ilgili çeşitli psikiyatrik ve davranışsal problemlerden ayrı olarak parkinson’lu bazı hastalarda obsesif-kompulsif davranışlar ve özellikle patolojik kumarda olduğu gibi bağımlı kişilik geliştirirler (57,58,59). Parkinson düzleminde DKB,

özellikle tipik olarak erken başlangıçlı Parkinson'u olan ve dopaminerjik ilaçları yanlış kullanan ve kötüye kullanan erkeklerde gözlenir (97,98,99).

Tekrarlayıcı davranışlar ve OKB spektrumunda yer alan diğer özellikleri gösteren Parkinson hastalığı bu komponentleri içermektedir

- (1) Davranışları kontrol etme ve dini ve cinsel obsesyonlar
- (2) Simetri ve düzen
- (3) Yıkama ve temizlik
- (4) Punding, büyülenme türünde tekrarlayıcı handling ile karakterize, sorgulama, düzene sokma, objeleri organize etme ve kompulsif şarkı söyleme (96).

Parkinsonu olan hastalarda punding sıklığı %1,4 ile %14 arasında değişmektedir. Her ne kadar punding, OKB'nin bir türü olarak anlaşılabilir da, anksiyete ve sıkıntıyla öncüllenen OKB'ye zıt olarak, punderlar sakin bir biçimde yemeği ya da aile üyelerini sıklıkla önemsemeksizin, tekrarlayıcı ve anlamsız hareketlerde bulunurlar (100).

Patolojik Kumar Oynama

Orjinali "Kumar Mania" olan Patolojik Kumar oynama, ilk kez 1980'de DSM-II'ye dahil edildi. Bu bozukluğa giderek daha sık rastlanması ve etkilenen bireyler, aileleri ve toplum üzerinde giderek artan yan etkilerinin olması sonucu, Patolojik kumar şu anda önemli bir toplumsal sağlık problemi olarak ele alınmaktadır. Parkinsonlu hastalarda Patolojik kumar oynamanın gerçek prevalansı halen net değildir ve halen uygulanan metotlar, gerçek tahminlere ulaşılmasına yol açmamaktadır (96,101,102).

Ulusal Alkol Kötüye Kullanımı ve Alkolizm, Alkol Kullanım Bozuklukları Enstitüsü ve bağlı Disabiliteler Görüşme Çizelgesi DSM-IV göre, Patolojik Kumar Oynamanın ömür boyu prevalans oranı %0.42 olarak tahmin edilmektedir. Yayımlanmış 119 meta analiz prevalans çalışmalarına göre, Kanada'da ve Amerika'da "kumar oynama bozukluğu" nun ömürboyu sıklığı, 1994 ile 1997 yılları arasında bir önceki tahmin olan 4/100.000 den 6.72/100.000 çıkmıştır. İzlem çalışması bu yükselen eğilimi desteklemekte ve psikolojik, ekonomik ve sosyal sonuçlarla ilgili kaygıları da artırmaktadır (103,104).

3004 erişkinin katıldığı Amerika'da yapılan bir çalışma, rekreasyonel kumar oynamanın prevalansını %46 olarak saptarken, DSM-III'e göre patolojik kumar kriterini karşılamayan ve en az bir kumar oynama ile ilgili problemi olan "problemlili kumar oynama" hastalarının prevalansı %9,2 ve patolojik kumar oynama ise %0,9 olarak tanımlanmıştır (96,104).

Parkinsonu olan hastalarla yapılan geriye dönük çalışmalar patolojik kumarın prevalansının %0,5 ile %4,8 arasında değiştiğini bulmuştur(56). 1998 yılında, Patolojik kumar oynayan 30 bireyden, tipik bir katılımcı 44 yaşında beyaz, evli, yıllık kazancı 34.250 dolar olan bir birey olarak betimlenmiştir. Her ne kadar yıllık kayıplar rapor edilmediyse de, kayıpların %57 si, 100 dolar ile 999 dolar arasında tek bir olayda, %33 ü 1000 dolar ve 10.000 dolar arasında iken, 7% si 10.000den daha fazlasıyla kumar oynamıştır (101,104).

Parkinson tek başına ya da dopaminerjik tedavi ile sonuçlanan DKB ve patolojik kumar birlikteliği halen net değildir. Fakat giderek artan kanıtlar, bu davranışların, de novo hastalarına göre tedavi edilenlerde daha fazla olduğu yönündedir. Bu çalışmada her iki grup ilacı birlikte kullanan hastalardapatolojik kumara rastlandı (101).

Molina ve ark. Patolojik kumar ile levodopa tedavisi arasındaki bağlantıya ilk dikkat çekenlerdendir. Bu yazarlar, Madrid, İspanya Parkinson Kliniğinden seçilen Patolojik kumar oynayan Parkinson hastalığı olan 12 hasta (özellikle slot makineleri) tanımlamışlardır. İspanya, Madrid'de bir PH kliniğinde takip edilen 250 hasta arasından seçilmiş patolojik kumar davranışı olan (özellikle kumar makineleri) 12 hasta (%4,8) tarif etmişlerdir. Bu rakamın genel İspanya nüfusu içinde tahmin edilen patolojik kumar prevalansına (%1,5 - %1,7) kıyasla 3 misli artmış olması ve "ON" zamanı ile kumar oynama isteği arasındaki bağlantı, patolojik kumar ile dopaminerjik niteliğin artışı arasında bir ilişki olduğuna işaret etmekteydi. Hastalardan ikisinin PH tanısı öncesinde de patolojik kumar işaretleri göstermiş olması ve üçünün de OKB ile tutarlı geçmişleri olması, bazı bireylerin kumara karşı daha fazla eğilimi olduğunu akla getirmiştir ki bu da PH başlangıcı, anti-parkinson ilaçları tarafından tetikleniyor olabilir ya da genetik bir temelle ilişkili olabilir (96,104,106).

12 kumarbazdan 5 tanesinin (%42) aynı zamanda aşırı alkol kullanımı ve bağımlılığı sergilediği gözlemi de bunu desteklemektedir. İzleyen 3 yıl boyunca, levodopa ile tedavi edilmekte olan PH ile ilişkili patolojik kumarı olan 15 hasta daha tanımlanmıştır (96).

Dopaminerjik tedaviyle ilişki henüz net değilse de, patolojik kumarın ortaya çıkışı levodopadan ziyade dopamin agonistlerinin kullanımıyla daha çok ilişkili görünmektedir. Gıda ve İlaç İdaresi'ndeki Olumsuz Olay Raporlama Sistemi Veritabanı'na göre, patolojik kumar, 67 kere şu ilaçlarla ilişkili olarak gönüllü bazında raporlanmıştır: pramipexole 39 kere (%58), beklenenden 380 misli fazla; diğer dopaminejik ilaçlar arasında ropinirole 8 kere, carbidopa ve levodopa 7 kere, bromocriptine 6 kere ve pergolide 4 kere belirtilmiştir (102,103,104).

Grosset ve çalışma arkadaşları çalışmalarında saptadıkları kompulsif kumar vakalarının yarısından fazlasında, hastanın başlangıçta böylesi davranışları inkâr ettiğini belirtmektedirler; bu da hekimle hasta arasında güven ilişkisi gibi bazı koşullar olmadığı sürece, hastaların sosyal kabul görmeyen şeyleri itiraf etme konusundaki istekleri hakkındaki kaygıları artırmıştır (105).

