

Parkinson Hastalarında Depresyon, Yorgunluk ve Apati Gibi Motor Olmayan Semptomlar

Non-Motor Symptoms Like Depression, Fatigue and Apathy in Patients with Parkinson's Disease

Dr. Gülay KENANGİL,^a
Dr. Dilek NECİOĞLU ÖRKEN,^a
Dr. Emel UR,^a
Dr. Şenay AYDIN,^a
Dr. Hulki FORTA^a

^a1. Nöroloji Kliniği,
Şişli Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 16.03.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 28.05.2009

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Gülay KENANGİL
Şişli Etfal Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
1. Nöroloji Kliniği, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
kenangil@superonline.com

ÖZET Amaç: Parkinson hastalığı (PH)'nda motor semptomlar kadar, depresyon, yorgunluk ve apati gibi motor olmayan semptomlar da sık görülür ve özürülülüğü arttıran faktörlerdendir. Bu çalışmada, motor olmayan semptomların Parkinson hastalarındaki sıklığı ve hastalığın ağırlığı ile ilişkisinin araştırılması amaçlandı. **Gereç ve Yöntemler:** Bilinen demansı olmayan 59 idiyopatik PH ve 37 sağlıklı kontrol çalışmaya alındı. İdiyopatik PH tanısı İngiltere Beyin Bankası ölçütlerine göre kondu. Hem hasta hem de kontrol grubuna motor olmayan semptom ölçekleri uygulandı. Depresyon değerlendirmesi Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ) ile, yorgunluk değerlendirmesi Yorgunluk Değerlendirme Ölçeği (YDÖ) ve apati değerlendirmesi Apati Değerlendirme Ölçeği (ADÖ) ile yapıldı. PH'nin ağırlığı Birleşik PH Derecelendirme Ölçeği (BPHDÖ) ile değerlendirildi. Motor olmayan semptomlarla BPHDÖ arasındaki ilişki ve her iki grupta motor olmayan semptomların sıklığı istatistiksel olarak ölçüldü. **Bulgular:** PH grubunda BDÖ, YDÖ ve ADÖ puanları sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksekti. Hastaların %3.4'ünde depresyon, %50.8'inde yorgunluk, %13.8'inde ağır ve %40.7'sinde hafif olmak üzere apati bulundu. Kontrol grubunda ise depresyon görülmedi. Kişilerin %13'ünde yorgunluk, %5.4'ünde ağır, %27'sinde hafif apati bulundu. PH grubunda motor olmayan semptomlar ile BPHDÖ puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptandı. **Sonuç:** Parkinson hastalarında depresyon, yorgunluk ve apati gibi motor olmayan semptomlar sağlıklı bireylerden daha sık görülür ve hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir.

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı; yorgunluk; depresyon

ABSTRACT Objective: Non-motor symptoms like depression, fatigue and apathy are also as frequent as motor symptoms in patients with Parkinson's disease (PD) and increase the disability. The aim of this study is to investigate the frequency of these non-motorsymptoms in PD patients and their relationship with the severity of the disease. **Material and Methods:** Fifty nine PD patients and 37 healthy subjects without dementia were included to the study. The diagnosis of idiopathic PD was according to United Kingdom Brain Bank criteria. Non-motor symptom scales were performed to both PD patients and healthy controls. Beck depression inventory (BDI), fatigue severity scale (FSS) and apathy evaluation scale (AES-C) was used for the evaluation of depression, fatigue and apathy respectively. UPDRS was used for the evaluation of PD severity. The relation of UPDRS with these non-motor symptoms and the frequency of non-motor symptoms in both groups were statistically analyzed. **Results:** The scores of BDI, FSS and AES-C were significantly higher in PD patients than healthy controls. In PD group, the frequency of depression, fatigue, clinically significant and mild apathy were 3.4%, 50.8% and 13.3% and 40.7% respectively. In healthy controls there was no subject with depression, 13% of them had fatigue, 5.4% clinically significant apathy and 27% mild apathy. There was a significant relation between UPDRS scores and non-motor symptoms in PD group. **Conclusion:** Non-motor symptoms like depression, fatigue and apathy are frequent in PD patients and are correlated with severity of the disease.

