

# PARKİNSON HASTALIĞINDA NON-MOTOR TEDAVİ KOMPLİKASYONLARI

Doç Dr. Dilek İnce Günal  
Marmara Üniversitesi Nöroloji ABD.

Non-motor dalgalanmalar

Diğer tedavi komplikasyonları:

Patolojik kumar oynama

Homosistein seviyesi yüksekliği

Fibrotik değişiklikler

Artmış gündüz uykululuğu ve uyku atakları

# Parkinson Hastalığı

## “motor”

Tremor

Bradikinezi

Rijidite

Postural instabilite

## “non-motor”

Otonomik

Psikiyatrik ve kognitif

Duysal

Shulman 2001, Mov Disord

% 12 PH' da motor-dışı semptom  
yok

%59 => 2 semptom

%25 => 4 semptom

---

# Nonmotor fluctuations in patients with Parkinson's disease

Machteld E. Hillen, MD, and Jacob I. Sage, MD

---

**Article abstract**—We studied the nature and frequency of nonmotor “off” phenomena in 130 consecutive patients with Parkinson's disease (PD) with motor fluctuations. Twenty-two patients (17%) experienced nonmotor fluctuations as an end-of-dose phenomenon. Previously unreported, or little appreciated, nonmotor “off” states include sensory dyspnea, nausea, facial flushing, cough, hunger, unilateral limb edema, proximal limb pain, and trigeminal neuralgia-like pain. We attempted treatment modification in 12 of 22 patients; nonmotor “off” symptoms improved in nine of these 12 patients (75%). Recognizing these phenomena will prevent unnecessary tests and treatments.

NEUROLOGY 1996;47:1180-1183

---

## Hillen, Neurology 1996; 47:1180

- Amaç ve metod: 130 PH vakasında açık uçlu soruyla "nonmotor off fenomeni" nin sıklığının belirlenmesi
- Sonuçlar: %17 vakada 16 farklı " motor-dışı off fenomeni " saptandı.

Otonomik %44

Kog-psikiyatrik %32

duysal-ağrı %24

# The Clinical Profile of Nonmotor Fluctuations in Parkinson's Disease Patients

Dilek Ince Gunal, Kerim Nurichalichi, Nese Tuncer, Nural Bekiroglu, Sevinç Aktan

**ABSTRACT:** *Objective:* Recently described nonmotor fluctuations may cause disability in Parkinson's disease patients. These fluctuations are generally grouped as sensory, autonomic and psychiatric. The clinical spectrum and frequency of these fluctuating symptoms are not well-described. *Methods:* We studied the relationship of nonmotor fluctuations with motor symptoms and determined the influence of age at disease onset, duration of disease, dosage and duration of levodopa treatment in the appearance of nonmotor fluctuations. *Results:* Statistical analysis showed a relationship of disease-related parameters with sensory and autonomic fluctuations but psychiatric fluctuations were only found to be associated with the duration of levodopa usage. The nonmotor fluctuations included in the study were observed during "on" periods as well as "off" periods. *Conclusion:* Nonmotor fluctuations had variable presentations. Moreover, their co-appearance with different types of motor fluctuations may be linked to the effect of other neurotransmitter systems acting synchronously with dopamine. Risk factors for sensory and autonomic fluctuations in patients with Parkinson's disease were early age of disease onset, longer duration and higher dose of levodopa use. Psychiatric fluctuations were only associated with higher doses of levodopa.

**RÉSUMÉ:** Le profil clinique des fluctuations non motrices chez les patients atteints de la maladie de Parkinson. *Objectif:* Les fluctuations non motrices décrites récemment peuvent être invalidantes chez les parkinsoniens. Ces fluctuations sont généralement sensitives, neurovégétatives ou psychiatriques. Le spectre clinique et la fréquence de ces symptômes fluctuants n'ont pas été décrits avec précision. *Méthodes:* Nous avons étudié la relation entre les fluctuations non motrices et les symptômes moteurs et nous avons déterminé l'influence de l'âge de début de la maladie, la durée de la maladie, le dosage et la durée du traitement par la lévodopa par rapport à l'apparition des fluctuations non motrices. *Résultats:* L'analyse statistique a montré une relation entre les paramètres reliés à la maladie et les fluctuations sensitives et neurovégétatives. Cependant les fluctuations psychiatriques n'ont été associées qu'à la durée de l'utilisation de la lévodopa. Les fluctuations non motrices incluses dans l'étude étaient observées tant pendant les périodes "on" que pendant les périodes "off". *Conclusion:* La présentation des fluctuations non motrices était variable. De plus, leur présence associée à différents types de fluctuations motrices peut être en relation avec l'effet d'autres systèmes de neurotransmetteurs en synchronie avec la dopamine. Les facteurs de risque des fluctuations sensitives et neurovégétatives chez les parkinsoniens étaient un âge de début précoce ainsi qu'une posologie élevée de lévodopa et une durée de traitement plus longue. Les fluctuations psychiatriques n'étaient associées qu'avec une posologie plus élevée de lévodopa.



# Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease

## Frequent and disabling

T. Witjas, MD; E. Kaphan, MD; J.P. Azulay, MD, PhD; O. Blin, MD, PhD; M. Ceccaldi, MD, PhD;  
J. Pouget, MD; M. Poncet, MD; and A. Ali Chérif, MD

---

**Abstract—Objective:** To assess the frequency and disability caused by nonmotor fluctuations (NMF) in PD. **Methods:** A structured questionnaire was administered to 50 patients with PD with motor fluctuations (MF), focused on 54 nonmotor symptoms classified in three subgroups: 26 dysautonomic, 21 cognitive and psychiatric, and seven pain/sensory NMF. The link between each NMF and the motor state was determined. Patients were asked to grade their disability from 0 (no disability) to 4 (maximum discomfort) and to specify which kind of fluctuation subgroup (motor or nonmotor) was the most incapacitating. A statistical analysis was performed to determine the frequency of each NMF and to determine whether the level of disability resulting from NMF could be correlated to the main characteristics of the population. **Results:** All patients had had at least one type of NMF, most of which were associated with the “off” state. Anxiety (66%), drenching sweats (64%), slowness of thinking (58%), fatigue (56%), and akathisia (54%) were the most frequent NMF. Some symptoms such as anxiety or dyspnea correlated with a greater level of disability. The total number of NMF was found to be correlated with the motor disability. Incapacity resulting from the dysautonomic fluctuations was also significantly correlated with levodopa treatment. Surprisingly, 28% of the patients stated that NMF involved a greater degree of disability than MF. **Conclusion:** Nonmotor fluctuations are frequent and debilitating in PD.

## Non-motor dalgalanmalar

- Motor dalgalanmaları olan hastaların tamamında (%100)
- hasta profili MD olanlara benzer
  - erken hastalık başlama yaşı
  - uzun hastalık süresi
  - uzun süre ve yüksek doz levodopa kullanımı
- Dopaminerjik tedaviye yanıt verebiliyor
- otonomik, duysal ve kognitif-psikiyatrik ana başlıkları altında ancak ....
- DOPAMİN + NONDOPAMİNERJİK SİSTEMLER



# Patolojik kumar oynama

## Patolojik kumar oynama

- Tanım: kumar oynarken kontrolün kaybedilerek; aile, kişisel ve iş yaşantısının etkilenmesi
- “impuls kontrol bozukluğu”
- Dopaminerjik sistem (D2 R) beynin ödüllendirme mekanizmalarında etkin  
(mezolimbik bağlantılar, n. akkumbens)
- fMRI çalışması: kumar oynarken görülen hemodinamik aktivasyon öfori-indükleyen ilaç kullanımı sonrası ortaya çıkan aktivasyonla çakışıyor (Breiter ve ark, Neuron 2001).

## PH' da patolojik kumar oynama:

- Farklı ülkelerden bildirilen 29 vaka
- Hastalarda bu tablonun beklenen görülme sıklığı:
  1. Molina ve ark, Mov Disord 2000: %4.8
  2. Driver-Dunckley ve ark, Neurology 2003: %0.47
- Dopaminerjik tedavinin kompulsif şekilde yüksek dozda kullanılması
- 15/29 vakada dopaminerjik tedavinin azaltılmasına tablonun yanıt vermesi

**Artmış plazma homosistein seviyesi**

# Artmış plazma homosistein seviyesi

- Klinik ve epidemiyolojik çalışmalar hiperhomosistein (hiper-Hcy) düzeyi ile
  1. Oklusiv arterial vasküler hastalıklar
  2. Venöz tromboembolizmarasında ilişki göstermiştir.
- Hiper-Hcy akut hastalık sonrası reaktif olarak bulunabilir ve MI, strok, anjina pectoris, DM ve HT hikayesi olan vakalarda kardiyovasküler mortalite için risk faktörüdür.