Patolojik kumarı dopamin agonistlerinin kullanımına bağlayan ilk çalışma, 1884 PH hastasıyla yapılan geriye dönük bir analizi temel almıştır ve bunlardan kaç tanesinin patolojik kumar diyagnostik kriterlerini taşıdığı açık olmasa da, 9 (%0,5) tanesinde "kumar oynama davranışı" olduğunu ortaya çıkarmıştır (96).

Bu çalışmada, tüm hastalar dopamin agonistleri ile tedavi edilmektedir ve en yüksek kumar sıklığı pramipexole ile görülmektedir 529 hastadan 8'i ya da %1,5'i pramipexole almaktadır, 331 hastadan 1 tanesi ya da %0,3'ü pergolide almaktadır ve 421 hastadan hiçbiri ropinirole almamaktadır), fakat bu sıklık genel popülasyonda bildirilen ve %0,3 ile %1,3 arasında değişen beklenen frekansı önemli ölçüde aşmamaktadır. Bir başka çalışmada, patolojik kumar esas olarak D3 reseptörleri üzerinde etki eden bir dopamin agonisti olan pramipexole ile ilişkilendirilmektedir. Yirmi iki PH ve patolojik kumar hastası olan 11 kişi ile yapılan bir çalışmada, 9 kişi (%82) pramipexole ile tedavi edilmektedir (102,103).

Yazarlar yaptıkları literatür incelemesinde patolojik kumar davranışı olan Parkinson hastalarının %59'unun pramipexole ile, %25'ininse pergolide ya da ropinirole ile tedavi gördüklerini bulmuşlardır (96).

10 dakikalık bir hasta değerlendirmeli bir alet kullanılarak, bir hareket bozukluğu kliniğine devam eden 5/297 (%1,7) hastada DSMIV bazlı patolojik kumar davranışı tanısı konmuştur. Beş hasta daha geçmişte bir zaman kumar oynadıklarını belirtmişlerdir; dolayısıyla, bu seçmeli hasta popülasyonu içindeki patolojik kumarın ömür boyu prevalansı %3,4 olarak tahmin edilmektedir (108).

Patolojik kumar hastaları, olmayan 286 hastanın ortalama başlangıç yaşı ile (58 yıl) kıyaslandığında, PH semptomlarının başlama yaşı (49 yıl) 9 yıl kadar daha erkendir ($P < 0,0001$). Bizim çalışmamız 70 yaşından küçük olanlarda (%3,8) ve 4 yıldan uzun zamandır PH olanlarda (%6,1) patolojik kumar daha yüksek oranda görüldü. Birleşik tedavi ($P < 0,0001$) ya da monoterapi ($P < 0,05$) olarak kullanılan dopamin agonistlerinin, patolojik kumarlı hastalar popülasyonunda levodopa monoterapisinden daha sık kullanılması yüzünden, önemli bir risk faktörü oldukları düşünülmüştür, fakat farklı dopamin agonistleri arasında bağlı patolojik kumar riski arasında bir farklılık bulunamamıştır (73,96,107,108).

PD'li "272 hasta kapsayan uygun bir örneklerin" ile yapılan bir başka çalışmada, 18 hasta (%6,6) DKB kriterlerini karşılamaktadır, 7'sinde (%2,6) kompulsif cinsel davranış ve 6'sında (%2,2) PG vardır. 24 PH başlangıcı öncesinde DKB semptomları geçmişi ($P = 0,02$) ve dopamin agonistleri kullanımı ($P = 0,01$), DKB varlığına işaret etmektedir. DKB'li PH hastalarında günlük dopamin agonisti dozu daha yüksek olmasına karşın, çeşitli agonistler arasında DKB ile ilişkisi açısından bir farklılık yoktur (99).

İdiopatik PH olan 297 kişilik grubun patolojik kumar açısından taranması sonucuna göre patolojik kumarın DA kullanımı ile ilişkisi saptanmıştır (108).

Anti-parkinson ilaçları alan 388 İskoç PH hastasını kapsayan ileriye dönük bir çalışmada 212 dopamin agonistleri almakta, 57'si monoterapi olarak) 17 (%4,4) hastada DSM-IV kriterlerine göre patolojik kumar olduğu bulunmuştur (63). Patolojik kumar davranışı olan hastalardan (%65) erkektir, ortalama yaş 59'dur (patolojik kumarsız hastalarda 69) ve herbir dopamin agonisti almaktadır ki bu da bu ilaç sınıfını alan hastaların %8'ini temsil etmektedir (108).

Bununla birlikte, pramipexole alan ($n = 9/81$; %11), özellikle de yüksek dozajlar alan hastalar arasında, etkilenen vakaların oranı X2 analizine göre ($P = 0,3$) ropinirole'den ($n = 7/114$; %6,1) önemli bir fark göstermese de, daha yüksek bir risk eğilimi görülmüştür. Parkinson hastalarında dopaminerjik tedavi başlamadan önce patolojik kumarın nadir görüldüğü düşünüldüğünden, PH'nin aslında patolojik kumara karşı karşı koruyucu olduğu öne sürülmüştür (99,108).

Bu, Parkinson hastaları çocukluktan itibaren "dikkatli" bir eğilim geliştirme, daha az dürtüsel heyecan arama eğiliminde oldukları, 38 sigara içme gibi yeni ve risk arayan davranışlardan çoğu kez kaçındıkları için, ikizlerle ve başka çalışmalarda yapılan gözlemler tarafından da desteklenmektedir (96).

Bu premorbid özellikleri değerlendiren ileriye dönük çalışmalar yoksa da, parkinson hastalarının premorbid alışkanlıklarını değerlendiren geriye dönük çalışmaların meta analizleri, kontrollerle kıyaslandığında, PH başlangıcından önce kafein kullanımı ve sigara içiminin çok daha az yaygın olduğunu doğrulamaktadır (99,108,110).

Ödül sisteminde dopamin rol aldığı için, presemptomatik dopamin eksikliği bazı bireylerin "sigara içmeyen kişilik" sergileme eğiliminde olmalarına neden olabilir ve bu da parkinson hastaları arasındaki daha düşük sıklığı açıklar (96).

Ek olarak, bir vaka-kontrol çalışmasında idiyopatik PH ve patolojik kumarı olan 21 hasta ile kompulsif davranışlar göstermeyen 42 PH vakası karşılaştırılmış. Dopamin agonistleri kullanılırken, daha genç yaşta hastalık başlangıcı (7,5 yıl fark, $P = 0,006$), daha

fazla yenilik arama özellikleri ("Yenilik Arama Puanı" hemen hemen iki misli, $P = < 0,001$), kişisel ya da alkol kullanımı bozuklukları geçmişi (%60'a kıyasla %19, $P = 0,002$) daha yüksek patolojik kumar ile ilişkilendirilmiştir (96).

Bizim çalışmamızda daha genç hastalarda (70 y altı) patolojik kumar daha fazla saptandı.70 yaş üstü hastalarda daha düşüktü.

2000 Temmuz'undan 2007 Mart'ına kadar olan tüm yayınlanmış serilerin bir incelemesi, 177 patolojik kumar hastası arasında çoğunluğun erkek olduğunu (%75,6) gösterdi. Patolojik kumar tanısı konan ortalama yaşın 57,3 yıl ($\pm 9,9$, Aralık 30-78, $n = 80$) olduğunu ortaya koymuştur. Öte yandan, PH başlangıcındaki ortalama yaş 49,5 ($\pm 10,9$, Aralık 18-72, $n = 80$) olmuştur. Diğer psikopatolojiler %64,3 ve depresyon %41,8, premorbid kumar %25,8 ve önceden yanlış madde kullanımı %36,8, en çok da alkol olduğu dikkat çekmiştir (96,99).

