

Derleme / Review

doi: 10.5606/phhb.dergisi.2017.06

Parkinson Hastalığı ve Prodromal Semptomlar

Parkinson's Disease and Prodromal Symptoms

Nazlı Gamze BÜLBÜL,¹ M. Cenk AKBOSTANCI²¹Haydarpaşa Sultan Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye²Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı ve Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Disiplinlerarası Sinirbilim Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye**Öz**

Parkinson hastalığı tanısı temelde, klasik motor semptomlar ve belli tanı kriterlerine göre belirlenen bir hastalıktır. Ancak otonomik disfonksiyon, depresyon, anksiyete, bazı kognitif bozukluklar, olfaktör disfonksiyon, REM (rapid eye movement) uykusu davranış bozukluğu, konstipasyon ve gündüz uyuklama gibi bazı motor ve non-motor prodromal semptomlar da hastalığın tanısında rol oynayabilir. Bunlar Parkinson hastalığının tipik motor semptomları başlamadan ve hastalık tanısı konulmadan çok daha önce ortaya çıkabilmektedir.

Anahtar Sözcükler: Motor semptom; Parkinson hastalığı; prodromal semptomlar.

ABSTRACT

The diagnosis of Parkinson's disease is mainly based on classical motor symptoms and certain diagnostic criteria. However, some motor and non-motor prodromal symptoms, such as autonomic dysfunction, depression, anxiety, some cognitive disorders, olfactory dysfunction, REM (rapid eye movement) sleep behavior disorder, constipation and daytime sleepiness, may also play a role in the diagnosis of the disease. These can occur long before the typical motor symptoms of Parkinson's disease begin and before the disease is diagnosed.

Keywords: Motor symptoms; Parkinson's disease; prodromal symptoms.

Parkinson hastalığı (PH), ikinci sıklıkta görülen nörodejeneratif hastalık olup, insidansı giderek artmaktadır.^[1] Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası Tanı Ölçütlerine göre, PH tanısı için bradikinezi ile birlikte; kas rijiditesi, 4-6 Hz frekansında istirahat tremoru ya da postural instabilite bulgularından en az birinin görülmesi gerekmektedir.^[2] Hastalık temelde

linik öncesi evre, prodromal evre ve motor evre olmak üzere üç evreye ayrılabilir. Klinik öncesi evrede, hastalığın fizyopatolojik süreci ilerlemekle birlikte herhangi bir klinik bulgu ya da semptom görülmemektedir. Prodromal evrede, erken motor ve non-motor semptomlar ortaya çıkabilmektedir. Motor evrede ise, hastalık tanısı klasik motor bulguların varlığı ile net olarak konulabilmektedir

(Tablo 1).^[3] Prodromal evre esas olarak, PH'da nörodejenerasyona bağlı erken semptom ve bulguların görüldüğü, ancak hastalığın tanısının henüz kesinleşmediği evredir.^[4]

Prodromal PH için MDS (Movement Disorder Society) tarafından belirlenen kriterler aşağıda sıralanmıştır.^[5]

- *Olfaktör disfonksiyon:* UPSIT (University of Pennsylvania Smell Identification Test) skorunun benzer yaş grubu ve cinsiyete göre 20 persentilin altında olması
- *Konstipasyon:* UMSARS (Unified Multiple System Atrophy Rating Scale) skoru ≥ 2 ¹⁵ olması (0= negatif, 1= belirsiz, >1= anormal)
- *Somnolans:* ESS (Epworth Sleepiness) skoru ≥ 10 olması
- *Ortostatik hipotansiyon:* Sistolik kan basıncında ≥ 20 mmHg ya da pozitif semptomlarla birlikte iken ≥ 10 mmHg düşüş olması
- *Eretil disfonksiyon:* UMSARS skoru ≥ 3 ¹⁵ olması (0= negatif, 1-2= belirsiz, >1= anormal)
- *Depresyon:* BDI (Beck Depression Inventory) skoru ≥ 14 olması
- *Üriner disfonksiyon:* UMSARS skoru ≥ 2 (0=negatif, 1=belirsiz, >1= anormal)

• *Motor etkilenme:*

- a) UPDRS skorunun ≥ 3 olması (aksiyon tremoru hariç)
- b) Kantitatif motor test: Purdue Pegboard score < 10 = anormal, alternate tap test ≤ 173 ¹⁶= anormal

