

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**YAŞLI PARKİNSON HASTALARINDA KARDİYAK
OTONOMİK FONKSİYONLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ahmet YALÇIN

**GERİATRİ BİLİM DALI
YAN DAL UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Teslime ATLI**

**ANKARA
2013**

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Geriatri Bilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

“Yaşlı Parkinson Hastalarında Kardiyak Otonomik Fonksiyonun Değerlendirilmesi”
başlıklı, Uzm.Dr.Ahmet YALÇIN’a ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Tıpta Uzmanlık**
Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 15 / 02 / 2013

Prof.Dr.Teslime ATLI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Geriatri Bilim Dalı Başkanı

Jüri Başkanı- Tez Danışmanı

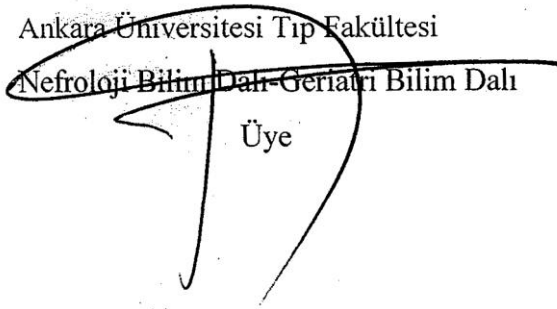


Prof.Dr.Kenan KEVEN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

~~Nefroloji Bilim Dalı~~ Geriatri Bilim Dalı

Üye




Doç.Dr.Murat VARLI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Geriatri Bilim Dalı

Üye



ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Yan dal asistanlığım boyunca desteğini esirgemeyen ve eğitimimde emeği geçen Geriatri Bilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. Teslime ATLI, Geriatri Bilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Murat VARLI ve Uzm. Dr. Sevgi ARAS'a teşekkür ederim. Bu tezin hazırlanmasında başından sonuna kadar yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Teslime ATLI ve Sayın Prof. Dr. Cenk AKBOSTANCI'ya teşekkürü borç bilirim.

Dr. Ahmet YALÇIN

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Parkinson Hastalığı.....	3
2.1.1. Parkinsonizm	3
2.1.2. Parkinson Hastalığının Tarihçesi.....	3
2.1.3. Parkinson Hastalığı Epidemiyolojisi	4
2.1.4. Parkinson Hastalığı ve Genetik Faktörler.....	9
2.1.5. Parkinson Hastalığı Patogenezi	10
2.1.6. Parkinson Hastalığı Patolojisi.....	16
2.1.7. Parkinson Hastalığı Tanısı.....	18
2.1.8. Parkinson Hastalığında Ayırıcı Tanı	29
2.1.9. Parkinson Hastalığının Prognozu	32
2.1.10. Parkinson Hastalığı Tedavisi.....	32
2.2. Kardiyovasküler Otonomik Disfonksiyon ve Parkinson Hastalığında Kardiyovasküler Otonomik Disfonksiyon.....	39
2.2.1. Kardiyovasküler Otonomik Fonksiyonun Değerlendirilmesi	39
2.2.2. Ortostatik Hipotansiyon.....	40
2.2.3. Supin Hipertansiyon	44
2.2.4. Postprandiyal Hipotansiyon.....	45
2.2.5. Parkinson Hastalığında Parasempatik Kardiyovasküler Disfonksiyon.....	46
3. MATERYAL VE METOD.....	47
3.1. Çalışma Dizaynı ve Çalışma Popülasyonu	47
3.2. Kardiyovasküler Otonom Testler.....	48

3.2.1. Parasempatik Testler.....	48
3.2.2. Sempatik Testler	49
3.3. İstatistiksel Değerlendirme	49
3.4. Etik Kurul Kararı	49
4. BULGULAR.....	50
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR	58
ÖZET.....	59
SUMMARY	61
KAYNAKLAR	63

KISALTMALAR VE SİMGELER DİZİNİ

DA	: Dopamin agonistleri
DAT	: Dopamin taşıyıcısı
DBS	: Derin beyin stimülasyonu
GBA	: Glukoserebrosidaz
KOMT	: Katekolamin-O-metil transferaz
LC	: Lewy cisimciği
L-dopa	: Levodopa
LLRK-2	: Leucine rich- repeat kinase-2
MAO	: Mono amin oksidaz
MIBG	: Metaiodobenzylguanidine
MOS	: Motor olmayan semptomlar
MPTP	: 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropridin
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MSA	: Multisistem atrofi
NINDS	: National Institute of Neurological Disorders and Stroke
OH	: Ortostatik hipotansiyon
RDB	: REM uykusu davranış bozukluğu
PET	: Pozitron emisyon tomografi
PH	: Parkinson hastalığı
PPH	: Postprandiyal hipotansiyon
SHT	: Supin hipertansiyon
SN	: Substansiya nigra
VMAT2	: Veziküler monoamin taşıyıcısı 2
UKPDS	: United Kingdom Parkinson's Disease Society

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. Parkinsonizmin Sınıflandırılması.....	3
Tablo 2.2. Farklı Ülkelerde Yaşa Göre Düzeltilmiş PH İnsidansı İçin Erkek/Kadın Oranları	5
Tablo 2.3. Parkinson Hastalığından Koruyucu Faktörler ve Risk Faktörleri	6
Tablo 2.4. Parkinson Hastalığı İçin Risk Oluşturan Genler	9
Tablo 2.5. Braak Patolojik Evrelemesi.....	18
Tablo 2.6. Parkinson Hastalığında Motor Semptomlar ve Bulgular	21
Tablo 2.7. NINDS Parkinson Hastalığı Tanı Kriterleri.....	22
Tablo 2.8. UKPDS Beyin Bankası PH Tanı Kriterleri.....	23
Tablo 2.9. Parkinson Hastalığında Motor Olmayan Semptomlar	28
Tablo 2.10. Parkinson Hastalığı Ayırıcı Tanısı	32
Tablo 2.11. Otonomik Disfonksiyona ve Ortostatik Hipotansiyona Neden Olan Durumlar	42
Tablo 2.12. Postprandiyal Hipotansiyon İçin Risk Faktörleri.....	45
Tablo 4.1. Çalışmaya Katılan Vakalara Ait Demografik Özellikler	50
Tablo 4.2. Kontrol Grubunda ve PH Grubundaki Kardiyovasküler Otonom Testler.....	51
Tablo 4.3. Ortostatik Hipotansiyonu Olan ve Olmayan Vakaların Demografik ve Klinik Verileri	52
Tablo 4.4. Parkinson Hastalığı Grubunda OH Olan ve Olmayan Vakalarda Kardiyovasküler Otonom Testler.....	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1.	Parkinson Hastalığının Farklı Ülkelerdeki Sıklığı	4
Şekil 2.2.	Dopaminin Yapısı.....	11
Şekil 2.3.	Bazal Gangliyadaki Yapılar ve İlişkileri	13
Şekil 2.4.	Parkinson Hastalığı Patogenezinden Sorumlu Mekanizmalar	16
Şekil 2.5.	Lewy Cisimciği	17
Şekil 2.6.	Parkinson Hastalığı Tedavi Şeması	39
Şekil 2.7.	Postural Değişiklik Sonrası Oluşan Kompanzasyon	41

1. GİRİŞ

Parkinson hastalığı (PH), esansiyel tremor ile beraber en sık görülen hareket bozukluğudur ve Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır [1, 2]. Parkinson hastalığında substansiya nigra (SN) bulunan dopaminerjik nöronların ilerleyici kaybı ve Lewy cisimciği (LC) oluşumu görülür. Dopamin yetmezliğine bağlı olarak parkinsonizm bulguları ortaya çıkar. Ancak patoloji sadece SN ile sınırlı kalmaz ve santral sinir sisteminin birçok alanını etkiler. Bunun sonucunda parkinsonizme bağlı motor semptomlar dışında otonomik fonksiyon bozukluğu, psikiyatrik semptomlar gibi motor olmayan semptomlar (MOS) da ortaya çıkabilir [3]. Parkinson hastalığı genelde sporadiktir. Vakaların %10'unu ise tek gen mutasyonlarına bağlı ailesel formları oluşturur [4].

Parkinson hastalığı, hem motor semptomlar, hem de MOS nedeniyle önemli morbidite ve işlev kaybı nedenidir. Ayrıca hayat kalitesini olumsuz yönde etkiler ve sağlık harcamaları için ekonomik yük oluşturur [5]. Parkinson hastalığının tanısı halen klinik olarak konmakla beraber görüntüleme yöntemleri ve biyolojik belirteçler hem hastalığın erken dönem tanısında, hem de diğer parkinsonizm nedenlerinin ayırıcı tanısında umut vaat etmektedir.

Hastalığın tedavisinde dopamin öncülü olan levodopanin (L-dopa) kullanımından bu yana önemli gelişmeler olmuştur. Anti-viral bir ajan olan amantadin, L-dopa'nın dolaşımında metabolizmasını engelleyen dekarboksilaz enzim inhibitörleri, dopaminin santral sinir sisteminde yıkımını engelleyen katekolamin-O-metil transferaz (KOMT) enzim inhibitörleri, dopamin agonistleri (DA), monoamin oksidaz B (MAO-B) inhibitörleri şu an klinik kullanımı olan anti-parkinson ilaçlardır. İlaç tedavisi yanında, derin beyin stimülasyonu (DBS) olarak adlandırılan cerrahi yöntem de kullanılmaktadır. Ancak, kullanılan tedavi yöntemlerinin hepsi semptomatik özelliktedir ve şu an PH'nın ilerlemesini yavaşlatan bir tedavi yoktur. Parkinson hastalığının ilerleyen dönemlerinde dopaminerjik tedaviye bağlı motor komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Ek olarak, hekimler motor semptomlara yoğunlaşmış, MOS'ın yeterli tanı ve tedavisini ihmal etmektedir. Parkinson hastalığının erken dönemde tanısı ve bu dönemde nöron koruyucu tedavilerin uygulanması ile hastalığın yavaşlatılması üstüne yoğun çaba harcanmaktadır.

Parkinson hastalığında ki otonomik fonksiyon bozukluğunun bir parçası da kardiyovasküler otonomik disfonksiyondur. Parkinson hastalığında hem sempatik hem de parasempatik kardiyovasküler otonomik sistem etkilenmektedir. Sempatik otonomik kardiyovasküler disfonksiyon kendisini ortostatik hipotansiyon (OH), non-dipper olma, supin hipertansiyon (SHT) ve postprandiyal hipotansiyon (PPH) olarak gösterirken, parasempatik kardiyovasküler disfonksiyon sonucunda kalp hızı değişkenliği etkilenmektedir [6].

Kardiyovasküler otonomik disfonksiyon girişimsel olmayan yöntemlerle değerlendirilebilir. Ortostatik hipotansiyon kan basıncı ölçümü ile saptanırken, non-dipper olma, SHT ve PPH için ambulatuvar 24 saatlik kan basıncı ölçümü kullanılır. Parasempatik kardiyovasküler otonomik disfonksiyon ise derin solunuma, valsalva manevrasına ve postural değişikliğe kalp hızı yanıtları ile değerlendirilebilir [7].

Literatürde yaşlı PH vakalarında hem parasempatik hem de sempatik otonom testlerin beraber değerlendirildiği fazla sayıda çalışma yoktur. Bu çalışmada, yaşlı PH vakalarında parasempatik ve sempatik kardiyovasküler disfonksiyonu yaş ve cinsiyet açısından benzer kontrol vakaları ile karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık. Parasempatik kardiyovasküler disfonksiyon derin solunuma, valsalva oranına, postural değişikliğe kalp hızı yanıtları ile, sempatik kardiyovasküler disfonksiyon ise OH, non-dipper olma, SHT, PPH ile değerlendirildi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Parkinson Hastalığı

2.1.1. Parkinsonizm

Parkinsonizm istirahat tremoru, bradikinezi, kas rijiditesi ve postural instabilite ile kendini gösteren nörolojik bir sendromdur. Parkinsonizmin oldukça geniş bir tanı yelpazesi vardır. Nörodejeneratif hastalıklardan, toksinlere kadar farklı nedenler parkinsonizme neden olur. Parkinsonizm etyoloji açısından ikiye ayrılır; Birincil (dejeneratif) parkinsonizm ve ikincil (kazanılmış) parkinsonizm (Tablo 2.1). Birincil parkinsonizmin en sık nedeni PH'dır [8].

Tablo 2.1. Parkinsonizmin Sınıflandırılması

Birincil (dejeneratif) parkinsonizm
-Parkinson hastalığı (sporadik ve genetik)
-Atipik parkinsonizm sendromları
-Kalıtsal dejeneratif parkinsonizm
İkincil (kazanılmış) parkinsonizm
-İlaça bağlı parkinsonizm
-Vasküler parkinsonizm
-Toksiner
-Enfeksiyonlar
-Travma

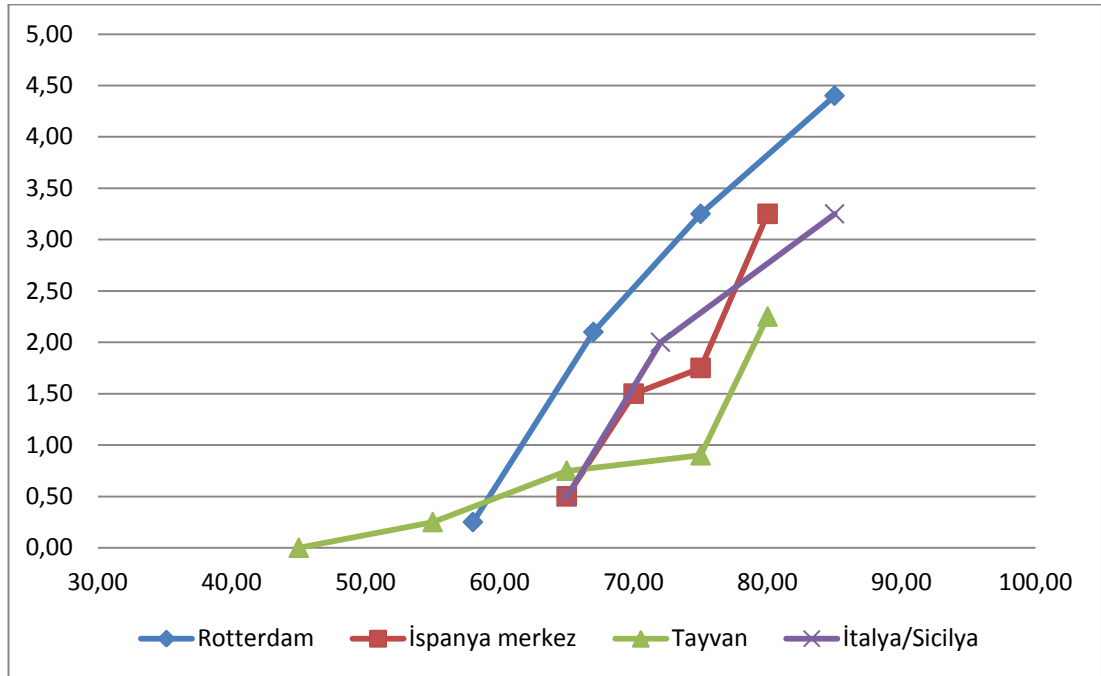
2.1.2. Parkinson Hastalığının Tarihçesi

Parkinson hastalığına ait kayıtlar eski çağlara kadar gitmektedir. Milattan önce 12. yüzyıla ait bir Mısır papirüsünde ve Hindistan antik tıp sistemi olan Ayurvedik tıpta PH'na ait tremor, siyalore (salyanın akması), bradikinezi gibi semptomlara rastlanmış olup, Hindistan'da tedavi için L-dopa'dan zengin bakla tohumundan yapılmış ilaçların kullanıldığına dair kayıtlar vardır. Roma döneminde

Galen, istirahat tremoru, postural değişiklikler ve bradikineziden bahsetmiştir [9]. Galenden sonra Franciscus Sylvius, John Hunter gibi bilim adamları PH üstünde çalışmıştır, ancak hastalığın tanımlanmasını 1817 yılında James Parkinson “*An essay on the Shaking Palsy*” isimli yazısında yapmıştır. Daha sonraki yıllarda hastalığın anlaşılması ve tedavisi ile ilgili önemli gelişmeler yaşanmıştır. Örnek vermek gerekirse, hastalığın patolojisine ilişkin LC’nin 1912 yılında Frederic Lewy tarafından keşfi ve 1967 yılında L-dopa’nın klinik kullanıma girmesi sayılabilir [10].

2.1.3. Parkinson Hastalığı Epidemiyolojisi

Parkinson hastalığının sıklığı, çalışmanın yapıldığı toplumun özelliklerine, kullanılan tanı kriterlerine ve epidemiyolojik yöntemlere göre değişkenlik gösterir. Parkinson hastalığının toplumda ki sıklığı %0,3’tür [11]. Sıklık yaşla beraber artmaktadır (Resim 2.1). Avrupa derneklerinin beraber yürüttüğü bir çalışmada, PH sıklığı 65 yaş üstü kişilerde %1,6 iken, 85 yaş üstünde %3,5 bulunmuştur [12]. Elli yaşından önce PH’nın görülmesi nadirdir. Çalışmalarda hastalığın insidansı ise yaklaşık olarak yılda 8/100,000 ile 18,6/100,000 arasında değişmektedir [13].



X eksen: Yaş, Y eksen: Sıklık (%)

Lau, L.M. and M.M. Breteler, Epidemiology of Parkinson's disease. Lancet Neurol, 2006.

Şekil 2.1. Parkinson Hastalığının Farklı Ülkelerdeki Sıklığı

Bütün epidemiyolojik çalışmalarda olmamakla beraber, çalışmaların çoğunda PH erkeklerde daha sık görülmektedir [13]. Erkeklerde PH insidansı da kadınlara göre daha yüksektir [14]. Bu yüksekliğin nedeni kadın cinsiyet hormonlarının etkileri ve Y kromozomu üstünde bulunan cinsiyet belirleyici gen “*Sex-determining region Y*” ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu genin SN’da bulunan nöronlarda yetersiz ekspresyonu sonucunda tirozin hidroksilaz aktivitesi azalır. Bu durum dopamin sentezinde azalma ile sonuçlanır [15]. Östrojen hormonunun nöron koruyucu etkisi olabilir, ancak bu konu da halen tartışmalıdır [16]. Farklı ülkelerde yaşa göre düzeltilmiş PH insidansı için kadın-erkek oranları Tablo 2.2’de görülmektedir.

Tablo 2.2. Farklı Ülkelerde Yaşa Göre Düzeltilmiş PH İnsidansı İçin Erkek/Kadın Oranları[13]

Ülke	Popülasyon (n)	PH vaka sayısı (n)	Erkek/Kadın Oranı (%95 Güven aralığı)
İngiltere	53,885	138	1,6 (1,3-1,9)
Çin	3,869,162	566	0,9(0,6-1,4)
A.B.D	213,000	83	1,6(1,3-2,1)
Tayvan	11,411	37	1,1(0,5-2,7)
İspanya merkez	5,160	30	2,6(1,2-5,4)
Hollanda	6,566	67	1,5(1,0-2,5)
İtalya	4,341	42	2,1(1,1-4,1)

Metodolojik olarak birbirinden farklı sadece birkaç çalışmada PH-ırk ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmalarda PH, siyah ırktan ve Asya ırkından olan kişilerde, beyaz ırktan olanlara göre daha az görülmektedir. Ancak sonuçlar tartışmalıdır ve bu farkın gerçek bir farktan çok çalışmalar arasındaki farklılardan kaynaklanıyor olması muhtemeldir [13].

Parkinson hastalığındaki patolojik mekanizmalardan yola çıkarak birçok çevresel risk faktörü araştırılmıştır. Ancak çalışmaların çoğunluğu retrospektif

çalışmalarından oluşmaktadır. Ayrıca PH riskini azaltan durumlarda vardır (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Parkinson Hastalığından Koruyucu Faktörler ve Risk Faktörleri

Koruyucu Faktörler	Risk Faktörleri
Sigara kullanımı	Pestisid ve herbisidler
Kahve tüketimi	Ağır Metaller
Östrojen	Homosistein
NSAİİ	Kafa travması
Egzersiz	Anksiyete ve depresyon
Anti-oksidanlar	Yüksek eğitim seviyesi
Alkol alımı	Kuyu suyu kullanımı
Doymamış yağ asitleri	Köy yaşamı
	Yağlardan zengin beslenme ve obezite
	Yüksek demir alımı

NSAİİ: Non-streoid anti-inflamatuvar ilaçlar

Pestisid ve herbisidler zararlı organizmaları veya bitkileri öldürmek için kullanılan kimyasallardır. Bir pestisid olan 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropridin (MPTP) etkisi altında kalan kişilerde PH belirtileri görülmesi ve MPTP'nin SN'da bulunan dopaminerjik nöronları harap ettiğinin saptanması üzerine hem pestisidler ve herbisidler, hem de kuyu suyu kullanma, tarımla uğraşma, şehir dışında yaşama gibi bu kimyasallara maruz kalmaya risk oluşturacak durumlar ile PH arasındaki ilişkiyi araştıran birçok epidemiyolojik çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların yaklaşık yarısında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur [17]. Bu kimyasalların hayvan çalışmalarında, mitokondride görevli NADPH-ubikinon redüktaz (kompleks I) enzimini inhibe ettiği ve dopaminerjik nöron miktarında azalmaya neden olduğu görülmüştür. Parkinson hastalığında kompleks I yetersizliğinin saptanması da bu kimyasallarla PH arasındaki ilişkiyi desteklemektedir [18].

Manganez, bakır, kurşun, amalgam, alüminyum ve çinko gibi metaller SN'da birikirler ve oksidatif strese neden olurlar. Bu nedenle PH riskini arttırabilecekleri düşünülmüştür, ancak bu konuda yeterli epidemiyolojik veri yoktur [17].

Sigara kullanımı PH'na ilişkin risk faktörlerinin en çok araştırılanıdır ve en tutarlı sonuçlar sigara kullanımı ile ilgilidir. Birçok epidemiyolojik çalışmada sigara kullanımının PH riskini azalttığı gözlemlenmiştir. Bu çalışmalar arasında prospektif kohort çalışmaları da mevcuttur [19-21]. Sigaranın nöron koruyucu etkisinin nikotin üzerinden olduğu düşünülmektedir [22].

Vaka kontrol ve uzun dönem takip çalışmalarında PH ve kahve tüketimi arasında ilişki bulunmuştur [23-25]. Bu ilişkinin nedeni kahvenin kafein içeriğidir. Kahveden veya kahve dışında kafein içeren bir kaynaktan kafein alımının PH riskini azalttığı saptanmıştır. Kafein adenozin A₂ reseptör inhibitörüdür ve bir hayvan çalışmasında motor semptomları düzelttiği görülmüştür [26].

Alkol kullanımı ile PH arasındaki ilişkiyi değerlendiren vaka kontrol çalışmaları ve prospektif çalışmalar vardır. Alkol kullanımı, bazı çalışmalarda PH riskini azaltsa da, bazı çalışmalarda bu ilişki gösterilememiştir [20, 27-29].

Parkinson hastalığının patogenezinde, oksidatif stresin rol almasından dolayı anti-oksidanların PH üstüne etkileri araştırılmıştır. Vitamin C ile yapılan çalışmalarda herhangi bir etki bulunmamıştır [30, 31]. Vitamin E ile yapılan vaka kontrol çalışmalarında, vitamin E'nin PH riskini azalttığı gösterilmesine rağmen bu etki prospektif çalışmalarda gösterilememiştir [32, 33].

Teorik olarak yağ içeriği yüksek diyetler lipid peroksidasyonu sonucu serbest oksijen radikallerini arttırarak PH riski oluşturabilir [34]. Bazı vaka kontrol çalışmalarında PH olan kişilerin yüksek yağ içeren besinler tükettiği saptanmıştır [35, 36]. Ancak prospektif çalışmalarda bu ilişki gösterilememiş, hatta bazı çalışmalarda PH riskini azalttığı saptanmıştır [37, 38].

Parkinson hastalığı ile yüksek kalori alımı arasında ilişki vaka kontrol çalışmalarında bulunmuştur [36, 39], ancak bu ilişki prospektif çalışmalarda gösterilememiştir [37, 40].

Doymamış yağ asitlerinin nöron koruyucu ve anti-oksidan etkileri olabilir [41]. İki büyük çalışmada doymamış yağ asidi tüketiminin PH riskini azalttığı saptanmıştır [37, 38].

Vücut kitle indeksinin 23'ten büyük olmasının PH ile ilişkili olduğu saptanmıştır [42].

Demir serbest radikal oluşumunu tetikler. Parkinson hastalığı vakalarının SN'da artmış demir seviyeleri saptanmıştır [17]. İki vaka kontrol çalışmasında PH ile demir alımı arasında pozitif bir ilişki saptanırken [36, 43], farklı iki vaka kontrol çalışmasında bu ilişki gösterilememiştir [35, 44].

Homosistein, nöronlar üstünde toksik etkileri olan bir moleküldür. Homosistein seviyesini etkileyen besinler (vitamin B₆, vitamin B₁₂, folik asit) ile PH arasında ki ilişki araştırılmıştır. Rotterdam çalışmasında yüksek seviyede vitamin B₆ alımı ile PH riskinin azaldığı gösterilirken, vitamin B₁₂ ve folik asit ile böyle bir ilişki gözlemlenmemiştir [45].

Parkinson hastalığının erkeklerde sık görülmesi nedeniyle kadın cinsiyet hormonlarının nöron koruyucu etkileri olabileceği düşünülmüştür. Östrojen, anti-oksidan özellikleri ile PH üzerinde olumlu etkileri olabilir [16]. Küçük bir çalışmada PH olan kadınlarda östrojen kullanımının motor semptomlarda düzelme sağladığı gözlemlenmiştir [46]. Vaka kontrol çalışmalarında ise sonuçlar tartışmalıdır [47-49]. Bu konuda geniş ölçekli prospektif gözlemsel çalışmalara ihtiyaç vardır.

