

# Parkinson Hastalığı Demansı

## Parkinson's Disease Dementia

Gülşen BABACAN YILDIZ<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Nöroloji AD,  
Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi  
Tıp Fakültesi, İstanbul

Yazışma Adresi/Correspondence:  
Gülşen BABACAN YILDIZ<sup>a</sup>  
Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi  
Tıp Fakültesi,  
Nöroloji AD,  
İstanbul, TÜRKİYE  
drgbabacan@gmail.com

**ÖZET** Bilişsel işlevlerde bozulma ve demans, başta İdiyopatik Parkinson hastalığı (İPH) olmak üzere pek çok parkinsonizm ile seyreden hastalık seyrinde sıkça rastlanan bir bulgudur. Bu gözden geçirme yazısında İPH'da gelişen bilişsel işlevlerdeki bozulma ve demansın tanısı, epidemiyolojisi, altında yatan patofizyoloji, risk faktörleri, Hafif Bilişsel Bozukluk evresi, nöropsikolojik profili, genetiği ve tedavisi özetlenmeye çalışılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** İdiyopatik Parkinson hastalığı; bilişsel işlevler; demans

**ABSTRACT** Deterioration in cognitive function and dementia are frequently encountered symptoms in the course of many disorders including parkinsonism, particularly idiopathic Parkinson's disease (IPD). In this review, diagnosis, epidemiology, pathophysiology, risk factors, mild cognitive impairment stage, the neuropsychological profile, genetics and treatment of cognitive impairment and dementia occurring in IPD are summarized.

**Key Words:** Idiopathic Parkinson's disease; cognitive function; dementia

**Türkiye Klinikleri J Geriatr-Special Topics 2015;1(2):41-6**

**B**radikinezi ve rigidite ile karakterize olan parkinsonizm, başta İdiyopatik Parkinson Hastalığı (İPH) olmak üzere pek çok hastalık seyri sırasında oluşan ve sıklıkla da geri dönüşümsüz olan klinik bir durumdur.<sup>1</sup> Sadece İPH'da değil parkinsonizme neden olan hastalıkların pek çoğunda bilişsel problemler hatta demans gelişebilir.

Bu bölümde başlıca İPH seyri sırasında gelişen bilişsel bozukluklar ve demanstan söz edilecektir. Kronik, progresif, nörodejeneratif bir hastalık olan İPH'da temel nöropatoloji dopaminerjik innervasyondan sorumlu olan Substantia Nigra'nın pars kompakta (SNc) bölümündeki pigmentli nöronların nörodejenerasyonu ve sağ kalan hücrelerde saptanan Lewy intranöral inklüzyon cisimcikleri olarak adlandırılan ubiquitin denen bir proteine sahip küresel inklüzyonlardır.<sup>2</sup> Ancak SNc'deki dopaminerjik nörodejenerasyonun yanında kolinerjik, noradrenerjik ve serotonerjik sistemlerde de bozulmalar olur. Bunun sonucunda da İPH deyince akla ilk gelen motor semptomlar yanında başlıca duygu-durum bozuklukları, psikoz, otonomik disfonksiyonlar, uyku ve uyanıklık problemleri, bilişsel bozukluklar ve demans gibi non-motor semptomlar oluşur.<sup>1</sup>

Bilişsel bozukluklar ve demans İPH'da (PHD) oldukça yaygın görülen bir non-motor semptomudur ve gerek yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemesi, gerek yaşam beklentisini kısaltması, gerekse de bakımevine yatırma oranlarını arttırması nedeniyle son yıllarda çok sayıda araştırmaya konu olmuştur.<sup>3-5</sup> PHD'nın tanınması, olası risk faktörlerinin belirlenmesi, görülme sıklığı, İPH seyrinde gelişen Hafif Bilişsel Bozukluk (İPH-HBB), nöropatolojisi, nöropsikolojik profili ve genetiğini anlamak hem tedavi stratejilerini hem de hastalığın prognozunu belirlemek açısından oldukça önemlidir.

