

PARKİNSON HASTALIĞI: Non-motor Problemler

Dr. Dilek İnce GÜNAL
Marmara Üniversitesi
Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı

Giriş

- Parkinson hastalığı sadece bradikinezi, rijidite ve tremor ile giden bir tablo değil.
- Non-motor semptomlar
- Shulman ve ark (2002)
- ✓ Nonmotor semptomların %62'sinin farkında değiliz.
- ✓ Apati, ağrı, cinsel sorunlar, barsak sorunları, uyku bozuklukları ...
- Oldukça farklı problemler NM semptomları oluşturur.
- Değerlendirmek için valide edilmiş anketler mevcut .

NM semptomları nasıl belirleyip, ölçüyoruz?

1. Non-motor questionnaire (NMS Quest)
2. Non-motor scale (NMS scale)
3. Yenilenmiş Parkinson hastalığı derecelendirme skalası (UPDRS)
4. Outcome skalaları (SCOPA)

NM semptomlar

- Parkinson hastalığının hangi döneminde ortaya çıkar?

Olfaktuar bozukluklar, kabızlık , REM UDB ve depresyon hastalığın motor bulgularından yıllar önce ortaya çıkar.

□ 433 PH sindan %21 i non-motor semptomlarla prezente oluyor (Naidu 2008).

Beyindeki temel dopaminerjik alanlar:

- SN pars compacta
 - Ventral tegmental alan
 - Hipotalamus
1. Mezokortikal
 2. Mezolimbik
 3. Nigrostriatal
 4. Tuberoinfundibular
 - Otonomik semptomlar, uyku ve ağrı
- Non-dopaminerjik mekanizmalar:
 - Depresyon
 - Psikoz
 - Kognisyon
 - Gün içi uykululuk hali
 - Urge inkontinans

NROPSIKİYATRİK SEMPTOMLAR

DEPRESYON:

- %45 hastada
- Klinik tanımı içinde erken dönem kognitif işlev kaybı ile karışabilir.
- Dopamin + serotonin + norepinefrin
- Apati ve duygu durum bozukluklarına dopaminerjik tedavinin etkisi
- Levodopa ve dopamin agonistleri depresyon tedavisinde etkili

Dopamin agonistlerinin anti-depresan etkileri:

- Pramipeksol > fluoksetin > plasebo
(Coorigan 2000)
- Pramipeksol = pergolid
(Rektorava 2003)
Limbik dopaminerjik D3 R etkisi ile
(Chaudhuri 2009)
- Pramipeksol (1.5-4.5 mg) > sertraline (50 mg)
(Barone 2006)
- Stabil levodopa tedavili hastalarda pl kont, çift kör, multicenter
(Pahwa 2007, Boehringer Ingelheim 2009)
- Ropinirole XL ve pramipeksol = antidepresan etki

NÖROPSİKİYATRİK SEMPTOMLAR	Dopaminerjik tedaviye yanıt
DEPRESYON, APATİ ve ANKZİYETE	EVET
ANHEDONİ	EVET
KOGNİTİF DİSFONKSİYON	---
DİKKAT EKSİKLİĞİ	---
HALLUSİNASYON ve DELÜZYONLAR	---
KONFÜZYON	---
PANİK ATAK	EVET eğer off periodu ile ilgiliyse

Ankziyete

- Depresyon ve motor dalgalanmalar ile birlikte dir.
- Dopaminerjik tedaviye yanıt verir.
- Off dönemi semptomudur.
- Depresyon ile ilişkili ankziyete dalgalanma göstermeyebilir.
- Gözlemsel alışmalar DBS-STN sonrasında dalgalanan ankziteye azlıyor (Witt 2008, Wijtas 2007)

Apati

- Parkinson için spesifiktir ve \pm depresyon
- Dopaminerjik temelli olduğu düşünülür ancak
- Anksiyete gibi dopaminerjik ajanlara yanıtız da olabilir.
- STN DBS sonrası apati (Czernecki 2008) dopamin agonisti ile düzeliyor.

Kognitif İşlev Bozuklukları

- İleri evre PH sık ve %80 ' e kadar çıkabilir.
- Erken evre PH olgularında da
- ✓ Frontal diseksekutif sendrom olarak prezente olabilir (Dubois 1997).
- ✓ Görsel algıda problem yaşayabilirler (Uc E 2005)
- ✓ % 57 vakada MCI (WilliamGray 2007)
- Mekanizma: kaudat ve kortikostriatal yolakların etkilenmesi
- Striatal dopaminerjik liflerde dopamin uptake ve metabolizmasındaki patoloji

Kognitif İşlev Bozuklukları II

- Dopaminerjik tedavi ile belli komponentlerinde düzelme olabilir.
- İleri evre hastalarda dopaminerjik tedavi kognitif fonksiyonları kötüleştirebilir.