Key Words: Parkinson disease; fatigue; depression

Parkinson Hastalığı (PH), başlıca istirahat tremoru, bradikinezi, rijidite ve postural instabilite gibi ön planda motor belirtiler ile karakterize kronik dejeneratif bir hastalıktır. Son yıllarda PH'de yorgunluk, apati, depresyon, anksiyete, cinsel disfonksiyon ve kognitif bozukluk gibi motor olmayan semptomlardan sıkça söz edilmektedir.¹⁻³ Motor olmayan semptomların hastaların özürüllüğünü arttırdığı bilinmekle birlikte yapılan çalışmalarda, bu semptomların rutin vizitlerin yarısından fazlasında atlandığı ve ortaya çıkarılmadığı gösterilmiştir.³

Bu çalışmada Parkinson hastalarında bazı motor olmayan semptomların sıklığını ve bu semptomların hastalığın ağırlığı ile ilişkisini araştırmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışmaya Şişli Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi hareket bozuklukları polikliniğinden takipli, 59 idiyopatik Parkinson hastası alındı. İdiyopatik PH tanısı, İngiltere Beyin Bankası tanı ölçütlerine göre kondu.⁴ Kontrol grubu olarak hastaneye rutin kontroller için başvuran yaşları uyumlu 37 sağlıklı kişi seçildi. Tüm olgulardan çalışmaya gönüllü katıldıklarına dair yazılı onam belgesi alındı.

PH'nın ağırlığı BPHDÖ kullanılarak değerlendirildi.⁵ Testlerin uygulanmasını etkileyecek demansı ya da psikozu olanlar çalışmadan dışlandı. Mental değerlendirme için Kısa Akıl Muayenesi Testi (KAMT) kullanıldı ve 25 puan altı demans olarak kabul edildi.⁶ Demans tanısı DSM-IV kriterlerine göre kondu.⁷ Depresif semptomların değerlendirilmesi için BDÖ kullanıldı.⁸ Valide edilmiş Türkçe versiyonuna göre depresyon için 17 kesme puanı kullanıldı.⁹ Dokuz sorudan oluşan yorgunluk derecelendirme ölçeğine göre yorgunluk derecesi belirlendi.¹⁰ Bu ölçekte her soruya 1'den (kesinlikle katılmıyorum), 7'ye (tümüyle katılıyorum) dek puanlanabilen yorgunluk puanı verilir. Daha önce yayınlanmış çalışmaların sonucuna göre ortalama 4 puan ve üzeri yorgunluk olarak kabul edildi.^{11,12} Apati değerlendirme ölçeği klinisyen versiyonu kullanıldı.^{13,14} Olguları 2 gruba ayırarak, 26-38 arasında

puan alanlar hafif ve >38 puan alanlar klinik olarak anlamlı apati kabul edildi.¹⁵ Hastalık başlangıç yaşı, hastalık süresi, kullanılan dopaminerjik ilaç dozları kaydedildi. İstatistik değerlendirme için SPSS 11.5 paket programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmalar Student-t test kullanılarak yapıldı, PH'de BPHDÖ ile motor olmayan semptomlar arasındaki ilişki Pearson korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi. P<0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 59 Parkinson hastası ile 37 sağlıklı kontrolün yaşları benzerdi (p= 0.8). PH grubu ile kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. PH grubunda hastaların %3.4'ünde depresyon, %50.8'inde yorgunluk, %13.8'inde ağır ve %40.7'sinde hafif olmak üzere apati bulundu. Kontrol grubunda ise depresyon görülmedi. Kişilerin %13'ünde yorgunluk, %5.4'ünde ağır apati ve %27'sinde hafif apati bulundu. BDÖ, YDÖ ve ADÖ puanları PH'de sağlıklı kontrollerle oranla anlamlı derecede yüksekti (Tablo 2). PH grubunda grup içi korelasyonlarda Pearson korelasyon testinde, BPHDÖ puanları tüm motor olmayan semptom ölçekleri (BDÖ, YDÖ ve ADÖ) ortalama puanları ile anlamlı derecede korele idi (sırasıyla p= 0.003, p= 0.000, p= 0.001) (Tablo 3). Ayrıca yorgunluk ve apatisi olan ve olmayan hastaların BPHDÖ puanları ortalamaları karşılaştırıldı. Yorgunluk ve apatisi olan hastaların BPHDÖ pu-

TABLO 1: Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrollerin demografik özellikleri.