## TANI

Her ne kadar James Parkinson hastalığı ilk tanımlandığında mental durumun etkilenmemiş olduğunu rapor etmişse de İPH seyrinde bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve demans çok sık görülür. Ancak pek çok nörodejeneratif demansda olduğu gibi PHD'da da patognomik bir görüntüleme ve laboratuvar bulgusu yoktur. 'Hareket Bozuklukları Cemiyeti (MDS)' tarafından 2007 yılında PHD'nin klinik özellikleri ve 'Muhtemel PHD' ve 'Mümkün PHD' tanı kriterleri önerilmiş (Tablo 1 ve 2) yine aynı grup tarafından aynı yıl içinde 2 basamaktan oluşan pratik bir rehber yayınlanmıştır.<sup>6</sup> Birinci basamak nöropsikolojide uzman olmayan klinisyenler tarafından da kullanılabilecek temel bir değerlendirme iken, 2. basamak daha ayrıntılı, daha uzun takip ve daha çok uzmanlık isteyen ve sıklıkla klinik araştırmalarda kullanılan bir ölçektir.<sup>7</sup>

Tanı için en önemlisi kuşkusuz bu belirlenmiş tanı kriterlerinin karşılanmasıdır ancak kısmen de olsa diğer teknikler de tanıya yardımcı olabilir. Hem İPH hem de PHD'da normal kontrollere göre beyin görüntülemelelerinde daha fazla global atrofi görülür.<sup>8</sup> Ancak bu atrofi PHD'da çok daha belirgindir. PHD'da İPH göre bilateral oksipital kortekste anlamlı olarak daha fazla atrofi görüldüğünü bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Yine sağlıklı popülasyonla veya İPH ile kıyaslandığında PHD'da temporal, lateral parietal, prekuneus, posterior singulat gibi asosiasyon alanlarında hipometabolizma tespit edilmiştir.<sup>9</sup>

Ayrıca İPH ile kıyaslandığında PHD hastalarında EEG'de temel aktivitede daha fazla yavaşlama ve alfa aktivite kaybı bildirilmiştir.<sup>10</sup>

## EPİDEMİYOLOJİ

Tüm demanslar içinde PHD oranı %3-4'tür ve normal popülasyonla kıyaslandığında İPH'ları 1,7-5,9 kat daha

fazla demans riskine sahiptir.<sup>11</sup> PHD prevelansı %10-60 gibi çok geniş bir aralıkta bildirilse de toplum temelli çalışmalarda bu oran yaklaşık %30 olarak rapor edilmiştir.<sup>3,12,13</sup> Normal sağlıklı popülasyonla yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda ise nokta prevelansı %25-30 olarak bildirilmiştir.<sup>12</sup> İPH sürecinde ne zaman demans gelişimi başladığı konusunda da farklı yayınlar bulunmaktadır. Aslında kabaca her yıl İPH için MMSE'de 1 puan PHD içinse 2.3 puan gibi bir gerileme olur.<sup>14</sup> Aarsland ve ark. nın yaptığı toplum temelli bir çalışmada tanı anında, tanıdan sonraki 4. ve 8. yılda yapılan değerlendirmelerde demansın kümülatif prevelansı sırasıyla %26, %51 ve %78 olarak bildirilmiştir.<sup>3</sup> Prospektif, uzunlamasına yapılan bir diğer 12 yıllık kohort çalışmasında 4., 8., 9., 10., 11. ve 12. yıllarda yapılan değerlendirmelerde çalışmanın sonunda %60 hastada demans geliştiği ve kümülatif insidansın ise hasta yaşı ve hastalık süresiyle orantılı olarak arttığı ve 90'lı yaşlarla beraber %80-90'lara ulaştığı bildirilmiştir.<sup>5</sup>

PHD gelişimi için belirlenmiş risk faktörleri arasında en önemlileri rijidite dominant tip İPH, uzun hastalık süresi, Hoehn&Yahr evresinin yüksek olması, yüksek PIGD skoru, günüçi aşırı uykululuk, otonomik disfonksiyon, erkek cinsiyet, depresyon, varsanılar ve düşük eğitim düzeyi sayılabilir. Bu arada %15 hasta çok daha uzun takiplerde bile bilişsel olarak hiçbir bozulma göstermezler.<sup>14</sup>

## HAFİF BİLİŞSEL BOZUKLUK

MDS İPH seyri sırasında gelişen İPH-HBB için de tanı kriterleri önermiştir. Yine 2 basamak içeren bu tanı kriterlerinden 1.si daha çok tarama amaçlı kullanılırken 2. basamakta ayrıntılı bir değerlendirme yapılmaktadır. Bu tanı kriterlerinde İPH-HBB ya tek alanda ya da birden çok bilişsel alanda etkilenme olarak 2 ana gruba ayrılmıştır.<sup>15</sup>