- Hiper-Hcy için edinsel ve genetik faktörler mevcut.
- Plasma Hcy seviyesini etkileyen faktörler:
  1. Yaşam tarzı (kahve, sigara, alkol)
  2. Hastalıklar (böbrek, karaciğer hastalıkları, kanser, RA, endokrin ve intestinal hastalıklar)
  3. Diyet (folat ve B12 alımı)
  4. Hcy metabolizmasındaki enzim ve proteini kodlayan genlerdeki polimorfizm.
- ✓ MTHFR ve sistation-beta sentetaz gen mutasyonu.
- ✓ Plazma folat ve vit B6-B12 seviyeleri ile Hcy seviyeleri arasında ters ilişki var.



- Hiper-Hcy nedenlerinin **edinsel** faktörleri:

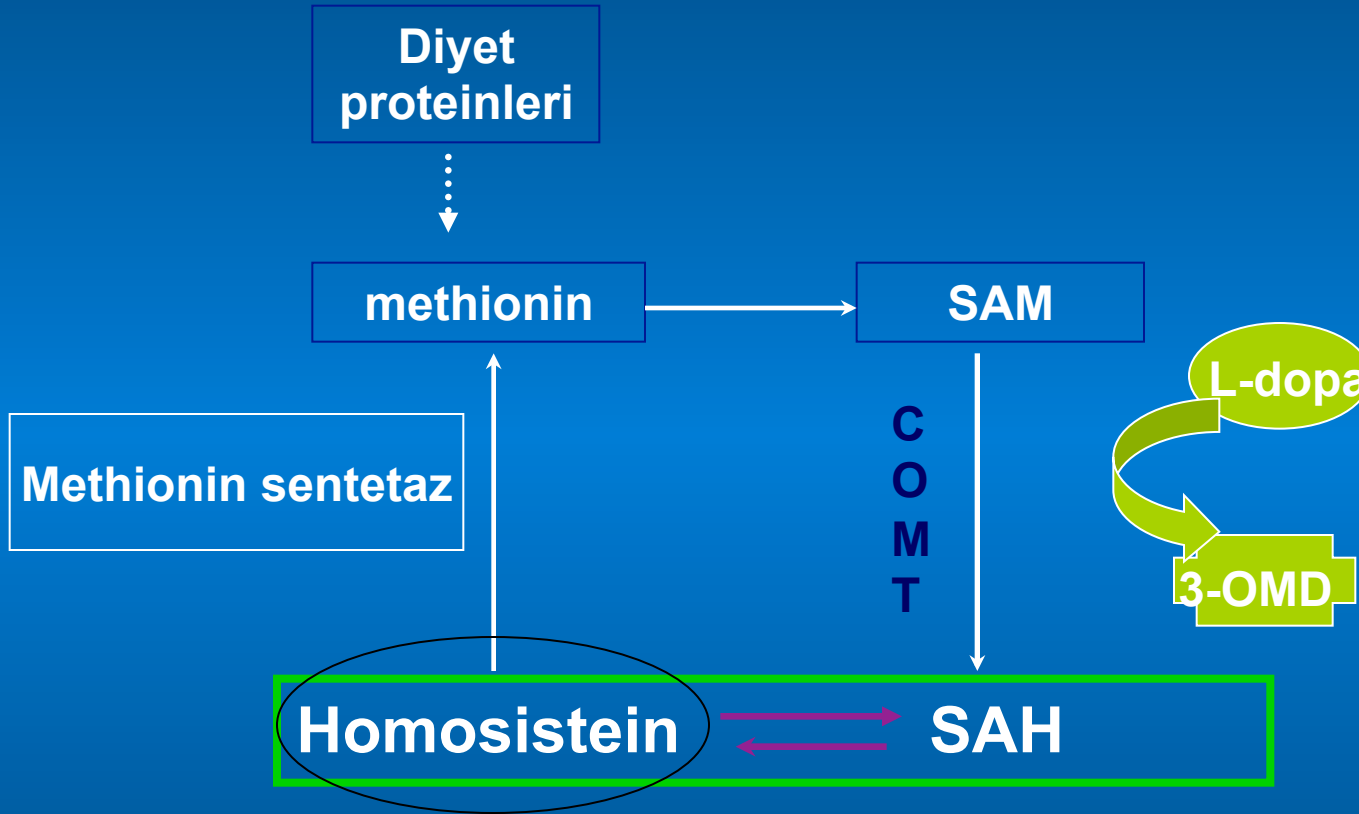
İlaçlar

Olası mekanizma:

1. Vitamin absorpsiyonunun inhibe edilmesi veya azaltılması
2. Hcy metabolizma disfonksiyonu
3. Artmış vitamin metabolizması
4. Renal fonksiyonun modülasyonu

# Levo-dopaya bağlı hiper-Hcy

- Serebrovasküler hastalıklar
- Nöropsikiyatrik semptomlar (demans, kognitif yavaşlama ve depresyon) için risk faktörü  
Roger ve ark, Arch Neurol 2003.
- Klinik bulguları kötüleştirebilir  
Diaz-Arrastia ve ark, Arch Neurol 2000.



**Kronik levodopa kullanan PH' larında COMT, yüksek Hcy ve azalmış methionin ve SAM seviyeleri yaratır.**

- Levodopa tedavisi alan hastalarda 2X yüksek plazma Hcy seviyeleri

Kuhn ve ark, Eur Neurol 1998.

- Kronik levodopa kullanımı ve yüksek Hcy seviyeleri + vit B suplementasyonunun gerekli olduğu

Miller ve ark, Neurology 2003.

Siniscalchi ve ark, Pharma Research 2005.

- Genetik faktör: MTHFR gen , T/T homozigot

Yasui ve ark, Acta Neurol Scand 2003.

- PH' da vitamin ve Hcy seviyeleri: folik asit

Muller ve ark, J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003

Woitalla ve ark, J Neural Transm Suppl 2004.