	PH		Kontrol
	Ort ± SS (min-maks)		
Yaş (yıl)	64.7 ± 9.8 (43-89)		64.3 ± 8.1 (49-83)
Cins (E/K)	46/13		30/7
HBV (yıl)	61.1 ± 9.8 (40-88)		
HS (yıl)	3.5 ± 2.4 (1-10)		
BPHDÖ (I-III)	23.6 ± 11.5 (3-60)		
LED (mg/gün)	347.8 ± 143.2 (0-750)		

PH: Parkinson hastalığı, Ort ± SS: Ortalama ± Standart sapma, HBV: Hastalık başlangıç yaşı, HS: Hastalık süresi, HYÖ: Hoehn ve Yahr ölçeği, BPHDÖ: Birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği, LED: Levo-Dopa.

TABLO 2: PH ve kontrol grubunda motor olmayan semptom ölçekleri puanlarının karşılaştırılması.

	PH	Kontrol	P
BDÖ (ort ± SS)	8.5 ± 4.7	5.9 ± 4.4	0.01*
YDÖ (ort ± SS)	3.5 ± 1.8	2.4 ± 1.0	0.003*
ADÖ (ort ± SS)	27.7 ± 9.1	24.1 ± 6.5	0.004*

(ort ± SS): ortalama ± Standart sapma, BDÖ: Beck depresyon ölçeği,

PH: Parkinson hastalığı, YDÖ: Yorgunluk değerlendirme ölçeği,

ADÖ: Apati değerlendirme ölçeği, *p<0.05 İstatistiksel olarak anlamlılık (Student-t-test).

TABLO 3: PH grubunda motor olmayan semptomların BPHDÖ ile korelasyon değerlendirmesi.

		BPHDÖ
Yorgunluk	Korelasyon katsayısı	0,46
	P değeri	0,000
Apati	Korelasyon katsayısı	0,41
	P değeri	0,001
Depresyon	Korelasyon katsayısı	0,37
	P değeri	0,003

PH: Parkinson hastalığı, BPHDÖ: Birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği.

anları anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla p= 0.000 ve p= 0.04) (Tablo 4).

TARTIŞMA

Bu çalışmada depresyon, yorgunluk ve apati gibi motor olmayan semptomların Parkinson hastalarında aynı yaş grubundaki sağlıklı kontrollere göre daha sık olduğu ve bu semptomların hastalığın ağırlığı ile ilişkili olduğu saptanmıştır.

James Parkinson'un orijinal tanımında Parkinson hastalarında duyuşal ve entelektüel işlevlerde bozukluk olmadığı ifade edilmişse de, son yıllarda

TABLO 4: Yorgunluk ve apatisi olan ve olmayan hastalardaki BPHDÖ puanlarının T-test ile karşılaştırılması.

	Yorgunluk var	Yorgunluk yok	p	Apati var	Apati yok	p
	n= 30	n= 29		n= 32	n= 27	
BPHDÖ	29 ± 12.24	18.2 ± 7.77	0.000*	27.5 ± 11.68	19.0 ± 9.72	0.04*

BPHDÖ: Birleşik Parkinson hastalığı değerlendirme ölçeği, * p< 0.05 anlamlı.