Parkinson hastalığı patogenezinde inflamasyon yer almaktadır. Bu nedenle non-steroid yapıda anti-inflamatuvar ilaçlar PH riskini azaltabilir. Yapılan meta-analizlerde aspirinin PH riskini azalttığı gösterilememiştir [50, 51]. Diğer steroid olmayan inflamasyon karşıtı ilaçların özellikle ibuprofenin PH riskini azalttığı saptanmıştır [51, 52].

Parkinson hastalığı riskini azaltan veya artıran diğer faktörlerden kısaca bahsederek, çalışmalarda egzersizin PH riskini azalttığı görülmüştür [53-55]. Bazı vaka kontrol çalışmalarında kafa travması ile PH arasında ilişki gösterilmiştir [17]. Toplum temelli bir vaka kontrol çalışmasında yüksek eğitim seviyesinin PH riski ile ilişkili olduğu bulunmuş, ancak bu çalışma metodolojik açıdan yetersiz olarak değerlendirilmiş [56]. Depresyon ve anksiyetenin risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar da vardır [57].

2.1.4. Parkinson Hastalığı ve Genetik Faktörler

İlk başlarda, PH'da genetik faktörlerin etkili olmadığı, sporadik bir hastalık olduğu düşünülmekteydi. Çalışmalarda sporadik PH vakalarının %20 ile %25'inin birinci derece akrabalarının en az birinde PH olması, birinci derece akrabalarında PH olanlarda PH riskinin artması, ikizlerde genetik faktörlerin genç yaşta başlayan PH için önemli olduğunun saptanması ve ailesel PH ilişkin genlerin bulunması ile genetik faktörler önem kazanmıştır [58-60].

Son yıllarda PH ile ilişkili birçok gen tanımlanmıştır. Bu genlerin çoğunluğu tek gen geçişli ailesel parkinsonizm vakalarından sorumludur. Vakaların çoğu 50 yaşın altındadır ve tüm PH vakalarının yaklaşık %10'unu oluşturur. Parkinson hastalığı kliniğine ek olarak PH için tipik olmayan semptomlar da görülebilir. Ayrıca sporadik PH riskini arttırdığı düşünülen genlerde tanımlanmıştır.

Leucine rich-repeat kinase-2 (LRRK2) geni, glukoserebrosidaz (GBA) geni ve alfa-sinüklein geni, sporadik PH ile ilişkili olduklarından kısaca bilgi verilecektir (Tablo 2.4). On ikinci kromozomda bulunan LRRK2 tek gen geçişli ailesel parkinsonizm vakalarının büyük çoğunluğundan sorumludur [61, 62]. Bu gen dardarin isimli bir protein kodlamaktadır. Dardarin, alfa-sinüklein ve mikrotübül ilişkili tau proteini gibi proteinleri fosforlayan sitoplazmik bir kinazdır [63, 64]. Bu gen PH olanların ebeveynlerinin %0,4 ile %1,9'unda bulunmuştur [65-69]. *Leucine rich-repeat kinase-2* ilişkili PH genelde ileri yaşta başlar [64, 70]. Kliniği sporadik PH'na benzer, progresyonu iyidir ve L-dopa'ya yanıt verir [70].

Tablo 2.4. Parkinson Hastalığı İçin Risk Oluşturan Genler [71]

Gen Bölgesi	Gen	Kromozom	Risk Varyantları	R.R
PARK1/PARK4	Alfa-sinüklein	4	REP ₁ tekrarlayan polimorfizmler, tek nükleotid polimorfizmleri	1,2-1,4
PARK8	LRRK2	12	G2365R, R1628P	2,0-2,2
Bilinmiyor	GBA	1	>300'den fazla mutasyon	5,4

R.R= Rölatif risk

Glukoserebrosidaz geni Gaucher hastalığı ile ilişkilidir. Parkinson hastalığı için bir risk faktörü olduğu da düşünülmektedir. On altı merkezden 5691 PH vakasını

ve 4898 kontrolü kapsayan bir çalışmada, heterozigot GBA gen mutasyonu PH grubunda daha yüksek bulunmuştur [72]. Mutasyonlu PH vakalarında, mutasyonsuz PH vakalarına göre hastalığın daha erken yaşta başladığı, tremorun, bradikinezi ve rijiditenin şiddetinin daha az olduğu ve kognitif bozukluğun daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca mutasyonlu vakalarda pozitif aile öyküsüne daha çok rastlanmıştır.

Alfa-sinüklein geni ailesel parkinsonizm ile ilişkili genlerden ilk keşfedilendir. Dördüncü kromozomda bulunan bu genin nörodejenerasyona nasıl ve neden olduğu tam anlaşılmamıştır. Mutasyonlar sonucunda alfa-sinüklein proteinin işlenmesinde bozulma, anormal protein birikimi, oksidatif strese artış olduğu düşünülmektedir [73]. Son yıllarda bu gendeki polimorfizmlerin sporadik PH' da rolü olduğuna dair kanıtların sayısı artmaktadır [74-76].

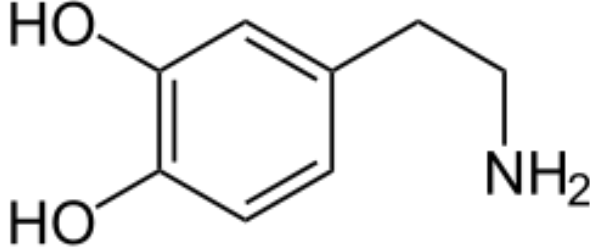
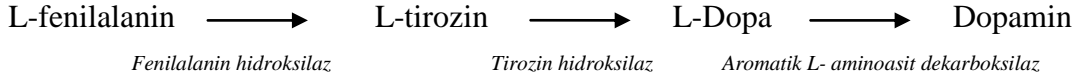
Şu anda Parkin (PARK2), PINK1 (PTEN-indüklenmiş kinaz-1) (PARK6), alfa-sinüklein geni (PARK1 ve PARK4), mitokondriyal DJ-1 (PARK7), LRRK2 (PARK8) genleri için genetik testler mevcuttur ancak bu testlerin yorumlanması zordur [77]. Genetik testlerin rutin yapılması şu an için önerilmemektedir [78].

2.1.5. Parkinson Hastalığı Patogenezi

Parkinson hastalığı özellikle SN'da dopaminerjik hücrelerin kaybı ile giden nörodejeneratif bir hastalıktır. Patogenezinde birçok mekanizma öne sürülmüştür. Bu mekanizmalardan bahsetmeden önce kısaca dopamin fiziyojisi ve nöroanatomiden bahsedilecektir.

Dopamin, katekolamin ailesinden monoamin yapıda bir nörotransmitterdir (Resim 2.2). Başta SN olmak üzere beyinde dopaminden zengin birçok alan vardır. Dopamin nöronlarda ve adrenal medullada sentezlenir. Sentezi L-dopa, L-tirozin, L-fenilalanin aminoasitleri kullanılarak gerçekleştirilir. Dışarıdan verilen dopamin normalde kan beyin bariyerini geçemez bu nedenle PH tedavisinde kan beyin bariyerini geçen L-dopa kullanılmaktadır. Dopamin, norepinefrin ve epinefrin sentezinde yer almaktadır.

Dopamin Sentezi

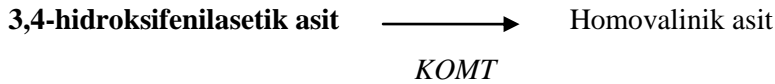
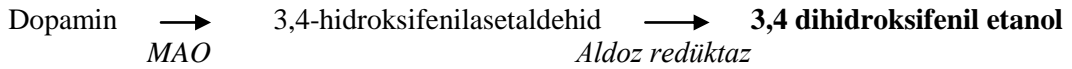
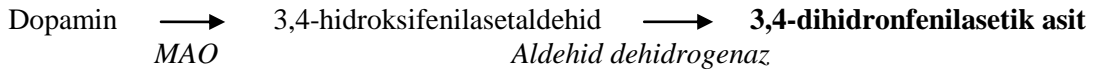


Şekil 2.2. Dopaminin Yapısı

Dopamin, sentezinden sonra nöron sitozolünden sinaptik veziküllere veziküler monoamin taşıyıcısı 2 (VMAT2) ile taşınır. Sinaptik aralığa salınan dopamin postsinaptik dopamin reseptörlerine bağlanır. Dopamin ayrıca presinaptik reseptörlere de bağlanarak uyarıcı veya inhibitör etki gösterebilir. Dopamin sinaptik aralıkta etkisini gösterdikten sonra dopamine yüksek afinitesi olan dopamin taşıyıcısı (DAT) ve daha düşük afinitesi olan plazma zarı monoamin taşıyıcısı ile presinaptik nörona geri alınır. Geri alınır alınmaz tekrar VMAT2 ile tekrar veziküllere taşınır.

Dopamin aktif olmayan metabolitlerine iki enzim tarafından parçalanır. Bu enzimler MAO ve KOMT'dur. Dopamin MAO-A ve MAO-B tarafından eşit olarak metabolize edilir.

Dopamin Yıkımı



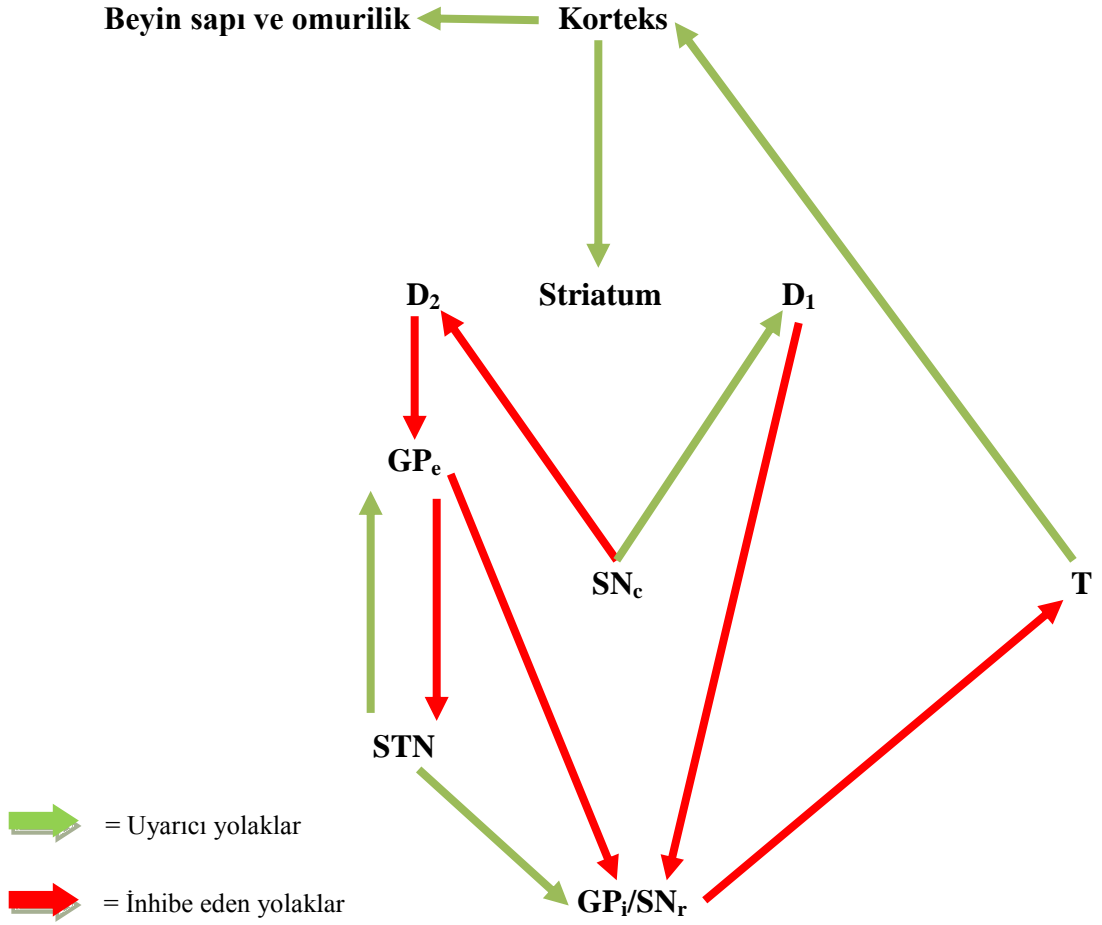
Homovalinik asit ve 3-metoksi-4-hidroksifenil etanol idrarla atılırlar. Ayrıca KOMT dopamini direkt olarak 3-metoksitiramine metabolize eder daha sonrada 3-metoksitiramin MAO tarafından homovalinik aside metabolize olup idrarla atılır.

Dopamin etkisini dopamin reseptörleri üstünden gösterir. D₁₋₅ olmak üzere 5 tip dopamin reseptörü vardır. D₁ ve D₂ PH ile ilişkili reseptörlerdir. D₁ ve D₅ reseptörleri cAMP üstünden uyarıcı etki gösterirken, D₂, D₃, D₄ ise cAMP üstünden inhibitör etki gösterir.

Dopamin santral sinir sisteminde duygu ve motivasyondan sorumlu alanlarda ve hareket oluşumunda etkili alanlarda görev alır. Ayrıca hipofizde prolaktinin salınımı üstünde nöroendokrin etkileri vardır. Beyin tabanındaki kusma merkezinde de dopamin görev almaktadır. Ayrıca vücutta dopamin, kalp hızının, kan basıncının ve böbrek fonksiyonlarının kontrolünde yer alır [79].

İstemli hareketlerden sorumlu dopaminerjik nöronların çoğu anatomik olarak bazal gangliya içinde SN'da bulunur. Bazal gangliyayı SN, striatum, globus pallidus ve subtalamik çekirdek oluşturur. Substansiya nigra anatomik olarak ikiye ayrılır; Pars compacta ve pars reticulata. Dopaminerjik nöronlar pars compacta bölümünde bulunur. Buradaki dopaminerjik nöronlar nöromelanin pigmenti içerirler. Substansiya nigrada nöronlar striatuma uzanarak nigrostriatal yolağı oluştururlar. Parkinson hastalığında etkilenen bu yolaktır (Resim 2.3).

Striatumdan D₁ ve D₂ reseptörleri aracılığı ile sırayla direkt ve direkt olmayan yolaklar çıkar, direkt yolak uyarıcı özellikteyken direkt olmayan yolak inhibe edici özelliktedir (Resim 2.3). Parkinson hastalığında SN'daki nöronların hasarına bağlı direkt yolun aktivitesi azalırken, direkt olmayan yolakta inhibitör aktivitede artma olur. Sonuçta talamustan çıkan, motor korteksi uyaran aktivitelerde azalma olur, bu durum bradikinezi ve diğer parkinsonizm semptomları ile sonuçlanır.



STN= Subtalamik çekirdek, GP_e= Globus pallidus eksterna, GP_i= Globus pallidus interna, SN_c= Substansiya nigra pars compacta, T= Talamus, SN_r= Substansiya nigra pars reticulata.

Şekil 2.3. Bazal Gangliyada ki Yapılar ve İlişkileri

Parkinson hastalığında nöron dejenerasyonu apoptoz veya nekroz ile olur [80]. Diğer bir hücre ölüm şekli otofajidir. Otofajik veziküllerin (otofagozomlar ve otofagolizozomlar) oluşumu ile karakterizedir ve PH'daki nörodejenerasyonda önemli rol oynar [81].

Normal şartlarda SN'da bulunan nöronların %0,5'inin apoptoza gittiği düşünülmektedir. Parkinson hastalığı olanlarda bu sayı %2'ye kadar çıkabilir. Deneysel modeller PH' da nörodejenerasyonun birincil mekanizmasının apoptoz olduğunu gösterse de yeterli nöropatolojik çalışma yoktur [82, 83].

Parkinson hastalığı patogenezindeki mekanizmalar tam anlaşılmamış olmakla beraber, genetik faktörlerle çevresel etkenlerin tetiklediği protein işlenmesindeki bozukluklar, oksidatif stres, mitokondriyal bozukluk, ekzotoksisite, enflamasyon,

immün sistemdeki değişiklikler ile ortaya çıkan zincirleme olaylar sonucunda olduğu düşünülmektedir.

Dördüncü kromozomda bulunan alfa-sinüklein protein genindeki mutasyonlar çeşitli nörodejeneratif hastalıklarda hücre ölümünde rol alır. Bu nörodejeneratif hastalıklar sinükleinopatiler olarak adlandırılır [84]. Sinükleinopatiler, PH dışında LC' li demans, multisistem atrofi (MSA) gibi nörodejeneratif hastalıkları içerir. Bu protein santral sinir sisteminde yaygın bulunmasına rağmen rolü tam bilinmemektedir [85]. Alfa-sinükleinin işlenmesindeki bozukluğa bağlı, suda çözünmeyen fibriler yapıda alfa-sinüklein birikimleri oluşur [86]. Suda çözünmeyen alfa-sinüklein birikimleri PH'nın ana patolojik bulgusu olan LC'nin temel yapısını oluşturur [87]. Ayrıca birikim öncesi oluşan oligomer yapıdaki alfa-sinükleinin mitokondri veya vezikül zarlarında bozulma yapabildiği de görülmüştür [88].

Ubikuitin-proteozom sistemindeki bozukluk da PH oluşumuna katkıda bulunabilir [89, 90]. Bu sistem mutasyona uğramış alfa-sinüklein gibi bozuk proteinlerin yıkımından sorumludur. Bozulduğu zaman anormal protein birikimi ve hücre ölümü gerçekleşebilir [91]. Deneysel modellerde bu sistemin PH gelişiminde rolü olduğuna dair kanıtlar tartışmalıdır [92]. Ancak Parkin, PINK1 ve mitokondriyal DJ-1 proteinleri birleşerek bozuk proteinlerin ubikuitin-proteozom sistemi tarafından yıkımını artıran bir protein kompleksi oluştururlar [93]. Bu gözlem önemlidir çünkü bu proteinleri kodlayan genlerdeki mutasyonlar genetik PH'na sebep olmaktadır.

Mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun PH'da rolü ilk kez bir pestisid olan MPTP'nin toksik metabolitinin mitokondriyal kompleks I aktivitesini azaltarak dopaminerjik hücre ölümüne neden olması ve parkinsonizmin ortaya çıkışı ile gösterilmiştir [93]. Sporadik PH vakalarının SN'sında kompleks I aktivitesinin %32-%38 oranında az bulunması da mitokondriyal fonksiyon bozukluğunun patogenezdaki rolünü desteklemektedir [94, 95]. Ek olarak LRRK2 mutasyonunu taşıyan PH vakalarının deri fibroblastlarında mitokondriyal zar potansiyelleri ve hücre içi ATP seviyelerinde düşüklük saptanmıştır [96]. PINK1 gibi mitokondriyal proteinlerden sorumlu genlerin mutasyonlarının PH fenotipi ile ilişkili bulunması, PH' da mitokondriyal hasar olduğuna dair başka bir kanıttır [97]. Mitokondriyal hasar şu şekilde olmaktadır; oksidatif stres, ekzotoksisite ve DNA hasarı gibi hücresel hasara yol açan bir neden sonucunda sitozolik kalsiyumun ve serbest oksijen

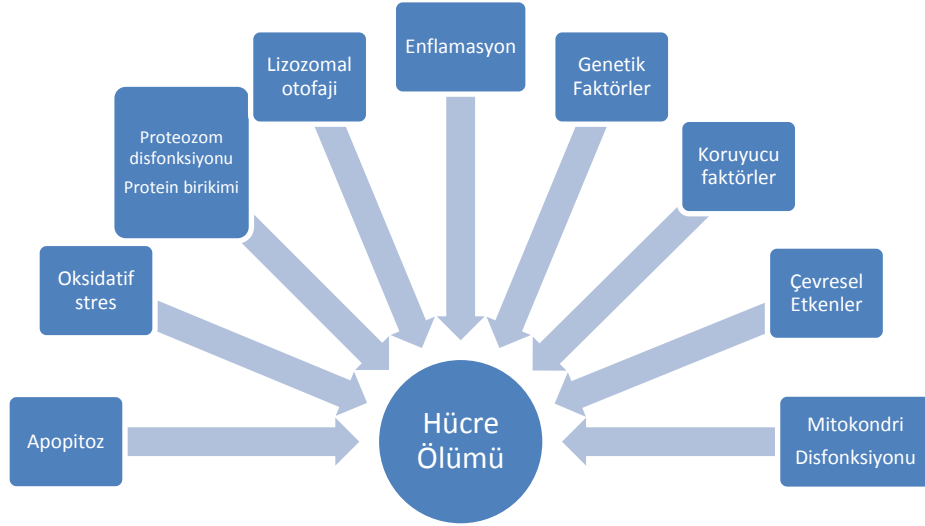
radikallerinin artması ile nükleer enzimler aktive olur. Bu enzimlerin aktivasyonu ile oluşan ürünler mitokondriyal zar potansiyellerinde düşmeye ve zar üstünde bulunan porlarda açılmaya neden olur. Mitokondri içinden NAD kaybı olur. Mitokondride olan bu değişiklikler mitokondri ilişkili apoptoza yol açar [98].

Oksidatif stresin PH patogeneğinde rol aldığı düşünülmektedir. Dopamin sadece MAO tarafından oksidasyon ile metabolize olmaz. Otooksidasyon ile nöromelanine de dönüşür. Nöromelaninin iki farklı etkisi vardır [99]. İlki nöron koruyucu görevidir. Toksik metabolitlerin birikimini engeller, reaktif metalleri, oksidanları temizler. İkincisi, ölmekte olan nöronlar, nöromelanin pigmenti salarak kronik inflamasyona neden olur. İnflamasyon sonucunda hidrojen peroksit, superoksit anyonları ve hidroksiradikaller oluşabilir. Bu moleküller zar lipitleri ile etkileşime girerek toksik lipit peroksidasyonuna neden olur. Parkinson hastalarının beyinde lipit peroksidasyonunun arttığı gösterilmiştir. Oksidatif stres ayrıca yukarıda bahsedilen proteinlerin işleme bozukluğu ile de ilişkili olabilir. Parkinson hastalarının beyinlerinde artmış nitrik oksidin endoplazmik retikulumda bulunan protein işleyen enzim sistemlerini etkilediği saptanmıştır [100].

Elementer demir oksidatif metabolizmada önemli rol oynar ve nörotransmitter sentezinde görev alır [101]. Kontrol vakalarına göre PH vakalarının SN'da daha fazla demir saptanmıştır [102]. Hayvan modellerinde SN'da demir birikimine bağlı nörodejenerasyon ve parkinsonizm görülmüştür [103]. Beyne geçebilen demir bağlayıcı moleküllerin nigrostriyatal dopaminerjik nöronları demire bağlı hasardan koruduğu da bulunmuştur [104].

Parkinson hastalığı patogeneğinde inflamasyonun rolü ise tam olarak bilinmemektedir. Prostaglandin E₂ sentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan siklooksijenaz-2 aktivitesi PH'da artmıştır. Hem hayvan modellerinde hem de PH vakalarında siklooksijenaz-2 enzimi inhibisyonunun, bazı toksik metabolitlerin oluşumunu engellediği görülmüştür [105]. Ek olarak, PH olan kişilerin beyin ve beyin omurilik sıvılarında TNF-alfa, interlökin-1 beta, interferon-gama gibi sitokinlerin artışı saptanmıştır. Ölüm sonrası yapılan çalışmalarda PH olanların beyinde gliyal hücre aktivasyonuna rastlanmıştır [13]. Parkinson hastalarında pozitron emisyon tomografi (PET) ile yapılan bir çalışmada yine mikrogliya aktivasyonu saptanmıştır [106]. Ancak bağışıklık sistemi yanıtı ve inflamasyonun

hastalığın oluşmasındaki etkenlerden biri mi yoksa hastalığın bir sonucu mu olduğu belli değildir. Resim 2.4'te PH patogenezinin sorumlu mekanizmaları görülmektedir.



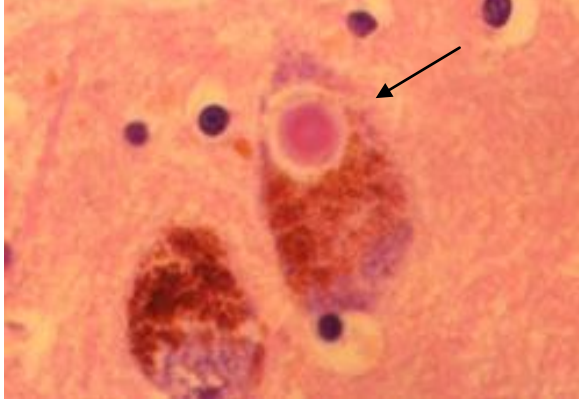
Şekil 2.4. Parkinson Hastalığı Patogenezinin Sorumlu Mekanizmaları

2.1.6. Parkinson Hastalığı Patolojisi

Substansiya nigra'nın pars compacta kısmında bulunan nöronlarda LC, Lewy nöriti, soluk cisimcikler ve depigmentasyon varlığı ile nöron kaybı ve gliosis PH vakalarının beyinde bulunan tipik patolojik bulgulardır. Bir çalışmada PH'da SN'da normalde sayısı 550.000 olan pigmente nöronların %66 oranında, sayısı 260.000 olan pigmente olmayan nöronların da %24 oranında azaldığı saptanmıştır [107]. Substansiya nigra pars compacta'da bulunan nöronların %60'ının kaybı ile PH ait semptomlar ortaya çıkar [108]. Parkinson hastalığının patolojik kriterleri tam anlamıyla belli değildir [109]. Ancak birçok araştırmacı LC'nin PH'nın ana patolojik bulgusu olduğunu düşünmektedir.

Lewy cisimcikleri yuvarlak, eozinofilik yapıda sitoplazma içinde bulunan yapılardır (Resim 2.5). Büyüklükleri 3-25 nm. arasındadır. Yoğun granüler yapıda bir çekirdek (1-8 nm.) ve çevresinde fibriler yapıda hale mevcuttur. İmmünohistokimyasal çalışmalarda LC'nin alfa-sinüklein, ubikuitin, kalbindin,

komplement proteinleri, mikrofilaman alt birimleri, tubulin, mikrotübül ilişkili proteinler içerdiği görülmüştür [110].