Yapılan kohort çalışmaları bu kriterlerin, özellikle bireysel prodromal PH riski saptanmasında oldukça pratik bir yaklaşım olduğunu göstermiştir.^[6]

Prodromal evreden hastalık evresine progresyon hızı, hastadan hastaya değişmektedir ve net bir süresi yoktur. Ancak prodromal PH'nın, PH tanısı konulmadan ortalama 10 yıl öncesinde başladığı varsayılarak prodromal PH prevalansının 55 yaşında ortalama %0.5; 65 yaşında %1.5 ve 75 yaşında ise %3.5 olduğu söylenebilir. İnsidansının ise 65 yaşında ortalama 50/100000; 75 yaşında 150/100000 ve 85 yaşında iken 400/100000 olduğu tahmin edilmektedir.^[4,7] Substantia nigra pars compacta (SNc) nöronal hücre kaybı ve Lewy cisimciği görülmesi, sporadik PH'nın patolojik belirleyicisi olarak bilinmektedir. Nigrostriatal dopaminerjik kaybın, PH'nın klasik motor bulguların (özellikle bradikinezi ve rijidite) şiddeti ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiştir.^[8,9] Patolojik çalışmalarda da PH tipik motor semptomları ortaya çıkmadan

Tablo 1. Parkinson hastalığının klinik seyri

	Preklinik evre	Prodromal evre	Klinik evre	Komplike evre	Son evre
Özellik	Semptom yok	Nonmotor ve motor prodromal semptomlar	Tanı koyduran motor ve nonmotor semptomlar	Motor komplikasyonlar, kognitif sorunlar	Tedaviye dirençli evre
Tahmini nigral dopaminerjik hücre kayıp oranı	%0-60	%60	%80	%90	%95-100
Yaklaşık süre (yıl)	30	20	5	6	3
Araştırma alanı	Saptamak çok zor/ nöroproteksiyon	Nöroproteksiyon, hastalık modifikasyonu	Hastalık modifikasyonu, semptomatik tedavi, motor komplikasyondan koruma, ileri evre nonmotor durumlardan (örneğin demans) koruma	Semptomatik tedavi, hastalık modifikasyonu, cihaz destekli tedaviler	Rehabilitasyon

çok önce SNC'deki hücre kaybı ve striatal dopaminerjik azalma oranının %60-70'e ulaşmış olduğu gösterilmiş ve bu tanı öncesi sürenin ortalama beş yıl olduğu öne sürülmüştür (Tablo 1).^[10]