- Hiper-Hcy' nin klinikte anlamı nedir?

Kronik levodopa kullanımı alan hastalarda KAH↑

Rogers ve ark, Arch Neurol 2003.

- Hiper-Hcy demans ve depresyon için de risk faktörü.

?? PH' da nöropsikiyatrik semptomları arttırır mı?

- Hiper-Hcy serbest radikal formasyonunu arttırır, enflamasyonu hızlandırır ve eksitotoksik olabilir.
- PH' nın patogeneğinde etkin olabilecek bu değişiklikler, hastalık progresyonunu arttırabilir.

Diaz-Arrastia ve ark, Arch Neurol 2000.

O' Suilleabhain ve ark, Arch Neurol 2004

- Hcy , hayvanda direk SN veya striatuma enjekte edildiğinde toksin MPTP ilişkili dopamin azalması olduğu; nöronlarda dejenerasyon, motor disfonksiyon ve hücre ölümü yaptığı...

Duan ve ark, J Neurochem 2002



# **Valvular kapak hastalıkları ve fibrotik değişiklikler**

# Valvular kapak hastalıkları ve fibrotik değişiklikler

- Ergo- dopamin agonistleri (BRC, PRG, CBG)
- ⊗ enflamatuvar fibrotik reaksiyonlar:
  1. Plevrapulmoner fibroz
  2. Diğer organlar : kalp ve böbrekler (retroperitoneal fibroz)
- ⊗ Kalp kapak hastalığı (TR ve kalp yetmezliği) ..... Pergolid (3 vaka) Pritchett ve ark, 2002
- ⊗ İlaç firması 2004, 84 vaka / 1.7 milyon risk: 1 / 2000

## pergolid

- ❑ Baseman ve ark, Neurology 2004: 46 / 85 vaka eko ile çalışılmış. Kontrol değerleri için “Framingham Heart study echocardiographic” verileri kullanılmış.
- TR riski 14 X fazla ( hastaların >%44)
- ❑ Van Camp ve ark, Lancet 2004: 78 vaka, kontrol grubu 18 hiç ergo kullanmamış PH’ ları.
- Hafif restriktif kapak hast. %33
- Ağır kapak hast. %19

# pergolid

- ❑ Kalp kapak patolojisi görülme sıklığı ve ağırlık derecesi pergolid dozuna bağlı.