Hematoksilen boyası ile SN'daki nöronda LC

Şekil 2.5. Lewy Cisimciği

Parkinson hastalığında LC, SN dışında Meynert'in bazal çekirdeğinde, locus coeruleusta, serebral kortekste, sempatik gangliyada, dorsal vagal çekirdekte, gastrointestinal sistemdeki myenterik ağda ve kardiyak semptomatik ağda bulunabilir. Lewy cisimciklerinin soluk cisimciklerin çevresel kısımlarından oluştuğu düşünülmektedir [111]. Soluk cisimcikler geniş yuvarlak yapıda LC öncülleridir [112]. Beyindeki LC miktarı hastalık ilerlemesine rağmen sabit kalır (%3-%4). Bunun anlamı hastalık boyunca LC'nin tekrar tekrar oluşup, kaybolması olabilir [113].

Lewy cisimcikleri PH'na özel değildir. Yaşlı kişilerde %10 oranında bulunabilir. Ataksi-telenjiyektazi, progresif supranükleer palsi, kortikobazal dejenerasyon, LC'li demans gibi nörodejeneratif hastalıklarda da görülür. Lewy cisimcikleri önceden toksik olarak düşünülse de, bazı çalışmalarda nöron koruyucu olabilecekleri gösterilmiştir. Bu cisimciklerin oluşumu PH patolojisini azaltıyor olabilir [114].

Parkinson hastalığındaki LC oluşumu ve diğer patolojik değişiklikler SN'dan önce beyin sapının medullasında ve olfaktor bulbusunda başlar ve kortekse doğru yukarıya yayılır. Nöropatolog Heiko Braak bu patolojik değişimleri evrelemiştir (Tablo 2.5) [115]. Evre üç ve dördte PH'nın klasik motor semptomları ortaya çıkar.

Tablo 2.5. Braak Patolojik Evrelemesi

Evre	Tutulan Alan	
1	Vagusun dorsal motor çekirdeği ve ön olfactor yapılar	Preklinik evre
2	Alt raphe çekirdekleri ve locus coeruleus	
3	SN ve Meynert'in bazal çekirdeği	Motor semptomlar ortaya çıkar
4	Temporal mezokorteks	
5	Temporal neokorteks, duyuusal ve premotor alanlar	
6	Neokorteks, primer duyuusal ve motor alanlar	

2.1.7. Parkinson Hastalığı Tanısı

Parkinson hastalığının tanısı şu an için klinik değerlendirme ile konmaktadır. Özellikle hareket bozukluklarında uzman nörologlar hastaları değerlendirdiklerinde yanlış tanı oranı oldukça azalmaktadır [116]. Bu nedenle PH olduğu şüphelenilen kişiler hareket bozukluğunda uzman nörologlara yönlendirilmelidir.

Parkinson hastalığında semptomlar motor semptomlar ve MOS olarak ikiye ayrılır. Ana motor semptomlar tremor, bradikinezi, rijidite ve postural instabiliteyi içerir. Son yıllarda donma fenomeninin de ana motor semptomlara eklenebileceği söylenmektedir. Motor semptomlar hastalığın başlangıcında genelde tek taraflıdır. Yıllar içinde karşı tarafta etkilenir ama ilk tutulan tarafta semptomlar genelde daha şiddetlidir. Bu durum asimetrinin devam etmesine neden olur.

Parkinson hastalığında tremor, **istirahat tremoru** şeklindedir. En sık ve en kolay saptanabilen motor semptomdur. Genelde tek taraflı, 4-6 hertz frekansında olup her zaman ekstremitelerin distal kısmında daha belirgindir. Yıllar içerisinde tremor proksimale doğru yayılır ve daha sonra aynı taraf bacağı ve karşı tarafta ki ekstremiteleri tutar. Tremor diğer ana belirtilere göre daha yavaş progresyon gösterir. Eldeki tremor sıralı supinasyon-pronasyon hareketleri (para sayma) şeklindedir. Alt ekstremitelerde tremor hasta yatar veya oturur pozisyonda iken ortaya çıkar ve pedala basar tarzıdır. Bazen tremor belli olmayabilir ve klinik değerlendirmede hastanın diğer ekstremitesi ile belli hareketler yapması istenerek ortaya çıkartılabilir. Soğuk hava veya stresli durumlarda tremor artabilir [112]. Tremor dudakları ve çeneyi etkileyebilir. Parkinson hastalığında boyun, baş ve ses tellerinde nadiren

tremor olur. Karakteristik olarak, tremor hareket etmekle ve uykuda kaybolur. Bazı hastalarda PH'dan yıllar önce esansiyel tremor mevcut olabilir. Esansiyel tremorun PH için bir risk faktörü olabileceğine dair kanıtlar mevcuttur [117]. Tremorun PH'da ortaya çıkma sıklığı değişkendir. Bir çalışmada, vakaların %69'unda hastalık başlangıcında, %75'inde hastalık süresince ortaya çıktığı saptanmıştır [118]. Tremor vakaların %9'unda ise hastalık sırasında kaybolabilir. Bazı çalışmalarda %11'e kadar oranlarda hastada tremorun hiç görülmediği belirtilse de prospektif bir çalışmada hastaların %100'ünde hastalığın bir döneminde tremor ortaya çıktığı görülmüştür [119].

Rijidite, bir ekstremitenin pasif hareketi boyunca (bir eklem fleksiyonu, ekstansiyonu veya rotasyonu) saptanan artmış kas direncidir. Parkinson hastalarında rijidite klinik değerlendirmede genelde dişli çark bulgusu ile tanınır. Rijiditenin hareket boyunca kesintili olarak algılanmasıdır. Dişli çarkın ortaya çıkmasının nedeni, rijidite ile beraber altta yatan tremorun varlığıdır. Rijidite el bileğinde, ayak bileğinde, boyunda, kalçada ve omuzlarda olabilir. Froment's manevrası ile (karşı ekstremiteye istemli hareketler yaptırarak) altta yatan hafif derecede rijidite saptanabilir. Rijidite PH'da ağrı nedenlerinden biridir. Özellikle PH'nın ilk bulgusu rijiditeye bağlı şiddetli omuz ağrısı olabilir. Boyun ve ekstremitelerde rijiditeye bağlı olarak duruş bozuklukları ortaya çıkar. Boyunda anterokolis, gövdede skolyoz, diz ve el bileklerinde fleksiyon, gövdede fleksör postür, camptocormia (torakolubmar omurganın aşırı fleksiyonu) olabilir [117].

Bradikinezi bazal gangliya bozukluklarının ana bulgusudur ve hareketi planlama, başlatma ve devam ettirme ile sıralı motor işlevleri yerine getirmekteki zorluktur. Parkinson hastalığının en belirgin semptomudur. Günlük hayatta aktiviteleri yaparken yavaşlık ve yavaş reaksiyon zamanı şeklinde ortaya çıkar. Hastalığın erken dönemlerinde hareket amplitüdünde azalma (hipokinezi) söz konusuysen zamanla bradikinezi tabloya eklenir. Başlangıçta sadece distal kaslar ile kısıtlı iken (mikrografi, parmak hareketlerinde kısıtlılık), zamanla tüm kas grupları etkilenir. Bradikineziye bağlı diğer bulgular; spontan hareketlerde yavaşlama, yutma zorluğu, monoton ve hipofonik dizartri, hipomimi (maske yüz), azalmış göz kırpma sayısı, yatakta pozisyon değiştirmede zorluk ve yürürken kol sallamanın azalmasıdır [117]. Bradikinezi fizik muayenede hastadan elleri ile hızlı tekrarlayan hareketler

yapması istenerek değerlendirilir; parmakları hızlı şekilde masaya vurma, yumruk sıkma ve açma, ele sırayla pronasyon- supinasyon yaptırma gibi. Hareketin frekans ve amplitüdünde düşme gözlemlenir. Alt ekstremitede ise hastadan yere topuğunu vurması istenerek değerlendirilir. Alt ekstremitede bradikineziye bağlı yürüyüş minik adımlarla ve yavaştır, yürüme sırasında bir bacak geride kalabilir veya sürüklenebilir. Hastalar özellikle alçak iskemlelerden zorlukla kalkarlar [117]. Bradikinezi, dopamin yetmezliğinin şiddeti ile en iyi korele olan semptomdur [120]. Pozitron emisyon tomografi ile yapılan çalışmalarda bradikinezi şiddeti ile striatumda ¹⁸F-fluorodopa alımında azalma arasında ilişki gösterilmiştir [121].

Postural instabilite PH'nın geç motor bulgusudur ve postural reflekslerin kaybı ile ilişkilidir. Postural refleksler dik durmamızı ve herhangi bir postürü sürdürürken dengemizi korumamızı, dönüşlerde veya yürüyüş sırasında yön değiştirirken dengemizi kaybetmememizi sağlar. Klinikte çekme testi ile değerlendirilir. Hasta omuzlarından yavaşça geriye doğru çekilir. Normalde hasta en fazla bir veya iki adım geriye gelmeli ve sonrasında durmalıdır. Hastalık ilerledikçe hastalar zamanla öne veya arkaya doğru düşmeye meyil gösterirler [117]. Parkinson hastalığında düşmenin ve düşmeye bağlı kalça kırıklarının en önemli nedenidir [122]. Parkinson hastalarında postural instabilitenin ortaya çıkmasını etkileyen başka faktörlerde vardır. Bunlardan bazıları OH, yaşa bağlı duyu değişiklikleri, görsel, vestibular ve propriyoseptif duyu algıları değerlendirmede yetersizlik ve diğer PH semptomlarıdır [123]. Dopaminerjik tedavi veya DBS ile bazı aksiyal bulgular düzelse de, postural instabilite tedaviye en az yanıt veren motor semptomdur.

Donma fenomeni akinezinin bir çeşididir. Hastaların %47'sinde bildirilmiştir. Erkeklerde daha sık görüldüğü, ana semptomu tremor olanlarda ise daha az görüldüğü saptanmıştır [124]. En sık yürüme sırasında bacakları etkiler ama kolları ve göz kapaklarını da tutulabilir. Ani ve geçici şekilde hareketin durması (genelde 10 saniyenin altında) şeklinde ortaya çıkar. Özellikle yürümeye başlamada zorluk olur. Çeşitli durumlarda hastalar ayaklarını hareket ettiremezler (dönerken veya dar bir yerden geçerken, kalabalık bir sokakta gezerken veya gidilen hedefe yaklaşıldığında gibi) [125]. Donma fenomeninin ortaya çıkmasındaki risk faktörleri rijidite, bradikinezi ve postural instabilitenin olması ve hastalık süresinin uzunluğudur [126]. Levodopa ve MAO-B inhibitörü selejilin ile donma fenomeni

azaltılabilir. Botulinum toksin enjeksiyonları donma fenomeni tedavisinde denemiştir ancak yararı gösterilememiştir [125].

Parkinson hastalarında günlük yaşamlarını etkileyen motor tipte başka semptomlarda olabilir. Bulbar disfonksiyon, dizatri, hipofoni, disfaji gibi semptomlar ortaya çıkabilir. Bu semptomlar orofasiyal-laringeal rijidite ve bradikineziye bağlıdır. Parkinson hastalarında oftalmolojik bulgularda görülebilir. Bunlar bleforaspm, azalmış konverjans ve seyrek göz kırpma sayısıdır [127]. Bu semptom ve bulgular dopaminerjik tedaviden fayda görebilir. Diğer semptomlar, göz açma apraksisi, yukarı bakışta kısıtlılık ve okülojik krizlerdir (Gözlerin yukarıya bakar pozisyonda kilitlenmesi) [128, 129]. Parkinson hastalığına ait motor semptom ve bulgular tablo 2.6'de görülmektedir.

Tablo 2.6. Parkinson Hastalığında Motor Semptomlar ve Bulgular

Ana Motor Semptomlar	Motor Semptomlara Bağlı Diğer Bulgular
İstirahat tremoru	Hipomimi (maske yüz)
Bradikinezi	Seyrek göz kırpma sayısı
Rijidite	Monoton konuşma
Donma Fenomeni	Hipofoni
	Disfaji
	Yukarı bakışta bozukluk
	Konverjans bozukluğu
	Göz kapağı açma apraksisi
	Okülojik kriz
	Fleksör postür
	Yatak içinde dönmede zorluk
	Küçük adımlarla yürüme
	Yalpalayarak yürüme
	Mikrografi
	Skolyoz
	Anterokolis
	Camptocormia

Parkinson hastalığının tanısı için çeşitli klinik tanı kriterleri belirlenmiştir. Şu an için PH tanısını koyan kesin bir laboratuvar testi yoktur. Otopside patolojik olarak LC'nin görülmesi kesin tanı için şarttır. Tanı genelde ana motor semptomların kombinasyonu ve bu semptomlara bağlı diğer semptomlar ile L-dopa'ya yanıt ile konur. Klasik bulguları olan vakalarda tanı kolayca konarken, PH özellikle erken

dönemde diğer parkinsonizm nedenleri ile karıştırılabilir. En sık kullanılan tanı kriterleri *National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS)* tanı kriterleri (Tablo 2.7) ve *United Kingdom Parkinson's Disease Society (UKPDS)* beyin bankası tanı kriterleridir (Tablo 2.8). Ancak bu kriterlerin geçerliliği tam olarak belirlenmemiştir [130].

Tablo 2.7. NINDS Parkinson Hastalığı Tanı Kriterleri ^[131]

Grup A kriterler: PH için karakteristik semptomlar
İstirahat tremoru
Bradikinezi
Rijidite
Asimetrik başlangıç
Grup B kriterler: Başka bir tanımı düşündüren durumlar
Erken dönem için atipik bulgular
Semptomların başlangıcından sonra 3 yıl içinde postural instabilite
PH'nın ilk üç yılı içinde donma fenomeni varlığı
İlaçlarla ilişkisiz ilk 3 yılda halüsinasyonların olması
Motor semptomları takiben ilk bir yıl içinde demansın ortaya çıkması
Suprantükleer bakış bozukluğu
İlaçlarla ilişkisiz şiddetli otonomik disfonksiyon varlığı
Parkinsonizme neden olan ikincil nedenin gösterilmesi
Kesin PH tanısı kriterleri
Olası PH kriterlerinin hepsinin varlığı ve otopsi ile PH'nın histolojik olarak doğrulanması
Olası PH için tanı kriterleri
Grup A' da ki dört kriterden en az üçünün varlığı
Grup B' de ki hiçbir kriter olmamalı, L-dopa veya DA'ne iyi ve uzun süreli yanıt olmalı
PH için olasılık kriterleri
Grup A' da ki dört kriterden en az ikisinin varlığı, iki kriterden biri tremor veya bradikinezi olmalı
Grup B' de ki kriterlerden hiçbiri ilk 3 yıl içinde olmamalı
L-dopa veya DA'ne iyi ve uzun süreli yanıt olmalı

Tablo 2.8. UKPDS Beyin Bankası PH Tanı Kriterleri [125]

1. Basamak
Bradikinezi
Rijidite
4-6 hertz istirahat tremoru
Primer görsel, vestibular, serebellar veya propriyoseptif bozukluklarla ilişkisiz postural instabilite
2. Basamak
Diğer parkinsonizm nedenlerinin dışlanması
3. Basamak
Aşağıdaki PH tanısını destekleyen kriterlerden en az üçünün olması
Tek taraflı başlangıç
İstirahat tremoru
Progresif seyir
İlk etkilenen tarafta daha belirgin olan ve devam eden asimetri
L-dopa'ya mükemmel yanıt (%70-%100)
Belirgin L-dopa ilişkili diskinezi
L-dopa'ya yanıtın beş yıl ve üstünde devam etmesi

Parkinson hastalığında birçok MOS görülmektedir. Hastalığın seyri boyunca vakaların %90'ından fazlasında en az bir tane MOS gelişir [132]. Parkinson hastalığında sadece dopaminerjik nöronlar etkilenmez, glutamerjik, kolinerjik, serotonerjik ve adrenerjik nöronlarda etkilenir [133]. Bunun nedeni Parkinson patolojisinin vagusun dorsal motor çekirdeği, locus coeruleus, beyin sapı rafe çekirdekleri, Meynert'in bazal çekirdeği, bulbus olfaktoryus, hipotalamus, limbik korteks, neokorteksin motor kontrolle doğrudan ilişkili olmayan bölümleri, omuriliğin intermediyolateral kolonu, substansiya innominata, sempatik gangliyonlar, kardiyak sempatik eferentler ve gastrointestinal miyenterik ağ gibi alanları etkilemesidir [134]. Braak evrelemesine göre SN etkilenmeden önce etkilenen diğer beyin yapılarına bağlı olarak REM uykusu davranış bozukluğu (RDB), koku algı bozukluğu ve kronik konstipasyon gibi bazı MOS motor semptomlardan daha önce ortaya çıkabilir. Bu semptomlar hem PH'nın klinik öncesi evresini oluştururlar hem de ileride PH gelişme riskine neden olurlar [135]. Ek

olarak, motor belirtiler veya tedavilerinde kullanılan ilaçların yan etkileri de MOS'a neden olmaktadır. Parkinson hastalığında MOS aşağıdaki başlıklar altına toplanabilir.

- Duyusal bozukluklar
- Nöropsikiyatrik ve kognitif bozukluklar
- Uyku bozuklukları
- Otonomik disfonksiyon

Duyusal bozukluklar hastaların %40-50'sinde görülmektedir [136]. Ağrı, yanma, karıncalanma şeklinde olabilirler ve vücudun herhangi bir bölgesinde hissedilebilir [137].

Koku algı bozukluğu PH'da sık karşılaşılan bir duyu bozukluğudur. Kokuları ayırt etmede, fark etmede ve tanımada güçlük şeklinde olabilir. Genelde hastalar koku bozukluğunu fark etmezler ve ancak test edilirse fark edilir [138]. Test etmek için koklama çubukları kullanılabilir. Motor semptomlardan önce ortaya çıkar ve PH'nın erken bir bulgusu olabilir [139]. Koku duyu bozukluğunun PH'nın gelişimden yıllar önce var olduğu bu nedenle PH gelişimi için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir [140]. Parkinson hastalığı erken tanısında ve ayırıcı tanıda kullanılabileceği de düşünülmektedir [2]. Toksinlere bağlı parkinsonizm ve vasküler parkinsonizm vakalarında koku duyu bozukluğu saptanmamaktadır.

Nöropsikiyatrik bozukluklar PH'nın hem erken hem de geç evresinde ortaya çıkabilir. Hastaların yaklaşık %40'ında depresyon görülebilmektedir [134]. Yaşam kalitesinde bozulmaya ve hastanın işlevselliğinin azalmasına katkıda bulunur. Depresyon ile beraber anksiyete bozuklukları da sıklıkla eşlik eder. Genel anksiyete bozukluğu, panik bozukluk, sosyal fobi şeklinde olabilir. Hem depresyon hem de anksiyete motor semptomların şiddetinden, hastalık süresinden ve dopaminerjik tedaviden bağımsızdır. Depresyon ve anksiyete PH'nın premotor evresinde ortaya çıkabilir ve ileride gelişecek PH'nın bir göstergesi olabilir [141]. Depresyonun tedavisinde anti-depresanlar kullanılmakla birlikte DA'den pramipeksolün anti-depresan etkiye sahip olduğu bildirilmiştir [142]. Özellikle selektif serotonin geri alım inhibitörleri kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Motor semptomlarda artışa ve MAO-B inhibitörü olan selejilin ile birlikte kullanımlarında serotonin sendromu

riskine neden olurlar [143, 144]. Elektrokonzvülf tedavi tıbbi tedaviye dirençli depresyonu olan PH vakaları için tercih edilebilir [134].

Halüsinasyon PH'da sık görülen diğeri bir nöropsikiyatrik bozukluktur. İleri evre PH olanların yaklaşık %40'ında görülebilir. En sık görsel halüsinasyonlar ile karşılaşılır. Şüpheli karakterde delüzyonlar da olabilir [145]. Halüsinasyonlar dopaminerjik tedavi ile ilişkili de olabilirler. Ancak bütün anti-parkinson ilaçları kesmek mümkün değildir. Etkinliği en az olan ilaçtan başlanarak doz azaltılabilir veya ilaç kesilebilir. Anti-kolinerjiklerden başlanır ve sırayla amantadin, KOMT inhibitörleri ve DA kesilir veya dozları azaltılır. Düşük dozlarda klozapin veya ketiapin gibi anti-psikotikler faydalı olabilir [146, 147].

Demans ise PH'nın geç bir bulgusudur ve erken dönemde ortaya çıkması beklenmez. Parkinson hastalığı vakalarının yaklaşık %25 ile %40'ında demans gelişir. Ayrıca PH olanlarda sağlıklı kişilere göre demans riski 1,7 ile 5,9 kat artar. Demans gelişiminde etkili olan faktörler, geç PH başlangıç yaşı, uzun süreli ve şiddetli hastalık, apoprotein E genotipidir [13]. Görüntüleme yöntemleri ile PH ve demansı olanlarda, demansı olmayan PH vakalarına göre belirgin beyin atrofi saptanmıştır [148]. Demans gelişen vakaların beyinlerinde Alzheimer patolojisi de görülmektedir, ancak LC şiddeti ile kognitif fonksiyon bozukluğunun şiddeti daha iyi korelasyon gösterir [149]. Kolinerjik sistemdeki yetersizlik PH bağlı demansın gelişmesinde rol oynar [150]. Parkinson hastalığı demansının klinik özellikleri dikkat kaybı, yürütücü işlev bozukluğu, bellek bozukluğu, görsel uzaysal işlev bozukluğu, karmaşık cümleleri anlamada bozulma, kelime bulma ve akıcılık da azalma ve eşlik eden davranış bozukluğu olarak bildirilmektedir. Parkinson hastalığı demansı tedavisinde bellek bozukluğu için asetilkolinesteraz inhibitörlerinin yararlı olduğu bildirilmiştir [151].

Uyku bozuklukları hastalığın kendisine bağlı olabileceği gibi PH'da kullanılan ilaçlar ile de ilişkili olabilir. Parkinson hastalarının %71-98'sinde görülebilir. Uykusuzluk olabildiği gibi, geceleri sık uyku bölünmeleri de olur. Bu bölünmelerin nedenleri noktüri, yatak içinde pozisyon değiştirmede zorluk, kabuslar, kramplar, ağrı ve tremordur [152]. Tedavide dopaminerjik tedavi düzenlenmeli (selejinin gece alınmaması, L-dopa'ya bağlı ise gece L-dopa'nın alınmaması),

motor semptomlar ile ilişkili ise motor semptomların yeterli kontrolü sağlanmalıdır [153].

REM uykusu davranış bozukluğu ise REM uykusunda kas atonisi olmaması, rüyaları yaşama, sıçrama, şiddetli ekstremite hareketleri ve konuşma şeklindedir. Parkinson hastalığında %15-%47 oranında ortaya çıkar ve hastalığın her evresinde görülebilir. Bu durum hem hastaya hem de hastanın eşine zarar verebilir [154]. Tedavide klonazepam verilebilir [154]. Ayrıca, RDB olan kişilerin yaklaşık üçte birinde yıllar sonra PH gelişebilmektedir [155].

Parkinson hastalığına huzursuz bacak sendromu eşlik edebilir. Rahatsızlık verici şiddette olan pareteziler ve periyodik bacak hareketleri ile kendini gösteren bir hareket bozukluğudur. Özellikle geceleri olduğunda uyku bozukluğuna neden olabilir. Genelde hareketle azalır, dinlenmekle artar [156]. Hastalığın kendisinden çok anti-parkinson ilaçlara veya demir eksikliğine bağlı olduğu düşünülmektedir [157, 158]. Demir eksikliği olanlar demir tedavisinden fayda görür. Ayrıca, dopaminerjik tedavi de semptomların giderilmesinde faydalıdır [159].

Parkinson hastalığında gün içinde aşırı uyku hali olması oldukça sıktır. Sıklığı %33-%76 arasındadır [160, 161]. Ayrıca ani uyku atakları da olabilir. Gün içinde aşırı uyku hali, uykusuzluk, demans ve dopaminerjik tedavi ile ilişkilidir ve erkeklerde daha sıktır [162, 163]. Öncelikle uykusuzluk tedavi edilmelidir. Ayrıca tedavide modafinil, metilfenidat veya aşırı kahve tüketimi denenebilir [164, 165].

Otonomik disfonksiyon PH'da ciddi mortalite ve morbidite nedenidir. Hastalığın ileri evrelerinde olabileceği gibi her evresinde de görülebilir. Ayrıca anti-parkinson ilaçlarda otonomik disfonksiyona neden olabilir [166]. Parkinson hastalığına bağlı kardiyovasküler otonomik disfonksiyon ayrı bir başlık altında anlatılacaktır.

Konstipasyon otonomik disfonksiyona bağlı en sık semptomdur. Sıklığı %70-%80 arasındadır. Megakolona, volvulusa neden olabilir. Lewy cisimcik patolojisi gastrointestinal sistemdeki Meissner ve Auerbach parasemptomatik sinir sistemi ağlarında görülmektedir [166]. Buna bağlı olarak gastrointestinal motilitede azalma olur [167]. Ek olarak yapılan çalışmalarda pelvik taban dissinerjisi, iç ve dış anal sfinkterlerde aşırı kasılma ve paradoksik kasılmalar gözlenmiştir. Bu kasılmalar bir çeşit fokal distoni olabilir [166]. Konstipasyon motor semptomlar ortaya çıkmadan

yıllar önce gelişebilir ve PH için bir risk faktörü olabilir [168]. Kabızlığın ilaç dışı önlemleri anti-kolinerjiklerin azaltılması ya da kesilmesi, egzersiz, lifli besinlerden zengin gıda alınması, günlük su alımının artırılmasını içerir [134]. Dirençli vakalarda laksatifler denenebilir.

Üriner sistem bozuklukları otonomik disfonksiyonun diğer bir sonucudur. Hastaların %71'inde görülmektedir [30]. Sık idrara çıkma, sıkışma hissi ve sıkışma tipi üriner inkontinans sık karşılaşılan üriner bozukluklardır. Ürodinamik değerlendirmede azalmış mesane kapasitesi, istemsiz detrusor kasılması ve aşırı aktivitesi görülür [169]. Üriner semptomlar hastalık şiddeti ile artar. Post-void rezidüel hacmin de hastalık şiddeti ile arttığı gösterilmiştir. Her ne kadar üriner sistem otonomik bozuklukları PH'nın sık görülen belirtilerinden ise de erkek hastada prostat hastalığı dışlanmalıdır. Aşırı aktif mesane şikayetleri için anti-kolinerjikler denebilir [166].