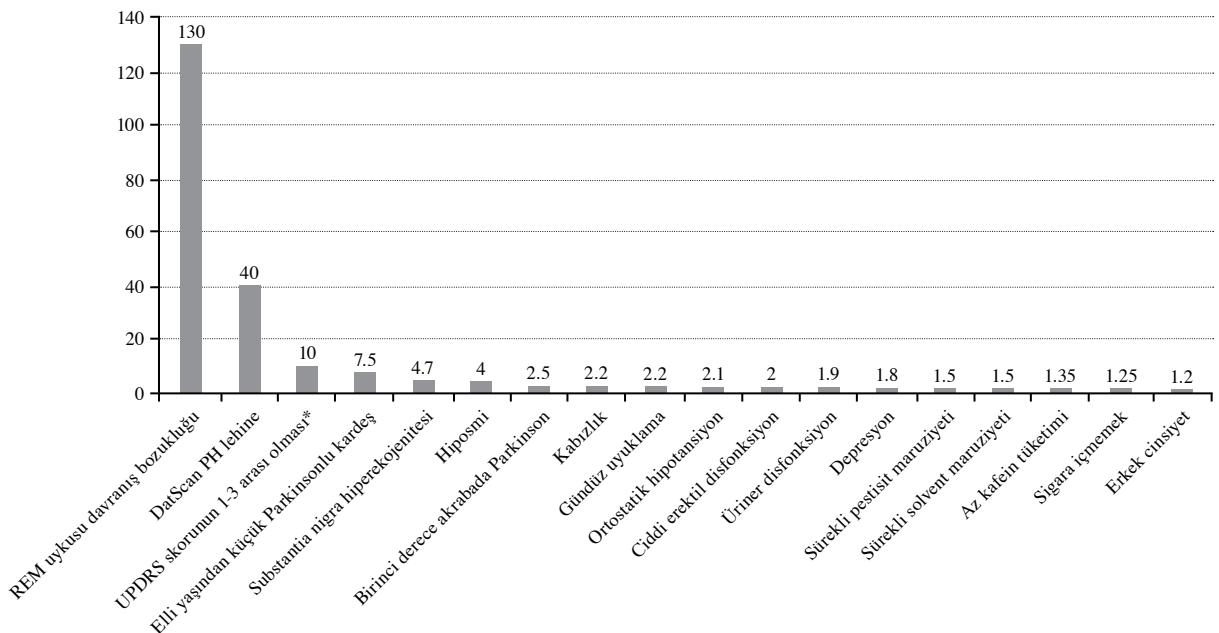
ERKEN NONMOTOR SEMPTOMLAR

Nonmotor semptomların, PH klinik spektrumunun önemli bir parçası olduğu ve çoğu hastada kardinal motor bulgular ortaya çıkmadan uzun yıllar önce de var olduğu bilinmektedir. Nonmotor prodromal semptomlar; olfaktör disfonksiyon, konstipasyon, hiperhidrozis, ortostatik hipotansiyon, üriner inkontinans, cinsel fonksiyon bozukluğu, uyku bozuklukları ve nöropsikiyatrik yakınmalar şeklinde karşımıza çıkabilmektedir.^[4,11,12]

Olfaktör disfonksiyon: Parkinson hastalarının yaklaşık %80'inde kokuyu tanıma, algılama ve diğer kokulardan ayırt edebilme yetisinde kayıp olduğu gösterilmiştir ve bu bulgular PH motor bulguların başlamasından ortalama 5-10 yıl öncesinde görülebilmektedir.^[13] Berg ve ark.nın^[4] yaptıkları çalışmada, hiposmi olan hastalarda PH'ya yakalanma olasılığının 4.4 kat arttığı gösterilmiştir (Şekil 1). Braak ve ark.nın^[14] yaptıkları çalışmada, PH patogenezinin

beyin sapı ve olfaktör bulbustaki alfa-sinüklein patolojisi ile başladığı hipotezi öne sürülmüştür. Klinikopatolojik çalışmalarda da olfaktör disfonksiyonun SN'deki Lewy cisimcikleri ile ilişkili olduğu bulunmuştur.^[15]

Konstipasyon: Parkinson hastalarının yaklaşık %28-61'inde görülmektedir.^[12] Honolulu-Asia Aging çalışmasında, bağırsak hareketi sıklığı günde birden az olan hastalarda PH tanısı saptanma olasılığının normal bağırsak fonksiyonu olanlara kıyasla 2.7 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Abbott ve ark.nın^[16] yaptığı çalışmada ise bağırsak hareketi sıklığı günde iki ve daha fazla olan hastalarda PH insidansı yılda 3.9/10000 iken, günde birden az olan hastalarda bu oran 18.9/10000 olarak bulunmuştur. Nöropatolojik çalışmalarda da benzer şekilde, günde birden fazla bağırsak hareketi olanlarda patolojik Lewy cisimciğine rastlama olasılığı %13.5 iken, birden az olanlarda bu oran %24.1 olarak bulunmuştur.^[16-18] Konstipasyonun, PH'nın erken evrelerinde ve hastalık başlamadan yaklaşık 10 yıl öncesinde başladığı bilinmektedir.^[1] Enterik sinir sistemindeki alfa-sinüklein patolojisinin orta beyin ve



Şekil 1. Risk ve prodromal belirteçler ve Parkinson hastalığına yakalanma olasılığı oranları.^[4] REM: Hızlı göz hareketi (Rapid eye movement); UPDRS: Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği (Unified Parkinson's disease rating scale); * Aksiyon tremoru hariç.

limbik sisteme yayılarak PH patogenezinde rol oynadığı düşünülmektedir.^[19]

