

## Klinik Semptom ve Bulgular: Non Motor

Özet:

Parkinson Hastalığı substansiya nigra pars kompakta 'daki dopaminerjik nöronlarda kayıp ile seyreden nörodejeneratif bir hastalıktır. Bu hastalıkta iyi bilinen motor semptomlara ek olarak non-motor semptomlara da rastlanır. Bu non-motor semptomlar çoğunlukla nöropsikiyatrik, bilişsel, otonomik ve duyuşsal olarak gruplanır. Uyku bozuklukları ve yorgunluk da diğerk non-motor problemlerdir. Bu tablolar için klinikopatolojik ilişki tam bilinmese de kabızlık, REM uykusu davranış bozukluğu veya hiposmi gibi non-motor bulguların hastalığın motor bulguları ortaya çıkmadan önce görüldüğü bilinmektedir. Bu da Braak'ın hastalığın patolojisi ile ilgili hipotezi ile uyumlu olabilir. Bu derlemede non-motor semptomların klinik spektrumunun bir gözden geçirmesini bulacaksınız.

Abstract:

Parkinson's disease is a neurodegenerative disorder characterized by loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compacta. In addition to well-known motor symptoms, a broad spectrum of non-motor problems are associated with this disease. Non-motor symptoms are mostly classified as neuropsychiatric, cognitive, autonomic and sensory. Sleep disorders and fatigue are other problems considered as non-motor features. The exact clinicopathologic correlations for non-motor symptoms are still poorly understood. However, the occurrence of constipation, REM Sleep Behaviour Disorder or hyposmia prior to the onset of motor symptoms of Parkinson's Disease would appear to be consistent with hypothesis of Braak about disease pathology. This review article provides an overview of the clinical spectrum of non-motor symptoms.

Parkinson Hastalığı (PH) ilk kez 1817'de J. Parkinson'un ayrıntılı hasta tanımlamalarıyla dünya literatürüne girdi. İlk yıllarda hastalığın bradikinezi, rijidite ve tremor gibi motor bulguları vurgulandı ve disabilite yaratan kardinal bulgular bunlardı 1. Ancak dopaminerjik sistemin disfonksiyonunun düzeltilmesine yönelik ajanlarla semptomatik tedavide yol katedilmesiyle beraber hastalar daha uzun yaşamaya başladı. Hem hasta yaşam süresinin uzaması hem de semptomatik tedavilerin etkinliği nonmotor bulguların farkındalığını arttırdı. Özellikle 2000'li yıllardan sonra nonmotor semptomlar .....olarak gruplandı 2. Nonmotor semptomların motor semptomlar ile ilişkisi ile ilgili takip eden çalışmalardan öğrendiğimiz bu semptomların aynı motor semptomlar gibi dalgalanma gösterebileceği ve hastalık ilerledikçe ortaya çıktığı yolundaydı 3. Motor dalgalanmaların ortaya çıkmasını hızlandıran levo-dopa kullanım süresi ve günlük dozu da non motor dalgalanmalar için de risk faktörüydü 3,4.

Son yıllarda non motor bulgular üzerine yapılan araştırmalar ve klinik gözlemlerimiz bu bulguların motor bulgular kadar rahatsız edici olduğu ve hatta bazı vakalarda motor bulgulardan daha fazla yaşam kalitesini bozduğu yönündedir. Ancak bu belirtiler sıklıkla dikkatten kaçmakta ve uygun tedavi edilmemektedir. Shulman 5 ve arkadaşları %50 PH olgusunda depresyon, anksiyete, yorgunluk ve uyku bozuklukları gibi semptomların uzman hekimler tarafından atlandığını saptamışlardır. Başka bir çalışma da depresyon ve anksiyete tanımlayan PH olgularından sadece %50'sinin tedavi edildiğini göstermiştir 6.