PH'de motor olmayan semptomlar giderek önem kazanmıştır.^{1,2,16,17} Nöropatolojik olarak PH'de substantia nigra dopamin eksikliği mevcuttur. Dışarıdan verilen dopaminerjik tedavinin motor semptomlar gibi motor olmayan semptomları da düzeltebileceği beklenmiştir. Ancak bunlar dopamin tedavisine motor semptomlar kadar iyi yanıt vermemektedirler. Bu konuda yapılan çalışmalar beyinde bazı döngülerin motor bozuklukları düzenlediği, diğerlerinin ise bazal ganglionları frontal korteksle bağlayarak (frontostriatal döngü), kognitif ve davranışsal semptomlarla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.¹⁷

Depresyon PH'de sık görülen bir semptomdur. Farklı çalışmalarda kullanılan farklı depresyon değerlendirme ölçekleri sonucu depresyon prevalansı %4 gibi çok az bir değerden %90 gibi çok fazla bir orana dek geniş bir aralıkta yer alabilmekte, ancak ortalama %40 olarak kabul edilmektedir.¹⁷ PH'de depresyon genellikle orbito-frontal korteks aktivasyonunda azalma ile ilişkilendirilse de, bu konuda anterior singulat korteksi sorumlu tutan farklı görüşlerde vardır.¹⁸⁻²⁰ Bizim çalışmamızda, kesme puanına göre sadece 2 hastada depresyon saptanmıştır (%3.4). Ancak Parkinson hastalarının BDÖ puanları sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Depresyon oranının literatürden az olmasının nedeni olarak da hastaların ortalama hastalık süresinin kısa olması düşünülmüştür, zira depresyon ölçeği puanları ile BPHDÖ puanlarının ilişkili olduğu saptanmıştır.

Yorgunluk, PH gibi nörodejeneratif hastalıklarda sık görülen ve sakatlığı arttıran bir semptomdur.^{11,21,22} Bundan önceki yıllarda yapılan farklı çalışmalarda yorgunluğun depresyon ve uyku bozuklukları ile ilişkisi hakkında farklı görüşler bulunmaktadır.^{11,21,23,24} PH'de yorgunluk prevalansı farklı çalışmalarda %33 ile %58 arasında değişmektedir.^{3,11,12,22,24,25} Bizim çalışmamızda da benzer şekilde %50 hastada yorgunluk saptanmış ve YDÖ puanları sağlıklı kontrollerden anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Daha önceki yıllarda Parkinson hastalarının kendi kendini değerlendirdiği ya da bakıcının has-

tayı değerlendirdiği ölçeklerdeki apati sıklığı %12-45 arasında değişmektedir.^{15,26} Apati oluşumunda anterior singulat girüs ve bu bölgenin diğer beyin bölgeleri ile bağlantıları önem taşımaktadır.¹⁷ Bizim çalışmamızda farklı olarak ADÖ'nün klinisyen tarafından değerlendirilen formu kullanılmış ve %40 hastada hafif ve %13.8 hastada ağır ve klinik olarak önemli apati bulunmuştur. ADÖ puanları sağlıklı kontrollerden anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır.

Apati ve yorgunluğun PH progresyonu ile ilişkisi ve bu motor olmayan semptomların patofizyolojisi henüz tam aydınlatılmamış bir konudur.²⁵⁻²⁷ Biz çalışmamızda motor olmayan semptomların hastalığın ağırlığı ile olan ilişkisini inceledik ve BPHDÖ puanları ile bu semptomlar arasında ista-

tistiksel anlamlı bir ilişki saptadık. Yani PH'de hastalık ilerledikçe hastalığıdaki kötüleşmenin sadece motor değil aynı zamanda motor olmayan semptomlarda da olabileceğini gözlemledik. Bunun sonucunda da bunların sadece yaşa değil hastalığa özgün olabileceğini düşündük. Literatürde temelde yorgunluk patofizyolojisini değerlendiren ama aynı zamanda yorgunluk ve BPHDÖ arasında bir korelasyonun olmadığını ifade eden tek bir küçük çalışma bulunmuştur.²⁵