Bizim çalışmamızda kadınlarda patolojik kumar saptanmazken erkek hastalarda %4,5 saptandı. Soygeçmişinde PH olmayan hastalarda %3,2 ile patolojik kumar oranı daha yüksekti.

Diğer Dürtü Kontrol Bozuklukları

Parkinson hastalarında OKB gibi diğer kompulsif davranışlara da dikkat çeken birkaç çalışma yapılmıştır. Maudsley Obsesyonel Kompulsif Envanteri ile ölçülen OKB şiddeti parkinson semptomlarının şiddetiyle bağlantı göstermiştir ve 76 parkinson hastasını kapsamaktadır. Çalışmada parkinson hastaları arasında sol motor semptomlarıyla simetri ve düzenleme gereksinimi arasında bir ilişkiye dikkat çekilmiştir. Gittikçe artan kanıtlara karşın, parkinson hastalarında OKB'nin artışı henüz evrensel kabul görmemiştir (99,110).

Bizim çalışmamızda OKB; Kadınlarda %30,3, Erekeklerde %28,4, soygeçmişinde PH olanlarda %23,2 iken olmayanlarda %41,9 olarak saptandı.70 yaş altında %28,8, 70 yaş üstünde %29,2 şeklindeydi. Evre 1 de % 61 ile en yüksek düzeydeydi. MMT >24 olanlarda %35,4, Beck <30 olanlarda % 29,8 iken Beck>30 olanlarda %25 oranındaydı.

1960'larda levodopanın çıkmasından bu yana parkinson hastalarında hiperseksüalite gözlenmektedir (105). Hiperseksüalite şu şekilde tanımlanmaktadır: "Cinsel davranış gereksinimi o kadar çok para, zaman, konsantrasyon ve enerji alır ki, hasta kendini kontrolden çıkmış olarak tanımlar; zorlayıcı, istenmeyen parafilik düşünceler başka yaşam konularına yoğunlaşmayı engeller ve anksiyete kaynağı olurlar; ve orgazm aynı yaşlardaki eşlerle tipik olarak verdiği doygunluğu yaratmaz (112,113).

Çinde 400 hastada yapılan bir çalışmada %3.53 oranında DKB saptanmıştır. DA kullanan hastalarda bu oran %6,3 olarak saptanmıştır (114).

Görece küçük bir hasta örnekleme ile yapılan bir PH çalışmasında, ömür boyu hiperseksüalite prevalansı %2,4 ve ömür boyu kompulsif satın alma prevalansı %0,7 olarak bulunmuştur. Yirmi üç hiperseksüel davranış gösteren altı hastada eş zamanlı depresyon gelişmiştir. Bu çalışmada patolojik kumar ve hiperseksüalite gibi patolojik davranışların ömür boyu prevalansı %6,1 olarak, dopamin agonisti alan hastalarda %13,7 olarak belirlenmiştir (96,99,108).

Bizim çalışmamızda hiperseksüalite her iki ilacı kullanan hastalarda %13,7 iken monoterapi alan hastalarda yoktu. Erkeklerde %7,5 oranında kadınlardan daha yüksek, 70 yaş altında(%11,5) daha yüksek saptandı. Ayrıca hastalık süresi 4 yıldan uzun olanlarda % 10.2 saptandı. Soygeçmişinde PH olan hastalarda %7.2, olmayanlarda %6.5 idi. Evre 3 te %12.8 MMT<24 olanlarda %5.3 iken MMT>24 %7.6 olarak saptandı. Ayrıca Beck <30 %7,1 Beck>30 olanlarda saptanmadı.

100 parkinson hastasıyla yapılan bir çalışmada (34 kadın) 9'unda OKB, 4'ünde patolojik kumar, 2 tanesi aynı zamanda aşırı para harcayan 4'ünde hiperseksüalite ve bir tanesinde de diğer patolojik davranışlar olmaksızın aşırı harcama bulunmuştur (96).

Bu çalışmada hiçbir hastada patolojik satın alma davranışına rastlanmadı.

Bizim çalışmamızda da patolojik satın alma davranışına rastlanmadı. Bu sonuç literatür ile uyumluydu.

Bazı parkinson hastalarında bulunan bir başka obsesif kompulsif semptom, pramipexole ile tedavi edilen 7 hastada tanımlanmış olan kompulsif yemek yemektir. Bu davranış çoğu kez aşırı yeme ve kilo alma ile ilişkilendirilir ki bu da OKB görülmeyen parkinson hastalarında gözlenen ve daha tipik olan kilo kaybının tam tersidir (115).

Shahed ve çalışma arkadaşları depresyon, anksiyete ve OKB üzerine odaklanan Gıda Frekans Anketi, Gıda İştah Anketi, Semptom Kontrol Listesini ve bunların yanı sıra koku ve tat eşik testini kullanarak, kendilerini tatlıya karşı iştahlı olarak tanımlayan parkinson hastalarının oranının kontrollerden daha yüksek olduğunu gösterdi. Tatlı isteğinin PH süresi ile anlamlı bir şekilde bağıntılı olduğunu ($P = 0,04$) bulmuşlardır ki bu da PH'de tatlı isteğinin altta yatan OKB'nin ya da dopamin ortamlı ödül sistemlerinde bir normalliğin ifadesi olduğunu akla getirmektedir. Tatlılar arasında iştahın özel bir hedefinin de çikolata olduğu görülmektedir. Bir çok hastanın güdüsellikteki bu değişikliklerin zararlı olmadığını düşündüklerine dikkat çekmek gerekir (96,99,108).

Bizim çalışmamızda DA kullanan hastaların %10 unda, L dopa kullanan hastaların %3,4 ünde her iki ilacı kullananların % 11,8 inde hiperfaji mevcuttu. Hiperfaji erkek

hastalarda (E:%10, K:%6,1),70 yaşın üstünde (%11,6), 3 yıldan kısa bir süredir PH olanlarda(%11,8) ,soygeçmişinde PH olanlarda (%11,6), Evre 1 hastalarda (%15.4) daha yüksekti. Ayrıca MMT>24 olan hastalarda hiperfaji görülürken, MMT<24 olanlarda hiç saptanmadı. Beck<30 olanlarda %7,1 iken Beck>30 olanlarda %12,5 ile daha fazlaydı.

Özellikle ödül arama davranışlarında rol alan dopamin ve mezokortikolimbik sistemin desensitizasyonunda etkili olan serotonin gibi çeşitli nörotransmitörlerin regülasyonunun bozulmasının impuls kontrolü bozukluğu, bağımlılık ve madde yanlış kullanımı patogeneğinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (96).