Gastroparezi hastalığının tedavisiyle ilişkili olabilir ya da otonomik fonksiyon bozukluğu sonucunda gelişebilir. Gastroparezili olgular, bulantı ve şişkinlik hissinden yakınır. Bu durum L-dopa'nın dolaşıma geçmesini geciktirerek, gecikmiş L-dopa yanıtına neden olabilir. Tedavide domperidon yararlıdır [170].

Cinsel fonksiyon bozukluğu otonomik disfonksiyonun bir sonucudur ve hayat kalitesini önemli derecede etkiler. Parkinson hastalığı olan erkeklerin %40'ında ve kadınların %70'inde libido değişiklikleri görülür. Altta yatan depresyon ve anksiyete araştırılmalıdır. Erkeklerde ereksiyon güçlüğü, kadınlarda orgazm güçlüğü, vajinal kuruluk görülebilir. Tedavide dopaminerjik ilaçlar ve sildenafil denebilir. Bazen hiperseksüalite de görülebilir. Hiperseksüalite parkinson ilaçları veya cerrahisi ile ilişkili olabilir [166].

Terleme artışı terlemenin otonomik kontrolünde ki bozulma ile ilişkilidir. Kontrollere göre PH olgularında terleme artmıştır. Hem postganliyonik hem de pregangliyonik parasemptomatik nöronlarda hasar mevcuttur [166]. Terleme hastalığının şiddeti ile artmaktadır [32]. Yetersiz dopaminerjik tedavi alanlarda terleme daha şiddetlidir. Dopaminerjik tedavinin düzenlemesi ve beta blokerler (propranolol) yararlı olabilir. Fokal olan aşırı terlemede botulinium toksin enjeksiyonunun yararlı olduğu bildirilmiştir [33].

Siyalore aşırı tükürük salgısına bağlı salyanın akmasıdır. İleri dönemlerde %80 vakada görülebilir. Yutma zorluğu veya başın öne doğru pozisyonu da siyaloreye neden olabilir. Anti-kolinerjik ilaçların tedavide etkinliği gösterilmemiştir. Parotis bezinin denervasyonu veya tükürük bezlerinin çıkarılması gibi cerrahilerde geri dönüşümsüz yan etkilere neden olmaktadır. Siyaloreli vakalar botulinum toksin A tedavisinden fayda görebilir [166]. Tablo 2.9’da MOS’ın bir özeti görülmektedir.

Tablo 2.9. Parkinson Hastalığında Motor Olmayan Semptomlar

Nöropsikiyatrik Semptomlar	Duyusal Semptomlar	Diğer
Depresyon, apati, demans	Ağrı, parestezi	Halsizlik
Deliryum, obsesif-kompulsif bozukluklar	Koku algı bozukluğu	Diplopi
Delüzyonlar,anksiyete,halüsinasyonlar		Hiperventilasyon/hipoventilasyon
Uyku Bozuklukları	Otonomik Fonksiyon Bozukluğu	Bulanık görme
Uykusuzluk	Kardiyovasküler otonomik disfonksiyon	Kilo kaybı
Gün içi aşırı uyku hali	Üriner sistem bozuklukları	Ciltte yağlanma
Kabuslar	Seksüel disfonksiyon	
Huzursuz bacak sendromu	Konstipasyon Gastroparezi	
REM uykusu davranış bozukluğu	Siyalore	
	Aşırı terleme	

Levodopa ve apomorfin testi PH’nın tanısını destekleyen faydalı testlerdir. Levodopa testinde L-dopa/karbidopa hastalara verilip Unified Parkinson Disease Scale (UPDRS) değerlendirilmesi yapılır. Testten 1 saat sonra ölçekte %30 ve daha fazla düzelme anlamlıdır. Apomorfin testinde ise apomorfin 50 µg/kg dozunda verilir ve 20 dakika sonra yine ölçekte %30 ve daha fazla düzelme beklenir. Tremorun da bu testlerle düzelmesi beklenir. Her iki testinde sensitivite ve spesifite benzerdir. Parkinson hastalığına göre diğer parkinsonizm sendromlarında bu testlere yanıt düşüktür. Ancak MSA ve vasküler parkinsonizm vakalarının bir kısmı testlere iyi yanıt verir, ek olarak PH vakalarının bir kısmında da bu testlere yanıt görülmeyebilir [2].

Laboratuvar testleri PH tanısında çok sınırlı yere sahiptir. Karaciğer fonksiyon testleri, serum elektrolitleri ve serüloplazmin seviyeleri ölçülmelidir. Özellikle genç yaşta başlayan PH vakalarında serüloplazmin ve bakır seviyelerinin değerlendirilmesi önemlidir. Şu anda sporadik PH'nın kesin tanısı için bir laboratuvar testi yoktur. Parkinson hastalığı vakalarının dolaşımında ölen dopaminerjik nöronlardan salınan melanine bağlı anti-melanin antikörlerinin yüksekliği saptanmıştır. Bu antikörler gelecekte PH tanısı için uygun bir laboratuvar testi olabilir [2].

Görüntüleme yöntemlerinden konvansiyonel bilgisayarlı tomografinin ve manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) PH tanısında yeri yoktur. Ancak hidrosefali, tümör, enfarktlar gibi yapısal anomalilerin ayırıcı tanısında ve bazı atipik parkinsonizm sendromlarını ayırt etmede kullanılabilir. Diffüz tensör MRG, fonksiyonel MRG (hastaya motor veya kognitif bir işlevi yaparken, beynin o işlevle ilgili alanlarını değerlendiren yöntem), proton manyetik rezonans spektroskopisi gibi yeni MRG yöntemleri ise özellikle atipik parkinsonizm sendromlarının ayırıcı tanısında umut vaat etmektedir [171].

Fonksiyonel görüntüleme yöntemlerinde PET ve *single-photon emission tomography* kullanılmaktadır. Dopamin taşıyıcı proteinleri (VMAT2, DAT), dopamin reseptörleri ve işaretli L-dopa (fludopa) kullanılmaktadır. Fonksiyonel görüntülemelerin gelecekte PH tanısında, ayırıcı tanıda, motor semptomlar ortaya çıkmadan önce prelinik evrede, progresyon takibinde rutin kullanımı gerçekleşecektir [171].

Parankimal ultrasonografi PH tanısını destekleyici bir görüntüleme yöntemi olarak düşünülmektedir. Klinik olarak etkilenen tarafın karşı tarafında mezensefalik hiperekojenite görülür. Çalışmalarda sensitivite ve spesifitesi düşük bulunmuştur. Temporal kemik kalınlığı nedeniyle her zaman iyi görüntü alınamayabilir [2].

2.1.8. Parkinson Hastalığında Ayırıcı Tanı

Parkinsonizmin tanı yelpazesi çok geniş olduğundan, PH'nın ayırıcı tanısı oldukça zordur. Ayrıca PH'da görülen bazı semptomlar (denge bozukluğu, rijidite) yaşlanma ya da diyabet ve kanser gibi komorbid durumlarda görülebilir. Esansiyel tremor, atipik parkinsonizm sendromları (LC'li demans, MSA, kortikobazal

dejenerasyon, progresif supranükleer palsi), ilaca bağı parkinsonizm ve vasküler parkinsonizm ayırıcı tanındaki en önemli bozukluklardır.

Esansiyel tremor özellikle tremor geniş amplitüdü olduğunda, ileri yaşta başladığında ve istirahatta devam ettiğinde sık olarak PH ile karıştırılmaktadır. Esansiyel tremorda bradikinezi bulguları yoktur ve tremorun en şiddetli olduğu dönem eller hareket halinde veya eller iyice gerilmiş bir şekilde olur. Eşlik eden baş ve ses tremorunun varlığı, alkol alımı ile tremorun kaybolması, birinci derece akrabalarda tremor öyküsü esansiyel tremor lehinedir.

İlaça bağı parkinsonizm yaşlı hastalarda parkinsonizmin sık bir nedenidir. Özellikle yaşlılarda sporadik PH ile karıştırılabilir ve gereksiz yere dopaminerjik tedavi verilebilir. Nöroloji ve hareket bozukluğu kliniğinde yapılan çalışmalarda prevalansı %4-%6,8 arasında bulunmuştur [172]. Yaş, yüksek doz ilaç kullanımı, demans varlığı ilaca bağı parkinsonizmin risk faktörleridir. En sık anti-psikotik ilaçlarla rapor edilmiştir. Atipik anti-psikotikler ile risk daha düşüktür. Metoklorpropamid gibi anti-emetikler, sinerazin ve flunarazin gibi kalsiyum kanal blokerleri, anti-aritmikler, anti-depresanlar, anti-epileptikler, kanser ilaçları da ilaca bağı parkinsonizme neden olmaktadır. İlaç kullanıldıktan günler ile haftalar arasında ortaya çıkabilir. Anti-psikotik ve anti-emetiklere bağı kullanımdan sonra 0-6. ayda, kalsiyum kanal blokerlerine bağı kullanımdan sonra 9-12. ayda ortaya çıkar. İlaça bağı parkinsonizm eğer neden olan ilaç kesilirse geri dönüşlüdür. Parkinson hastalığından farkları; simetrik tutulum, subakut başlangıç, dopaminerjik tedaviye yanıtın olmaması, akatizi ve orofasiyal diskinezilerin eşlik etmesi, DAT ile yapılan PET taramada bulguların normal olmasıdır [173].

Vasküler parkinsonizm tüm parkinsonizm vakalarının %3-%12'sini oluşturmaktadır. Vasküler lezyonlar ve laküner enfarktların bazal gangliyayı etkilemesi sonucunda ortaya çıkar. Patolojisinde LC yoktur. Genelde PH'dan farklı olarak öncelikle kendini denge bozukluğu ile gösterebilir ve PH'na göre alt ekstremitelerde bradikinezisi daha belirgindir. Tremor olmayabilir. Genelde hızlı başlangıçlıdır. Bilgisayarlı tomografi ve MRG'de birden çok subkortikal derin lezyonlar görülür. Ayrıca piramidal bulguların ve hemiparezinin tabloya eşlik etmesi ayırıcı tanıda faydalıdır [174].

Lewy cisimcikli demansda klinik olarak görsel halüsinasyonlar, dalgalanan kognitif fonksiyonlar ve parkinsonizm görülür. Sık düşme, senkop, otonomik disfonksiyon, anti-psikotiklere duyarlılık, delüzyonlar ve depresyon diğer klinik bulgulardır. Lewy cisimcikli demansta, demans bulguları genelde parkinsonizmden önce veya parkinsonizm ile ortaya çıkarken, PH'da demans parkinsonizm bulgularından daha sonra ortaya çıkar. Demansın parkinsonizm bulgularından bir yıl veya daha sonra ortaya çıkması PH lehinedir [175].

Kortikobazal dejenerasyonda asimetrik bradikinezi ve rijidite ile postural instabilite olur. Ayırt edici bulguları ise ideomotor apraksi, yabancı el fenomeni, afazi ve kortikal duyu kaybıdır [176]. Tremorun olmaması ve L-dopa'ya yanıtızlıkta kortikobazal dejenerasyonu PH'dan ayıran tipik bulgularıdır.

Multisistem atrofi genelde parkinsonizm ile kendini gösterir. Ek olarak çeşitli derecelerde otonomik fonksiyon bozukluğu, serebellar tutulum ve piramidal bulgularda vardır. Parkinsonizm bulgularının simetrik olması, tremorun olmaması ve L-dopa'ya yanıtın yetersiz olması PH'dan çok MSA'yı düşündürür [176].

Progresif supranükleer palsi özellikle erken dönemlerinde PH'nı taklit edebilir. Karakteristik bulguları, vertikal supranükleer palsi, aşağı bakış bozukluğu ve açıklanamayan düşmelerle beraber olan postural instabilitedir. Bradikinezi ve rijidite başlangıçta simetriktir [177]. Apati, disinhibisyon, disfori ve anksiyete sıktır [178]. Tipik istirahat tremoru ise nadir görülür. Dizartri ve disfaji ile karakterize pseudobulbar palsi vakaların yaklaşık %80'inde görülür. Levodopaya yanıt yetersizdir ancak hastalığın erken döneminde vakaların yaklaşık %20'sinde L-dopa ile bir miktar düzelme görülebilir [179]. Parkinson hastalığı ayırıcı tanısı tablo 2.10'da görülmektedir.

Tablo 2.10. Parkinson Hastalığı Ayırıcı Tanısı

Nörodejeneratif nedenler Alzheimer hastalığı Lewy cisimcikli demans Multisistem atrofi Progresif supranükleer palsi Frontotemporal demans Kortikobazal dejenerasyon Spinocerebellar ataksi
İkincil Nedenler İlaçlar Enfeksiyonlar (ensefalit sonrası, Creutzfeldt-Jakob hastalığı) Vasküler nedenler Kafa travmaları Toksik maddeler (karbon monoksit, manganez, MPTP) Metabolik hastalıklar (Wilson hastalığı, paratiroid hastalıkları) Neoplazmlar
Diğer Esansiyel tremor Normal basınçlı hidrosefali

2.1.9. Parkinson Hastalığının Prognozu

Parkinson hastalığı hayat beklentisini kısıtlar. Ortalama yaşam beklentisi 9,4 yıldır. Parkinson hastalığında prognoz vakadan vakaya değişkenlik gösterir. Hastalığın ilk beş yılı içinde ciddi özürüllüğü olan ya da ölen vaka oranı yaklaşık %25'tir. Beş ile dokuz yıl arasında bu oran %67'ye, 10 ile 14 yıl arasında %80'e çıkar [180]. Özellikle PH'da demans gelişimi mortalite ve bakımevlerine yatış açısından bir risk faktörüdür. Mortalitenin en önemli nedeni pnömonidir daha sonra kardiyovasküler olaylar ve inme gelir [181].

2.1.10. Parkinson Hastalığı Tedavisi

Parkinson hastalığında şu an küratif tedavi yoktur. Ancak tedavi hayat kalitesini ve hastaların fonksiyonelliğini arttırmaktadır. Tedavi 4 gruba ayrılabilir;

Farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri, farmakolojik tedavi, cerrahi tedavi ve nöron koruyucu tedavi.

Farmakolojik olmayan tedavi yöntemlerinin PH'nın kronik ve ilerleyici bir hastalık olması nedeniyle tedavide yeri vardır. Hasta ve hastanın ailesi PH hakkında bilgilendirmeli, gerekli emosyonel ve psikolojik destek verilmelidir.

Parkinson hastalığında egzersiz hem fiziksel hem de mental iyilik sağlar. Egzersizin bradikinezi, rijidite veya denge bozukluğunun progresyonu üzerinde olumlu etkisi saptanmamıştır, ancak omuz, kalça ve sırt ağrısında azalma ile bazı motor işlevlerde düzelme sağlayabilir [182]. Hem aerobik hem de gerilme ve güç egzersizlerinin faydaları gösterilmiştir [183]. Konuşma tedavisi dizartrisi olanlarda denenebilir ve konuşma hacmini arttırabilir [184].

Parkinson hastalığının ileri dönemlerinde malnütrisyon gelişebilir. Malnütrisyonu engellemek için yeterli nütrisyon mutlaka sağlanmalıdır. Ayrıca hastalara çeşitli diyet önerileri yapılabilir. Kabızlık açısından yeterli hidrasyon sağlanmalı ve yüksek fiber alınmalı, ilaç emilimini olumsuz etkilemesi nedeniyle fazla miktarda yağlı yiyeceklerden kaçınılmalıdır. Protein kısıtlaması sadece ileri hastalıkta ve motor dalgalanmaları olanlarda amino asitlerin L- dopa'nın emilimini etkilemesi nedeniyle önerilebilir, ancak malnütrisyon riskini arttırabilir [187].

Farmakolojik tedavi ise semptomatik özeliğindedir. Parkinson hastalığında medikal tedaviye başlama kararı hastanın fonksiyonelliğinin ne kadarını kaybettiğine bağlıdır [185]. Tedaviye başlangıç zamanı hastadan hastaya değişmekle beraber çeşitli faktörlerden etkilenir. Hastanın dominant elindeki semptomların şiddeti, hastalığın hastanın günlük aktivitelerini, sosyal yaşamını, iş yaşantısını ne kadar etkilediği, belirgin bradikinezi ve denge bozukluğunun varlığıdır. Farmakolojik tedavide kullanılan başlıca ilaçlar L-dopa, MAO-B inhibitörleri, DA, KOMT inhibitörleri, anti-kolinerjik ilaçlar ve amantadindir. Genelde tedaviye L-dopa veya bir DA ile başlanır [186]. İlaçlar klinik etkinliği olan en düşük farmakolojik dozda tek başına veya kombinasyon şeklinde kullanılmalıdır.

Levodopa şu anda klinik etkinliği en yüksek olan ilaçtır. Özellikle bradikineziye bağlı semptomlara karşı çok etkilidir. Rijidite ve tremor da L-dopa'ya yanıt verir ama postural instabilite genelde yanıt vermez. Levodopa dolaşımında ve karaciğerde dopamine dönüşmesini engellemek için bir periferik dekarboksilaz

inhibitörü ile kombine edilir. Bunun nedeni dopaminin periferdeki bulantı, kusma ve OH gibi yan etkilerini engellemektir. Dekarboksilaz inhibitörleri olarak kardidopa ve benzarasid kullanılır. Kardidopa/L-dopa kombinasyonu 10/100, 25/100, 25/250 mg. dozlarında, benzarasid/L-dopa kombinasyonu ise 25/100, 50/200 mg. dozlarında kullanılmaktadır. Tedaviye düşük dozlarda başlanmalıdır. Öğünlerle beraber günde 2 veya 3 kez verilir. Tok karna alınmasının nedeni yine yan etki insidansını azaltmak içindir. Başlangıçta yan etki saptanmasa, doz artımı yapılmalıdır. Yaşlılarda ve demansı olan vakalarda titrasyon daha düşük dozlarda yapılmalıdır. Hastadan hastaya etkin doz değişmekle beraber genelde günlük 300-600 mg. arasındadır. Günlük 1000-1500 mg. L-dopa dozuna hiç yanıt olmaması başka bir tanıyı düşündürmelidir [116]. Kontrollü veya uzun salımlı L-dopa preparatları da mevcuttur. Gastrointestinal sistemden emilimleri daha azdır ve aynı klinik etkinliğe ulaşmak için hızlı etkili preparatlara göre %30 daha fazla doza ihtiyaçları vardır. Bu nedenle tedaviye önce hızlı bir preparatla başlanmalı ve gerekirse kontrollü salınım preparatına daha sonra çevrilmelidir. Hem hızlı etkili preparatların hem de kontrollü salınım preparatlarının klinik etkinliği birkaç yıl kullanımlarından sonra benzerdir [187]. Hastalığı ilerlemiş olanlarda veya motor dalgalanmaları olan hastalarda L-dopa preparatları aç karnına alınmalıdır.

Bulantı, sersemlik, baş ağrısı en sık yan etkileridir. Daha ciddi yan etkileri özellikle yaşlı hastalarda ortaya çıkabilen konfüzyon, halüsinasyonlar, ajitasyon ve psikozdur. Levodopa homosistein seviyelerin hafiften orta dereceye kadar arttırabilmektedir [188]. Levodopanin uzun süre kullanımına bağlı ortaya çeşitli motor komplikasyonlar çıkar; motor dalgalanmalar (doz sonu kötüleşmesi, on-off fenomeni), istemsiz hareketler olarak tanımlanan diskinezi (tepe dozu, doz sonu, bifazik), ekstremiteler veya gövdenin anormal duruşuna neden olan veya kramplar şeklinde olan distoni [189]. Levadopaya bağlı motor komplikasyonlar tedaviden 5-10 yıl sonra hastaların %50'sinde ortaya çıkmaktadır. Hastalığın başlangıç evrelerinde L-dopa, sağlam olan dopaminerjik nöronlar tarafından dopamine çevrilip salınır, salınımdan sonra tekrar geri alınarak veziküllere depolanıp yeniden kullanılır. Ancak hastalık ilerledikçe nigrostriatal yolaktaki dejenerasyon artar ve beyindeki dopamin miktarı plazma L-dopa dozuna daha bağımlı hale gelir. Ayrıca L-dopa'nın dolaşımda yarılanma ömrü 90 dakikadır ve gastrointestinal sistemde emilimi değişkendir.

Sonuçta, L-dopa'nın etkisi geçmeye başladığında motor semptomların şiddetlendiği "off" dönemi ve L-dopa'nın etkinliği sonucunda motor semptomların azaldığı "on" dönemi ortaya çıkar (on-off). Motor dalgalanmaların tedavisinde, L-dopa doz ayarı yapılabilir, DA, COMT inhibitörleri ve MAO-B inhibitörleri eklenebilir [190].

Hastalık başlangıcından ortalama 10 yıl sonra PH vakalarının %60'ında diskinezi ortaya çıkar. Sürekli koreiform tipte hareketlerdir. Ekstremiteler, gövde veya yüz tutulabilir. Bazı diskineziler tedavi gerektirmezken, bazıları ciddi morbidite nedeni olabilir. En sık tepe dozu diskinezisi görülür. Levadopa dozundan 60-90 dakika sonra ortaya çıkar. Tedavide kontrollü salınımı olan L-dopa'ya geçilebilir ya da L-dopa dozunu azaltılıp DA, MAO-B inhibitörleri veya anti-kolinerjikler eklenebilir. Amantadin de diskinezi tedavisinde kullanılabilir. Distoniler ise L-dopa tedavisinin komplikasyonu olabileceği gibi, tedavi verilmemiş erken dönem hastalarda da olabilir [190].

Dopamin agonistleri dopamin reseptörlerini direk olarak uyaran sentetik bileşiklerdir. Bromokriptin, pramipeksol, ropinirol, rotigotin, ve enjektabel apomorfın FDA tarafından onaylanmış DA'dir. Levadopanin aksine DA etkinliklerini gösterebilmek için metabolize olmaya ihtiyaç duymazlar, gastrointestinal sistemde amino asitlerle etkileşime girmezler ve L-dopa'ya göre daha uzun etkilidirler [191]. Dopamin agonistleri ilk başta ileri PH vakalarında motor dalgalanmalar, diskinezi gibi komplikasyonlar için L-dopa'ya ek olarak kullanılmışlardır. Dopamin agonistleri daha az motor dalgalanma yaparlar, bu nedenle motor dalgalanmaların daha sık görüldüğü genç hastalar için başlangıç tedavisi için uygundur [192]. Altmış yaş ve üstü hastalar için ise başlangıçta L-dopa daha uygundur. Yapılan kontrollü çalışmalarda bromokriptin, pramipeksol ve ropinirolün ileri PH'da motor komplikasyonlar ve diskineziler üzerinde etkilidir [185]. Ayrıca pramipeksol, ropinirol, transdermal rotigotin erken dönem PH'da monoterapi olarak etkindirler [193-195]. Ancak L-dopa'ya yanıtız hastalarda DA'de etkinlik göstermez. Dopamin agonistleri ilerde oluşan motor komplikasyonları azaltmaktadır. Genelde günde üç kez verilirler.

Pramipeksolün başlangıç dozu üçe bölünmüş dozda toplam 0,375 mg.'dır. Genelde günlük doz 1,5-4,5 mg. arasındadır. Ropinirolün başlangıç dozu günde 3 kez 0,75 mg.'dır. Haftada bir doz 0,25 mg. arttırılarak 3 mg.'a çıkılır. Genelde bu doz

yeterli olur ama gerekirse 24 mg.'a kadar çıkılır. Pramipeksolün ve ropinirolün uzun salımlı formları da vardır. Rotigitonun transdermal formu günde 2 mg. başlanır. Haftada 2 mg./gün artırılarak 6 mg./gün'e çıkılır [196].

Apomorfın özellikle kurtarma tedavisi olarak kullanılmaktadır. Motor dalgalanmaların tedavisi için FDA onayı almıştır. Apomorfinin enjeksiyon formu ve infüzyon pompa formu vardır. Bulantıyı engellemek için ilk üç gün anti-emetikler apomorfın ile beraber verilmelidir. Öncelikle test dozu uygulanmalıdır (2 mg.). Hasta tolere eder ve yan etki gelişirse doz 1 mg. artırılarak 2-4 gün içinde 6 mg.'a çıkılır. Günde beş dozdan fazla ve 20 mg.'dan fazla verilmemelidir [197].

Dopamin agonistlerine bağlı bulantı, kusma, uyku hali, OH, konfüzyon ve halüsinasyonlar olabilir. Kronik kullanımlarına bağlı periferik ödem olabilir. Dopamin agonistlerinin yan etkileri eğer düşük dozlarda başlanır ve yavaş yavaş doz arttırılsa azalır. Herhangi bir DA'ni tolere edemeyen hasta, bir başka DA'ne uyum sağlayabilir. Dopamin agonistlerinden pergolid ve kabergolin 5-HT_{2B} tipi serotonin reseptörleri üstünden kalp kapak hastalıklarına neden olurlar. Bu nedenle PH tedavisinde kullanılmazlar. Dopamin agonistlerine bağlı hastalarda dürtü kontrol bozuklukları görülebilir. Bunlar patolojik kumar, kompulsif seksüel davranış ve kompulsif alışveriş yapmaktır [198]. Amantadinin patolojik kumarın tedavisinde faydalı olduğu görülmüştür [199]. Dopamin agonistlerine bağlı DA çekilme sendromu da olabilmektedir. Dopamin agonisti aniden kesildiğinde, depresyon, terleme, bulantı, ağrı, halsizlik, DA tekrar başlama isteği, sersemlik olur. Bu durum L-dopa dahil diğer tüm anti-parkinson ilaçlara dirençlidir ve sadece DA tekrar başlanması ile düzelir [200]. Transdermal rotigitona bağlı deri reaksiyonları, apomorfine bağlı enjeksiyon reaksiyonları ve nöropsikiyatrik bozukluklar görülebilir. Göğüs ağrısı, OH ise apomorfine bağlı daha ciddi problemlerdir ve genelde dozdan 20 dakika sonra tepe yaparlar ve 90 dakikaya kadar sürebilir [197].