Demans ve Parkinson Hastalığı

- Klinik olarak tanımlanmış demans % 30-40
(Poewe 2008)
- Dejeneratif demansların %4 'ünü oluşturuyor.
- Klinik özellikleri:
 1. Psikomotor yavaşlama
 2. Apati
 3. Bradifreni
 4. Geri çağırma problemleri
 5. Problem çözme ve vizuospatial fonksiyonlarda etkilenim
 6. Dikkat dalgalanmaları

UYKU BOZUKLUKLARI

Uyku Bozuklukları

- Uyku uyanıklık siklusunda dopamin önemli
- Dopaminergik ilaçların uyku üzerine değişken etkileri vardır:

	Yavaş dalga uykusu	REM uykusu	Uyanıklık
Düşük doz etkisi (+ D2 otoR)	Artar	Artar	Azalıır (artmış gündüz uykululuk)
Yüksek doz etkisi (D1 R)	Azalıır	Azalıır	Artar (insomni)

UYKU BOZUKLUKLARI	Dopaminerjik tedaviye yanıt
HBS ve PBH	evet
REM davranış boz.	evet
REM loss of atonia	--
Non REM uyku boz.	--
Artmış gündüz uykululuk hali	--
Canlı rüyalar	--
İnsomni	--
Uykuda bozulan solunum tabloları	--

İnsomni:

- Uyku başlangıcında olan insonmi (sleep onset insomnia)
- Uykuyu sürdürme zorluğu ile giden insomni (sleep maintenance insomnia)
 - I. Nokturnal akinezi
 - II. Non-motor problemler: nokturi, HBS, PLMS, uyku patern bozuklukları.