5HT1B reseptör gen knockout fareler kullanılarak yapılan çalışmalar, bağımlılık davranışı, agresyon ve dürtüsellikte serotoninin rol oynayabileceğini öne sürmektedir. 5HT1B knockout fareler, yaban tip farelerle kıyaslandıklarında, yabancı farelere karşı daha yoğun, sık ve hızlı saldırı göstermişlerdir (116)

Ayrıca knockout farelerin kontrollere kıyasla artmış oranlarda kendi kendilerine kokain ve etanol aldıkları da görülmüştür. OKB ve serotonin arasındaki ilişki, farelerde *Sapap3*'ün genetik olarak silinmesiyle oluşturulan yeni bir OKB modeliyle de desteklenmektedir. *Sapap3* geni, striatumda yüksek düzeyde ifade edilen bir post-sinaptik iskelet protein olan SAP90/PSD95 ile ilişkili protein 3'ü (SAPAP3; aynı zamanda DLGAP3 olarak da bilinir) kodlar. Bu modelde, belirgin bir kompulsif temizlenme davranışı, seçici bir serotonin tekrar alım inhibitörü olan fluoxetine ile iyileştirilmiştir(96,116).

Sağlıklı erkeklerde triptofanın tükenmesi bir çalışmada agresyonun artması sonucunu vermiştir, ki bu da düşük triptofan konsantrasyonunun ve bunu takiben beyin serotonin düzeylerinin değişmesinin agresif davranışlara neden olduğu varsayımını desteklemektedir (117).

Hayvanlarda ödül sisteminde rol alan bir alan olan nükleus accumbens 'te lezyonları olan sıçanlar impulsif davranmakta ve lokomotor hiperaktivite göstermektedir. Nükleus accumbens'e ek olarak, ventral paladyum da "hedonik bir sıcak nokta" olarak düşünülmektedir ve paladyum uyarılmasının Tourette sendromu olan hastalarda OKB'yi iyileştirdiği bulunmuştur(96).

Parkinson hastalarında tanımlanan düşük risk alma davranışı, kısmen nörodejenerasyona ve ventral tegmental alanda dopamin kaybına bağlanmaktadır. Çalışmalar, bu alanın ve ventral orta beyin projeksiyonlarının potansiyel ödülün zamanlaması ya da büyüklüğü hakkında belirsizlik olduğunda özellikle aktif olduklarını göstermektedir (118,119).

Dopaminerjik ilaçların doğrudan bu ödül sistemi üzerinde mi, yoksa yardımcı koşullu öğrenme ve yanıt başlatmada rol alan dorsolateral prefrontal korteks gibi diğer beyin yolları üzerinde mi etkide buldukları ve zayıf bir bireyde patolojik kumar eğilimi oluşturdukları bilinmemektedir (96,119).

Patolojik kumarbazlar üzerinde yapılan bir fonksiyonel MRI çalışması ventral striatal ve ventral medial prefrontal sağlıklı kontrole kıyasla demans olmayan, ICD göstermeyen 35 PH hastasında Iowa Kumar çalışması ve Mattis Demans Değerlendirme Ölçeği (MDRS) gibi birkaç standardize ölçekle, subklinik limbik disfonksiyon bildirilmiştir(56). Bu küçük çalışmadaki PH kohortu arasında, Iowa Kumar çalışması ile Mattis Demans Değerlendirme Ölçeği puanları arasında önemli bir negatif korelasyon bulunmuştur ($r = 0,56$, $P = 0,001$); burada en kötü kumarbazlar en yüksek bilişsel puanları almışlardır. Ayrıca, bu yapıların diğer beyin bölgelerinden daha yüksek bir D3 reseptörleri yoğunluğu içerdikleri bilinmektedir ki bu da, pramipexole gibi D3 reseptörü agonistleri yoluyla seçici uyarının bu mezolimbik yapılarda disregülasyona neden olduklarına ve patolojik kumar gibi anormal davranışlara yol açtıklarına işaret etmektedir. Levodopa verilmesinin dorsal striatum'da DRD3 reseptörlerini indükte ettiği ve bu sensitizasyon artışının D3 reseptörü aktivasyonuna anormal davranış yanıtı verilmesine yol açabileceği gösterilmiştir. Yapılan birkaç çalışma, patolojik kumarın ve diğer impuls kontrolü bozukluğu semptomlarının patofizyolojisinde rol oynayabilen ödül işlemleri, büyük olasılıkla ventral tegmental alandan nükleus accumbens'e ve forontal loba uzanan mezolimbik projeksiyonlar vasıtasıyla olduğunu düşündürmektedir (96,99,108).

Parasal ödül, Pozitron Emisyonu Tomografisiyle ölçüldüğü üzere, normal kontrollerde dopaminerjik mezolimbik yollarda aktivasyonun artışıyla ilişkilendirilmiştir, fakat bu alanlar PH hastalarında aktive olmamaktadır. Fonksiyonel MRI çalışmaları sağ dorsolateral prefrontal kortekste önemli ölçüde daha yüksek aktivite olduğunu göstermektedir ki bu durum bu alanın ve yanı sıra parahipokampal gyrus ile oksipital korteksin hatırlatıcılara bağlı (cue-induced) kumar isteğinde rol alıyor olabileceğine işaret etmektedir (96,99).

Bazal ganglia devreleri üzerinde yapılan çalışmalar, anormal davranışların patofizyolojisi konusunda bilgiler sağlamıştır. Moleküler olarak farklı, makroskopik modüller olarak tarif edilen striozomlar, limbik ve paralimbik yapılarla tekrar girişli döngüler alır, beyin dopamin nöronlarına inhibitör düzenleyici geri bildirim sağlar ve hayvan çalışmaları ödül arayan davranışlarla ilişkilendirilmişlerdir (60,96).

PH ve Huntington Chorea 91 hastalarında postmortem beyin incelemeleri striozomlarda kontrollere kıyasla ciddi bir azalma olduğunu açığa çıkarmıştır. Huntington Chorea'da premortem duygudurum disfonksiyonunun matrixten daha çok striozom kaybı ile

bağlantılı olduğu bulunmuşturAncak, DKB ve Patolojik kumar davranışı olan ve olmayan parkinson hastalarında postmortem çalışmalar yapılmamıştır (96,99).

PH larında yinede DKB larının gerçek sıklığı tam oarak bilinmemektedir. İlk olarak birçok çalışma sadece patolojik kumar üzerine yapılmıştır. Diğer DKB lerde en az patolojik kumar kadar sık olabilir. İkinci olarak çalışmaların birçoğu klinik kayıtlardan taranmak suretiyle yapılmıştır. Pek çok DKB klinik kayıtlarda bulunmamaktadır. Üçüncü olarak hastalar DKB lerından bahsetmekte pek te hevesli olmayabilirler (96,108).

PH 'nin tedavi edilemeyen bir bozukluk olduğu yolundaki geleneksel görüşe karşın, birçok kumarbaz uygun danışmalık, davranışların üzerindeki ilaç etkisinin farkındalığı ve etkileyen ilacın kendi tarafından bırakılması ya da ayarlanması ile düzelmektedir (99).

Pramipexole gibi D3 agonistleriyle raporlanan patolojik kumar frekansının daha yüksek olduğu bilindiğine göre, olası bir opsiyon olarak D3 reseptörleri üzerindeki etkisi daha az olan farklı bir dopamin agonistine geçme öne sürülmüş se de, D3 uyarımı patolojik kumar ile ilişkilendirecek net kanıtlar yoktur. Bu nedenle, farklı bir dopamin agonistine ya da levodopa monoterpisine geçme en akıllıca terapötik strateji olmayabilir (96,99,105).