MAO-B inhibitörlerinden selejilin ve rasajilin klinikte kullanılmaktadırlar. Yapılan çalışmalarda PH'nın semptomatik tedavisinde orta derecede etkili oldukları ve nöron koruyucu etkilerinin de olabileceği saptanmıştır. MAO-B inhibitörlerinin L-dopa dozu ihtiyacını ve motor dalgalanmaların oluşumunu azalttığı saptanmıştır. Selejilinin dozu günde 5 mg.'dır ve MAO-B inhibisyonu için yeterlidir. Daha yüksek dozlarda MAO-A'yı da inhibe ettiği için beraberinde tiramin içeren besinler

tüketilmemelidir. Bulantı, baş dönmesi ve uykusuzluk yapabilirler. Selejilin yaşlılarda konfüzyon yapabilir [201].

KOMT inhibitörleri tolkapon ve entekapon, L-dopa'nın etkisini uzatan ajanlardır. Özellikle doz sonu kötüleşmesine bağlı motor dalgalanma yaşayan hastalarda kullanılmaktadırlar. Entekapon periferik KOMT inhibisyonu yaparken tolkapon santral KOMT inhibisyonu yapar. Katekolamin-O-metiltransferaz inhibisyonu sonucunda L-dopa'nın yarı ömrü uzar, daha dengeli L-dopa plazma konsantrasyonları sağlanır ve her L-dopa dozunun etkinlik süresi uzar. Bu ajanların kullanımı ile L-dopa dozunda %30'a varan doz azaltımları sağlanabilir. Tolkaponun başlangıç dozu günde üç kez 100 mg.'dır. Klinik etkinliğini oldukça hızlı gösterir. Entakapon ise her L-dopa dozuyla beraber 200 mg. verilir. Günde maksimum 8 doza çıkarılır. Tolkaponun en sık yan etkisi artan dopaminerjik stimülasyona bağlı olarak diskinezi, halüsinasyonlar, konfüzyon, bulantı ve OH'dur. Bu yan etkileri azaltmak için beraberindeki L-dopa dozu azaltılabilir. İdrarı turuncu renge boyayabilir. En önemli yan etkisi hepatotoksitedir. Düzenli karaciğer fonksiyon takibi yapılmalıdır. Entakaponun yan etkileri tolkapona benzer, ancak hepatotoksitite görülmez [202].

Amantadin hafif anti-parkinson özellikleri olan antiviral bir ajandır. Mekanizması tam bilinmemekle beraber dopamin salınımını arttırdığı, dopamin geri alımını azalttığı, dopamin reseptörlerini uyardığı ve santral anti-kolinerjik etkileri olduğu bilinmektedir (103). Ayrıca N-metil-D-aspartat reseptör antagonistidir ve terapotik etkisini bazal gangliyadaki aşırı glutamat nörotransmisyonunu engelleyerek de gösteriyor olabilir. Çalışmalarda akinezi, rijidite ve tremor üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Ancak amantadin ile monoterapinin hafif hastalığı olanlarda faydası sınırlıdır çünkü etkileri geçicidir. Amantadin bölünmüş dozlarda, 200 ile 400 mg. arasında kullanılır. Parkinson hastalığında L-dopa'ya bağımlı diskinezilerin şiddetini ve motor dalgalanmaları azaltmaktadır. Yan etki profili düşüktür. İdrarla değişmeden atılır ve böbrek yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdır. Konfüzyon, halüsinasyonlar ve kabuslara neden olabilir. Bu yan etkiler L-dopa ile kombine edildiğinde daha sık görülür [199].

Anti-kolinerjikler PH tedavisinde yıllardır kullanılmaktadır. Bazal gangliyada, dopamin ve asetilkolin normalde denge içindedir. Parkinson hastalığında dopamin yetersizliğine bağlı olarak kolinerjik duyarlılık gelişir, kolinerjik ilaçlar PH

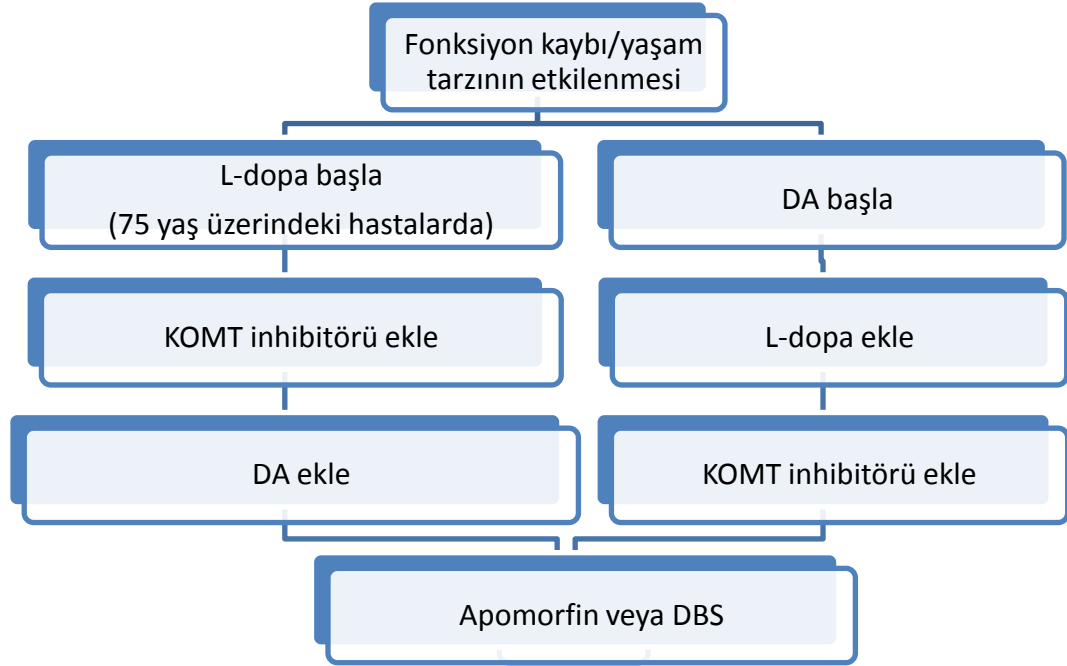
semptomlarını artırırken, anti-kolinergikler azaltır. Santral olarak etkili triheksifenidil ve benztropin yıllardır PH tedavisinde kullanılmaktadır. Anti-kolinergik ilaçların klinik etkinliğinin en iyi olduğu hastalar 70 yaş üzeri, ciddi tremoru olan, denge bozukluğu ve bradikinezi olmayan hastalardır. Dopamin agonistleri veya L-dopa'ya rağmen dirençli tremoru olan ileri PH vakaları içinde faydalıdır. Yan etkiler sıktır ve kullanımlarını genelde kısıtlar. Yaşlı kişiler ve kognitif fonksiyon bozukluğu olanlarda hafıza bozukluğuna, konfüzyona ve halüsinasyonlara neden olabilirler. Ayrıca kuru ağız, bulanık görme, kabızlık, bulantı, üriner retansiyon, taşikardi yapabilirler [205].

Parkinson hastalığında cerrahi tedavide hedefler internal globus pallidusun subtalamik çekirdek tarafından aşırı uyarılmasını ve globus pallidusun talamus üstünde ki aşırı inhibisyonunu engellemektir. Özellikle ileri dönem motor dalgalanmaları, ilaca bağlı diskinezileri olan hastalarda cerrahi yöntemler faydalıdır. Hastalara eskiden talatomi, pallidotomi, subtalatomi uygulanmaktaydı. Bu yöntemlerin etkileri hızlı, ancak geri dönüşsüzdür. Derin beyin stimülasyonunun devreye girmesi ile yukarıdaki yöntemler nadiren kullanılmaktadır. Derin beyin stimülasyonu elektriksel aktivite ile aşırı nöronal aktiviteyi azaltarak etki gösterir. Hem subtalamik çekirdeğe hem de globus pallidusa DBS uygulanmaktadır. İleri dönem PH'da, DBS'nin hem motor semptomlarda hem de motor dalgalanmalarda etkinliği gösterilmiştir. Ayrıca hayat kalitesinde düzelme sağlamaktadır. Etkinliği üç ile beş yıl arasındadır. Önceden L-dopa'ya iyi yanıt vermiş olanlar DBS'na iyi yanıt verirler. Derin beyin stimülasyonu cihaz ayarı nedeniyle ciddi takip gerektirir. Prosedüre bağlı komplikasyonlar; geçici konfüzyon, intraserebral hemoraji, nöbet, cihaz ile ilgili teknik sorunlar, parestezi, dizartri, göz açma apraksisi, hemiballismus, diskinezi, kilo alımıdır. Mevcut huzursuz bacak sendromunu da arttırabilir [206].

Nöron koruyucu tedavi olarak etkinliği kanıtlanmış bir ilaç şu anda yoktur. Mono amin oksidaz inhibitörlerinin, dopaminin oksidatif metabolizmasının yavaşlattığı, apoptoza engel olduğu gösterilmiştir ancak klinik çalışmalardaki nöron koruyucu etkinlikleri tartışmalıdır. Dopamin agonistlerinin ise anti-oksidan özellikleri nedeniyle nöron koruyucu özellikleri olabilir, ancak nöron koruyucu etikleri olup olmadığını söylemek için yeterli kanıt şu anda yoktur. Parkinson hastalığında araştırmaları devam eden moleküller vardır. Koenzim-Q (mitokondrial

disfonksiyonu önler), riluzol (glutamat salınım inhibitörü), ürik asit (gut, böbrek taşı gibi ciddi yan etkiler), nikotin, adenozin agonistleri bunlardan bazılarıdır.

Glial derived neurotrophic factor (GDNF) infüzyonu, gen tedavisi, kök hücre tedavisi araştırmaları devam eden tedavilerdir [4, 207]. Parkinson hastalığı için özet tedavi şeması resim 2.6'da görölmektedir.



Foltynie Thomas. Simon Lewis, Roger A. Barker. Parkinson's disease: your questions answered 2003.

şekil 2.6. Parkinson Hastalığı Tedavi şeması

2.2. Kardiyovasköler Otonomik Disfonksiyon ve Parkinson Hastalığında Kardiyovasköler Otonomik Disfonksiyon

2.2.1. Kardiyovasköler Otonomik Fonksiyonun Değerlendirilmesi

Kardiyovasköler otonomik disfonksiyon girişimsel olmayan yöntemlerle klinikte değerlendirilebilir. Parasempatik sinir sistemi için fizyolojik bir uyarın sonrasında oluşan kalp hızı değeriklikleri değerlendirilirken, sempatik sinir sistemi için genelde kan basıncı yanıtı değerlendirilir [7].

Kardiyovagal parasempatik fonksiyon, solunum ile ilişkili kalp hızı, valsalva manevrası sırasında kalp hızı ve postural değişikliğe kalp hızı yanıtı ile değerlendirilebilir [7].

Sempatik sinir sistemi fonksiyonu en sık postural değişikliğe (ayağa kalkma ya da tilt testi) kan basıncı yanıtını ile değerlendirilir. Tilt testi daha sensitif bir testtir. Genelde bu yöntemlerle OH değerlendirilir. Diğer bir test ise valsalva manevrasına atımdan atıma kalp basıncının monitörizasyonu ile hemodinamik yanıtın değerlendirilmesidir (Barorefleks). Ayrıca, uzamış izometrik kas kasılması yaparak, hasta elini soğuk suya daldırarak veya mental stres uygulanarak (yedişer yedişer 100'den geriye doğru saymak gibi) sempatik aktivasyon sağlanıp kan basıncı yanıtı da değerlendirilebilir [7].

Barorefleks analizi de yapılabilir. Sistolik kan basıncında belli bir değişikliğe kalp hızı yanıtı barorefleks mekanizmalar ile sağlanır. Kan basıncında yükselmeye yanıt olarak kalp hızının düşmesi örneği verilebilir. Bu amaçla klinikte barorefleks sensitivitesi isimli yöntem kullanılmaktadır. Parasempatik bozukluğu gösterir [7].

Yirmi dört saatlik kan basıncı ölçümü de kardiyovasküler otonomik disfonksiyonun değerlendirilmesinde kullanılabilir. Ortostatik hipotansiyonun (OH), supin hipertansiyonun (SHT), postprandiyal hipotansiyonun (PPH) araştırılmasında kullanılabilir [203].

Parkinson hastalığında kardiyovasküler otonomik disfonksiyon sonucunda OH, SHT, PPH görülür.

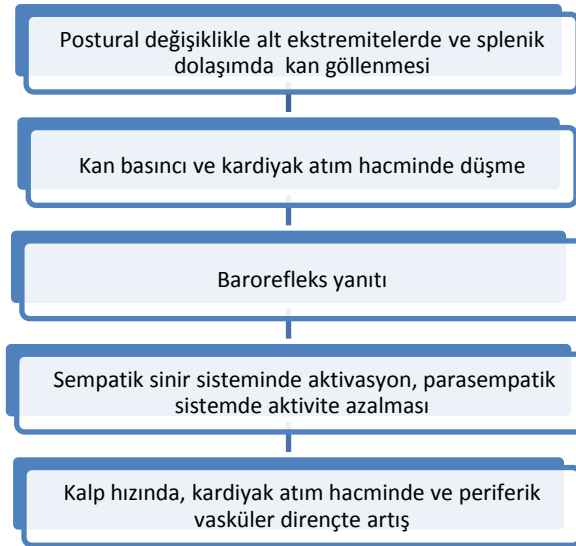
2.2.2. Ortostatik Hipotansiyon

Ortostatik hipotansiyon tanısı en az 5 dakika yatar pozisyonda kaldıktan sonra ayağa kalkıştan sonra 3-5 dakika arasında ölçülen sistolik kan basıncında en az 20 mmHg. düşüş, diastolik kan basıncında en az 10 mmHg. düşüş veya serebral hipoperfüzyon bulgularının olması ile konur. Semptomatik olabildiği gibi hiç semptom vermeyebilir. Genelde halsizlik, sersemlik, senkop, bulanık görme, baş dönmesi olur. Bazen de hastanın hospitalizasyonuna neden olacak kadar ciddi şekilde semptomatik olabilir. Epidemiyolojik çalışmalarda 65 yaş üzerindeki kişilerin %20'sine varan değerlerde OH görülebilmektedir. Ortostatik hipotansiyon hem mortalite hem de kardiyovasküler olaylarla ilişkili bulunmuştur. Normalde ayağa

kalktığımız zaman yer çekiminin etkisi sonucunda alt ekstremitelerde ve splenik dolaşımında 500-1000 ml. arasında kan göllenir. Kalbe dönen venöz kan miktarında azalma olur. Kan basıncı ve kardiyak atım hacminde düşme olur ve baroreflaks yanıtı ortaya çıkar (Resim 2.7). Böylece normal bir kişide sistolik kan basıncında küçük bir düşme (5-10 mmHg.), diyastolik kan basıncında artma (5-10 mmHg.) ve kalp hızında artış olur (dakikada 10-25 atım).

Ortostatik hipotansiyonun iki mekanizma ile oluşur; otonomik disfonksiyon ve damar içi hacim kaybı. Ek olarak refleks senkoba (vazovagal senkop), otonomik sinir sisteminin paradoksik geçici fonksiyon bozukluğu, bağlı olarak akut OH ortaya çıkabilir. Ciddi damar içi hacim kaybı olanlarda refleksler sağlam olsa bile OH gelişebilir.

Otonomik yetmezlikte, postganliyonik sempatik nöronlar yeterli derecede nörepinefrin salgılayamaz. Sonuçta yeterli sempatik yanıt oluşmaz. Otonomik disfonksiyon ve OH santral veya periferik sinir sistemi hastalıklarına, ilaçlara veya iyatrojenik nedenlere bağlı olabilir (Tablo 2.11) [205].



Şekil 2.7. Postural Değişiklik Sonrası Oluşan Kompanzasyon

Yapılan bir çalışmada otonomik disfonksiyon etyolojisinde, %27 oranında birincil otonomik yetmezlik, %35 oranında ise ikincil bir neden saptanmıştır [205].

Tablo 2.11. Otonomik Disfonksiyona ve Ortostatik Hipotansiyona Neden Olan Durumlar

Santral Sinir Sistemi ile İlişkili Hastalıklar	Periferik Sinir Sistemi ile İlişkili Hastalıklar	İzole otonomik disfonksiyona neden olan durumlar
MSA	Diyabet	<i>Pure autonomic failure</i>
LC'li Demans	Amiloyid	İlaçlar (anti-hipertansifler, MAO inhibitörleri, DA)
PH	Gullian-Barre sendromu	Yaşlanma
Beyin Tümörleri	Otonomik nöropatiler	Cerrahi simpatektomi
Wernicke hastalığı	Polinöropatiler	Hipovolemi
Serebral enfarktler	Hereditör nöropatiler	Elektrolit bozukluğu
Sringomiyeli	Enfeksiyöz hastalıklar	
Hidrocefali	Toksik nöropatiler	
Multipl Skleroz	Konektif doku hastalıkları	
Myelopatiler	Pernisiyöz anemi	
Progresif Supranükleer Palsi	Porfiri	
Amniyotrofik lateral skleroz	Üremi	
	Paraneoplastik nöropatiler	

MSA= Multisistem atrofi, LC= Lewy cisimciği, PH= Parkinson hastalığı, MAO= Mono amin oksidaz, DA= Dopamin agonisti

Parkinson hastalığı vakalarının %40'ında OH görülmektedir. Ortostatik hipotansiyonu olan PH vakaları genelde yaşça ileridir ve kan basıncını etkileyen daha fazla ek ilaç kullanmaktadır. Ortostatik hipotansiyon PH'da geç bir bulgu olmakla beraber, erken bir bulgu olarak da ortaya çıkabilir [204]. Parkinson hastalığında OH, erken evredeki vakalarda %36 oranında, ileri evredeki vakalarda %47 oranında saptanmıştır [205].

Parkinson hastalığında kardiyovasküler otonomik disfonksiyon ve OH barorefleks mekanizmasındaki bozukluk ile kardiyak ve periferik sempatik denervasyonuna bağlı olduğu gösterilmiştir [6]. Sempatik aktivasyon ve barorefleks mekanizmalar OH'u kompanse eden mekanizmalardır [206]. Barorefleks mekanizması hem parasempatik sistem hem de sempatik sistem tarafından kontrol edilmektedir. Barorefleks mekanizmanın sempatik kolundaki bozukluk valsava manevrası sırasında ki fizyolojik kan basıncı değişikliklerinde ki yetersizlik ile değerlendirilebilir. Barorefleks mekanizması OH'u olan PH vakalarında bozulmuştur. Barorefleks mekanizması OH'u olmayan PH vakalarında da

bozulmaktadır ancak bozukluk OH'lu PH vakalarında daha belirgindir. Parkinson hastalığı vakalarında metaiodobenzylguanidine (MIBG) ile yapılan sintigrafik incelemelerde ve ¹⁸-F dopamin ile yapılan PET çalışmalarında postgangliyonik kardiyak sempatik denervasyon gösterilmiştir. Ortostatik hipotansiyonu olmayan erken dönem PH'da MIBG ile kardiyak denervasyon gösterilmiştir. Kardiyak sempatik denervasyon OH'u olmayan PH vakalarında da gösterilmiştir. Ancak, hastalık ilerledikçe kardiyak denervasyonda artma olduğu gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda histopatolojik olarak da kardiyak denervasyon gösterilmiştir. Ayrıca, semptomimetik bir ajan olan yohimbine yanıtızsızlık postgangliyonik kardiyak sempatik denervasyonun fonksiyonel göstergesidir. Kardiyak sempatik denervasyonun yanında ¹⁸-F dopamin PET taramalarında, tiroid bezinde ve böbrekte de sempatik denervasyon gözlenmiştir. Böbrekte ki sempatik denervasyona bağlı natriüresiz OH oluşumuna katkıda bulunabilir. Ortostatik hipotansiyonu olan PH vakalarında, OH'u olmayan vakalara göre plazma nörepinefrin düzeyleri daha düşük bulunmuştur. Ek olarak, OH'lu PH vakalarında postural değişikliğe nöradrenalin yanıtının da yetersiz olması da bu vakalarda periferik sempatik denervasyonu işaret etmektedir [6, 207].

Parkinson hastalığında sempatik kardiyovasküler disfonksiyondan torasik omurilikte ki intermediolateral çekirdekler, kardiyak sempatik ağ, sempatik gangliya ve adrenal medullada gibi sempatik alanlarda bulunan PH patolojisi sorumlu tutulmaktadır [208].

Otonomik disfonksiyona bağlı OH'da farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri ve farmakolojik tedavi yöntemleri mevcuttur. Farmakolojik olmayan yöntemlerin OH tedavisinde yeri büyüktür. Öncelikle OH'a neden olan şüpheli ilaçlar kesilmeye çalışılmalıdır. Hasta eğitimi önemlidir. Hasta yataktan yavaşça kalkmalıdır. Özellikle sabah yataktan yavaş kalkmak önemlidir çünkü sabah ortostatik tolerans en düşük seviyededir. Hasta aşırı ıkmadan ve öksürmekten kaçınmalıdır. Sıcak havada yürümemelidir. Yatarken başını yükseltmelidir. Böylece renal perfüzyon azalır renin anjiotensin sistemi aktive olur, gece diürez azalır ve damar içi hacim artar. Özellikle bele kadar gelen varis çorapları kullanılmalıdır. Bunun nedeni esas göllenmenin splenik alanda olmasıdır. Hasta yeterli miktarda sıvı

almalıdır. Beş dakikada içinde 250-300 ml. su içimi, kan basıncında yükselme sağlayabilir. Tuz tüketimi de arttırılabilir [206].

Farmakolojik tedavide kan basıncını yükselten ajanlar kullanılır. Fludrokortizon milenokortikoid özellikte bir ajandır. Damar içi hacim artışı sağlar. Başlangıç dozu 0,1 mg.'dır, haftalık artışlarla 1 mg.'a çıkılır. Hipopotasemi, hipertansiyon, kalp yetmezliği, ödeme neden olabilir [206].

Sempatomimetik ajanlar, fludrokortizona yanıt yok veya yan etkileri yüzünden kullanılamıyorsa başlanabilir. Epinefrin, pseudoefedrin, fenilpropanolamin kullanılan sempatomimetik ajanlardır [206].

Tedavide kullanılacak bir diğer ajan selektif alfa-1 reseptör agonisti mitodrinidir. Hem arteriyel hem venöz damarlarda kasılmaya neden olur. Günde 3x2.5 mg. başlanır, 10 mg.'a kadar çıkılır. Pilomotor rekasiyonlar, kaşıntı, hipertansiyon, üriner retansiyon gibi yan etkileri vardır. Kontrolsüz HT, ciddi organik kalp hastalığı olanlarda kontrendikedir. Hem midotrin hem de fludokortizon alanlar tansiyon takibi yapmalıdır. Fludokortizon ile sinerjetik etki sağlar [206].

Dirençli semptomları olanlarda ikinci basamak tedavi olarak fizostigmin, non-steroid anti-inflamatuvar ilaçlar, kafein, eritropoetin eklenebilir. Üçüncü basamak veya deneysel olarak kullanılan ilaçlar ise vazopresin analogları, yohimbin, somatostatin, dihidroergotamin, DA, MAO inhibitörleridir [206].

2.2.3. Supin Hipertansiyon

Normalde ayakta dururken kan basıncı yatış pozisyona göre daha yüksektir. Geceleri de normalde kan basıncı gündüz değerlerine göre daha düşük seyredir. Kan basıncı değerlerinin gündüz değerlerine yaklaşması veya geçmesi durumu *non-dipper* olarak isimlendirilir. Geceleri veya yatar pozisyonda kan basıncının yüksek seyretmesine de SHT denir. Supin hipertansiyon genelde OH ile beraber olur. Hipertansiyonun şiddeti OH şiddeti ile ilişkilidir.

Supin hipertansiyon tedavisinde de farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri önemlidir. Gündüzleri yatmaktan kaçınmalı, dinlenme gerekiyorsa oturur pozisyonda dinlenmelidir. Anti-hipertansif tedavi planlanabilir ancak beraberindeki OH'ü arttırma riski vardır. Gece için nitrogliserin bandı veya klonidin verilebilir.

Nitrogliserin için başlangıç dozu 0.025 mg/saat veya 1 mg/saat'dir. Sadece geceleri yapıştırılır [7, 207].

2.2.4. Postprandiyal Hipotansiyon

Postprandiyal hipotansiyon öğünden sonraki iki saat içinde sistolik kan basıncında 20 mmHg. veya daha fazla düşüş olması veya öğünden önce 100 mmHg. veya daha yüksek olan sistolik kan basıncının öğünden sonraki iki saat içinde 90 mmHg.'nin altına düşmesi şeklinde tanımlanır. Özellikle serebrovasküler hastalığı olanlarda ve yaşlılarda sık görülmektedir. Bir çalışmada hastanede yatarken senkop olan veya düşen hastaların %23'ünde PPH saptanmıştır. Parkinson hastalığında da sık görülen bir durum olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [208].

Patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Öğün sonrası kan basıncını düzenleyen mekanizmalarla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Normalde öğünden sonra dalakta göllenen kan, kalp hızı, kalp atım hacmi ve periferik vasküler direnç artırılarak kompanse edilir. Yetersiz sempatik aktivite sonucunda bu cevaplar yetersiz kalır ve hipotansiyon oluşur. Ek olarak, gastrik gerilmenin kan basıncını artırıcı etkisi mevcuttur. Yaşlılarda bu gastrovasküler refleksin azaldığı saptanmıştır. Bağırsak hormonlarının PPH ilişkisine dair çalışmalar mevcuttur. Postprandiyal hipotansiyon için risk faktörleri tablo 2.12'de görülmektedir [208].