Toplam pergolid dozu ile mitral kapak “tenting area” arasında korelasyon

- ❑ Reversibilite: 2 / 6 vaka ilaç stoplandıktan sonra +

Van Camp ve ark, Lancet 2004:

- ❑ Mekanizma: ergo yapı / serotonin 5- HT<sub>2B</sub> agonistik etkisi ?

- ❑ WHO: plevral, perikardial effüzyon veya perikardit, 7 vaka ( ropinirole)

## Dopamin agonist tedavi suresince görülen plevral, perikardial ve retro-peritoneal fibroz olguları

Chaudhuri ve ark, Mov Disord 2004

	<b>brc</b>	<b>cbg</b>	<b>lsd</b>	<b>rop</b>	<b>prg</b>	<b>prompx</b>
<b>Markette olma süresi</b>	1979	1997	1968	1996	1988	1997
<b>plevra</b>	215	12	6	4	104	0
<b>Perikard</b>	12	1	0	3	8	0
<b>Periton</b>	29	0	1	0	19	0
<b>toplam</b>	244	13	7	7	131	0

- Ergo- dopamin agonistleri ile ilişkilendirilen fibrotik reaksiyonların değerlendirilmesi :

1. Plevral fibrosis
2. Pulmoner fibrosis
3. Valvular ve perikardial fibrosis
4. Reversibilite
5. Ko-morbidite

- ergo deriveleri **PERGOLİD** ve metiserjid,

- ergo alkaloid ergotamin

- non-ergo ilaçlar nor-fenfluramin, aminorex, MDMA .

İnsan kalp kapağı üzerindeki **5-HT<sub>2B</sub>** reseptörlerini uyarır.

Fibromyoblast üzerine tropik etki yaratılır.



**PH' da artmış gündüz uykululuğu ve  
uyku atakları**

# PH' da artmış gündüz uykululuğu ve uyku atakları

- *1999: Frucht, Rogers, Green ve ark.*

Promipeksol ve ropinirolün sedatize edici etkileri

- *2002: Rye, Jankovic.*

DA ve gündüz uykululuk hali.

VTA' daki inhibitör D2 benzeri otoresseptörlerin uyarılması

- *Uyku atakları: 2001-2002*

*Uyku atağı* : uykusuzluk olmadan oluşan ani, dayanılmaz uyku. Öncesinde ve sonrasında uykululuk hali yok.

- **Uyku-uyanıklık durumunda dopaminin rolü ?**
- Sadece non-ergo DA 'leri değil
  - Ergotik DA
  - Levo dopa
  - COMT inh.

# PH' daki uykululuğun ve uyku ataklarının epidemiyolojisi

- Artmış gündüz uykululuğu PH' da kontrollere göre daha ağır ve daha sık
- ESS (Epworth uykululuk skalası)
- DA' lerinin PH' larında sedate edici etkisi

Değişkenler: DA dozu ve hastalık ağırlık derecesi

- Ergo ve non ergolar arasında fark yok! ( Pal 2001, Happe 2001, Ondo 2001)
- Artmış gündüz uykululuğu levo dopa alan hastalarda da mevcut (Andreau 1999)

## Parkinson hastalarında,

- Artmış gündüz uykululuk hali sık (%20-50), uyku atakları nadir (%1-27).
- Artmış gündüz uykululuk genellikle hastalığın ağırlığı ve dopaminerjik tedavinin dozu ilişkili.
- Uyku atakları tüm dopamin agonistleri ve hatta levodopa ile de olabilir.
- Uyku atağı riski ESS skoru yüksek olan hastada ve DA'nın tedaviye eklenmesiyle artar.

## Parkinson hastalığında,

- Artmış gündüz uykululuğu olan her beş vakadan bir tanesinde obstruktif uyku-apne sendromu vardır.
- Her beş vakadan iki tanesi narkolepsi benzeri bir fenotip gösterirler.
- PSG ve MSLT bu vakalarda değerlidir.
- DA doz azaltılmasıyla veya değiştirilmesiyle tablo düzelir.
- Modafinil genellikle fayda sağlar.



Teşekkür ederim.....