Non motor semptomların patofizyolojisi tam bilinmemektedir. Braak'ın 2004 yılındaki patolojik sınıflamasına göre hastalıkta ilerleme 6 aşamada olmaktadır 7. İlk iki aşama prelinik dönemde olfaktor bulbus ve alt beyin sapının tutulumu ile karakterizedir. Koku duyusunda azalma, uyku bozuklukları ve yorgunluk gibi bazı non motor semptomlar bu iki

nörodejeneratif süreç ile ilişkilendirilir. Evre 3 ve 4'de substansia nigra-pars kompakta etkilendiğinde tremor, rijidite ve bradikinezi klinikte ortaya çıkmıştır. Neokorteks ve limbik sistem evre 5 ve 6'da etkilenir ve bu evrenin klinikteki karşılığı hallüsinasyonlar ve demans tablolarıdır.

Non motor semptomların spektrumu 8:

1. Nöropsikiyatrik disfonksiyon:
  - a. Duygu-durum bozuklukları
  - b. Apati ve anhedoni
  - c. Frontal yürütücü disfonksiyon
  - d. Demans ve psikoz
2. Uyku bozuklukları:
  - a. Uyku bölünmesi ve insomni
  - b. RUDB ( REM uyku davranış bozukluğu)
  - c. UPBH (uykunun periyodik bacak hareketleri ve HBS ( huzursuz bacak sendromu)
  - d. Artmış gündüz uykululuğu
3. Otonomik disfonksiyon:
  - a. Ortostatik hipotansiyon
  - b. Konstipasyon
  - c. Urogenital disfonksiyon
4. Duyusal semptomlar ve ağrı:
  - a. Olfaktuar disfonksiyon
  - b. Anormal duyusal bulgular
  - c. Ağrı

#### NÖROPSİKİYATRİK DİSFONKSİYON:

##### **Depresyon:**

Depresif bulgular, anhedoni ve anksiyete ile beraber sık rastlanılan bulgulardandır. Majör depresyon prevalansı çalışmalarda %4 ile %70 arasında değişmekte , ortalama %40 kabul edilmektedir 9, 10. Son yıllardaki çalışmaların gösterdiği hastaların büyük bir çoğunluğunun bulgularının minör depresyon ve distimik bozukluk ile uyumlu olduğu yönündedir 11. Depresif Parkinson hastalarında suçluluk duygusu, aşağılık hissi, kendine zarar verme PH'ı olmayan depresyon hastalarına göre daha az görülürken; anksiyete, panik atak, ilgi kaybı, yorgunluk, karasızlık ve anhedoni sıktır 10. PH'daki depresyonun mezokortikal monoaminerjik sistemlerdeki hastalığa spesifik patolojiye bağlı geliştiği ve "reaktif" olmadığı inanılmaktadır 8.

##### **Frontal Disfonksiyon ve Demans:**

Ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirmeler erken PH vakalarında bile hafif bilişsel fonksiyon etkilenimi göstermektedir 12. Frontal yürütücü işlevler olarak kabul edilen problem çözme, planlama, amaca yönelik davranışlarda etkilenme kadar öğrenme ve hafıza problemleri de Parkinson hastalarında mevcuttur 13. Prevalans çalışmalarından PH'da vakaların %31'inin demans tanı kriterlerini tamamladığını, dejeneratif demanslar içinde Parkinson Demansı'nın %4'ü oluşturduğunu öğreniyoruz 14. Hastalarda demansif bulguların gelişmesi hastalığın seyrini olumsuz etkilemekte hızlı progresyon ve erken bağımlılık ve ölümü davet etmektedir.