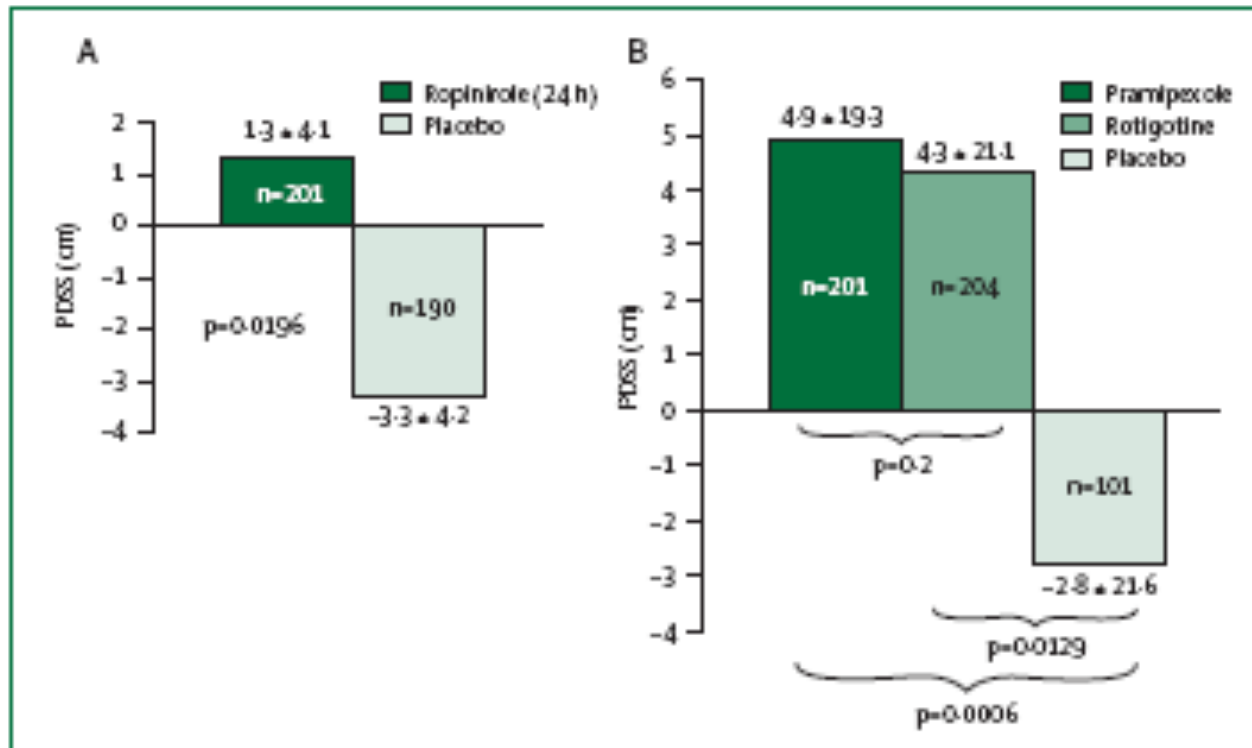


Figure 2: Effect of dopamine agonists on the PDSS total score (A) Extended-release ropinirole versus placebo (EASE-PD study). (B) Pramipexole versus rotigotine transdermal patch, and placebo (CLEOPATRA study). All active strategies, but not placebo, led to an improvement in overall PDSS score (higher scores denote improvement).²¹⁰⁴ CLEOPATRA=Clinical Efficacy of Pramipexole and Transdermal Rotigotine in Advanced Parkinson's Disease. EASE-PD=Ropinirole 24-Hour Efficacy and Safety Evaluation in PD. PDSS=Parkinson's disease sleep scale.

PERİYODİK BACAK HAREKETLERİ, HBS VE AKATİZİ

- PBH ve HBS benzer ve dopaminerjik tedaviye yanıtılı
- Akatizi ileri evre hastalarda HBS ile karışabilir.
- Mezokortikal dopaminerjik yolaklardaki dejenerasyon akatizinin mekanizması (Comella 1994)
- Tedavi:
 - PBH ve HBS için dopamin agonistleri veya levodopa
 - Akatizi için off fenomeni ise dopaminerjik tedavi , bazen klozapin

REM uykusu davranış bozukluğu

- Schenck ve ark (1986): canlı ve korkutucu rüyalar içeren bir parasomni + basit / kompleks hareketler
- Parkinson hastalığının ilk bulgusu olabilir.
 - ✓ Latent dönem 12.7 ± 7.3 yıl (Iranzo 2006)
 - ✓ Nörodejeneratif hastalık riski:
 - İlk 5 yılda %17.7
 - 10 yılda %40.6 (Postuma 2008)

REM uykusu davranış bozukluğu

- Alt beyin sapının mezensefalondaki dopaminerjik ventral tegmental alan ile bağlantısının bozulması
- Tedavi:
 1. Promipeksol (Fantini 2003)
 2. Levodopa (Rye ve Yamouchi 1998 ve 2003)
 3. Klonozepam
 4. Melatonin
 5. Gabapentin (Boeve 2007)

OTONOMİK ve GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR

OTONOMİK SEMPTOMLAR	Dopaminerjik tedaviye yanıt
MESANE PROBLEMLERİ: urgency, nokturi Sık idrara çıkma (frequency)	Evet ---
TERLEME	---
ORTOSTATİK HİPOTANSİYON	---
İMPOTANS	Evet
GASTROİNTESTİNAL SEMPTOMLAR	
HİPERSALİVASYON	Evet ?
DİSFAJİ ve BOĞAZA KAÇIRMA	---
REFLÜ VE KUSMA	---
BULANTI	---
KONSTİPASYON	Evet
BARSAK TAM BOŞALMAMA HİSSİ	Evet
FEKAL İNKONTİNANS	---

Mesane problemleri:

- Parkinson hastalarının mortalitesinde 2. önemli neden
- Ani idrar yapma isteği, pataküri, idrar kaçırma
- Voiding (mesane boşaltma) bozuklukları:
 1. Hastalıkla ilgili olmayan, örn. BPH
 2. Anti-parkinson ilaçların farmakolojik etkileri
 3. Parkinson hastalığına bağlı:
 - detrusör hiperaktivitesi
 - detrusör hipoaktivitesi
 - DSD

Sonuç: İdrar yapmada zorluk ve kaçırma

Mesane problemleri

- %36-71 vakada rastlanır.
- 2 farklı kategori:
 - irritatif ve obstrüktif
- motor semptomlardan yıllar sonra ortaya çıkar

Irritatif semptomlar:

predominant özellik
üriner semptomların %57-73
karakteristikleri:

1. Frequency
2. Urgency
3. Urge inkontinansı

Obstrüktif semptomlar:

daha nadir
%23-36

karakteristikleri:

1. Hesitancy
2. Zayıf idrar akışı
3. Overflow inkontinans

Mesane problemleri: Tedavi

- **İrritatif semptomlar:**

- 1. antikolinergikler
- oxybutynin
- 2. Trisiklikler
- imipramin

- **Obstruktif semptomlar:**

- 1. alfa adrenerjikler
- terazosin,doxazosin
- 2. Parasempatomimetik
- bethanechol
- 3. İntermitan kateterizasyon

Nokturi

- %62 vakada bir problem olarak belirtiliyor (Martinez-Martin 2007).
- Nedenleri:
 1. Gece artan idrar outputu
 2. Azalmış mesane kapasitesi
 3. Nokturnal akinezi nedeniyle bozulan uyku kalitesi

