

# Parkinson Hastalığında Psikoz

Nesrin B. TOMRUK\*, Nilgün ÇİLOĞLU\*, Nihat ALPAY\*, Feriha ÖZER\*\*

## ÖZET

*Parkinson hastalığında psikotik bozukluklar antiparkinsonyen tedaviye bağlı gelişmektedir. Bu çalışmada idyopatik Parkinson hastalığı (İPH) tanılı 61 olgu, 59 sağlıklı ve 58 kronik kısıtlayıcı hastalığı olan kontrol grupları ile kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği (BPRS) uygulanarak, psikotik belirtilerin varlığı açısından kıyaslanmıştır. İPH grubunda, kontrollere kıyasla, istatistiksel açıdan anlamlı BPRS skor yüksekliği ve % 14.7 oranında psikotik bozukluk saptanmıştır. Kontrol gruplarında psikoz tanısı alan olmamıştır.*

*Anahtar kelimeler: İdyopatik Parkinson hastalığı (İPH), psikotik bozukluk, kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği (BPRS)*

*Düşünen Adam; 1998, 11 (1): 49-53*

## SUMMARY

*In Parkinson's disease, psychosis may be induced by antiparkinsonian treatment. In this study psychotic symptoms were assessed in 61 idiopathic Parkinson's disease (IPD) patients, compared to 59 healthy controls and 58 chronic disabling disease patients, using brief psychiatric rating scale (BPRS). In IPD group, BPRS scores were higher than both control groups and the difference was statistically significant. Psychosis rate was 14.7 % in IPD patients, whereas no psychotic disorder was observed in the two control groups.*

*Key words: Parkinson's disease (IPD), psychotic disorder, brief psychiatric rating scale (BPRS)*

## GİRİŞ

Bu çalışmada idyopatik Parkinson hastalığı (İPH) grubunda görülen psikotik bozukluk varlığını araştırmak ve hastalığın şiddeti, seyri ve sosyodemografik özelliklerle ilişkisini saptamak amaçlanmıştır.

### İPH ve psikoz ilişkisi

İPH'da psikiyatrik komorbidite yüksek orandadır. Bunlardan psikoz, antiparkinsonyen tedavi ile ilişkilidir ve hastalık seyrini olumsuz etkilemektedir<sup>(1)</sup>. Dopaminerjik ajanlarla kronik olarak tedavi edilen İPH'lılarda en önemli yan etki paranoid hezeyanlar, canlı, rahatsız edici rüyalar, görsel varsanıllardır<sup>(2,3)</sup>.

Psikoz hastanın işlevsel kapasitesini azaltır, hastaya bakan kişinin yükünü artırır ve tedavi açısından da güçlük çıkarır. Zira psikotik tablonun tedavisi için kullanılan ilaçlar, hastanın motor semptomlarını artırır, tam tersi de geçerlidir. Tanı ve tedavi için hastayı izleyen doktorun çok dikkatli olmasını gerektiren bir durumdur. Antikolinerjik ilaçların kesilmesi ve amantadin ve ardından L-dopa doz ayarlaması çoğu hastada etkilidir.

Düşük dozlarda atipik nöroleptikler (klozapin), diğer tedaviler yetersiz kaldığında başarılı olabilir. Stewart ve ark. çalışmalarında psikozlu İPH'lılar 6-24 ay süreyle klozapin ile tedaviye alınmış, hastalar BPRS, UPDRS, KAM ile izlenmiş. Klozapin dozu 2

\*Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi I. Psikiyatri ve \*\* I. Nöroloji Birimi

günde bir 6.25 mg artırılarak 150 mg/gün'e çıkarılmış. Sedasyon ve konfüzyon gibi yan etkilere sık rastlanmıştır. Klozapinin etkinliğinin ilk yılda daha fazla olduğu, ikinci yılda azaldığı saptanmış ve bunun L-dopa doz artışına veya demansın ilerlemesine bağlı olabileceği öne sürülmüş ya da klozapinin doz artışını tolere edememeye bağlı olabileceği iddia edilmiştir (4).

Bir diğer çalışmada İPH'daki psikoz rekürrensini önlemede düşük doz klozapin etkili bulunmuş ve gün aşırı klozapin alımı önerilmiştir. Klozapin diskineziyi düzeltilmiş, uykuya da olumlu etkisi bulunmuş, L-dopa dozu artırılrsa bile psikoz rekürrensini önleyebileceği öne sürülmüş (2).

Bir diğer çalışmada İPH'da görülen psikozda klozapin+EKT kombine kullanılmış. Ağır seyreden ve geç komplikasyonlu İPH'lı iki olguda EKT kullanılmış, EKT'nin tek başına kullanımının kısa süreli etkin olduğu ve klozapine yanıt vermeyenlere ek olarak EKT eklenebileceği belirtilmiştir (5).