İPH tanısı konduğunda hatta dopaminerjik tedavi bile başlanmadan önce bilişsel işlevlerde bozulma olduğu bildirilmiştir.<sup>16</sup> Bu nedenle PHD'nın patofizyolojisini anlamak için HBB düzeyinin tanınması da oldukça önemlidir. MDS'nin belirlediği tanı kriterlerin 2. basamağı uygulandığında %42,5 oranında İPH-HBB tanısı almaktadır.<sup>17</sup>

## PATOFİZYOLOJİ

İPH'da bilişsel fonksiyonlarda bozulma ve demans sık görülen bulgular olmasına karşın anatomik ve patolojik altyapısı halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Konu ile ilgili ileri sürülen olası nedenler arasında başlıcaları limbik ve neokortikal Lewy cisimcikli patoloji (LCP).<sup>12,18-20</sup>

**TABLO 1:** Parkinson hastalığı demansının özellikleri.

| I. Temel Özellikler                                                                                                                                                                                             |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| 1. Tanısı "Queen Square Beyin Bankası" Kriterlerine göre konmuş Parkinson Hastalığı                                                                                                                             |  |
| 2. Sinsi olarak başlayan, yavaş ilerleyen, tanısı öykü, klinik ve mental muayene bulguları ile konan, aşağıdaki şekilde tanımlanmış demans sendromu                                                             |  |
| *Birden fazla bilişsel alanda bozulma                                                                                                                                                                           |  |
| *Bozulan alanlarda hastalık öncesine göre düşüş                                                                                                                                                                 |  |
| *Bilişsel fonksiyonlardaki bozulmanın günlük yaşam aktivitelerini etkileyecek düzeyde olması (Motor veya otonomik bozukluğa bağlanan bozukluktan bağımsız olarak)                                               |  |
| II. Eşlik eden klinik özellikler                                                                                                                                                                                |  |
| 1. Bilişsel özellikler                                                                                                                                                                                          |  |
| *Dikkat: Spontan ve odaklanmış dikkatte bozulma, dikkat testlerinde kötü performans; performans gün içinde veya günden güne dalgalanabilir.                                                                     |  |
| *Yürütücü İşlevler: Başlama, planlama, konsept oluşturma, kural bulma, kural değiştirme veya koruma testlerinde bozulma ve yavaşlamış mental hız (bradifreni)                                                   |  |
| *Görsel-mekansal işlevler: Bozulma görsel-mekansal işlevler, görsel-mekansal oryantasyon, görsel algı veya yapılandırma testlerinde görülebilir                                                                 |  |
| *Bellek: Bozulma yakın geçmişteki olayların serbest hatırlanması veya yeni bilgileri öğrenme testlerinde görülebilir; hatırlama genellikle ipuçuyla düzelir, tanıma genellikle serbest hatırlamadan daha iyidir |  |
| *Dil: Ana fonksiyonlar büyük oranda korunmuş. Sözcük bulma güçlükleri ve kompleks cümleleri anlamada bozulma olabilir.                                                                                          |  |
| 2. Davranışsal özellikler                                                                                                                                                                                       |  |
| Apati: Spontanitenin azalması; motivasyonun, ilginin ve iradi davranışların kaybı                                                                                                                               |  |
| Duygu-durum: Kişilikte ve duyu durumunda, depresif özellikler ve anksiyeteyi içeren değişiklikler                                                                                                               |  |
| Varsanılar: Çoğunlukla görsel, genellikle kompleks, kişi, hayvan veya objelerin iyi şekillenmiş görüntüleri                                                                                                     |  |
| Sanrılar: Genellikle paranoid özellikte, aldatılma veya başka birinin varlığı (evde istenmeyen misafirlerin varlığı) gibi sanrılar                                                                              |  |
| Aşırı gündüz uyukluluğu                                                                                                                                                                                         |  |
| III. Parkinson Hastalığı Demansını dışlatmayan, ancak tanıyı kuşkuda bırakan özellikler                                                                                                                         |  |
| *Demansın sebebi oldukları düşünülmeyen, ancak bilişsel bozukluğa neden olabilecek diğer anormalliklerin varlığı, örn. görüntüleme anlamlı vasküler hastalık varlığı                                            |  |
| *Motor ve bilişsel semptomların gelişimi arasındaki zaman ilişkisinin bilinmemesi                                                                                                                               |  |
| IV. Mental bozukluğun nedeni olabilecek diğer hastalıkların veya bozukluklar varsa; Parkinson Hastalığı Demansı tanısını koymak mümkün olmaz                                                                    |  |
| *Bilişsel ve davranışsal semptomların aşağıdaki nedenler çerçevesinde ortaya çıkması                                                                                                                            |  |
| 1. Akut konfüzyon                                                                                                                                                                                               |  |
| a. Sistemik hastalıklar veya anormallikler                                                                                                                                                                      |  |
| b. İlaç intoksikasyonu                                                                                                                                                                                          |  |
| 2. DSM IV'e göre majör depresyon                                                                                                                                                                                |  |
| *NINDS-ARIEN kriterlerine göre "Muhtemel Vasküler Demans" ile uyumlu özellikler                                                                                                                                 |  |