Öte yandan, tüm dopamnerjik ilaçlarda dozaj azaltma ya da son verme istenmeyen davranışları elimine edebilir. Parkinson semptomlarının bozulması nedeniyle bu mümkün değilse, DKB tedavisinde yararlı olduğu görülen ilaçların eklenmesi uygun olabilir. Böylesi ilaçlar arasında a2A-adrenerjik reseptör agonistleri (guanfacine, clonidine), seçici serotonin geri alım inhibitörleri ve hatta belki de quetiapine ve clozapine gibi atipik nöroleptikler sayılabilir. Sınırlı çift körlü, plasebo kontrollü çalışmalar seçici serotonin yeniden alım inhibitörleri fluoxetine ve paroxetine ve yanı sıra opioid antagonist naloxan ile patolojik kumarda iyileşme olduğu gösterilmiştir (99,100).

Açık etiketli deneylerde citalopram ve nefazodone ile bazı yararlar elde edildiği görülmüştür. Bilmeyen değerlendiricilerle yapılan bir çalışma bupropionun patolojik kumar tedavisinde etkili olduğunu göstermiştir. Eş zamanlı olarak bipolar bozukluğu olan hastalarda lityumun patolojik kumar tedavisinde bir miktar etkili olduğu gösterilmiştir. OKB'li ve genel anksiyete bozukluğu olan parkinson hastaları bilişsel-davranışsal tedavilere yanıt verebilir ve etkililiğine ilişkin kanıtlar sınırlı olsa da, DKB davranışlarında psikoterapinin etkili olduğu bulunmuştur(96,119).

Bilateral subtalamik nükleus derin beyin uyarımının parkinson hastalarında obsesif özellikleri ve patolojik kumar davranışının iyileştirildiği raporlanmıştır. Geçmişte, OKB'yi tedavi etmek için anterior kapsülötomisi, anterior cingulotomi ve limbik lökotomi gibi birkaç

farklı ablative prosedür kullanılmıştır, fakat bu prosedürlerin DKB ya da patolojik kumar üzerindeki etkileri üzerinde iyi incelenmemiştir (99,116).

Bazı sınırlı sayıda vakada hiperseksüalitenin spontan olarak ya da dopamin agonisti tedavisinin azaltılması veya kesilmesiyle çözüldüğü de rapor edilmiştir. Klos ve çalışma arkadaşları olanzapine ya da quetiapine ile birlikte agonist ya da levodopa ile tedavi edilen 4 hastada azaltmayla hiperseksüalitenin çözüldüğünü, sertraline'nin ise tek bir hastada "düzelme yol açtığını" bildirmektedir. Tek bir vaka raporu ise, bir parkinson hastasında kompulsif hiperseksüalite tedavisinde donepezilin etkili olduğu belirtilmektedir (96,112)

Bu nörolojik davranışsal bozukluklara ilişkin kavrayışımızı geliştirmek, bu bozuklukların tedavisini ve önlenmesini incelemek için kontrollü deneyler tasarlamak için daha çok sayıda PH'de premorbid DKB ve patolojik kumar özelliklerinin ileriye dönük incelemeleri gerekmektedir (96).

Tüm parkinson hastaları DKB semptomları konusunda sorgulanmalıdır. Ayrıca, hekimler DA tedavisi başlatırken hastalarını DKB riski konusunda uarmalıdır, çünkü bu davranışların çoğu gizlice yapılmaktadır ve bu nedenle hekimin özellikle de daha genç erkek hastalarda yüksek bir kuşku endeksi taşıması gereklidir(96,112).

Alkolizmin saptanmasında olduğu gibi, patolojik kumarın saptanmasında yararlı olabilecek kısa anketler vardır ve yanı sıra yeni önerilen bir anket de PH'deki psikotik ve kompulsif komplikasyonları saptamaya yöneliktir.(120,121). Bunlar ve başka araçlar PH hastalarında patolojik kumarın ve diğer DKB'lerin incelenmesinde yararlı olmuştur (121,112).

SONUÇ

Parkinson hastalarında tipik motor semptomların yanında non-motor semptomlar da görülür. Bu semptomlar kognitif, psikiyatrik, otonomik, uyku ve duyuusal bozuklukları içine alır. Nonmotor semptomlar motor semptomlardan önce başlar ve gözden kaçabilir. Fakat bunlar Parkinson hastalarında daha büyük sorun oluştururlar ve tedavileri de sıkıntılıdır.

Dolayısıyla Parkinson hastaları değerlendirilirken motor semptomlar yanında non-motor semptomlarda gözönünde bulundurulmalı ve tedavi bu yönde düzenlenmelidir.

Parkinson hastalarında görülen psikiyatrik problemlerden biri dürtü kontrol bozukluklarıdır. Son zamanlarda bu konuda birçok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalara göre dürtü kontrol bozuklukları hastalıkla ilgili olabileceği gibi daha çok kullanılan anti-parkinson ilaçlarla özellikle de dopamin agonistlerinin tek başına veya dopamin agonisti ve Ldopanin kombine kullanımı ile ilişkili bulunmuştur.

Bizim çalışmamızın sonuçları da literatürde saptanan sonuçlarla aynıdır. Bununla birlikte gerek tek merkezli bir çalışma olması, gerekse hasta sayımızın azlığı bizim çalışmamızı sınırlamaktadır. Daha kesin ve doğru bilgiler için daha geniş katılımlı çok merkezli çalışmalara ihtiyaç olduğu kaçınılmazdır.

ÖZET

Bu çalışmada parkinson hastalarında dürtü kontrol bozukluklarının hastalıkla ve kullanılan ilaçlarla ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmaya Hareket Hastalıkları Polikliniğine 1 Ocak-30 Ağustos 2010 tarihleri arasında başvuran 100 parkinson hastası dahil edildi. Hastalara dürtü kontrol bozukluğu ile ilgili sorular soruldu. Parkinson plus sendromları, ilaca bağlı parkinsonizm ve vasküler parkinsonizm çalışma dışında tutuldu.

Hiperfaji, hiperseksüalite, patolojik kumar ve OKB DA ve Ldopayı birlikte kullanan hastalarda en yüksek saptandı. Patolojik alışveriş ve alkol- madde kullanımına hiçbir hastada rastlanmadı. Çalışmamızın sonuçları literatürle uyumluydu.

Sonuç olarak, DA ve Ldopa yı birlikte kullanan Parkinson hastalarında bu ilaçları tek başına kullanan hastalara göre DKB daha yüksek oranda saptandı.

SUMMARY

In this study we evaluated relation of impulse control disorders with Parkinson's disease (PD) and medication. One hundred PD patients who admitted to Movement disorders outpatient clinic between 1 January – 30 June 2010 were enrolled to the study. A questionnaire form including questions for impulse control disorders were applied to the patients. Patients with Parkinson plus disorders, medication related parkinsonism and vascular parkinsonism were excluded from the study.

Compulsive eating disorder, pathological gambling, hypersexuality, and obsessive compulsive disorders were found higher in patients using DA and L Dopa together.

We did not detect pathological buying and compulsive alcohol abuse and substance dependence in our patients. Our results were similar with the literature.

In conclusion, impulse control disorders was found higher in patients using Da and L dopa together than patients using DA or L dopa alone.