Tablo 2.12. Postprandiyal Hipotansiyon İçin Risk Faktörleri

- İlaçlar
- Yemeğin zamanı, tipi ve ısısı (kahvaltı ve öğle yemeğinden sonra daha sık, sıcak yemeklerle daha sık, karbonhidratlardan zengin yemeklerle daha sık)
- Yemek öncesi kan basıncı değeri
- Komorbid durumlar (Diyabet, hipertansiyon, son dönem böbrek yetmezliği, ileri Alzheimer hastalığı)
- Polifarmasi (kardiyovasküler ve psikiyatrik ilaçlar)
- Otonomik disfonksiyon ve OH varlığı

Senkop veya düşmesi olan her hastada PPH da düşünölmelidir. Özellikle riskli ve semptomatik hastalarda ambulatuvar kan basıncı ölçümü yapılmalıdır. Genelde maksimum düşüş yemekten 30 dakika ile bir saat içinde olur. Genelde tek bir tansiyon düşüklüğü tanı için yeterlidir. Ancak PPH'nun ölçümlerde saptanmaması tanıyı dışlamaz, semptomatik vakalarda tekrar değerlendirme gerekebilir [208].

Öncelikle farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri denebilir. Sık ve az yemek, yemeklerden sonra 20 dakika yürümek, kafein almak bu yöntemlerdir. İlaç tedavisi olarak alfa glukosidaz inhibitörleri, guar ve okreotid kullanılabilir. Ortostatik hipotansiyonda kullanılan ilaçlar PPH tedavisi için fazla araştırılmamışlardır [208].

2.2.5. Parkinson Hastalığında Parasempatik Kardiyovasküler Disfonksiyon

Parkinson hastalığında parasempatik kardiyovasküler disfonksiyonda postgangliyonik parasempatik nöronlar ve dorsal vagal çekirdekdeki merkezi parasempatik nöronlardaki PH patolojisi rol almaktadır [207, 209]. Parkinson hastalığında parasempatik kardiyovasküler otonomik disfonksiyon barorefleks duyarlılık ve 24 saatlik kalp hızı değişkenliği gibi parasempatik testler hem erken dönem hem de ileri vakalarda gösterilmiştir [210]. Parasempatik disfonksiyon direk semptomlara neden olmayabilir ve OH'na katkıda bulunabilir [211].

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Çalışma Dizaynı ve Çalışma Popülasyonu

Çalışma, Mart 2011-Eylül 2012 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi geriatri ve nöroloji polikliniklerine başvuran 84'ü PH vakası, 58'i kontrol vakası olmak üzere toplam 142 vakayı içeren çapraz kesitsel vaka kontrol çalışmasıdır. Vakaların muayeneleri bir nörolog ve bir geriatrist tarafından yapıldı. Parkinson hastalığı tanısı UKPDS tanı kriterlerine göre kondu. Vakaların yaşları, cinsiyetleri, hipertansif olup olmadıkları, anti-hipertansif ilaç kullanımları, OH semptomlarının olup olmadığı (sersemlik, baş dönmesi, göz kararması), PH süresi, L-dopa, DA, selejilin ve amantadin kullanımları önceden hazırlanmış formlar kullanılarak kayıt edildi. Otonomik disfonksiyonun diğer nedenlerini ekarte etmek için tüm vakalardan açlık kan örnekleri alınarak kan şekeri, kan üre azotu, serum kreatin, serum elektrolit ve vitamin B₁₂ düzeyleri standart laboratuvar yöntemleri ile çalışıldı. Vakaların çalışmaya dahil olmaları ve çalışmadan dışlanmaları aşağıdaki kriterlere göre karar verildi.

Çalışmaya Dahil Olma Kriterleri:

1. Altmış yaş üstünde olma.
2. Komorbitidesi olmama veya hipertansiyon dışında ek hastalığı olmama.

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri:

1. Parkinson hastalığı dışında otonomik kardiyovasküler bozukluğa neden olacak hastalığı olma.
2. Atrial fibrilasyonu veya EKG değerlendirmesini bozan ritim bozuklukları.
3. Hipertansiyon dışında kardiyovasküler hastalığı olma.
4. İleri organ yetmezliği veya malignitesi olanlar.
5. Parkinson hastalığı dışında parkinsonim sendromu tanısı veya demans tanısı olma.

Her iki gruba hem sempatik hem de parasempatik kardiyovasküler otonomik testler uygulandı. Sonuçlar istatistiksel değerlendirme ile karşılaştırıldı. Parasempatik testler EKG cihazı kullanılarak yapıldı. Sempatik testlerden, OH üst koldan kan basıncını değerlendiren elektronik kan basıncı ölçüm cihazı (*Microlife AG Swiss Corporation Model BP 3AG1*) ile ve PPH, SHT ve non-dipper olma durumu da 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü cihazı (*Mobil O graph Ambulatory Blood Pressure Monitor*) ile değerlendirildi. Ölçümlere saat sabah 09.00'da başlandı ve bir sonraki gün sabah saat 09.00'a kadar devam edildi. Saat 22.00'ye kadar ölçümler yarım saatte bir, 22.00'den sabah saat 09.00'a kadar saatte bir kez alınacak şekilde ayarlandı. Hasta veya hasta yakınlarından günde kaç öğün, hangi saatlerde yediklerini, hangi saatte uyduklarını, varsa semptomlarını kaydetmeleri istendi.

3.2. Kardiyovasküler Otonom Testler

3.2.1. Parasempatik Testler

Derin solunuma, valsalva manevrasına ve postural değişikliğe kalp hızı yanıtını ile parasempatik otonomik fonksiyonlar değerlendirildi.

Derin solunuma kalp hızı yanıtı: Hastadan yavaş bir şekilde soluk alıp vermesi istendi (solunum sayısı dakikada 6 kez) ve kalp ritmi EKG cihazı ile sürekli kayıt edildi. Ekspirasyon sırasındaki en yüksek kalp hızı ile inspirasyon sırasındaki en düşük kalp hızı arasındaki fark kalp hızına bölünerek çıkan sonuç 100 ile çarpıldı. Ekspirasyon inspirasyon oranı (E:I) 15 ve üstüdeyse test normal kabul edildi [212].

Valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı: Hastadan 15 saniye boyunca ağızlık yerleştirilmiş bir manometreye 40 mmHg. basınç oluşturacak şekilde zorlu ekspirasyon uygulaması istendi. Manevra boyunca vakanın kalp ritmi kayıt edildi. En uzun RR aralığı ile en kısa RR aralığı birbirine oranlanıp valsalva oranı saptandı. Değerin 1.21 ve üzerinde olması normal kabul edildi [212].

Postural değişikliğe kalp hızı yanıtı: Hasta oturur veya yatar pozisyonda bir süre dinlendikten sonra ayağa kalkması istendi. Kalktıktan sonraki 15-16. atımlar arası süre ile 30-31. atımlar arası süre hesaplanıp 30/15 oranına bakıldı. Bu oranın 1.04'den büyük olması normal kabul edildi [212].

3.2.2. Sempatik Testler

Ortostatik hipotansiyon (OH): Hastalar 15 dakika yatar pozisyonda dinlendikten sonra kan basıncı ölçüldü ve hasta ayağa kaldırıldı. Ayağa kaldırıldıktan sonraki birinci, ikinci ve üçüncü dakikalarda kan basıncı ölçümü yapıldı. Sistolik kan basıncında 20 mmHg. veya üzerinde düşüş, diyastolik kan basıncında 10 mmHg. veya üzerinde düşüş olması OH olarak tanımlandı.

Postprandiyal hipotansiyon (PPH): Yirmi dört saatlik kan basıncı ölçümü ile değerlendirildi. Öğünden sonraki iki saat içinde sistolik kan basıncında 20 mmHg. ve üzeri düşüş olması veya öğünden önce 100 mmHg. ve üzeri olan sistolik basıncın öğünden sonraki iki saat içinde 90 mmHg.'nin altına düşmesi PPH olarak tanımlandı.

Supin hipertansiyon (SHT): Yatar pozisyondayken sistolik kan basıncının 140 mmHg.'nin ve diyastolik kan basıncının 90 mmHg.'nin üzerinde olması olarak kabul edildi.

Bir vakanın *non-dipper* olması 24 saatlik kan basıncı ölçümlerinde gece ortalama sistolik kan basıncı veya diyastolik kan basıncının gündüz değerlerinin %10'nundan daha az düşmesi olarak tanımlandı.

3.3. İstatistiksel Değerlendirme

Normal dağılım gösteren değişkenler için parametrik testler, normal dağılım göstermeyen değişkenler için non-parametrik testler tercih edildi. Değişkenlerin bağımsız iki grupta karşılaştırılması amacıyla Mann-Whitney U testi, kategorik değişkenler bakımından ilişki ya da gruplar arası farklılıkların incelemesinde ki-kare ve Fisher'in exact testleri uygulandı. Nitel değişkenler oran (%), nicel değişkenlerde ise ortalama \pm standart sapma (SS) olarak gösterildi. Çalışmanın istatistiksel analizi için SPSS 15.0 programı kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ kabul edildi.

3.4. Etik Kurul Kararı

Bu çalışma için, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan 10.09.2011 tarihinde 37-789 sayılı karar ile izin alınmıştır. Katılımcılarının hepsinden gönüllü onam formu alınmıştır.

4. BULGULAR

Parkinson hastalığı grubunda 84 vaka ve kontrol grubunda 58 vaka olmak üzere toplam 142 vaka çalışmaya katıldı. Vakaların demografik ve klinik özellikleri tablo 4.1’de verilmiştir.

Her iki gruptaki vakalar yaş ve cinsiyet açısından benzerdi. Kontrol grubunda hipertansiyon oranı (%89,7), PH grubundan (%57,1) anlamlı olarak yüksekti ($p=0,03$). Anti-hipertansif kullanım oranı da kontrol grubunda (%86,2), PH grubundan (%57,1) anlamlı olarak yüksekti ($p=0,01$). Ortostatik hipotansiyon semptom oranları ise (%10,3) PH grubunda (%35,7) kontrol grubundan (%10,3) anlamlı olarak yüksekti ($p=0,025$).

Tablo 4.1. Çalışmaya Katılan Vakalara Ait Demografik Özellikler

Demografik Özellikler	PH grubu (n=84)	Kontrol Grubu (n=58)	P değeri
Yaş (yıl) (n±SS)	73±7,9	72,6±4,8	AD
Cinsiyet (kadın-erkek) (%)	%54,8 - %45,2	%55,2 - %44,8	AD
Hipertansiyon (%)	%52,3	%89,7	0,03
Anti-hipertansifler (%)	%52,3	%86,2	0,01
OH semptomları (%)	%35,7	%10,3	0,025

PH= Parkinson hastalığı, OH= Ortostatik hipotansiyon, AD=Anlamlı değil

Her iki grubun kardiyovasküler otonom testlerinin sonuçları tablo 4.2’de verilmiştir. Ortostatik hipotansiyon oranı PH grubunda (%40,5), kontrol grubundan (%24,1) daha yüksek olmasına rağmen farklılık anlamlı değildi ($p=0,119$). Postprandiyal hipotansiyon oranı ise PH grubunda (%47,9), kontrol grubunda (%27,5) olarak saptandı ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,032$). Kardiyovasküler otonom testlerinden derin solunuma kalp hızı yanıtında (E:I) bozukluk oranı PH grubunda (%26,2), kontrol grubunda (%6,9) olarak bulundu ve bu fark anlamlıydı ($p=0,04$). Her iki grup arasında SHT, non-dipper, valsalva

manevrasına kalp hızı yanıtında bozukluk (valsalva oranı), postural değişikliğe kalp hızı yanıtında bozukluk (30/15 oranı) oranları arasında fark yoktu.

Tablo 4.2. Kontrol Grubunda ve PH Grubunda ki Kardiyovasküler Otonom Testler

Kardiyovasküler testler	PH grubu (n=84)	Kontrol grubu (n=58)	P değeri
OH (%)	%40,5	%24,1	AD
SHT (%)	%23,8	%22,4	AD
PPH (n/%)	%47,6	%27,5	0,032
Non-dipper oranı (%)	%38,1	%37,5	AD
Valsalva oranı<1,21 (%)	%20,9	%15,3	AD
E:I oranı<15 (%)	%26,2	%6,9	0,04
30/15 oranı ≤1,04 (%)	%23,8	%18,9	AD

OH=Ortostatik hipotansiyon, SHT= Supin hipertansiyon, PHH= Postprandiyal hipotansiyon, AD=Anlamli değil

Parkinson hastalığı olan vakalar OH'nun olup ve olmamasına göre iki gruba ayrılarak değerlendirildi. Ortostatik hipotansiyon olan ve olmayan vakaların demografik ve klinik verileri Tablo 4.3'te karşılaştırılmıştır. Ortostatik hipotansiyonlu PH vakalarında, hastalık süresi ($82,7\pm60,7$), OH olmayan PH vakalarına ($38,5\pm46$) göre anlamlı daha yüksekti ($p<0,01$). Her iki grup arasında yaş, cinsiyet, hipertansiyon oranı, anti-hipertansif kullanımı oranı, OH semptomları ve anti-parkinson ilaç kullanımları benzerdi.

Tablo 4.3. Ortostatik Hipotansiyonu Olan ve Olmayan Vakaların Demografik ve Klinik Verileri

Klinik özellikler	OH olan PH (n=34)	OH olmayan PH (n=50)	P değeri
Yaş (yıl) (n±SD)	71,3±8,8	74,2±7,1	AD
PH süresi (ay) (n±SD)	82,7±60,7	38,5±46	<0,01
Cinsiyet (kadın-erkek) (%)	%58,8-%41,2	%52-%48	AD
Hipertansiyon (%)	%47,1	%56	AD
Anti-hipertansifler (%)	%47,1	%56	AD
OH semptomları (%)	%41,2	%32	AD
L-dopa (%)	%82,4	%76	AD
DA (n/%)	%29,4	%20	AD
Selejilin (%)	%23,5	%32	AD
Amantadin (%)	%5,9	%4	AD

PH= Parkinson hastalığı, OH= Ortostatik hipotansiyon, L-dopa=Levodopa, DA=Dopamin agonistleri, AD=Anlamli değil

Ortostatik hipotansiyonu olan ve olmayan PH vakalarına ait kardiyovasküler otonom testlerin sonuçları Tablo 4.4'te verilmiştir. Postprandiyal hipotansiyon oranı OH olan PH vakalarında (%94), OH olmayan PH vakalarından (%16) anlamlı olarak yüksekti ($p<0,01$). Derin solunuma kalp hızı yanıtında bozukluk oranı da (E:I) OH'lu PH vakalarında (%52,9), OH olmayan PH vakalarından (%8) anlamlı olarak yüksekti ($p=0,02$). Postural değişikliğe kalp hızı yanıtında bozukluk oranı da (30/15 oranı) OH'lu PH vakalarında (%41), OH'lu olmayan PH vakalarından (%12) anlamlı olarak yüksekti ($p=0,031$). Ortostatik hipotansiyonu olan ve olmayan PH vakalarında SHT, non-dipper, valsalva manevrasına kalp hızı yanıtında bozukluk (valsalva oranı) oranları benzerdi.

Tablo 4.4. Parkinson Hastalığı Grubunda OH Olan ve Olmayan Vakalarda Kardiyovasküler Otonom Testler

Kardiyovasküler Otonom Testler	OH olan PH vakaları (n=34)	OH olmayan PH vakaları (n=50)	P değeri
SHT (%)	%35,3	%24	AD
PPH (%)	%94	%16	<0,01
Non-dipper oranı (%)	%52,9	%28	AD
Valsalva oranı<1,21 (%)	%29,4	%16	AD
E:I oranı<15 (%)	%52,9	%8	0,02
30/15 oranı ≤1,04 (%)	%41	%12	0,031

PH=Parkinson hastalığı, OH=Ortostatik hipotansiyon, SHT=Supin hipertansiyon, PPH=Postprandiyal hipotansiyon, AD=Anlamlı değil

5. TARTIŞMA

Parkinson hastalığı, santral sinir sisteminde nigrostriatal yolaktaki nöronların dejenerasyonu ve patolojik LC oluşumu ile kendini gösteren bir hareket bozukluğu hastalığıdır. İstirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postural instabilite PH'da görülen tipik motor semptomlardır. Ancak son yıllarda motor semptomlar dışında hastalığın herhangi bir döneminde vakaların büyük bir kısmında MOS görüldüğü saptanmıştır [213]. Otonomik disfonksiyon da MOS'dan biri olup vakaların %90'ında görülmektedir [214]. Parkinson hastalığında otonomik disfonksiyonun bir parçası da kardiyovasküler otonomik disfonksiyondur. Kardiyovasküler otonomik sistem sempatik ve parasempatik sistem tarafından kontrol edilmektedir. Kardiyovasküler otonomik disfonksiyonun klinik olarak en belirgin bulgusu OH'dur. Bu çalışmada, PH vakalarında kardiyovasküler otonomik disfonksiyonu hem sempatik hem de parasempatik yönüyle cinsiyet ve yaş bakımından benzer kontrol grubu ile karşılaştırarak değerlendirdik.

Ortostatik hipotansiyon yaşlı popülasyonda sık görülmektedir. Yaşla beraber OH sıklığı artmaktadır. Altmış beş yaş ve üzeri kişilerde OH insidansı %5-%30 arasında değişmektedir. Sıklık OH tanımına, çalışılan popülasyonun özelliklerine, ilaçların etkilerine ve ortostatik stresin seviyesine göre değişmektedir. Hipertansiyon nedeniyle tedavi görenlerde ve bakım evlerinde yaşayanlarda sıklık daha yüksektir. Antihipertansif ilaçlar özellikle hidroklorotiazid, lisinopril ve furosemid OH ile yakından ilişkilidir.

Bizim çalışmamızda, OH sıklığı kontrol grubunda %24,1 olarak saptanmıştır. Literatürde belirtilen sınırlarda olmakla beraber bu değer yüksekti. Bunun nedeni kontrol grubunda hem hipertansif vaka sayısının (%89,7) hem de anti-hipertansif kullanım oranının (%86,2) yüksek olması olabilir.

Ortostatik hipotansiyon PH'da da sık görülmektedir. Çalışmalarda PH'da OH sıklığı %30,1-%58 oranında değişmektedir [215-219]. Bir çalışmada ise PH'da OH sıklığı sadece %13 bulunmuştur [220]. Bizim çalışmamızda OH sıklığı literatüre benzer olarak %40,5 oranında bulundu.

Çalışmalarda, PH'da OH'nun yaş, hastalık süresi, hastalık şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir [205, 215, 221]. Çalışmamızda OH olan ve olmayan PH

vakaları arasında yaş açısından fark olmamakla beraber, literatürle uyumlu olarak OH sıklığı ile PH süresi arasında anlamlı ilişki saptandı.

Parkinson hastalığı tedavisinde kullanılan ilaçlar da OH'a neden olabilirler Literatürde OH neden olduklarını ve aksini gösteren çalışmalar mevcuttur [6, 205, 211, 220, 222-227]. Bizim çalışmamızda ise anti-parkinson ilaçlarla OH sıklığı arasında bir ilişki saptanmadı.

Ortostatik hipotansiyonla ilişkili semptomlar spesifik olmayabilir ve başka medikal durumlarla ilişkili olabilir [228]. Sersemlik, presenkop gibi OH semptomları OH'u olan ile olmayan vakaları ayırt etmede faydasızdır [229]. Ayrıca OH semptomları, PH vakalarında OH dışında postural instabilite gibi PH'na bağlı motor semptomlarla ilişkili olabilir. Bu nedenle semptomlar OH tanısında faydalı olmayabilir. Çalışmamızda OH ilişkili semptomların oranı PH grubunda (%35,7) kontrol grubuna (%10,3) göre daha yüksekti ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=). Parkinson grubunda OH'lu vakalarda OH semptomları oranı %41,2 iken OH olmayan vakalarda bu oran %32 idi (p=).

Yaşlılarda PPH OH'dan daha sık görülmektedir [230, 231]. Hipertansif hastalarda da PPH sık görülmektedir. Postprandiyal hipotansiyon bakımında kalan yaşlılarda %38 oranında, yaş ortalaması 80 olan ve hastaneye başvuran yaşlılarda %60 oranında, arteriyel hipertansiyonu olan vakalarda %45 oranında bulunmuştur [222, 232, 233]. Yaşlılarda PPH sıklığının %29 bulunduğu bir çalışmada ise yaş ve kardiyovasküler hastalıkların PPH gelişimi ile ilişkili oldukları bulunmuştur [234]. Sistolik hipertansiyonu olan yaşlılarda yapılan bir çalışmada vakaların %24,1'inde postprandiyal 16 mmHg. ve üzerinde sistolik kan basıncında düşme, %24,5'inde postprandiyal 12 mmHg. ve üzerinde diyastolik kan basıncında düşme saptanmıştır [235]. Postprandiyal hipotansiyon PH'da da sıktır [236]. Parkinson hastalarını kontrollerle karşılaştıran bir çalışmada yemekten sonraki ilk 1 saat içinde belirgin kan basıncı düşüklüğü olduğu saptanmıştır [222]. Postprandiyal hipotansiyon hastalık şiddeti ile ilişkilidir [220]. Postprandiyal hipotansiyon PH'nın yine OH gibi erken bir bulgusu olabilir [237]. Mehagnoul-Schipper ve ark. yaptığı bir çalışmada PH'da PPH sıklığı %82 bulunmuştur. Başka bir çalışmada ise %61 oranında bulunmuştur [238]. Çalışmamızda PPH oranı Parkinson hastalarında %47,6, kontrol

grubunda %27,5 olarak bulundu (p=). Parkinson hastalığı vakalarında, OH'u olanlarda PPH %94 oranında bulundu, OH'u olmayanlarda ise bu oran %16 idi (p=).

Supin hipertansiyon ve non-dipper olma OH'u olan PH vakalarında görülmektedir [239]. Parkinson hastalığında non-dipper oranları %48-%92,3 arasında değişmektedir [239-243]. Bir çalışmada OH olan PH vakalarının %100'ünde supin HT saptanırken, %92'si non-dipper olarak saptanmıştır. [244]. Goldstein ve ark. OH olan PH vakalarında SHT oranını, OH olmayan PH vakalarından daha fazla olarak bulmuşlardır [245]. Çalışmamızda, kontrol grubunda non-dipper ve SHT oranı sırasıyla %37,5, %22,4 iken, PH grubunda sırayla %38,1, %23,8 idi (p=). Ortostatik hipotansiyonu olan PH vakalarında ise non-dipper ve SHT sırayla %52,9, %35,3 iken, OH olmayan PH vakalarında sırayla %28, %24 idi (p=). Ortostatik hipotansiyonda non-dipper ve SHT mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Supin hipertansiyonu olanlarda da plazma epinefrin düzeyleri düşük saptanmıştır. Genel ve kardiyak sempatik denervasyona bağlı noradrenerjik reseptörlerde aşırı duyarlılık gelişmesi ve barorefleks mekanizmasının parasempatik kolu olan kardiyovagal kazançta bozulma suçlanmaktadır. Ek olarak, esansiyel hipertansiyon ile ilişkili arteriyel sertleşme, endotel hasarı da suçlanmaktadır [6]. Bu nedenle SHT sempatik aktiviteden bağımsız olabilir [6, 7].

Bu çalışmada parasempatik kardiyovasküler disfonksiyonun değerlendirilmesinde kardiyovasküler otonom testler kullanıldı. Farklı çalışmalarda PH'da kardiyovasküler parasempatik disfonksiyon değerlendirilmiştir. Çalışmaların bir kısmında PH'da kardiyovasküler otonom testlerin hepsinde bozukluk saptanırken, bir kısmında testlerin bazılarında bozukluk saptanmıştır [246-251]. Bazı çalışmalarda kardiyovasküler otonom testlerde ki bozukluk hastalık şiddeti ile ilişkili bulunmuştur [249, 250]. Özellikle valsalva manevrasına kalp hızı yanıtı (Valsalva oranı) değerlendirilirken dikkatli olunmalıdır, çünkü yaşlı kişiler uygun şekilde valsalva manevrası yapmakta zorlanırlar. Derin solunuma kalp hızı yanıtı otonomik disfonksiyonu değerlendirmede daha uygun olabilir [252]. Bu çalışmada, derin solunuma kalp hızı yanıtında (E:I) bozukluk oranı PH grubunda %26,2 bulunurken, kontrol grubunda bu oran %6,9 idi ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=). Kontrol grubu ile PH grubu arasında valsalva manevrasına kalp hızı yanıtında (Valsalva oranı) bozukluk ve postural değişikliğe kalp hızı yanıtında (30/15 oranı)

bozukluk oranları benzerdi. Ortostatik hipotansiyonlu PH vakalarında derin solunuma kalp hızı yanıtında (E:I oranı) bozukluk oranı %52,9 iken, OH olmayan PH vakalarında bu oran %8 idi, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=). Ortostatik hipotansiyonu olan PH vakalarında postural değişikliğe kalp hızı yanıtında (30/15 oranı) bozukluk oranı %41 olarak saptanırken, OH'u olmayan PH vakalarında bu oran %12 olarak bulundu ve bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=). Parkinson hastalığı grubuna bakıldığında valsalva manevrasına kalp hızı yanıtında (valsalva oranı) bozukluk oranı OH olan grupta %29,4 oranında saptanırken, OH olmayan PH vakalarında %16 oranında saptandı (p=).

Kardiyovasküler otonomik disfonksiyon PH'da günlük yaşam aktivitelerini bozar, düşme senkop ve ani ölüm riskini, kardiyovasküler mortaliteyi ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi artırır ve kognitif fonksiyonları bozar [6, 206, 222, 233, 253-259].

Sonuç olarak, yaşlılarda PH'da hem yaşam kalitesini bozan ve düşme riskini hem de mortalite ve morbiditeyi arttıran kardiyovasküler otonomik disfonksiyonun her hastada değerlendirilmesi önemlidir. Kardiyovasküler otonomik fonksiyonu değerlendiren daha güvenilir ama daha komplike olan testler olmakla beraber, çok ucuz ve poliklinik şartlarında yapılabilir olması nedeniyle kan basıncı ölçülerek OH ve EKG ile kardiyak otonom testlerin yapılması önerilir. Mümkünse ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile PPH, non-dipper olma ve SHT değerlendirilmelidir.