##### **Psikoz:**

Halusinasyon ve psikoz nonmotor semptomlar içinde en zorlayıcı olanlardır. Erken evre PH olan olgularda psikoz ve halusinasyon %17, kesitsel çalışmalarda tüm Parkinson vakalarında halusinasyon görülme insidansı %40'dır 15,16. Dopaminerjik tedaviyle eken ortaya çıkan psikotik reaksiyonlar takiben gelişecek bilişsel kayıp ve damansın da habercisidir. PH'daki psikozda görsel halusinasyonlar içgörü korunmuş olarak yaşanır. Zaman içinde semptomlar ilerleyerek gerçekte ilişki kopar ve hasta bu dönemde "psikoz"dadır. Erken dönemde farkedilen, halusinasyonlar ve yanılsamalar tetikleyici faktörlerin ortadan kaldırılmasıyla kolaylıkla kontrol edilebilirken; psikotik tablodaki hastanın tedavisi uzun ve külfetli olmaktadır.

### **UYKU BOZUKLUKLARI:**

Nonmotor problemler içinde en sık rastlanılan semptomlardandır. Uykuya dalmada zorluk, sık uyanma, uyku krampları, ağrılı distoni, nokturnal motor semptomlar, huzursuz bacak sendromu, nokturi, nokturnal konfüzyon ve gündüz uykululuğu Parkinson hastalarının uyku kalitesini bozan veya bozuk uyku kalitesine ikincil ortaya çıkan bulgularıdır.

**REM uyku davranış bozukluğu (RDB):** Tüm uyku bozuklukları içinde en ilginç tablo olan RDB 1986 yılında tanımlanmıştır. Sağlıklı kişiler uykunun REM fazında göz hareketleri ve solunum fonksiyonları dışında paralitiktir. RDB hastaları ise rüyalarını canlı yaşarlar ve abartılı motor ve vokal aktiviteler kendilerinin uyku kalitesi kadar yatak partnerlerine de zarar verir. Genel yaşlı populasyonda görülme sıklığı %0.38 iken, PH'da özellikle erkek hastalarda %30'a kadar çıkabilir. Erkeklerde kadınlardan beş kat daha sıktır. Son yıllara kadar klinik verilerle tanı konulan tabloya, 2005 yılında Amerikan Akademisi Uyku Derneği pozitif polisomnografi kriterleri tanımlanmıştır. RDB davranış paterninden daha sık rastlanan polisomnografide tonic EMG bulgularıdır. Tonik EMG bulguları saptanan her PH olgusunda RDB görülmediği için klinik değerlendirme tanının temelini oluşturmaktadır.

**Artmış gündüz uykululuğu:** Parkinson hastalarının %51 kadarında görülen gündüz uykululuğu ve %3.8-30 arasında bildirilen uyku atakları ilerleyen yıllarda hastaların yakınmaları arasına eklenmektedir. Dopaminerjik ajanların dozları ve Epworth Uykululuk Skala sonuçları ile bu iki uyku problemi arasında anlamlı korrelasyon vardır. Uyku atakları ergo veya nonergo tüm dopamin agonistlerinde ortaya çıkabilir. Gündüz uykululuk hali için altta yatan mekanizmanın iyi sorgulanarak tetkik edilmesi gerekir. Uyku bölünmeleri, uyku-apne sendromu ve ilaç yan etkileri bunlardan bazılarıdır. Levo dopa dahil tüm dopaminerjik tedavide kullanılan ajanlar gündüz uykululuk halinden sorumlu olabilirler.

**Huzursuz Bacaklar Sendromu (HBS):** Parkinsonlu hastaların yaklaşık %20'sinde görülen bu sendrom hastalarda bacaklarını hareket ettirme isteği ve rahatsızlık verici duyuşsal semptomlar ile seyredir. Tipik olarak geceleri artan bulgular özellikle yatağa uzanınca şiddetlenir ve hasta oda içinde dolaşarak semptomlarını rahatlatır.