KAYNAKLAR

1. Parkinson Hastalığı Murat Emre Güneş Tıp Kitabevleri 2010 baskısı.
2. Adams and Victor's Principles of Neurology. Allan H. Roppert H. Brown 2006 baskısı
3. Lang AE. The progression of Parkinson disease: a hypothesis. *Neurology* 2007;68:948-952.
4. Nichols WC, Pankradz N, Hernandez D, et all. Genetic screening for a single common LRRK2 mutation in familial parkinson's disease. *Lancet* 2005; 365:410-412.
5. Tomas B, Beal MF. Parkinson's disease *Hun Mol Genet* 2007;16: 183-194.
6. Burke RE. Programmed cell deat in parkinson's disease. İn. Coller WC, Melamed E. Editors. *Handbook of clinical neurology Vol. 83(part1). Parkinson's disease and related disorders.* Amsterdam Elsevier; 2007. p. 591-605.
7. Benito-Leon J, Louis ED, Permejo-Pareja F. Risk of incident parkinson's disease and parkinsonism in essential tremor: a population-based study. *J Neurology Neurosurgery psychiatry* 2008 (in press).
8. Özge Yılmaz Küsbeci, Seçkin Deniz, Yalçın Göksügur Afyonkarahisar ve Çevresinde yaşayan Parkinson Hastalarının Demografik Özellikleri. *Parkinson Hastalığı Hareket Bozuklukları Derneği* 2009; 12(1):7-12.
9. Braak H, Muller CM, Rub U, Ackermann H, Bradzke H, de Wos RA, Del Tredici K. Patology associated with sporadic Parkinson's disease-where does it end? *J. Neurol transm* 2006b; Supple:89-97.
10. Akiko I, Ryan J, Zbigniew K. DA therapy for Parkinson Disease and patolojik gambling. *Parkinsonizm Relat Disord.* 2006; 12(8):506-508.
11. Perl DP, The Neuropatology of parkinsonism. İn. Koller WC, Melamed a. Editors. *Handbook of clinical neurology Wol. 83(part 1). Parkinson's disease and raleted disorders.* Amsterdam, Elsevier;2007. p. 205-215.
12. Gupta A,Dawson VL, Dawson TM. What causes cell deathin Parkinson's disease. *Ann neurol* 2008;64(suppl):S3-S5.

13. Coller WC, Melamed E. Editors. Handbook of clinical neurology Vol. 83(part1). Parkinson's disease and related disorders. Amsterdam Elsevier; 2007. p. 591-605.
14. A,Dawson GuptaVL, Dawson TM. What causes cell deathin Parkinson's disease. Ann neurol 2008;64(suppl):S3-S5.
15. Burke RE. Programmed cell deat in parkinson's disease. İn. Coller WC, Melamed E. Editors. Handbook of clinical neurology Vol. 83(part1). Parkinson's disease and related disorders. Amsterdam Elsevier; 2007. p. 591-605.
16. Tomas B, Beal MF. Parkinson's disease Hun Mol Genet 2007;16: 183-194.
17. Jenner P. Oxidative stress and parkinson's disease. In. Coller WC Melamed E. Editors Handbook of clinical neurology Vol. 83(part1). Parkinson's disease and related disorders. Amsterdam Elsevier;2007.p. 507-520.
18. Singh S, Dikshit M. Apoptotic neuronal death in parkinson2s disease; involvement of nitric oxide. Brain Res Rev 2007; 54.233-250.
19. Shapira AHV. Mitochondria in the a etiology and pathogenesis of parkinson's disease. In. Coller WC, Melamed E. Editors Handbook of clinical neurology Vol. 83(part1). Parkinson's disease and related disorders. Amsterdam Elsevier; 2007. p. 481-491.
20. Esposito E, DÍ Matteo V. DÍ Giovanni G. Death in the substantia nigra: a motor tragedy. Expert Rev. Neuroterapeutics 2007;7(6): 677-697.
21. McGeer PL, McGeer EG. Glial reactions in parkinsons disease. Mov Disort 2008; 23(4): 474-483.
22. Braak H,Del Tredici K, Rub U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E.Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging 2003;24:197-211.
23. Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H.The Lewy body in parkinson's disease: moleccules implicated in the formation and degredation of alpha-synuclein aggregates. Neuropathology 2007;27.494-506.
24. Bloch A, Probst A, Bissig H, Adams H, Tolnay M. Alpha-synuklein patology of the spinal and peripheral otonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects, neuropatol Appl neurobiol 2006; 32: 284-295.

25. Jellinger KA. A critical evaluation of current staging of alpha-synuclein pathology in Lewy body disorders. *Biochimica et Biophysica Acta* 2008;doi:10.1016/J. Bbadis. 2008.07.006.
26. Hawkes CH, Del Tredici K, Braak H Parkinson's disease: a dual-hit hypothesis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol* 2007;33:599-614.
27. Bbadis. 2008.07.006. Westermann B, Wattendorf E, Schwerdtfeger U, et al. Functional imaging of the cerebral olfactory system in patients with parkinson's disease. *J Neurol neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 19-24.
28. Gaig C, Marti MJ, Ezquerro M, Rey MJ, Cardoza A, Tolosa E. G2019S LRRK2 mutation causing parkinson's disease without Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 626-628.
29. Emre M, Aarsland D, Brown R et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:1689-1707.
30. Goetz CG, Emre M, Dubois B. Parkinson's disease dementia: Definitions, guidelines and research perspectives in diagnosis. *Ann Neurol* 2009;64(S2):81-92
31. Hardy J. Genetic analysis of pathways to parkinson' disease. *Neuron*. 2010 Oct 21;68(2):201-6.
32. Bekris LM, Mata IF, Zabetian CP. J. The genetic of Parkinson disease. *Geriatr Psychiatry Neurol*. 2010 Dec;23(4):228-242
33. Stamey W, Davidson A, Jankovic J. Shoulder pain: a presenting symptom of parkinson disease. *J Clin Rheumatol* 2008; 14(4): 253-254.
34. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;63(2):167-173.
35. Westermann B, Wattendorf E, Schwerdtfeger U, et al. Functional imaging of the cerebral olfactory system in patients with parkinson's disease. *J Neurol neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 19-24.
36. Ross GW, Petrovitch H, Abbott RD, et al. Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;63(2):167-173.

37. Orimo S, Takahashi A, Uchihara T, et al. Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of Parkinson's disease. *Brain Pathol* 2007;17:24-40.
38. Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, et al. Erectile function and risk of Parkinson's disease. *Am J Epidemiol* 2007;166:1446-1450.
39. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Neill D et al. Diagnosis and management of dementia with lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005; 65: 1863-72.
40. Kaye J, Gage H, Kimber A, Storey L, Trend P. Excess burden of constipation in Parkinson's disease: a pilot study. *Mov Disord* 2006; 21: 1270-3.
41. Dawson VL, Dawson TM. What causes cell death in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2008;64(suppl):S3-S5.
42. Rye DB. Excessive daytime sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6:169-76.
43. Myasaki JM, Shannon K, Voon V, Kleiner-Fisman G, Anderson K, et al. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in parkinson's disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, 2006; 66:996-1002.
44. Tariot PN, Schneider L, Katz IR, Mintzer JE, Street J, Copenhaver M, et al. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double blind, randomized, placebo controlled clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 767-76.82. H, Hillemecher T,
45. Frieling H, Hillemecher T, Ziegenbein M, Neundorfer B, Bleich S. Treating dopaminergic psychosis in Parkinson's disease: structured review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:165-71.
46. Visser M, Verbann D, van Rooden SM, et al. Assessment of psychiatric complications in Parkinson's disease: the SCOPA-PC. *Mov Disord*. 2007;22:2221-2228.
47. Lang AE. The progression of Parkinson disease: a hypothesis. *Neurology* 2007;68:948-952.