6. SONUÇLAR

1. Parkinson hastalığında kardiyovasküler otonom fonksiyon bozukluğu sık görülmektedir.
2. Özellikle OH'u olan yaşlı PH vakalarında diğer kardiyovasküler otonomik testlerde ki bozukluk olma riski daha çok artmıştır.
3. Kardiyovasküler otonom fonksiyon bozukluğu PH süresi ile ilişkilidir.
4. Kardiyovasküler otonomik disfonksiyon düşme gibi istenmeyen olaylara neden olabilir.
4. Kardiyovasküler otonomik testlerin ucuz ve poliklinik şartlarında kolay uygulanabilir olması nedeniyle her yaşlı PH vakasında değerlendirilmesi önerilir.

ÖZET

Yaşlı Parkinson Hastalarında Kardiyak Otonomik Fonksiyonların Değerlendirilmesi

Amaç: Parkinson hastalığı (PH), esansiyel tremor ile beraber en sık görülen hareket bozukluğudur ve Alzheimer hastalığından sonra en sık görülen nörodejeneratif hastalıktır. Parkinson hastalığında motor semptomlar dışında otonomik fonksiyon bozukluğu, psikiyatrik semptomlar gibi motor olmayan semptomlar da ortaya çıkabilir. Otonomik disfonksiyonun bir bölümünü kardiyovasküler otonomik disfonksiyon oluşturur. Bu çalışmada, yaşlı PH vakalarında hem parasempatik hem de sempatik otonomik kardiyovasküler disfonksiyonu yaş ve cinsiyet açısından benzer kontrol vakaları ile karşılaştırarak değerlendirmeyi amaçladık.

Metod: Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi geriatri ve nöroloji polikliniklerine başvuran 84'ü PH vakası, 58'i kontrol vakası olmak üzere toplam 142 vaka çalışmaya katıldı. Her iki gruba hem sempatik hem de parasempatik kardiyovasküler otonomik testler uygulandı. Parasempatik testler EKG cihazı kullanılarak yapıldı. Sempatik testler ise kan basıncı ölçümü ve 24 saatlik ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile değerlendirildi. Parasempatik kardiyovasküler derin solunuma kalp hızı yanıtı, valsava manevrasına kalp hızı yanıtı ve postural değişikliğe kalp hızı yanıtı ile değerlendirilirken, sempatik kardiyovasküler disfonksiyon ortostatik hipotansiyon (OH), postprandiyal hipotansiyon (PPH), supin hipertansiyon (SHT) ve non-dipper olma durumu ile değerlendirildi.

Bulgular: Ortostatik hipotansiyon oranı PH grubunda %40,5 iken, kontrol grubundan %24,1 olarak bulundu ($p=$). Postprandiyal hipotansiyon oranı ise PH grubunda %47,9 iken, kontrol grubunda %27,5 olarak bulundu ($p=$). Derin solunuma kalp hızı yanıtında bozukluk oranı PH grubunda %26,2 iken, kontrol grubunda bu oran %6,9 idi ($p<0,05$). Her iki grup arasında SHT, non-dipper olma, valsava manevrasına kalp hızı yanıtında bozukluk, postural değişikliğe kalp hızı yanıtında bozukluk oranları arasında fark yoktu. Postprandiyal hipotansiyon oranı OH olan PH vakalarında %94 iken, OH olmayan PH vakalarında %16 olarak bulundu ($p=$). Derin

solunuma kalp hızı yanıtında bozukluk oranı da OH'lu PH vakalarında %52,9 iken, OH olmayan PH vakalarından %8 idi ($p=0,059$). Postural değişikliğe kalp hızı yanıtında bozukluk oranı da OH'lu PH vakalarında %41 iken, OH'u olmayan PH vakalarından %12 olarak bulundu ($p=$). Ortostatik hipotansiyonu olan ve olmayan PH vakalarında SHT, non-dipper, valsalva manevrasına kalp hızı yanıtında bozukluk oranları benzerdi.

Sonuç: Yaşlılarda PH'da hem yaşam kalitesini bozan, düşme riskini, mortalite ve morbiditeyi arttıran kardiyovasküler otonomik disfonksiyonun her hastada değerlendirilmesi önemlidir. Kardiyovasküler otonomik fonksiyonu değerlendiren daha güvenilir ama daha komplike olan testler olmakla beraber, çok ucuz ve poliklinik şartlarında yapılabilir olması nedeniyle kan basıncı ölçümü ile OH ve EKG ile kardiyak otonom testlerin yapılması önerilir. Mümkünse ambulatuvar kan basıncı ölçümü ile PPH, non-dipper olma ve SHT değerlendirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Kardiyovasküler otonomik testler, Ortostatik hipotansiyon, otonomik disfonksiyon, Parkinson hastalığı, yaşlı,

SUMMARY

Evaluation of cardiac autonomic functions in elderly Parkinson's Disease Patients

Purpose: Parkinson's disease (PD), essential tremor with is the most frequent movement disorder with essential tremor and the second most common neurodegenerative disease following Alzheimer's disease. In PH non-motor symptoms may also occur such as psychiatric symptoms and autonomic dysfunction. Cardiovascular autonomic dysfunction can be seen as a part of autonomic dysfunction. In this study, we aim to evaluate both parasympathetic and sympathetic parts of cardiovascular autonomic dysfunction in the elderly PD cases comparing with controls similar in terms of age and gender.

Method: Eighty four PH cases, 58 control cases totally 142 cases who admitted Geriatrics and Neurology outpatient clinics of Ankara University School of Medicine were participated in the study. Both sympathetic and parasympathetic cardiovascular autonomic tests were performed in both groups. Parasympathetic tests were performed using ECG device. Sympathetic tests were assessed by blood pressure measurement and 24-hour ambulatory blood pressure measurement. While cardiovascular parasympathetic function was evaluated by heart rate responses to deep breathing, valsalva maneuver, and postural change, sympathetic cardiovascular function was evaluated by existence of orthostatic hypotension (OH), postprandial hypotension (PPH), supine hypertension (SHT) and non-dipper status.

Results: The rate of orthostatic hypotension in PD patients was found 40.5% in PD patients and 24.1% in the control group respectively ($p > 0.05$). The rate of PPH was found 47.9% in PD group and 27.5% in the control group respectively ($p < 0.05$). Rate of impairment in heart rate response to deep breathing was found 26.2% in PD group and 6.9% in the control group respectively ($p < 0.05$). There was no difference in the rates of SHT, non-dipper status, impairment in heart rate response to valsalva maneuver, impairment in heart rate response to postural change in between two groups ($p > 0.05$). Rate of postprandial hypotension in PD with OH

was found 94% and 16% in PD patients without OH respectively ($p < 0.05$). The rate of impairment in heart rate response to deep breathing was found 52.9% in PD patients with OH cases of PD and 8% in PD cases without OH respectively ($p < 0.05$). The rate of impairment in heart rate response to postural change was found 41% in PD cases with OH, and 12% in PD cases without OH cases respectively ($p < 0.05$). The rates of SHT, non-dipper status and heart rate response to Valsalva maneuver disorder between PD cases with OH and without OH were similar ($p > 0.05$).

Conclusion: Parkinson disease impairs quality of life as well as increases the morbidity and mortality in elderly, that is why evaluation of autonomic dysfunction is important in each patient. Although there are more reliable, but more complicated tests for assessing cardiovascular autonomic function, evaluation of OH by blood pressure measurement and cardiac autonomic tests by ECG are recommended as these tests are cheap and easy to perform. If possible, evaluating SHT and non-dipper status should be considered.

Key Words: Autonomic dysfunction, cardiovascular autonomic function tests, elderly, orthostatic hypotension, Parkinson's disease

KAYNAKLAR

1. Alves, G., et al., *Epidemiology of Parkinson's disease*. J Neurol, 2008. **255 Suppl 5**: p. 18-32.
2. Reichmann, H., *Clinical criteria for the diagnosis of Parkinson's disease*. Neurodegener Dis, 2010. **7**(5): p. 284-90.
3. Breen, D.P. and R.A. Barker, *Parkinson's disease and 2009: recent advances*. J Neurol, 2010. **257**(7): p. 1224-8.
4. Gasser, T., *Molecular pathogenesis of Parkinson disease: insights from genetic studies*. Expert Rev Mol Med, 2009. **11**: p. e22.
5. Chen, J.J., *Parkinson's disease: health-related quality of life, economic cost, and implications of early treatment*. Am J Manag Care, 2010. **16 Suppl Implications**: p. S87-93.
6. Sharabi, Y. and D.S. Goldstein, *Mechanisms of orthostatic hypotension and supine hypertension in Parkinson disease*. J Neurol Sci, 2011. **310**(1-2): p. 123-8.
7. Ziemssen, T. and H. Reichmann, *Cardiovascular autonomic dysfunction in Parkinson's disease*. J Neurol Sci, 2010. **289**(1-2): p. 74-80.
8. Bohlhalter, S. and G. Kaegi, *Parkinsonism: heterogeneity of a common neurological syndrome*. Swiss Med Wkly, 2011. **141**: p. w13293.
9. Garcia Ruiz, P.J., *[Prehistory of Parkinson's disease]*. Neurologia, 2004. **19**(10): p. 735-7.
10. Lees, A.J., *Unresolved issues relating to the shaking palsy on the celebration of James Parkinson's 250th birthday*. Mov Disord, 2007. **22 Suppl 17**: p. S327-34.
11. Nussbaum, R.L. and C.E. Ellis, *Alzheimer's disease and Parkinson's disease*. N Engl J Med, 2003. **348**(14): p. 1356-64.

12. de Rijk, M.C., et al., *Prevalence of parkinsonism and Parkinson's disease in Europe: the EUROPARKINSON Collaborative Study. European Community Concerted Action on the Epidemiology of Parkinson's disease.* J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997. **62**(1): p. 10-5.
13. de Lau, L.M. and M.M. Breteler, *Epidemiology of Parkinson's disease.* Lancet Neurol, 2006. **5**(6): p. 525-35.
14. O'Reilly, E.J., et al., *Plasma urate and Parkinson's disease in women.* Am J Epidemiol, 2010. **172**(6): p. 666-70.
15. Dewing, P., et al., *Direct regulation of adult brain function by the male-specific factor SRY.* Curr Biol, 2006. **16**(4): p. 415-20.
16. Saunders-Pullman, R., *Estrogens and Parkinson disease: neuroprotective, symptomatic, neither, or both?* Endocrine, 2003. **21**(1): p. 81-7.
17. Lai, B.C., et al., *Occupational and environmental risk factors for Parkinson's disease.* Parkinsonism Relat Disord, 2002. **8**(5): p. 297-309.
18. Betarbet, R. and J.T. Greenamyre, *Regulation of dopamine receptor and neuropeptide expression in the basal ganglia of monkeys treated with MPTP.* Exp Neurol, 2004. **189**(2): p. 393-403.
19. Grandinetti, A., et al., *Prospective study of cigarette smoking and the risk of developing idiopathic Parkinson's disease.* Am J Epidemiol, 1994. **139**(12): p. 1129-38.
20. Paganini-Hill, A., *Risk factors for parkinson's disease: the leisure world cohort study.* Neuroepidemiology, 2001. **20**(2): p. 118-24.
21. Hernan, M.A., et al., *Cigarette smoking and the incidence of Parkinson's disease in two prospective studies.* Ann Neurol, 2001. **50**(6): p. 780-6.
22. Quik, M., *Smoking, nicotine and Parkinson's disease.* Trends Neurosci, 2004. **27**(9): p. 561-8.
23. Li, S.C., et al., *A prevalence survey of Parkinson's disease and other movement disorders in the People's Republic of China.* Arch Neurol, 1985. **42**(7): p. 655-7.

24. Ross, G.W., et al., *Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease*. JAMA, 2000. **283**(20): p. 2674-9.
25. Ascherio, A., et al., *Prospective study of caffeine consumption and risk of Parkinson's disease in men and women*. Ann Neurol, 2001. **50**(1): p. 56-63.
26. Ross, G.W., et al., *Relationship between caffeine intake and parkinson disease*. JAMA, 2000. **284**(11): p. 1378-9.
27. Fall, P.A., et al., *Nutritional and occupational factors influencing the risk of Parkinson's disease: a case-control study in southeastern Sweden*. Mov Disord, 1999. **14**(1): p. 28-37.
28. Jimenez-Jimenez, F.J., D. Mateo, and S. Gimenez-Roldan, *Premorbid smoking, alcohol consumption, and coffee drinking habits in Parkinson's disease: a case-control study*. Mov Disord, 1992. **7**(4): p. 339-44.
29. Benedetti, M.D., et al., *Smoking, alcohol, and coffee consumption preceding Parkinson's disease: a case-control study*. Neurology, 2000. **55**(9): p. 1350-8.
30. de Rijk, M.C., et al., *Dietary antioxidants and Parkinson disease. The Rotterdam Study*. Arch Neurol, 1997. **54**(6): p. 762-5.
31. Golbe, L.I., T.M. Farrell, and P.H. Davis, *Follow-up study of early-life protective and risk factors in Parkinson's disease*. Mov Disord, 1990. **5**(1): p. 66-70.
32. Zhang, S.M., et al., *Intakes of vitamins E and C, carotenoids, vitamin supplements, and PD risk*. Neurology, 2002. **59**(8): p. 1161-9.
33. Morens, D.M., et al., *Case-control study of idiopathic Parkinson's disease and dietary vitamin E intake*. Neurology, 1996. **46**(5): p. 1270-4.
34. Farooqui, A.A. and L.A. Horrocks, *Lipid peroxides in the free radical pathophysiology of brain diseases*. Cell Mol Neurobiol, 1998. **18**(6): p. 599-608.
35. Logroscino, G., et al., *Dietary lipids and antioxidants in Parkinson's disease: a population-based, case-control study*. Ann Neurol, 1996. **39**(1): p. 89-94.

36. Johnson, C.C., et al., *Adult nutrient intake as a risk factor for Parkinson's disease*. Int J Epidemiol, 1999. **28**(6): p. 1102-9.
37. Chen, H., et al., *Dietary intakes of fat and risk of Parkinson's disease*. Am J Epidemiol, 2003. **157**(11): p. 1007-14.
38. de Lau, L.M., et al., *Dietary fatty acids and the risk of Parkinson disease: the Rotterdam study*. Neurology, 2005. **64**(12): p. 2040-5.
39. Hellenbrand, W., et al., *Diet and Parkinson's disease. I: A possible role for the past intake of specific foods and food groups. Results from a self-administered food-frequency questionnaire in a case-control study*. Neurology, 1996. **47**(3): p. 636-43.
40. Abbott, R.D., et al., *Environmental, life-style, and physical precursors of clinical Parkinson's disease: recent findings from the Honolulu-Asia Aging Study*. J Neurol, 2003. **250 Suppl 3**: p. III30-9.
41. Youdim, K.A., A. Martin, and J.A. Joseph, *Essential fatty acids and the brain: possible health implications*. Int J Dev Neurosci, 2000. **18**(4-5): p. 383-99.
42. Hu, G., et al., *Body mass index and the risk of Parkinson disease*. Neurology, 2006. **67**(11): p. 1955-9.
43. Powers, K.M., et al., *Parkinson's disease risks associated with dietary iron, manganese, and other nutrient intakes*. Neurology, 2003. **60**(11): p. 1761-6.
44. Anderson, C., et al., *Dietary factors in Parkinson's disease: the role of food groups and specific foods*. Mov Disord, 1999. **14**(1): p. 21-7.
45. de Lau, L.M., et al., *Dietary folate, vitamin B12, and vitamin B6 and the risk of Parkinson disease*. Neurology, 2006. **67**(2): p. 315-8.
46. Tsang, K.L., S.L. Ho, and S.K. Lo, *Estrogen improves motor disability in parkinsonian postmenopausal women with motor fluctuations*. Neurology, 2000. **54**(12): p. 2292-8.
47. Currie, L.J., et al., *Postmenopausal estrogen use affects risk for Parkinson disease*. Arch Neurol, 2004. **61**(6): p. 886-8.

48. Marder, K., et al., *Postmenopausal estrogen use and Parkinson's disease with and without dementia*. *Neurology*, 1998. **50**(4): p. 1141-3.
49. Ragonese, P., et al., *Risk of Parkinson disease in women: effect of reproductive characteristics*. *Neurology*, 2004. **62**(11): p. 2010-4.
50. Samii, A., et al., *NSAID use and the risk of Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis of observational studies*. *Drugs Aging*, 2009. **26**(9): p. 769-79.
51. Gao, X., et al., *Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease*. *Neurology*, 2011. **76**(10): p. 863-9.
52. Gagne, J.J. and M.C. Power, *Anti-inflammatory drugs and risk of Parkinson disease: a meta-analysis*. *Neurology*, 2010. **74**(12): p. 995-1002.
53. Chen, H., et al., *Physical activity and the risk of Parkinson disease*. *Neurology*, 2005. **64**(4): p. 664-9.
54. Xu, Q., et al., *Physical activities and future risk of Parkinson disease*. *Neurology*, 2010. **75**(4): p. 341-8.
55. Thacker, E.L., et al., *Recreational physical activity and risk of Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2008. **23**(1): p. 69-74.
56. Frigerio, R., et al., *Education and occupations preceding Parkinson disease: a population-based case-control study*. *Neurology*, 2005. **65**(10): p. 1575-83.
57. Wolters, E.C., et al., *Preclinical (premotor) Parkinson's disease*. *J Neurol*, 2000. **247 Suppl 2**: p. II103-9.
58. Marder, K., et al., *Risk of Parkinson's disease among first-degree relatives: A community-based study*. *Neurology*, 1996. **47**(1): p. 155-60.
59. Tanner, C.M., et al., *Parkinson disease in twins: an etiologic study*. *JAMA*, 1999. **281**(4): p. 341-6.
60. Polymeropoulos, M.H., et al., *Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23*. *Science*, 1996. **274**(5290): p. 1197-9.
61. Funayama, M., et al., *A new locus for Parkinson's disease (PARK8) maps to chromosome 12p11.2-q13.1*. *Ann Neurol*, 2002. **51**(3): p. 296-301.

62. Paisan-Ruiz, C., et al., *Cloning of the gene containing mutations that cause PARK8-linked Parkinson's disease*. *Neuron*, 2004. **44**(4): p. 595-600.
63. Schapira, A.H., *The importance of LRRK2 mutations in Parkinson disease*. *Arch Neurol*, 2006. **63**(9): p. 1225-8.
64. Whaley, N.R., et al., *Clinical and pathologic features of families with LRRK2-associated Parkinson's disease*. *J Neural Transm Suppl*, 2006(70): p. 221-9.
65. Gilks, W.P., et al., *A common LRRK2 mutation in idiopathic Parkinson's disease*. *Lancet*, 2005. **365**(9457): p. 415-6.
66. Farrer, M., et al., *LRRK2 mutations in Parkinson disease*. *Neurology*, 2005. **65**(5): p. 738-40.
67. Williams-Gray, C.H., et al., *Prevalence of the LRRK2 G2019S mutation in a UK community based idiopathic Parkinson's disease cohort*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006. **77**(5): p. 665-7.
68. Lesage, S., et al., *LRRK2 exon 41 mutations in sporadic Parkinson disease in Europeans*. *Arch Neurol*, 2007. **64**(3): p. 425-30.
69. Healy, D.G., et al., *Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study*. *Lancet Neurol*, 2008. **7**(7): p. 583-90.
70. Di Fonzo, A., et al., *A frequent LRRK2 gene mutation associated with autosomal dominant Parkinson's disease*. *Lancet*, 2005. **365**(9457): p. 412-5.
71. Bekris, L.M., I.F. Mata, and C.P. Zabetian, *The genetics of Parkinson disease*. *J Geriatr Psychiatry Neurol*, 2010. **23**(4): p. 228-42.
72. Sidransky, E., et al., *Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease*. *N Engl J Med*, 2009. **361**(17): p. 1651-61.
73. Klein, C. and M.G. Schlossmacher, *Parkinson disease, 10 years after its genetic revolution: multiple clues to a complex disorder*. *Neurology*, 2007. **69**(22): p. 2093-104.
74. Maraganore, D.M., et al., *Collaborative analysis of alpha-synuclein gene promoter variability and Parkinson disease*. *JAMA*, 2006. **296**(6): p. 661-70.

75. Satake, W., et al., *Genome-wide association study identifies common variants at four loci as genetic risk factors for Parkinson's disease*. Nat Genet, 2009. **41**(12): p. 1303-7.
76. Simon-Sanchez, J., et al., *Genome-wide association study reveals genetic risk underlying Parkinson's disease*. Nat Genet, 2009. **41**(12): p. 1308-12.
77. Pankratz, N.D., J. Wojcieszek, and T. Foroud, *Parkinson Disease Overview*, in *GeneReviews*, R.A. Pagon, et al., Editors. 1993: Seattle (WA).
78. Tan, E.K. and J. Jankovic, *Genetic testing in Parkinson disease: promises and pitfalls*. Arch Neurol, 2006. **63**(9): p. 1232-7.
79. Guyton, A.C. and J.E. Hall, *Textbook of medical physiology*. 10th ed. 2000, Philadelphia: Saunders. xxxii, 1064 p.
80. Savitt, J.M., V.L. Dawson, and T.M. Dawson, *Diagnosis and treatment of Parkinson disease: molecules to medicine*. J Clin Invest, 2006. **116**(7): p. 1744-54.
81. Pan, T., et al., *The role of autophagy-lysosome pathway in neurodegeneration associated with Parkinson's disease*. Brain, 2008. **131**(Pt 8): p. 1969-78.
82. Jellinger, K.A., *Cell death mechanisms in Parkinson's disease*. J Neural Transm, 2000. **107**(1): p. 1-29.
83. Tatton, W.G., et al., *Apoptosis in Parkinson's disease: signals for neuronal degradation*. Ann Neurol, 2003. **53 Suppl 3**: p. S61-70; discussion S70-2.
84. Maries, E., et al., *The role of alpha-synuclein in Parkinson's disease: insights from animal models*. Nat Rev Neurosci, 2003. **4**(9): p. 727-38.
85. Vekrellis, K., et al., *Pathological roles of alpha-synuclein in neurological disorders*. Lancet Neurol, 2011. **10**(11): p. 1015-25.
86. Feany, M.B., *New genetic insights into Parkinson's disease*. N Engl J Med, 2004. **351**(19): p. 1937-40.
87. Spillantini, M.G., et al., *Alpha-synuclein in Lewy bodies*. Nature, 1997. **388**(6645): p. 839-40.

88. Lashuel, H.A., et al., *Alpha-synuclein, especially the Parkinson's disease-associated mutants, forms pore-like annular and tubular protofibrils*. J Mol Biol, 2002. **322**(5): p. 1089-102.
89. Ciechanover, A., *Proteolysis: from the lysosome to ubiquitin and the proteasome*. Nat Rev Mol Cell Biol, 2005. **6**(1): p. 79-87.
90. McNaught, K.S. and C.W. Olanow, *Proteolytic stress: a unifying concept for the etiopathogenesis of Parkinson's disease*. Ann Neurol, 2003. **53 Suppl 3**: p. S73-84; discussion S84-6.
91. Eriksen, J.L., Z. Wszolek, and L. Petrucelli, *Molecular pathogenesis of Parkinson disease*. Arch Neurol, 2005. **62**(3): p. 353-7.
92. McNaught, K.S. and C.W. Olanow, *Proteasome inhibitor-induced model of Parkinson's disease*. Ann Neurol, 2006. **60**(2): p. 243-7.
93. Xiong, H., et al., *Parkin, PINK1, and DJ-1 form a ubiquitin E3 ligase complex promoting unfolded protein degradation*. J Clin Invest, 2009. **119**(3): p. 650-60.
94. Schapira, A.H., et al., *Mitochondrial complex I deficiency in Parkinson's disease*. Lancet, 1989. **1**(8649): p. 1269.
95. Greenamyre, J.T. and T.G. Hastings, *Biomedicine. Parkinson's--divergent causes, convergent mechanisms*. Science, 2004. **304**(5674): p. 1120-2.
96. Mortiboys, H., et al., *Mitochondrial impairment in patients with Parkinson disease with the G2019S mutation in LRRK2*. Neurology, 2010. **75**(22): p. 2017-20.
97. Schapira, A.H., *Mitochondria in the aetiology and pathogenesis of Parkinson's disease*. Lancet Neurol, 2008. **7**(1): p. 97-109.
98. Krantic, S., et al., *Molecular basis of programmed cell death involved in neurodegeneration*. Trends Neurosci, 2005. **28**(12): p. 670-6.
99. Hirsch, E.C., S. Hunot, and A. Hartmann, *Neuroinflammatory processes in Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2005. **11 Suppl 1**: p. S9-S15.

100. Uehara, T., et al., *S-nitrosylated protein-disulphide isomerase links protein misfolding to neurodegeneration*. Nature, 2006. **441**(7092): p. 513-7.
101. Benarroch, E.E., *Brain iron homeostasis and neurodegenerative disease*. Neurology, 2009. **72**(16): p. 1436-40.
102. Oakley, A.E., et al., *Individual dopaminergic neurons show raised iron levels in Parkinson disease*. Neurology, 2007. **68**(21): p. 1820-5.
103. Lei, P., et al., *Tau deficiency induces parkinsonism with dementia by impairing APP-mediated iron export*. Nat Med, 2012. **18**(2): p. 291-5.
104. Zhu, W., et al., *Prevention and restoration of lactacystin-induced nigrostriatal dopamine neuron degeneration by novel brain-permeable iron chelators*. FASEB J, 2007. **21**(14): p. 3835-44.
105. Teismann, P., et al., *Cyclooxygenase-2 is instrumental in Parkinson's disease neurodegeneration*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003. **100**(9): p. 5473-8.
106. Ouchi, Y., et al., *Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease*. Ann Neurol, 2005. **57**(2): p. 168-75.
107. Pakkenberg, B., et al., *The absolute number of nerve cells in substantia nigra in normal subjects and in patients with Parkinson's disease estimated with an unbiased stereological method*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1991. **54**(1): p. 30-3.
108. Hornykiewicz, O., *The discovery of dopamine deficiency in the parkinsonian brain*. J Neural Transm Suppl, 2006(70): p. 9-15.
109. Marras, C. and A. Lang, *Invited article: changing concepts in Parkinson disease: moving beyond the decade of the brain*. Neurology, 2008. **70**(21): p. 1996-2003.
110. Murakami, T., et al., *Pael-R is accumulated in Lewy bodies of Parkinson's disease*. Ann Neurol, 2004. **55**(3): p. 439-42.
111. Wakabayashi, K., et al., *The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates*. Neuropathology, 2007. **27**(5): p. 494-506.