ve Alzheimer hastalığı patolojisi ile  $\alpha$ -sinüklein içeren inklüzyonların sinerjistik etkileşimidir.<sup>21-23</sup> Bunlara ek olarak özellikle frontal, parietal ve oksipital bölgelerdeki subkortikal ak maddede yer alan iskemik gliotik odaklar, nöroinflamasyon, nöronal kayıp, sinaptaki patolojik değişiklikler serebral amiloid anjiyopati ve hipokampal skleroz de PHD progresyonunu hızlandırmada rol alıyor olabilir. <sup>24,25</sup>

Yukarıda da bahsedildiği gibi her ne kadar İPH'nın yıllarca sadece bazal ganglia içindeki basit motor devredeki dopaminerjik eksikliğe bağlı motor bir bozulma olduğu düşünülmüşse de zamanla fronto-striatal sistemdeki dopaminerjik bozulma ve bunlara ek olarak

temporal ve paryetal bölgelerdeki özellikle kolinerjik innervasyondaki bozulma PHD'nin altında yatan nöropatolojilerde sorumlu tutulmaktadır.

### NÖROPSİKOLOJİK PROFİL

PHD, AH'ı gibi sinsi başlangıçlı ve progresif bir seyir göstermesine karşın bilişsel fonksiyonlardaki gerek bozulmanın başlama sırası ve gerekse bozulma hızı AH'den çok farklı bir nöropsikolojik profil göstermektedir. PHD diyebilmek için bilişsel işlevlerden en az ikisinde bozulma olması şarttır ancak yine AH'den farklı olarak bunlardan birinin bellek olması şartı aranmaz.

**TABLO 2:** Muhtemel ve mümkün Parkinson hastalığı demansı tanı kriterleri.

| Muhtemel Parkinson Hastalığı Demansı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>A. Temel Özellik: Tablo 1’de belirtilen her iki temel özellik de bulunmalı</p> <p>B. Eşlik eden klinik özellikler:</p> <p>Dört bilişsel alanın en az ikisinde, tipik profil gösteren bozulma (dikkatte dalgalanma, yürütücü işlevlerde bozulma, görsel-mekansal işlevlerde bozulma ve serbest hatırlama belleğinde bozulma-genellikle ipucu ile düzelme)</p> <p>*Davranışsal semptomlardan (apati, depresif ve anksiyöz duygudurum, varsanılar, sanrılar, gūniçi aşırı uyuklaması) en az birinin varlığı muhtemel Parkinson Hastalığı Demansı tanısını destekler, ancak davranışsal semptomların olmaması tanıyı dışlatmaz</p> <p>C. Grup III’te yer alan özelliklerin olmaması</p> <p>D. Grup IV’te yer alan özelliklerin olmaması</p> |
| Mümkün Parkinson Hastalığı Demansı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p>A. Temel Özellik: Tablo 2’de belirtilen her iki temel özellik de olmalı</p> <p>B. Eşlik eden klinik özellikler:</p> <p>Birden fazla alanda var olan bilişsel bozukluğun atipik profili; örn. dikkat korunmuş iken saf depo-hasarı biçiminde amnezi (bellek ipucuyla veya tanıma görevleri ile düzelmiyor) veya reseptif tipte (akıcı) afazi</p> <p>Davranışsal semptomlar olabilir veya olmayabilir</p> <p>VEYA</p> <p>C. Grup III’te yer alan özelliklerden bir veya daha fazlasının varlığı</p> <p>D. Grup IV’te yer alan özelliklerin olmaması</p>                                                                                                                                                                                   |