### **OTONOMİK DİSFONKSİYON:**

**Ortostatik Hipotansiyon (OH):** Patolojik tanıları olan serilerden öğrendiğimiz semptomatik OH hastaların %20-30'unda ortaya çıktığıdır. Dopaminerjik ilaç dozları, hastalık süresi ve şiddeti ile OH korrelasyon gösterir. Multi Sistem Atrofi ile karşılaştırıldığında PH'da ortostatik semptomların hastalığın ilerleyen yıllarında ortaya çıkar. Wenning ve arkadaşlarının postportem verileri de içeren küçük serisinden öğrendiğimiz Multi Sistem Atrofi'de 24 ay, PH'da 166 ay sonra OH semptomlarının ortaya çıktığıdır. PH'da OH nedeni olarak periferik sempatik kardiyovasküler denervasyon sorumlu tutulmaktadır.

**Konstipasyon:** Myenterik pleksustaki Lewy cisimciği patolojisi ve buna bağlı kolonik sempatik denervasyon konstipasyonun etyolojisi ile ilgili mekanizmalardır. Pek çok vaka kontrol çalışmasında PH'da konstipasyon prevalansı %28 ile %61 arasında değişmektedir. Sağlıklı yaşlı kontrollerde bu oran %6-33 olarak bildirilmiştir. Son yıllarda koku duyusunda azalmada olduğu gibi konstipasyonun da PH'daki Lewy cisimciği dejenerasyonunun en erken bulgularından biri olabileceği yönünde tartışmalar vardır.

#### **DUYUSAL SEMPTOMLAR ve AĞRI:**

PH'da farklı serilerde %40-50 vakada rapor edilen ağrı osteoartrit, nöropati ve diğer nedenlerle açıklanmayan tarzdadır. Parkinson ile ilişkili omuz ağrısı bazı vakalarda hastalığın ilk bulgusu olabilmekte ve hasta nörolog dışında başka hekimler tarafından izlenmektedir. Parkinsonial bulgulardan rijidite ve bradikinezi şiddetlenince hastalar doğru tanıyı alabilmektedirler. Duyusal semptomlar ve ağrı dalgalanma gösteren Parkinson olgularında da sık rastlanılan problemlerdir. Karıncalanmalar, yanma hissi, nöraljik ağrılar ve yaygın ağrı özellikle off döneminde belirginleşir ve dopaminerjik tedaviye çoğunluğu yanıt verir. Tarif edilen ağrılı semptomların patofizyolojisi tam bilinmemektedir. Parkinsonial motor bulguların şiddetli olduğu tarafta daha problemlili olan ağrıların santral ağrı yollarındaki etkilenime bağlı olabileceği düşünülmektedir.

#### **Kaynaklar:**

5. Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner AA. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's Disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 2002; 8: 193-197.
6. Sullivan KL, Ward CL, Hauser RA et al. Prevalence and treatment of non-motor symptoms in Parkinson's Disease. *Neurology* 2006; 66 (suppl 2): 04.031.
7. Braak H, Ghebremedhin E, Rub U et al. Stages in development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res* 2004; 318 (1): 121-124.
8. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2008; 15 (suppl 1): 14-20.
9. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review *American Journal of Psychiatry* 1992; 149: 443-454.
10. Mayeux R, Denaro J, Hemenegildo N, et al. A population-based investigation of Parkinson's disease with and without dementia. Relationship to age and gender. *Archives of Neurology* 1992; 49: 492-497.
11. Tandberg E, Larsen JP, Aarsland D, Cummings JL. The occurrence of depression in Parkinson's disease. *Archives of Neurology* 1996; 53: 175-179.
12. Lees AJ, Smith E. Cognitive deficits in early stages of Parkinson's disease. *Brain* 1983; 106: 257-270
13. Dubois B, Pillon B. Cognitive deficits in Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 1997; 244: 2-8.
14. Aarsland D, Zaccari J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2005; 20: 1255-1263.
15. Rascol O, Brooks DJ, Kozyn AD, De Deyn PP, Clarke CE, Lang AE. A five-year study of the incidence of dyskinesia in patients with early Parkinson's disease