Hızlı Göz Hareketi (Rapid eye movement; REM) Uykusu Davranış Bozukluğu: Parkinson hastalarının yaklaşık %30-50'sinde görülmektedir.^[19] Yapılan en geniş çok merkezli çalışmada, REM uyku davranış bozukluğu olan kişilerde nörodejeneratif hastalık gelişme riskinin yılda %8.2 olduğunu göstermiştir. Parkinson hastalığında motor bulgular başlamadan 10-20 yıl öncesinde de semptomlar görülebilmektedir. Kesin tanısı polisomnografi ile konulmaktadır ve tanı konulan hastaların %80'inden fazlasında Lewy cisimciği patolojisi görüldüğü bilinmektedir.^[20-22] Yapılan çalışmalarda REM uyku davranış bozukluğu olan kişilerde PH ya da Lewy cisimcikli demans görülme olasılığının ilk 10 yılda ortalama %40 olduğugösterilmiştir.^[5]

Aşırı gündüz uykululuğu: Parkinson hastalığı başlangıcından ortalama 5-10 yıl öncesinde başladığı çalışmalarda gösterilmiştir.^[19] Aşırı gündüz uykululuğu olanlarda, olmayanlara kıyasla ortalama 3.3 kat daha fazla PH geliştiği gösterilmiştir.^[23]

Ortostatik hipotansiyon: Parkinson hastalarının yaklaşık %52'sinde görülmektedir. Normal barorefleks yanıtı olan vazokonstriksiyonun PH'da yetersiz olmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.^[22] Ortostatik hipotansiyonu olanlarda PH'ya yakalanma olasılığının, olmayanlara oranla yaklaşık 2.1 kat arttığı gösterilmiştir (Şekil 1).^[4]

Ürogenital disfonksiyon: Hastaların yaklaşık yarısında görülmektedir.^[19] Ciddi erektil disfonksiyonu olanlarda PH'ye yakalanma olasılığının yaklaşık iki kat arttığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Şekil 1).^[4]

Depresyon: Hastaların yaklaşık %30-40'ında görülmekte ve klasik motor bulguların başlamasından yaklaşık 10 yıl öncesinde de görülebilmektedir.^[19] Öz geçmişinde depresyon öyküsü olan hastaların PH'ya yakalanma olasılığının, normal kontrol grubuna kıyasla yaklaşık 2.4-3.24 kat arttığı gösterilmiştir.^[24,25] Yapılan çalışmalarda anksiyetenin de PH olanlarda normal kontrol grubuna kıyasla daha yaygın olduğu gösterilmiştir.

[26]

ERKEN MOTOR SEMPTOMLAR

Parkinson hastalığının tremor, rijidite ve denge kaybı gibi tipik motor bulguları da prodromal dönemde ortaya çıkabilmektedir. Parkinson hastalarının çoğunda, hastalık tanısı konmadan 10 yıl öncesinde de tremor insidansının oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir.^[1] Bazı hastaların, PH tanısı almadan önce uzun yıllar izole esansiyel tremor ile takip edilmiş olduğu bilinmektedir. Yaşlı nüfusun %15 ila 95'inde, bir nörodejeneratif hastalık tanısı olmaksızın yürüyüş bozukluğu, eklem katılığı, tremor ya da bradikinezi gibi motor anormallikler saptanmakta ve %40 kadarında aslında erken evre klinik PH saptandığı akılda tutulmalıdır.^[1,27,28]

Sonuç olarak, Parkinson hastaları tipik klinik bulgularla başvurabildiği gibi sadece prodromal semptomlarla ya da her ikisi ile birlikte de başvurabilirler. Bu bakımdan, prodromal semptomlar dikkatle sorgulanmalıdır. Prodromal semptomların tanısı, PH'nın patofizyolojik progresyonunu anlamamız, risk altındaki bireylerin erken tanısı ve yeni tedavi stratejileri geliştirmek bakımından önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Schrag A, Horsfall L, Walters K, Noyce A, Petersen I. Prediagnostic presentations of Parkinson's disease in primary care: a case-control study. *Lancet Neurol* 2015;14:57-64.
2. Pahwa R, Lyons KE. Early diagnosis of Parkinson's disease: recommendations from diagnostic clinical guidelines. *Am J Manag Care* 2010;16:94-9.
3. Stern MB, Lang A, Poewe W. Toward a redefinition of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2012;27:54-60.
4. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. *Mov Disord* 2015;30:1600-11.
5. Fereshtehnejad SM, Montplaisir JY, Pelletier A, Gagnon JF, Berg D, Postuma RB, et al. Validation of the MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease: Longitudinal assessment in a REM sleep behavior disorder (RBD) cohort. *Mov Disord* 2017;32:865-73.
6. Pilotto A, Heinzel S, Suenkel U, Lerche S,