PHD’nın kendine özgü nöropsikolojik profili en iyi dual sendrom hipoteziyle açıklanabilir.<sup>26</sup> Bu hipoteze göre PHD’da striato-frontal dopaminerjik innervasyonun etkilenmesine bağlı ‘Eksekutif Sendrom’ ve özellikle parieto-temporal yapılarıdaki  $\alpha$ -sinüklein birikime bağlı kolinerjik innervasyondaki etkilenme sonucu da ‘Diseksekutif Sendrom’ şeklinde bir nöropsikolojik tablo ortaya çıkar.

Bilişsel işlevlerdeki bozulma açısından AH’dan en önemli farklardan biri erken evrelerden itibaren yürütücü işlevlerde ve görsel-mekansal işlevlerdeki etkilenmenin hep daha şiddetli olmasıdır.<sup>27,28</sup> Yürütücü işlevlerden kompleks dikkatte azalma çok daha ön plandadır. Ayrıca perseverasyon ve başlatma kusuru ve sözel akıcılıkta (özellikle semantik) bozulma dikkat çeker.

AH’e göre bellekteki bozulma hep geri plandadır ve tüm bellek alt modalitelerinin etkilenmekle beraber sıklıkla tanınmanın korunduğu epizodik bellek kusuru göze çarpar. PHD’deki bellek problemleri kodlama ve depolamadan çok geri getirme güçlüğüdür. Belleğin hem sözel, hem görsel hem de sözel olmayan alt alanları etkilenir. PHD, Lewy cisimcikli demans ve AH’nin karşılaştırıldığı bir çalışmada ilk bilişsel bozulma açısından bellek problemleri sırasıyla %67, %94 ve %100 olarak bulunmuştur.<sup>29</sup> Dil ve pratik fonksiyonlarındaki bozulma AH’e göre arka plandadır.

Ancak nöropsikolojik değerlendirme sıklıkla MMSE, MoCA, ACE-R ve ADAS-Cog gibi PHD’de özgün olmayan testlerle yapılmakta ve sıklıkla tanı konusunda ya yan-

lışlık ya da gecikme söz konusu olmaktadır. Bu nedenle İPH özgü *Mini-Mental Parkinson (MMP)*, *PHD’nın kısa tarama testi (PDD-SS)*, *Parkinson Nöropsikometrik Demans Değerlendirmesi (PANDA)*, *PD Bilişsel Değerlendirme Skalası, (PD-CRS)* ve *PD-Cog Sonuçları için Skalalar (SCOPA-Cog)* gibi nöropsikolojik testler geliştirilmiştir.

AH ile kıyaslandığında PHD’de davranışsal ve nöropsikiyatrik semptomlar çok daha fazla görülür. İPH seyri sırasında gelişen görsel varsanılar demans gelişim riskini 20 kat artırır ve tek başına demans gelişimi için en önemli prediktör faktör olarak kabul edilmektedir.<sup>30</sup> Görsel varsanılar daha çok iyi forme hayvan ve/veya insan figürleri şeklindedir. Çok nadiren de işitsel ve taktıl varsanılar da olabilir.<sup>30,31</sup> Depresyon İPH’de oldukça sık (%30-50) görülen bir yakınmadır ve bilişsel performansı da olumsuz etkiler.<sup>32</sup> Duygu-durum bozuklukları özellikle major depresyon ve anksiyete (%40) AH’ye göre PHD’de daha yaygın görülür. Apati (%15) ve sanrılar (%6) depresyona göre nispeten daha az rastlanır.<sup>31,33,34</sup> Bazen hepsi aynı hastada eş zamanlı olarak veya farklı zamanlarda görülebilir. Bazı hastalar da aslında olmadığını bildiği ama sanki biri veya bir şey varmış gibi hissettikleri tam olarak varsanı olarak adlandırılmayacak yanılsamalar tariflerler.<sup>35</sup> İPH’de REM uyku davranış bozukluğu (RUDB) PHD için önemli bir risk faktörüdür ve demans gelişmiş hastaların yaklaşık yarısında rapor edilmiştir.<sup>36</sup> İPH hastaları ile karşılaştırıldığında duruş ve denge problemleri PHD’de çok daha fazla görülür (%43 vs %93).<sup>37</sup>