Rotigotin'in olumlu etkisi (Metta 2008)

DUYUSAL SEMPTOMLAR

DUYUSAL SEMPTOMLAR	Dopaminerjik tedaviye yanıt
AĞRI Primer ağrı (santral ağrı) İkincil ağrı Dalgalanma ilişkili ağrılar (off dnemi)	EVET --- EVET
PARESTEZİLER	---
KOKU DUYUSU BOZUKLUKLARI	---
VİZUAL DİSFONKSİYON	---

Panel 2: A proposed classification of pain in Parkinson's disease

- Musculoskeletal pain
- Parkinson's disease-related chronic pain (might respond to dopaminergic therapy)
 - Central pain
 - Visceral pain
- Fluctuation-related pain (dopaminergic therapy responsive)
 - Dyskinetic pain
 - "Off" period dystonia-related pain
 - "Off" period generalised pain
- Nocturnal pain (usually dopaminergic therapy responsive)
 - Pain related to restless legs syndrome or periodic limb movement
 - Nocturnal akinesia-linked pain
- Coat-hanger pain (pain around the shoulder area; rare in Parkinson's disease and linked to postural hypotension)
- Oro-facial pain
 - Temporo-mandibular joint pain
 - Bruxism-related pain
 - Burning mouth syndrome (might be levodopa responsive)
- Peripheral limb or abdominal pain
 - Drug induced
 - Peripheral oedema-linked pain
 - Lower bowel pain associated with retroperitoneal fibrosis

Vizual Disfonksiyon:

- Renk ve kontrast ayırımı bozular.
- Olası bir pre-motor bulgu olarak kabul edilir (Bttner 1993, Postuma 2006).
- Parkinson hastalığındaki dopaminerjik eksiklik PRİMER vizual disfonksiyona neden olur.
- Foveanın etrafının innervasyonu dopaminerjik hcrelerdendir. Otopsi alışmalarında PH vakalarında retinal dopamin konsantrasyonuna bakılmıştır (Hernois 1990, Devos 2005) .

Vizual Disfonksiyon II:

- Dopaminerjik tedavinin görme sorunları üzerine etkisi ??
 - Bulanık görme, özellikle loŖ ortamlarda, renk ayırımında zorluk en sık yakınmalar
 - “off” döneminde belirginleŖiyorlar
 - “Doz sonu off” tedavisi bu problemi de kontrol eder.

NONMOTOR DALGALANMALAR

- Lang ve Lozano 1998.
- Sınıflama (Hillen ve Sage 1996-1998)
 1. Nöropsikiyatrik
 2. Otonomik
 3. Duyusal/ağrı
- ✓ Çoğunluğu doz sonu off ve off fenomeni gibi davranırken
- ✓ Bir kısmı on dönemde oluşur.

Non- motor dalgalanmalardan en sıkları:

- Anksiyete %66
 - Birden aşırı terleme atağı %64
 - Bradifreni %58
 - Yorgunluk %56
 - Akatizi %54
-
- Motor semptomlar ve disabilite ile korrele
 - Patogeneizde fizyolojik olmayan pulsatil dopaminerjik stimulasyon sorumlu.

Mood dalgalanmalarına genel yaklaşım:

- Off döneminde belirginleşip, on döneminde tama yakın düzelen duygu-durum semptomları çok siktir.
- Anksiyete, irritabilite ve depresyon en sık.
- Daha uzun hastalık süresi ve genç yaşta hastalığı başlayan grup + motor dalgalanmaların varlığı ve şiddetli olması
- Persistan eşlik eden mood patolojisi ekarte edilmeli

Psikotik semptomlardaki dalgalanmalar

- Öfori, ajitasyon ve DDS
- On dönem fenomenleridir.
- DDS: hiperseksüelite, patolojik kumar, alışveriş, agresyon, kompulsif yemek yeme
- Punding: istifleme
- Dürtü kontrol bozuklukları

Psikotik semptomlardaki dalgalanmalar II

- On dönem mood elevasyonları, psikotik semptomlarda tedavi DA dozunu düşme, optimum levodopa da polifarmasi olmadan hastayı izleme
- + atipik nöroleptik
- Eşlik eden depresyon ve uyku bozukluğuna uygun tedavi

- En sık nöropsikiyatrik dalgalanmalar: mood (off dönem anksiyetesi %75)
- Birden fazla semptom aynı hastada
 - Dalgalanmaların motor dalgalanmalar ile ilişkisi
 - Dopaminerjik ajanlar ile ilişkisi
 - Hastaya bilgi ve güven verme