112. Lees, A.J., J. Hardy, and T. Revesz, *Parkinson's disease*. Lancet, 2009. **373**(9680): p. 2055-66.
113. Greffard, S., et al., *A stable proportion of Lewy body bearing neurons in the substantia nigra suggests a model in which the Lewy body causes neuronal death*. Neurobiol Aging, 2010. **31**(1): p. 99-103.
114. Bodner, R.A., et al., *Pharmacological promotion of inclusion formation: a therapeutic approach for Huntington's and Parkinson's diseases*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2006. **103**(11): p. 4246-51.
115. Braak, H., et al., *Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology*. Cell Tissue Res, 2004. **318**(1): p. 121-34.
116. Davie, C.A., *A review of Parkinson's disease*. Br Med Bull, 2008. **86**: p. 109-27.
117. Shahed, J. and J. Jankovic, *Motor symptoms in Parkinson's disease*. Handb Clin Neurol, 2007. **83**: p. 329-42.
118. Hughes, A.J., et al., *A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease*. Arch Neurol, 1993. **50**(2): p. 140-8.
119. Rajput, A.H., B. Rozdilsky, and A. Rajput, *Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism--a prospective study*. Can J Neurol Sci, 1991. **18**(3): p. 275-8.
120. Vingerhoets, F.J., et al., *Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion?* Ann Neurol, 1997. **41**(1): p. 58-64.
121. Lozza, C., R.M. Marie, and J.C. Baron, *The metabolic substrates of bradykinesia and tremor in uncomplicated Parkinson's disease*. Neuroimage, 2002. **17**(2): p. 688-99.
122. Williams, D.R., H.C. Watt, and A.J. Lees, *Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006. **77**(4): p. 468-73.
123. Bloem, B.R., *Postural instability in Parkinson's disease*. Clin Neurol Neurosurg, 1992. **94 Suppl**: p. S41-5.

124. Macht, M., et al., *Predictors of freezing in Parkinson's disease: a survey of 6,620 patients*. *Mov Disord*, 2007. **22**(7): p. 953-6.
125. Jankovic, J., *Parkinson's disease: clinical features and diagnosis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008. **79**(4): p. 368-76.
126. Giladi, N., et al., *Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort*. *Neurology*, 2001. **56**(12): p. 1712-21.
127. Biousse, V., et al., *Ophthalmologic features of Parkinson's disease*. *Neurology*, 2004. **62**(2): p. 177-80.
128. Zadikoff, C. and A.E. Lang, *Apraxia in movement disorders*. *Brain*, 2005. **128**(Pt 7): p. 1480-97.
129. Linazasoro, G., et al., *Levodopa-induced ocular dyskinesias in Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2002. **17**(1): p. 186-7.
130. de Rijk, M.C., et al., *A population perspective on diagnostic criteria for Parkinson's disease*. *Neurology*, 1997. **48**(5): p. 1277-81.
131. Gelb, D.J., E. Oliver, and S. Gilman, *Diagnostic criteria for Parkinson disease*. *Arch Neurol*, 1999. **56**(1): p. 33-9.
132. Shulman, L.M., et al., *Comorbidity of the nonmotor symptoms of Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2001. **16**(3): p. 507-10.
133. Jellinger, K.A., *Recent developments in the pathology of Parkinson's disease*. *J Neural Transm Suppl*, 2002(62): p. 347-76.
134. Jankovic, J. and E. Tolosa, *Parkinson's disease and movement disorders*. 5th ed. 2007, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. xiv, 720 p.
135. Morgan, J.C., S.H. Mehta, and K.D. Sethi, *Biomarkers in Parkinson's disease*. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2010. **10**(6): p. 423-30.
136. Poewe, W., *Non-motor symptoms in Parkinson's disease*. *Eur J Neurol*, 2008. **15 Suppl 1**: p. 14-20.
137. Serratrice, G. and B. Michel, *Pain in Parkinson's disease patients*. *Rev Rhum Engl Ed*, 1999. **66**(6): p. 331-8.

138. Tissingh, G., et al., *Loss of olfaction in de novo and treated Parkinson's disease: possible implications for early diagnosis*. *Mov Disord*, 2001. **16**(1): p. 41-6.
139. Ponsen, M.M., et al., *Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease*. *Ann Neurol*, 2004. **56**(2): p. 173-81.
140. Ross, G.W., et al., *Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease*. *Ann Neurol*, 2008. **63**(2): p. 167-73.
141. Chaudhuri, K.R., *Non-motor symptoms of Parkinson's disease*. 2009, Oxford ; New York: Oxford University Press. xii, 393 p., 4 p. of plates.
142. Moller, J.C., et al., *Long-term efficacy and safety of pramipexole in advanced Parkinson's disease: results from a European multicenter trial*. *Mov Disord*, 2005. **20**(5): p. 602-10.
143. Richard, I.H., et al., *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of antidepressants in Parkinson disease*. *Neurology*, 2012. **78**(16): p. 1229-36.
144. Toyama, S.C. and R.P. Iacono, *Is it safe to combine a selective serotonin reuptake inhibitor with selegiline?* *Ann Pharmacother*, 1994. **28**(3): p. 405-6.
145. Forsaa, E.B., et al., *A 12-year population-based study of psychosis in Parkinson disease*. *Arch Neurol*, 2010. **67**(8): p. 996-1001.
146. Pollak, P., et al., *Clozapine in drug induced psychosis in Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled study with open follow up*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004. **75**(5): p. 689-95.
147. Shotbolt, P., M. Samuel, and A. David, *Quetiapine in the treatment of psychosis in Parkinson's disease*. *Ther Adv Neurol Disord*, 2010. **3**(6): p. 339-50.
148. Burton, E.J., et al., *Brain atrophy rates in Parkinson's disease with and without dementia using serial magnetic resonance imaging*. *Mov Disord*, 2005. **20**(12): p. 1571-6.
149. Ballard, C., et al., *Differences in neuropathologic characteristics across the Lewy body dementia spectrum*. *Neurology*, 2006. **67**(11): p. 1931-4.

150. Perry, E.K., et al., *Cholinergic correlates of cognitive impairment in Parkinson's disease: comparisons with Alzheimer's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1985. **48**(5): p. 413-21.
151. Maidment, I., C. Fox, and M. Boustani, *Cholinesterase inhibitors for Parkinson's disease dementia*. Cochrane Database Syst Rev, 2006(1): p. CD004747.
152. Partinen, M., *Sleep disorder related to Parkinson's disease*. J Neurol, 1997. **244**(4 Suppl 1): p. S3-6.
153. Sullivan, K.L., et al., *Prevalence and treatment of non-motor symptoms in Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2007. **13**(8): p. 545.
154. Sixel-Doring, F., et al., *Associated factors for REM sleep behavior disorder in Parkinson disease*. Neurology, 2011. **77**(11): p. 1048-54.
155. Gjerstad, M.D., et al., *Occurrence and clinical correlates of REM sleep behaviour disorder in patients with Parkinson's disease over time*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2008. **79**(4): p. 387-91.
156. O'Keefe, S.T., *Restless legs syndrome. A review*. Arch Intern Med, 1996. **156**(3): p. 243-8.
157. Lee, J.E., et al., *Factors contributing to the development of restless legs syndrome in patients with Parkinson disease*. Mov Disord, 2009. **24**(4): p. 579-82.
158. Ondo, W.G., K.D. Vuong, and J. Jankovic, *Exploring the relationship between Parkinson disease and restless legs syndrome*. Arch Neurol, 2002. **59**(3): p. 421-4.
159. Aurora, R.N., et al., *The treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder in adults-an update for 2012: practice parameters with an evidence-based systematic review and meta-analyses: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline*. Sleep, 2012. **35**(8): p. 1039-62.

160. van Hilten, J.J., et al., *Sleep, excessive daytime sleepiness and fatigue in Parkinson's disease*. J Neural Transm Park Dis Dement Sect, 1993. **5**(3): p. 235-44.
161. Brodsky, M.A., et al., *Sleepiness in Parkinson's disease: a controlled study*. Mov Disord, 2003. **18**(6): p. 668-72.
162. Hobson, D.E., et al., *Excessive daytime sleepiness and sudden-onset sleep in Parkinson disease: a survey by the Canadian Movement Disorders Group*. JAMA, 2002. **287**(4): p. 455-63.
163. Razmy, A., A.E. Lang, and C.M. Shapiro, *Predictors of impaired daytime sleep and wakefulness in patients with Parkinson disease treated with older (ergot) vs newer (nonergot) dopamine agonists*. Arch Neurol, 2004. **61**(1): p. 97-102.
164. Hogl, B., et al., *Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a double-blind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial*. Sleep, 2002. **25**(8): p. 905-9.
165. Mendonca, D.A., K. Menezes, and M.S. Jog, *Methylphenidate improves fatigue scores in Parkinson disease: a randomized controlled trial*. Mov Disord, 2007. **22**(14): p. 2070-6.
166. Dubow, J.S., *Autonomic dysfunction in Parkinson's disease*. Dis Mon, 2007. **53**(5): p. 265-74.
167. Braak, H., et al., *Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology*. Neurosci Lett, 2006. **396**(1): p. 67-72.
168. Abbott, R.D., et al., *Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease*. Neurology, 2001. **57**(3): p. 456-62.
169. Araki, I., et al., *Voiding dysfunction and Parkinson's disease: urodynamic abnormalities and urinary symptoms*. J Urol, 2000. **164**(5): p. 1640-3.
170. Heetun, Z.S. and E.M. Quigley, *Gastroparesis and Parkinson's disease: a systematic review*. Parkinsonism Relat Disord, 2012. **18**(5): p. 433-40.

171. Stoessl, A.J., *Neuroimaging in Parkinson's disease*. Neurotherapeutics, 2011. **8**(1): p. 72-81.
172. Esper, C.D. and S.A. Factor, *Failure of recognition of drug-induced parkinsonism in the elderly*. Mov Disord, 2008. **23**(3): p. 401-4.
173. Thanvi, B. and S. Treadwell, *Drug induced parkinsonism: a common cause of parkinsonism in older people*. Postgrad Med J, 2009. **85**(1004): p. 322-6.
174. Benamer, H.T. and D.G. Grosset, *Vascular parkinsonism: a clinical review*. Eur Neurol, 2009. **61**(1): p. 11-5.
175. Rojas-Fernandez, C.H. and C. MacKnight, *Dementia with Lewy bodies: review and pharmacotherapeutic implications*. Pharmacotherapy, 1999. **19**(7): p. 795-803.
176. Christine, C.W. and M.J. Aminoff, *Clinical differentiation of parkinsonian syndromes: prognostic and therapeutic relevance*. Am J Med, 2004. **117**(6): p. 412-9.
177. Quinn, N., *Parkinsonism--recognition and differential diagnosis*. BMJ, 1995. **310**(6977): p. 447-52.
178. Litvan, I., et al., *Neuropsychiatric aspects of progressive supranuclear palsy*. Neurology, 1996. **47**(5): p. 1184-9.
179. Litvan, I., et al., *Which clinical features differentiate progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) from related disorders? A clinicopathological study*. Brain, 1997. **120** (Pt 1): p. 65-74.
180. Di Rocco, A., et al., *Parkinson's disease: progression and mortality in the L-DOPA era*. Adv Neurol, 1996. **69**: p. 3-11.
181. Poewe, W. and P. Mahlknecht, *The clinical progression of Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2009. **15 Suppl 4**: p. S28-32.
182. Comella, C.L., et al., *Physical therapy and Parkinson's disease: a controlled clinical trial*. Neurology, 1994. **44**(3 Pt 1): p. 376-8.

183. Ridgel, A.L., J.L. Vitek, and J.L. Alberts, *Forced, not voluntary, exercise improves motor function in Parkinson's disease patients*. *Neurorehabil Neural Repair*, 2009. **23**(6): p. 600-8.
184. Wade, D.T., et al., *Multidisciplinary rehabilitation for people with Parkinson's disease: a randomised controlled study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003. **74**(2): p. 158-62.
185. Olanow, C.W., R.L. Watts, and W.C. Koller, *An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines*. *Neurology*, 2001. **56**(11 Suppl 5): p. S1-S88.
186. Miyasaki, J.M., et al., *Practice parameter: initiation of treatment for Parkinson's disease: an evidence-based review: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology*. *Neurology*, 2002. **58**(1): p. 11-7.
187. Koller, W.C., et al., *Immediate-release and controlled-release carbidopa/levodopa in PD: a 5-year randomized multicenter study*. *Carbidopa/Levodopa Study Group*. *Neurology*, 1999. **53**(5): p. 1012-9.
188. Rogers, J.D., et al., *Elevated plasma homocysteine levels in patients treated with levodopa: association with vascular disease*. *Arch Neurol*, 2003. **60**(1): p. 59-64.
189. Marsden, C.D. and J.D. Parkes, *Success and problems of long-term levodopa therapy in Parkinson's disease*. *Lancet*, 1977. **1**(8007): p. 345-9.
190. Melamed, E., I. Ziv, and R. Djaldetti, *Management of motor complications in advanced Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2007. **22 Suppl 17**: p. S379-84.
191. Yamamoto, M. and A.H. Schapira, *Dopamine agonists in Parkinson's disease*. *Expert Rev Neurother*, 2008. **8**(4): p. 671-7.
192. Tan, E.K., *Dopamine agonists and their role in Parkinson's disease treatment*. *Expert Rev Neurother*, 2003. **3**(6): p. 805-10.
193. Hubble, J.P., et al., *Pramipexole in patients with early Parkinson's disease*. *Clin Neuropharmacol*, 1995. **18**(4): p. 338-47.

194. Rascol, O., et al., *Ropinirole in the treatment of early Parkinson's disease: a 6-month interim report of a 5-year levodopa-controlled study*. 056 Study Group. *Mov Disord*, 1998. **13**(1): p. 39-45.
195. Watts, R.L., et al., *Randomized, blind, controlled trial of transdermal rotigotine in early Parkinson disease*. *Neurology*, 2007. **68**(4): p. 272-6.
196. Perez-Lloret, S. and O. Rascol, *Dopamine receptor agonists for the treatment of early or advanced Parkinson's disease*. *CNS Drugs*, 2010. **24**(11): p. 941-68.
197. Haq, I.U., P.A. Lewitt, and H.H. Fernandez, *Apomorphine therapy in Parkinson's disease: a review*. *Expert Opin Pharmacother*, 2007. **8**(16): p. 2799-809.
198. Weintraub, D., et al., *Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients*. *Arch Neurol*, 2010. **67**(5): p. 589-95.
199. *Amantadine and other antiglutamate agents: management of Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2002. **17 Suppl 4**: p. S13-22.
200. Rabinak, C.A. and M.J. Nirenberg, *Dopamine agonist withdrawal syndrome in Parkinson disease*. *Arch Neurol*, 2010. **67**(1): p. 58-63.
201. *MAO-B inhibitors for the treatment of Parkinson's disease*. *Mov Disord*, 2002. **17 Suppl 4**: p. S38-44.
202. Waters, C., *Practical issues with COMT inhibitors in Parkinson's disease*. *Neurology*, 2000. **55**(11 Suppl 4): p. S57-9; discussion S60-4.
203. Ejaz, A.A., A. Kazory, and M.E. Heinig, *24-hour blood pressure monitoring in the evaluation of supine hypertension and orthostatic hypotension*. *J Clin Hypertens (Greenwich)*, 2007. **9**(12): p. 952-5.
204. Goldstein, D.S., *Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease*. *Clin Auton Res*, 2006. **16**(1): p. 46-54.
205. Krygowska-Wajs, A., et al., *[Early diagnosis of orthostatic hypotension in idiopathic Parkinson's disease]*. *Folia Med Cracov*, 2002. **43**(1-2): p. 59-67.

206. Monsuez, J.J., et al., [*Orthostatic hypotension: epidemiology and mechanisms*]. *Presse Med*, 2012. **41**(11): p. 1092-7.
207. Post, K.K., C. Singer, and S. Papapetropoulos, *Cardiac denervation and dysautonomia in Parkinson's disease: a review of screening techniques*. *Parkinsonism Relat Disord*, 2008. **14**(7): p. 524-31.
208. Wakabayashi, K. and H. Takahashi, *Neuropathology of autonomic nervous system in Parkinson's disease*. *Eur Neurol*, 1997. **38 Suppl 2**: p. 2-7.
209. Shibata, M., et al., *Cardiac parasympathetic dysfunction concurrent with cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease*. *J Neurol Sci*, 2009. **276**(1-2): p. 79-83.
210. Buob, A., et al., *Parasympathetic but not sympathetic cardiac dysfunction at early stages of Parkinson's disease*. *Clin Res Cardiol*, 2010. **99**(11): p. 701-6.
211. Iodice, V., et al., *Cardiovascular autonomic dysfunction in MSA and Parkinson's disease: similarities and differences*. *J Neurol Sci*, 2011. **310**(1-2): p. 133-8.
212. Ewing, D.J. and B.F. Clarke, *Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy*. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 1982. **285**(6346): p. 916-8.
213. Burch, D. and F. Sheerin, *Parkinson's disease*. *Lancet*, 2005. **365**(9459): p. 622-7.
214. Sharabi, Y., et al., *Generalized and neurotransmitter-selective noradrenergic denervation in Parkinson's disease with orthostatic hypotension*. *Mov Disord*, 2008. **23**(12): p. 1725-32.
215. Sithinamsuwan, P., et al., *Orthostatic hypotension: a non-motor complication assessment in 82 patients with idiopathic Parkinson's disease in Phramongkutklao Hospital*. *J Med Assoc Thai*, 2010. **93 Suppl 6**: p. S93-9.
216. Wood, B.H., et al., *Incidence and prediction of falls in Parkinson's disease: a prospective multidisciplinary study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002. **72**(6): p. 721-5.

217. Senard, J.M., et al., *Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1997. **63**(5): p. 584-9.
218. Allcock, L.M., et al., *Orthostatic hypotension in Parkinson's disease: association with cognitive decline?* Int J Geriatr Psychiatry, 2006. **21**(8): p. 778-83.
219. Velseboer, D.C., et al., *Prevalence of orthostatic hypotension in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis*. Parkinsonism Relat Disord, 2011. **17**(10): p. 724-9.
220. Mehagnoul-Schipper, D.J., et al., *Effect of levodopa on orthostatic and postprandial hypotension in elderly Parkinsonian patients*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2001. **56**(12): p. M749-55.
221. Oka, H., et al., *Retractions: "Cardiovascular dysautonomia in de novo Parkinson's disease" J Neurol Sci 2006; 241:59-65 and "Cardiovascular autonomic dysfunction in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease" J Neurol Sci 2007; 254:72-77."* J Neurol Sci, 2011. **309**(1-2): p. e1.
222. Martignoni, E., C. Tassorelli, and G. Nappi, *Cardiovascular dysautonomia as a cause of falls in Parkinson's disease*. Parkinsonism Relat Disord, 2006. **12**(4): p. 195-204.
223. Turkka, J., et al., *Selegiline diminishes cardiovascular autonomic responses in Parkinson's disease*. Neurology, 1997. **48**(3): p. 662-7.
224. Churchyard, A., C.J. Mathias, and A.J. Lees, *Selegiline-induced postural hypotension in Parkinson's disease: a longitudinal study on the effects of drug withdrawal*. Mov Disord, 1999. **14**(2): p. 246-51.
225. Dooley, M. and A. Markham, *Pramipexole. A review of its use in the management of early and advanced Parkinson's disease*. Drugs Aging, 1998. **12**(6): p. 495-514.
226. Stubendorff, K., et al., *The impact of autonomic dysfunction on survival in patients with dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia*. PLoS One, 2012. **7**(10): p. e45451.

227. Kujawa, K., et al., *Acute orthostatic hypotension when starting dopamine agonists in Parkinson's disease*. Arch Neurol, 2000. **57**(10): p. 1461-3.
228. Takatsu, H., et al., *Cardiac sympathetic denervation from the early stage of Parkinson's disease: clinical and experimental studies with radiolabeled MIBG*. J Nucl Med, 2000. **41**(1): p. 71-7.
229. Allcock, L.M., R.A. Kenny, and D.J. Burn, *Clinical phenotype of subjects with Parkinson's disease and orthostatic hypotension: autonomic symptom and demographic comparison*. Mov Disord, 2006. **21**(11): p. 1851-5.
230. Rhebergen, G.A. and C.J. Scholzel-Dorenbos, *[Orthostatic and postprandial hypotension in patients aged 70 years or older admitted to a medical ward]*. Tijdschr Gerontol Geriatr, 2002. **33**(3): p. 119-23.
231. Villavicencio-Chavez, C., et al., *[Orthostatic and postprandial hypotension in elderly patients with chronic diseases and disability: prevalence and related factors]*. Rev Esp Geriatr Gerontol, 2009. **44**(1): p. 12-8.
232. Mitro, P., et al., *Occurrence and relevance of postprandial hypotension in patients with essential hypertension*. Wien Klin Wochenschr, 1999. **111**(8): p. 320-5.
233. Fisher, A.A., et al., *Postprandial hypotension predicts all-cause mortality in older, low-level care residents*. J Am Geriatr Soc, 2005. **53**(8): p. 1313-20.
234. Son, J.T. and E. Lee, *[Prevalence and risk factors of postprandial hypotension in Korean elderly people]*. J Korean Acad Nurs, 2009. **39**(2): p. 198-206.
235. Grodzicki, T., et al., *Ambulatory blood pressure monitoring and postprandial hypotension in elderly patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe (SYST-EUR) Trial Investigators*. J Hum Hypertens, 1998. **12**(3): p. 161-5.
236. Vloet, L.C., et al., *High prevalence of postprandial and orthostatic hypotension among geriatric patients admitted to Dutch hospitals*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2005. **60**(10): p. 1271-7.

237. Cavallini, A., et al., *Cardiopressor effects of short-term treatment with cabergoline in L-dopa stable responder parkinsonian patients: relevance of postprandial hypotension*. Clin Neuropharmacol, 1991. **14**(4): p. 343-51.
238. Nozaki, S., et al., [*Postprandial hypotension in Parkinson's disease--the incidence and risk factor*]. Rinsho Shinkeigaku, 1993. **33**(11): p. 1135-9.
239. Senard, J.M., et al., *Ambulatory blood pressure in patients with Parkinson's disease without and with orthostatic hypotension*. Clin Auton Res, 1992. **2**(2): p. 99-104.
240. Veerman, D.P., et al., *Circadian profile of systemic hemodynamics*. Hypertension, 1995. **26**(1): p. 55-9.
241. Schmidt, C., et al., *Loss of nocturnal blood pressure fall in various extrapyramidal syndromes*. Mov Disord, 2009. **24**(14): p. 2136-42.
242. Plaschke, M., et al., *Twenty-four-hour blood pressure profile and blood pressure responses to head-up tilt tests in Parkinson's disease and multiple system atrophy*. J Hypertens, 1998. **16**(10): p. 1433-41.
243. Sommer, S., B. Aral-Becher, and W. Jost, *Nondipping in Parkinson's disease*. Parkinsons Dis, 2011. **2011**: p. 897586.
244. Ejaz, A.A., I.S. Sekhon, and S. Munjal, *Characteristic findings on 24-h ambulatory blood pressure monitoring in a series of patients with Parkinson's disease*. Eur J Intern Med, 2006. **17**(6): p. 417-20.
245. Goldstein, D.S., et al., *Association between supine hypertension and orthostatic hypotension in autonomic failure*. Hypertension, 2003. **42**(2): p. 136-42.
246. Orskov, L., et al., *Autonomic function in parkinsonian patients relates to duration of disease*. Neurology, 1987. **37**(7): p. 1173-8.
247. Sachs, C., B. Berglund, and L. Kaijser, *Autonomic cardiovascular responses in parkinsonism: effect of levodopa with dopa-decarboxylase inhibition*. Acta Neurol Scand, 1985. **71**(1): p. 37-42.

248. Turkka, J.T., U. Tolonen, and V.V. Myllyla, *Cardiovascular reflexes in Parkinson's disease*. Eur Neurol, 1987. **26**(2): p. 104-12.
249. van Dijk, J.G., et al., *Autonomic nervous system dysfunction in Parkinson's disease: relationships with age, medication, duration, and severity*. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1993. **56**(10): p. 1090-5.
250. Meco, G., L. Pratesi, and V. Bonifati, *Cardiovascular reflexes and autonomic dysfunction in Parkinson's disease*. J Neurol, 1991. **238**(4): p. 195-9.
251. Ludin, S.M., U.H. Steiger, and H.P. Ludin, *Autonomic disturbances and cardiovascular reflexes in idiopathic Parkinson's disease*. J Neurol, 1987. **235**(1): p. 10-5.
252. Schmidt, C., et al., *Valsalva manoeuvre in patients with different Parkinsonian disorders*. J Neural Transm, 2009. **116**(7): p. 875-80.
253. Low, P.A., *Prevalence of orthostatic hypotension*. Clin Auton Res, 2008. **18 Suppl 1**: p. 8-13.
254. Senard, J.M., et al., *Orthostatic hypotension in patients with Parkinson's disease: pathophysiology and management*. Drugs Aging, 2001. **18**(7): p. 495-505.
255. Nappi, A., et al., *Ambulatory monitoring of left ventricular function in patients with Parkinson's disease and postural hypotension*. Eur J Nucl Med, 1994. **21**(12): p. 1312-7.
256. Oka, H., et al., *Characteristics of orthostatic hypotension in Parkinson's disease*. Brain, 2007. **130**(Pt 9): p. 2425-32.
257. Chaudhuri, K.R., et al., *Postprandial hypotension and parkinsonian state in Parkinson's disease*. Mov Disord, 1997. **12**(6): p. 877-84.
258. Jansen, R.W., et al., *Postprandial hypotension in elderly patients with unexplained syncope*. Arch Intern Med, 1995. **155**(9): p. 945-52.
259. Ishizaki, F., et al., *[Prolonged QTc intervals in Parkinson's disease--relation to sudden death and autonomic dysfunction]*. No To Shinkei, 1996. **48**(5): p. 443-8.