## GENETİK

PHD ile ilişkilendirilen en bilinen genetik risk faktörleri başlıca COMT, MAPT ve APOE genindeki polimorfizmlerdir. Prefrontal kortikal dopamin metabolizmasının düzenlenmesinde önemli rolü olan COMT genindeki Val157Met polimorfizm PHD riskini artırır. Demans gelişiminde MAPT'ın H1/H1 haplotipini risk faktörü olarak bildiren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>38,39</sup> APOE'nin ε4 aleli içeren İPH hastalarında daha yüksek demans prevalansı bildirilmiştir.<sup>40</sup> Ayrıca lewy patolojisinden sorumlu SNCA, lizozomal disfonksiyondan sorumlu GBA, nörotrofik aktiviteden sorumlu BDNF ve tau proteininin fosforilasyonundan sorumlu DYRK1A genlerinde bazı polimorfizmler veya multiplikasyonların da İPH seyrindeki bilişsel bozulmalarla ve demans ile ilişkilendiren çalışmalar bulunmaktadır.<sup>39,41-43</sup> Bazı ailelele İPH formlarında (PARK1 ve PARK8) demans rapor edilmiş olmasına karşın PARK1 ve PARK8'de çok daha nadir bildirilmiştir.<sup>44,45</sup>

## TEDAVİ

Gerek hemen hemen tüm antiparkinsonien ilaçların indüklediği psikoz gerekse de bu psikozun tedavisinde kullanılan ilaçlar nedeniyle PHD tedavisi bazen çok komplike bir hal almaktadır. Ayrıca dopaminerjik yolak dışında serotonerjik, kolinerjik ve noradrenerjik sistemlerin de etkilenmiş olması olayı daha da karmaşıktır.<sup>46</sup> Aslında AH tedavisinde onay almış olan kolinesteraz inhibitörleriyle-KEİ (Donepezil, rivastigmin ve galanta-

min) yapılan bir metaanalizde hem bilişsel, hem davranışsal hem de fonksiyonel alanlarda anlamlı düzeltilmeler bildirilmişse de bugün için sadece rivastigminin PHD için FDA onayı bulunmaktadır.<sup>47</sup> KEİ'lerinin varsanılının üzerinde de olumlu etkileri olmakla beraber düşme riskinde artış ve tremor artırma gibi yan etkileri de vardır.<sup>48</sup> Bugün için halen ne İPH seyrinde ne de PHD'da görülen psikoz için onay almış bir tedavi bulunmamaktadır. Ancak psikotik semptomlar için tipik antipsikotiklerden kaçınılmalı, tipiklerden ise risperidon ve olanzapine göre nispeten ekstrapiramidal yan etkisi daha az olan ketiapin veya aripiprazol tercih edilmelidir.<sup>49</sup> Psikotik semptomların tedavisinde bir diğer seçenek klozapindir ve bu ilacın tremoru da azaltıcı etkisi bulunmaktadır. Ancak başlıca agranulitoz olmak üzere kardiyak, renal ve trombotik yan etkilerinin olduğu mutlaka akılda tutulmalıdır.<sup>50</sup> Depresyon tedavisinde öncelikle SSRI'lar (Selektif Serotonin Re-uptake inhibitörü) ve SNRI'lar (Selektif Noradrenalin Reuptake inhibitörü) tercih edilebilir. Ancak amitriptilin ve bir SSRI olan paroksetin gibi antidepresanlar antikolinergik etkileri nedeniyle önerilmez. RUDB'ta klonazepam oldukça etkilidir. Ancak kişiler arasında çok farklılıklar bildirilmektedir. Örneğin bazı hastalarda dopaminerjik tedavi ile RUDB geçerken bazı hastalarda ise tetiklenir. Gün içi aşırı uyukluluk için modafinil veya bupropion denenebilir. Tedavi ile ilgili önemli bir saptama da İPH'nın olmazsa olmaz tedavisi olan L-dopa yanıtını azalmasıyla demans gelişme riskinin artmış olmasıdır. Ayrıca PHD hastalarında L-dopaya bağlı diskinezilerin daha az rapor edilmiştir.<sup>51</sup>