Sonuç olarak, depresyon, apati ve yorgunluk, Parkinson hastalarında sağlıklı bireylerden daha sık görülür. Motor olmayan semptomlar hastalığın ağırlığı ile ilişkilidir. Klinisyenler tarafından erken tanınıp tedavi edilmeleri hastaların yaşam kalitesinin artırılması açısından çok önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AHV. Nonmotor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol* 2006;5(3):235-45.
2. Schrag A. Psychiatric aspects of Parkinson's disease. *J Neurol* 2004;251(7):795-804.
3. Shulman LM, Taback R, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2002;8(3):193-7.
4. Hughes AJ, Ben-Shlomo Y, Daniel SE, Lees AJ. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology* 1992;42(6):1142-6.
5. Fahn S, Elton RS, Members of the UPDRS Development Committee. Unified Parkinson's disease rating scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent Developments in Parkinson's Disease*. 1st ed. Florham Park NJ: Macmillan Publishers; 1987. p.153-63.
6. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189-98.
7. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
8. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561-71.
9. Hisli N. [Validity and reliability of Beck depression inventory for university students]. *J Turk Psychol* 1989;7(1):3-13.
10. Krupp LB, La Rocce NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale; application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989;46(10):1121-23.
11. Karlsen KH, Larsen JP, Tandberg E, Jorgensen K. Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14(2):237-41.
12. Herlefson K, Larsen JP. Measuring fatigue in patients with Parkinson's disease. The Fatigue Severity Scale. *Eur J Neurol* 2002;9(6):595-600.
13. Marin RS, Biedrzycki RC, Firinciogullari S. Reliability and validity of the apathy evaluation scale. *Psychiatr Res* 1991;38(2):143-62.
14. Gülseren S, Atun C, Erol A, Aydemir O, Çelebisoy M, Kültür S. [The validity and reliability study of Turkish form of apathy evaluation scale]. *NöroPsikiyatri Arşivi* 2001;38(3):142-50.
15. Pluck GC, Brown RG. Apathy in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73(6):636-42.
16. Karachi C, Yelnki J, Tande D, Tremblay L, Hirsch EC, Francois C. The pallidum-subthalamic projection: an anatomical substrate for non-motor functions of the subthalamic nucleus in primates. *Mov Disord* 2005;20(2):172-80.
17. Zgaljardic DJ, Borod JC, Foldi NS, Mattis P. A Review of the cognitive and behavioral sequelae of Parkinson's disease: Relationship to frontostriatal circuitry. *Cog Behav Neurol* 2003;16(4):193-210.
18. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *Arch Neurol* 1993;50(8):873-80.
19. Mayberg HS, Starkstein SE, Sadzot B, Preziosi T, Andrezejewski PL, Dannals RF, et al. Selective hypometabolism in the inferior frontal lobe in depressed patients with PD. *Ann Neurol* 1990;28(1):57-64.
20. Ring HA, Bench CJ, Trimble MR, Brooks DJ, Frackowiak RS, Dolan RJ. Depression in Parkinson's disease: A positron emission study. *Br J Psychiatry* 1994;165(3):333-9.
21. Frieman J, Friedman H. Fatigue in Parkinson's Disease. *Neurology* 1993;43(10):2016-8.

22. Friedman JH, Brown RG, Comella C, Garber CE, Krupp LB, Lou JS, et al. Fatigue in Parkinson's disease: a review. *Mov Disord* 2007;22(3):297-308.
23. Krupp LB, Polline DA. Mechanisms and management of fatigue in progressive neurological disorders. *Cur Opin Neurol* 1996;9(6):456-60.
24. Friedman JH, Friedman H. Fatigue in Parkinson's Disease: a nine year follow-up. *Mov Disord* 2001;16(6):1120-22.
25. Abe K, Takanashi M, Yanagihara T. Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Behav Neurol* 2000;12(3):103-6.
26. Isella V, Melzi P, Grimaldi M, Iurlaro S, Piolti R, Ferrarese C, et al. Clinical, neuropsychological and morphometric correlates of apathy in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17(2):366-71.
27. Azad N, Pitale S, Barnes WE, Friedman N. Testosterone treatment enhances regional brain perfusion in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(7):3064-8.