48. Benito-León J. Essential tremor: from a monosymptomatic disorder to a more complex entity. *Neuroepidemiology*. 2008;31(3):191-2. Epub 2008 Sep 11. PubMed PMID: 18.784.419.
49. Shahed J, Jankovic J. Motor symptoms in Parkinson' disease. *Handb Clin Neurol*. 2007;83:329-42. PubMed PMID: Macht M, Kaussner Y, Moller JC, et aL. Predietors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients. *Mov Disord* 2007;22:953-956.
50. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79:368-376.
51. Tan EK, Chan LL. *Int J Clin Pract*. Diphasic levodopa-induced chorea in multiple system atropy. 2010 Jan;64(1):126-8.
52. Miwa H, Kondo T. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Mar;16(3):232
53. Stamelou M, de Silva R, Arias-Carrión O, Boura E, Höllerhage M, Oertel WH, Müller U, Höglinger GU. Rational theropeutic approaches to progressive supranuclear palsy. *Brain*. 2010 Jun;133(Pt 6):1578-90.
54. Gaenslen A, Berg D. Early diagnosis of Parkinson's disease. *Int Rev Neurobiol*. 2010;90:81-92. PubMed PMID: 20.692.495.
55. Dickson DW, Ahmed Z, Algom AA, Tsuboi Y, Josephs KA. Neuropathology of variants of progressive supranuclear palsy. *Curr Opin Neurol*. 201 Aug;23(4):394-400. PubMed PMID: 20.610.990.
56. Seppi K. MRI for the differential diagnosis of neurodegenerative parkinsonism in clinical practice. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007; Suppl 3:S400-5. Review. PubMed PMID: 18.267.272.
57. Aarsland D, Beyer MK, Kurz MW. Dementia in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2008 Dec;21(6):676-82. Review. PubMed PMID: 18.989.112.
58. Mrazek RE, Griffin WS. Dementia with Lewy bodies: Definition, diagnosis, and pathogenic relationship to Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat*.

2007;3(5):619-25. PubMed PMID: 19.300.591; PubMed Central PMCID: PMC2656298.

59. Mollion H, Ventre-Dominey J, Dominey PF, Broussolle E. Dissociable effects of dopaminergic therapy on spatial versus non-spatial working memory in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*. 2003;41(11):1442-51. PubMed PMID: 12.849.762.
60. Sapira PJ, Sharpe DM, Halliday G, Cavanagh J, Nicholson GA. Clinical and pathological features of a parkinsonian syndrome in a family with an Ala53Thr alpha-synuclein mutation. *Ann Neurol* 2001;49:313-319.
61. Shaded J, Jancovic J. Motor symptoms in Parkinson's disease. In: Aminoff MJ, Boller F, Swaab DF, series eds. *Handbook of clinical neurology*. Vol. 83, 3rd series. Koller WC, Melamed E, eds. *Parkinson's disease and related disorders Part r*. Edinburgh: Elsevier; 2007:329-342.
62. Braak H, Del Tredici K. [A new look at the corticostriatal-thalamocortical circuit in sporadic Parkinson's disease] *Nervenarz* 2008 Dec;79(12):1440-5. German. PubMed PMID: 18.726.081.
63. Hawley JS, Robottom BJ, Weiner WJ. Essential tremor. *Rev Neurol Dis*. 2010 Spring-Summer;7(2-3):e69-75. PubMed PMID: 20.944.525
64. Dewey BR. Clinical features of Parkinson's disease. In: Adler CH, Ahlskog JE, eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders: Diagnosis and Treatment Guidelines for the Practicing Physician*. Totowa, NJ: Humana Press; 2000,71-84
65. Baker WL, Silver D, White CM, Kluger J, Aberle J, Patel AA, Coleman CI. Dopamine agonists in the treatment of early Parkinson's disease: a meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2009 May;15(4):287-94. Epub 2008 Sep 6. PubMed PMID:18.774.743.
66. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Arch neurol*. 2006;63:69-73.

67. Shadrina MI, Slominsky PA, Limborska SA. Molecular mechanisms of pathogenesis of Parkinson's disease. *Int Rev Cell Mol Biol.* 2010;281:229-66. Review. PubMedPMID: 20.460.187.
68. Myazaki JM, Al Hasan K, Lang AE, et al. Punding prevalence in Parkinson disease. *Mov Disord.* 2007;22,1179-81.
69. Zhu J, Chu CT. Mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;20 Suppl 2:S325-34. Review. PubMed PMID: 20.442.495.
70. Kramberger MG, Stukovnik V, Cus A, Repovs G, Tomse P, Meglic NP, Garasević Z, Jensterle J, Pirtosek Z. Parkinson's disease dementia: clinical correlates of brain spect perfusion and treatment. *Psychiatry Danub.* 2010 Sep;22(3):446-9. PubMed PMID: 20.856.190.
71. Grosset D. Dopamine agonists and therapy compliance. *Neurol Sci.* 2008 Dec;29 Suppl 5:S375-6. Review. PubMed PMID: 19.381.766.
72. Jyh-Gong Gabriel Hou, Eugene c Lai. Non-motor Symptoms of Parkinson's Disease. *International Journal of Gerontology* 2007 1(2):53-64.
73. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006; 5:235-45.
74. Rippon GA, Marder KS. Dementia in Parkinson's disease. *Adv Neurol.* 2005;96:95-113. Review. PubMed PMID: 16.383.215.
75. Clower DM, Dum RP, Strick PL. Basal ganglia and cerebellar inputs to 'AIP'. *Cereb Cortex.* 2005 Jul;15(7):913-20. Epub 2004 Sep 30. PubMed PMID: 15.459.083.
76. Dewey RB Jr. Autonomic dysfunction in Parkinson's disease. *Neurol Clin.* 2004 Oct;22(3 Suppl):S127-39. Review. PubMed PMID: 15.501.361.
77. Veazey C, Aki SO, Cooc KF, Lai EC, Kunik M. Prevalance and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17:310-23.
78. Weintraub D, Morales KH, Moberg PJ, Bilker WB, Balderston C, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Antidepressant studies in Parkinson's disease: a review and meta-analysis.

Mov Disord. 2005 Sep;20(9):1161-9. Review. PubMed PMID: 15.954.137; PubMed Central PMCID: PMC1989731.

79. Weintraub D, Stern MB. Psychiatric complications in Parkinson disease. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005 Oct;13(10):844-51. Review. PubMed PMID: 16.223.962.
80. Emre M, Tsolaki M, Bonuccelli U, Destee A, Tolosa E, Kutzelnigg A, Cebellos-Baumann A, Zdravkovic S, Blaström A, Jones R; on behalf of the 11018 Study Investigators. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 2010 9(10):969-77
81. Calabresi P, Picconi B, Parnetti L, Di Filippo M. A convergent model for cognitive dysfunctions in Parkinson's disease: the critical dopamine-acetylcholine synaptic balance. *Lancet Neurol*. 2006 Nov;5(11):974-83. Review. PubMed PMID: 17.052.664.
82. Haugarvoll K, Aarsland D, Wentzel-Larsen T, Larsen JP. The influence of cerebrovascular risk factors on incident dementia in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2005;112:386-90
83. Boeve BF. Evidence for cholinesterase-inhibitor therapy for dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2005; 4:137-8.
84. Tariot PN, Schneider L, Katz IR, Mintzer JE, Street J, Copenhaver M, et al. Quetiapine treatment of psychosis associated with dementia: a double blind, randomized, placebo controlled clinical trial. *Am J Geriatr Psychiatry* 2006; 14: 767-76.82. H, Hillemacher T,
85. Frieling H, Hillemacher T, Ziegenbein M, Neundorfer B, Bleich S. Treating dopaminergic psychosis in Parkinson's disease: structured review and meta-analysis. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007;17:165-71.
86. Rye DB. Excessive daytime sleepiness and unintended sleep in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006;6:169-76.
87. Gjerstad MD, Alves G, Wentzel-Larsen T, Aarsland D, Larsen JP. Excessive daytime sleepiness in Parkinson disease: is it the drugs or the disease? *Neurology*. 2006 Sep 12;67(5):853-8. PubMed PMID: 16.966.550.