## KAYNAKLAR

1. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;79(4):368-76.
2. Braak H, Del Tredici K, Rüb U, de Vos RA, Jansen Steur EN, Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic PD. *Neurobiol Aging* 2003;24(2):197-211.
3. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003;60(3):387-92.
4. Schrag A, Selai C, Jahanshahi M, Quinn NP. The EQ-5D-a generic quality of life measure is a useful instrument to measure quality of life in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69(1):67-73.
5. Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, Larsen JP, Brayne C, Aarsland D. Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology* 2008;70(13):1017-22.
6. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, et al. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22(12):1689-707.
7. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, et al. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord* 2007;22(16):2314-24.
8. Graham JM, Sagar HJ. A data-driven approach to the study of heterogeneity in idiopathic Parkinson's disease: identification of three distinct subtypes. *Mov Disord* 1999;14(1):10-20.
9. Almeida OP, Burton EJ, McKeith I, Gholkar A, Burn D, O'Brien JT. MRI study of caudate nucleus volume in Parkinson's disease with and without dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;16(2):57-63.
10. Sinanović O, Kapidžić A, Kovacević L, Hudić J, Smajlović D. EEG frequency and cognitive dysfunction in patients with Parkinson's disease. *Med Arh* 2005;59(5):286-7.
11. de Lau LM, Schipper CM, Hofman A, Koudstaal PJ, Breteler MM. Prognosis of Parkinson disease: risk of dementia and mortality: the Rotterdam Study. *Arch Neurol* 2005;62(8):1265-9.
12. Aarsland D, Zaccari J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20(10):1255-63.