- Brockmann K, Roeben B, et al. Application of the movement disorder society prodromal Parkinson's disease research criteria in 2 independent prospective cohorts. *Mov Disord* 2017;32:1025-34.
7. de Lau LM, Breteler MM. Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:525-35.
 8. Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. *Lancet Neurol* 2009;8:1150-7.
 9. Vingerhoets FJ, Schulzer M, Calne DB, Snow BJ. Which clinical sign of Parkinson's disease best reflects the nigrostriatal lesion? *Ann Neurol* 1997;41:58-64.
 10. Greffard S, Verny M, Bonnet AM, Beinis JY, Gallinari C, Meaume S, et al. Motor score of the Unified Parkinson Disease Rating Scale as a good predictor of Lewy body-associated neuronal loss in the substantia nigra. *Arch Neurol* 2006;63:584-8.
 11. Plouvier AO, Hameleers RJ, van den Heuvel EA, Bor HH, Olde Hartman TC, Bloem BR, et al. Prodromal symptoms and early detection of Parkinson's disease in general practice: a nested case-control study. *Fam Pract* 2014;31:373-8.
 12. Poewe W. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2008;15:14-20.
 13. Doty RL. Olfactory dysfunction in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol* 2012;8:329-39.
 14. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol* 2002;249:1-5.
 15. Dickson DW, Fujishiro H, DelleDonne A, Menke J, Ahmed Z, Klos KJ, et al. Evidence that incidental Lewy body disease is pre-symptomatic Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2008;115:437-44.
 16. Abbott RD, Petrovitch H, White LR, Masaki KH, Tanner CM, Curb JD, et al. Frequency of bowel movements and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:456-62.
 17. Savica R, Carlin JM, Grossardt BR, Bower JH, Ahlskog JE, Maraganore DM, et al. Medical records documentation of constipation preceding Parkinson disease: A case-control study. *Neurology* 2009;73:1752-8.
 18. Ross GW, Abbott RD, Petrovitch H, Tanner CM, White LR. Pre-motor features of Parkinson's disease: the Honolulu-Asia Aging Study experience. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18:199-202.
 19. Mahlknecht P, Seppi K, Poewe W. The Concept of Prodromal Parkinson's Disease. *J Parkinsons Dis* 2015;5:681-97.
 20. Postuma RB, Trenkwalder C. Neurodegeneration in REM sleep behavior disorder: Stratification keeps improving. *Neurology* 2017;88:1486-7.
 21. Li Y, Kang W, Yang Q, Zhang L, Zhang L, Dong F, et al. Predictive markers for early conversion of iRBD to neurodegenerative synucleinopathy diseases. *Neurology* 2017;88:1493-1500.
 22. Palma JA, Kaufmann H. Autonomic disorders predicting Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2014;20:94-8.
 23. Abbott RD, Ross GW, White LR, Tanner CM, Masaki KH, Nelson JS, et al. Excessive daytime sleepiness and subsequent development of Parkinson disease. *Neurology* 2005;65:1442-6.
 24. Leentjens AF, Van den Akker M, Metsemakers JF, Lousberg R, Verhey FR. Higher incidence of depression preceding the onset of Parkinson's disease: a register study. *Mov Disord* 2003;18:414-8.
 25. Shen CC, Tsai SJ, Perng CL, Kuo BI, Yang AC. Risk of Parkinson disease after depression: a nationwide population-based study. *Neurology* 2013;81:1538-44.
 26. Prasuhn J, Piskol L, Vollstedt EJ, Graf J, Schmidt A, Tadic V et al. Non-motor symptoms and quality of life in subjects with mild parkinsonian signs. *Acta Neurol Scand*. 2017;136:495-500.
 27. Bennett DA, Beckett LA, Murray AM, Shannon KM, Goetz CG, Pilgrim DM, et al. Prevalence of parkinsonian signs and associated mortality in a community population of older people. *N Engl J Med* 1996;334:71-6.
 28. Louis ED, Bennett DA. Mild Parkinsonian signs: An overview of an emerging concept. *Mov Disord* 2007;22:1681-8.