88. Stiefelhagen P. [Dysphagia, constipation, impacted feces: Parkinson disease is also a gastrointestinal disease]. *MMW Fortschr Med.* 2010 Apr 29;152(17):13. German. PubMed PMID: 20.509.252.
89. Winge K, Skau AM, Stimpel H, Nielsen KK, Werdelin L. Prevalence of bladder dysfunction in Parkinson's disease. *Neurourol Urodyn* 2006;25: 116-22.
90. Desboeuf K, Grau M, Riche F, Fradin M, Bez J, Montastruc JL, Senard JM. Prevalence and costs of parkinsonian syndromes associated with orthostatic hypotension. *Therapie.* 2006 Mar-Apr;61(2):93-9. PubMed PMID: 16.886.700.
91. Orimo S, Takahashi A, Uchihara T, et al. Degeneration of cardiac sympathetic nerve begins in the early disease process of Parkinson's disease. *Brain Pathol* 2007;17:24-40.
92. Bloch A, Probst A, Bissig H, Adams H, Tolnay M. Alpha-synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects, *neuropathol Appl neurobiol* 2006; 32: 284-295.
93. Papatsoris AG, Deliveliotis C, Singer C, Papapetropoulos S. Erectile dysfunction in Parkinson's disease. *Urology.* 2006 Mar;67(3):447-51. Epub 2006 Feb 28. Review. PubMed PMID: 16.504.269.
94. Weintraub D, Potenza MN: Impulse control disorders in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006; 6: 302-306.
95. William Stamey, and Joseph Jankovic, MD. Impulse Control Disorders and Pathological Gambling in Patients With Parkinson Disease. *The Neurologist* 2008;14:89-99.
96. Chris B. Aiken, M.D. Pramipexole in Psychiatry. *J Clin Psychiatry* 2007; 68,1230-1236.
97. Rosin B, Nevet A, Elias S, Rivlin-Etzion M, Israel Z, Bergman H. Physiology and pathophysiology of the basal ganglia-thalamo-cortical networks. *Parkinsonism Relat Disord.* 2007;13 Suppl 3:S437-9. Review. PubMed PMID: 18.267.279.
98. Weintraub D, Siderowf AD, Potenza MN, et al. Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Arch neurol.* 2006;63:69-73.

99. Kenangil G, Ozekmekçi S, Sohtaoglu M, Erginöz E. Compulsive behaviors in patients with Parkinson's disease. *Neurologist*. 2010 May;16(3):192-5. PubMed PMID: 20.445.429.
100. Roberto Ceravolo, Daniela Frosini, Carlo Rossy, Ubaldo Bonuccelli. Impulse control disorders in parkinson's disease: Definition, epidemiology risk factors, Neurology and management. *Parkinsonism and Related Disorders*: 15S (2009); 111-115.
101. Szarfman A, Doraiswamy PM, Topping JM, et al. Association between pathologic gambling and parkinsonian therapy as detected in the <Food and drug Administration Adverse Event Database. *Arch Neurol*. 2006;63: 299-300.
102. Avanzi M, Baratti M, Cabrini S, Uber E, Brighetti G, Bonfà F. Prevalence of pathological gambling in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2006 Dec;21(12):2068-72. PubMed PMID: 17.044.068.
103. Bostwick JM, Hecksel KA, Stevens SR, Bower JH, Ahlskog JE. Frequency of new-onset pathologic compulsive gambling or hypersexuality after drug treatment of idiopathic Parkinson disease. *Mayo Clin Proc*. 2009 Apr;84(4):310-6. PubMed PMID: 19.339.647; PubMed Central PMCID: PMC2665974.
104. Voon V, Hassan K, Zurowski M, et al. Prospective prevalence of Patologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66,1750-52.
105. Kolla BP, Mansukhani MP, Barraza R, Bostwick JM. Impact of dopamine agonists on compulsive behaviors: a case series of pramipexole-induced pathological gambling. *Psychosomatics*. 2010 May;51(3):271-3. PubMed PMID: 20.484.726.
106. Weintraub Daniel, MD. Dopamine and Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease. *Ann Neurol* 2008; 64(suppl); 93-100.
107. Pontone G, Williams JR, Spear Basset S, et all. Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson's disease. *Neurology*. 2006;67,1258-61.

108. Isaias IU, Siri C, Cilia R, De Gaspari D, Pezzoli G, Antonini A. The relationship between impulsivity and impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008 Feb 15;23(3):411-5. PubMed PMID: 18.067.187.
109. Potenza MN, Voon V, Weintraub D. Drug Insight: impulse control disorders and dopamine therapies in Parkinson's disease. *Nat Clin Pract Neurol*. 2007 Dec;3(12):664-72. Review. PubMed PMID: 18.046.439.
110. Driver-Dunckley ED, Noble BN, Hentz JG, et al. Gambling and increased sexual desire with dopaminergic medication in restless legs syndrome. *Clin Neuropharmacol*. 2007;30:249-255
111. Shapiro M, Chang YL, Munson SK, et al. Hypersexuality and paraphilia induced by selegiline Parkinson's disease: report of 2 cases. *Parkinsonism relat Disord*. 2006;12:392-395.
112. WenHui Fan, Hui Ding, JingHong Ma, Piu Chan. Impuls Control Disorders in Parkinson's disease in a Chinese population. *Neuroscience Letters* 2009; 465:6-9.
113. Kyle G. The physical, social and emotional effects of bowel dysfunction in Parkinson's disease. *Nurs Times*. 2010 Aug 24-30;106(33):20-2. Review. PubMed PMID: 20.863.022.
114. Pagonabarraga J, Garcia-Sanches C, Llebaria G, et al. Controlled study of decision-making and cognitive impairment in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22,1490-1435.
115. Welch JM, Lu J, Rodriguiz RM, et al. Cortico-Striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature*. 2007;448:894-900.
116. Costa A, Peppe A, Carlesimo GA, Pasqualetti P, Caltagirone C. Alexithymia in Parkinson's disease is related to severity of depressive symptoms. *Eur J Neurol*. 2006 Aug;13(8):836-41. PubMed PMID: 16.879.293.
117. Persaud N, Mcleod P, Cowey A. Post-decision wagering objectively measures awareness. *Nat Neurosci*. 2007;10:257-261.

118. Casey LM, Oei TP, Melville KM, et al. Measuring self-efficacy in gambling: the Gambling refusal Self-Efficacy Questionnaire. *J Gambl Stud.* 2007; (Epub ahead of print).
119. Visser M, Verbann D, van Rooden SM, et al. Assesment of psychiatric complications in Parkinson's disease: the SCOPA-PC. *Mov Disord.* 2007;22,2221-2228.
120. Daniel Weintraub. Impulse Control Disorders in Parkinson's disease; Prevalance and possible risk factors. *Parkinsonism and*