13. Brown RG, Marsden CD. How common is dementia in Parkinson's disease? *Lancet* 1984;2(8414):1262-5.
14. Aarsland D, Brønnick K, Fladby T. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011;11(4):371-8.
15. Litvan I, Aarsland D, Adler CH, Goldman JG, Kulisevsky J, Mollenhauer B, et al. MDS Task Force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Mov Disord* 2011;26(10):1814-24.
16. Aarsland D, Brønnick K, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G; Norwegian ParkWest Study Group. Cognitive impairment in incident, untreated Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study. *Neurology* 2009;72(13):1121-6.
17. Yarnall AJ, Breen DP, Duncan GW, Khoo TK, Coleman SY, Firbank MJ, et al; ICICLE-PD Study Group. Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD study. *Neurology* 2014;82(4):308-16.
18. Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, Ewbank D, Schmidt ML, Lee VM, et al. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology*. 2000;54(10):1916-21.
19. Harding AJ, Halliday GM. Cortical Lewy body pathology in the diagnosis of dementia. *Acta Neuropathol* 2001;102(4):355-63.
20. Mattila PM, Røyttä M, Torikka H, Dickson DW, Rinne JO. Cortical Lewy bodies and Alzheimer-type changes in patients with Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 1998;95(6):576-82.
21. Masliah E, Rockenstein E, Veinbergs I, Sagara Y, Mallory M, Hashimoto M, et al. Beta-amyloid peptides enhance alpha-synuclein accumulation and neuronal deficits in a transgenic mouse model linking Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98(21):12245-50.
22. Apaydin H, Ahlskog JE, Parisi JE, Boeve BF, Dickson DW. Parkinson disease neuropathology: later-developing dementia and loss of the levodopa response. *Arch Neurol* 2002;59(1):102-12.
23. Giasson BI, Forman MS, Higuchi M, Golbe LI, Graves CL, Kotzbauer PT, et al. Initiation and synergistic fibrillization of tau and alpha-synuclein. *Science* 2003;300(5619):636-40.
24. Lee SJ, Kim JS, Yoo JY, Song IU, Kim BS, Jung SL, et al. Influence of white matter hyperintensities on the cognition of patients with Parkinson disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2010;24(3):227-33.
25. Jokinen P, Brück A, Aalto S, Forsback S, Parkkola R, Rinne JO. Impaired cognitive performance in Parkinson's disease is related to caudate dopaminergic hypofunction and hippocampal atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2009;15(2):88-93.
26. Nombela C, Rowe JB, Winder-Rhodes SE, Hampshire A, Owen AM, Breen DP, et al. Genetic impact on cognition and brain function in newly diagnosed Parkinson's disease: ICI-CLE-PD study. *Brain* 2014;137(Pt 10):2743-58.
27. Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, Morris JG. The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008;23(6):837-44.
28. Elgh E, Domellöf M, Linder J, Edström M, Stenlund H, Forsgren L. Cognitive function in early Parkinson's disease: a population-based study. *Eur J Neurol* 2009;16(12):1278-84.
29. Noe E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, Manly JJ, Stern Y. Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 2004;19(1):60-7.
30. Ravina B, Marder K, Fernandez HH, Friedman JH, McDonald W, Murphy D, et al. Diagnostic criteria for psychosis in Parkinson's disease: report of an NINDS, NIMH work group. *Mov Disord* 2007;22(8):1061-8.
31. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, Janvin C, Karlsen K, Tandberg E, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67(4):492-6.
32. Duncombe ME, Bradshaw JL, Iansek R, Phillips JG. Parkinsonian patients without dementia or depression do not suffer from bradyphrenia as indexed by performance in mental rotation tasks with and without advance information. *Neuropsychologia* 1994;32(11):1383-96.
33. Aarsland D, Ballard C, Larsen JP, McKeith I. A comparative study of psychiatric symptoms in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Geriatr Psychiatry* 2001;16(5):528-36.
34. Adler CH. Nonmotor complications in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20(Suppl 11):S23-9.
35. Fénelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease: prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000;123(Pt 4):733-45.
36. Olson EJ, Boeve BF, Silber MH. Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain* 2000;123(Pt 2):331-9.
37. Allan LM, Ballard CG, Burn DJ, Kenny RA. Prevalence and severity of gait disorders in Alzheimer's and non-Alzheimer's dementias. *J Am Geriatr Soc* 2005;53(10):1681-7.
38. Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. *Am J Hum Genet* 2004;75(5):807-21.
39. Setó-Salvia N, Clarimón J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, Campolongo A, Combarros O, et al. Dementia risk in Parkinson disease: disentangling the role of MAPT haplotypes. *Arch Neurol* 2011;68(3):359-64.
40. Williams-Gray CH, Goris A, Saiki M, Foltynie T, Compston DA, Sawcer SJ, et al. Apolipoprotein E genotype as a risk factor for susceptibility to and dementia in Parkinson's disease. *J Neurol* 2009;256(3):493-8.
41. Kurz MW, Schlitter AM, Larsen JP, Ballard C, Aarsland D. Familial occurrence of dementia and parkinsonism: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006;22(4):288-95.
42. Guerini FR, Beghi E, Riboldazzi G, Zangaglia R, Pianezzola C, Bono G, et al. BDNF Val66Met polymorphism is associated with cognitive impairment in Italian patients with Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2009;16(11):1240-5.
43. Jones EL, Aarsland D, Londo E, Ballard C. A pilot study examining associations between DYRK1A and alpha-synuclein dementias. *Neurodegener Dis* 2012;10(1-4):229-31.
44. Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, et al. The new mutation, E46K, of alpha-synuclein causes Parkinson and Lewy body dementia. *Ann Neurol* 2004;55(2):164-73.
45. Wszolek ZK, Vieregge P, Uitti RJ, Gasser T, Yasuhara O, McGeer P, et al. German-Canadian Family (Family A) with parkinsonism, amyotrophy, and dementia: longitudinal observation. *Parkinsonism Relat Disord* 1997;3(3):125-39.
46. Nilsson FM. Psychiatric and cognitive disorders in Parkinson's disease. *Current Opinion in Psychiatry* 2004;17(3):197-202.
47. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 2004;351(24):2509-18.
48. Chung KA, Lobb BM, Nutt JG, Horak FB. Effects of a central cholinesterase inhibitor on reducing falls in Parkinson disease. *Neurology* 2010;75(14):1263-9.
49. Factor SA, Molloy ES, Friedman JH. Risperidone and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17(1):221-2.
50. Poewe W. Psychosis in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2003;18(Suppl 6):S80-7.
51. Caparros-Lefebvre D, Pécheux N, Petit V, Duhamel A, Petit H. Which factors predict cognitive decline in Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;58(1):51-5.