Swobodo ve ark. çalışmalarında İPH'da görülen psikoz 5HT<sub>3</sub> reseptör antagonisti olan ondansetron ile tedavi etmiş, 4-8 haftalık izleme ile görsel halüsinasyon, paranoid hezeyan ve konfüzyonda orta derecede belirgin düzelmeye saptanması üzerine İPH'da psikoz tedavisinde santral 5HT<sub>3</sub> reseptör blokajının tedavi stratejisi olabileceği ileri sürülmüş. Ondansetron tedavisi sırasında L-dopa etkisinde supresyon oluşmamış, motor bozukluk yapmamıştır ve tedaviye en iyi cevap görsel varsanlarda gözlenmiştir (6).

İPH'da görülen psikotik bulgular, açık bilinçlilik ve konfüzyon/bilinç bulanıklığında olanlar olarak iki gruba ayrılabilir. En sık (% 30) benign organik halüsinozis görülür, bilincin açık olduğu durumda olur. İçgörüsü olanlarda önemli bir sorun teşkil etmez. Sıklıkla paranoid içerikli hezeyanlı düşünce, konfüzyon, delirium daha büyük sorun olur. Tedavi edilmezse semptomların şiddeti artabilir.

Bu semptomlar öncesinde anormal (canlı) rüyalar, uyku bozukluğu olur, bunlar İPH'daki psikozun erken işaretleri olabilir. Bu belirtilerde mezolimbik dopaminerjik, serotonerjik sistemlerin rolü olduğu düşünülmektedir (7).

Friedman ve ark. çalışmasında L-dopa kullanan 198 İPH'lı hastada psikotik komplikasyonların prevalansı değerlendirilmiş ve 44 hastada yani hastaların % 22.2'sinde psikotik semptomlar görülmüştür. Önemli ve ciddi komplikasyon gelişenlerin hastalık başlangıç yaşının daha geç olduğu saptanmıştır. Yazarlar gözlenen psikotik semptomları iki kategoride sınıflandırmışlardır.

1. Basit (içgörü varlığı ile giden halüsinasyonlar)
2. Kompleks semptomlarla giden (kronik konfüzyonu olan, içgörüsüz grup). Bunlarda hastalık süresi, basit semptomlarla giden gruptan daha uzundur. İPH başlangıç yaşı daha erkendir. Yine bu grubun başka MSS yan etki ortaya çıkarma yatkınlığı (özellikle diskinezi) daha fazladır (8).

Goetz ve ark. çalışmasında varsanlı olan ve bu nedenle bakım evine yerleştirilen İPH'lılarda mortalitenin yüksek olduğunu öne sürmüşler ve bu nedenle İPH'lılarda varsanı tespit edildiğinde daha aktif tedavi yapılması gerektiğini bildirmişlerdir (9).

**Zoldan ve ark. İPH'daki psikozun etyolojisinde 2 hipotez varlığından söz etmektedir:**

**1. DA hipotezi:** Aşırı hassaslaşmış postsinaptik DA reseptörlerinin eksojen verilen L-dopa tarafından aşırı stimülasyonu

**2. 5HT hipotezi:** L-dopadan oluşan aşırı DA, beyinde 5HT salınımını artırabilir. L-dopadan DA, 5 (OH) tritofandan 5HT oluşumunda rol oynayan aminoasit dekarboksilaz enzimidir. Hayvan deneylerinde akut ve kronik intraperitoneal L-dopa injeksiyonunda 5HT azalır ve başlıca metaboliti olan 5 HİAA artar. 5HİAA/5HT oranı striatum ve kortekste artar ve sonuçta limbik ve kortikal postsinaptik 5HT reseptörleri aşırı uyarılır ve DA blokajı ile etki eden nöroleptiklerin antipsikotik etkileri de kısmen 5HT reseptörlerinin nonselektif inhibisyonuna bağlı olabilir (6).

5HT<sub>3</sub> reseptörleri üzerinden etki eden ondansetronun şizofreni tedavisinde etkili olmaması şizofreni ve İPH'daki psikozun ayrı mekanizmalarla olduğunu düşündürmektedir (6). Ondansetron İPH'da psikoz riski artırılmadan L-dopa dozunun artırılmasını gündeme getirmektedir.

İPH'da ilacın indüklediği psikozda klozapin (12.5 mg'a başlanıp nadiren 100 mg'ı geçmek gerekir), molindon (2.5 mg/gün 3-4 kereden), tioridazin 5 mg (3 veya 4'e bölünmüş dozlarda) denenebilir<sup>(10)</sup>.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Ağustos 1996-Kasım 1996 tarihleri arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Nöroloji Hareket Bozuklukları Polikliniğine başvuran, nörologlar tarafından yapılan muayeneleri ve tetkikleri doğrultusunda İPH tanısı alan, arteriosklerotik, toksik, postanefalik, iatrojenik nedenlerle oluşmuş Parkinsonizm tabloları dışlanan, 22'si kadın, 39'u erkek olmak üzere toplam 61 hasta çalışmamızın İPH grubunu oluşturmuştur. Bu gruptaki hastaların yaşları 31-95 arasındadır.

Çalışmamızda iki ayrı kontrol grubu kullanılmıştır. Bunların ilki Bakırköy Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Merkezi'nde yatan veya ayaktan tedavi edilmekte olan ve santral sinir sistemi dışında kronik ve kısıtlayıcı hastalığı olan (osteoartroz, gonartroz, diskopati, artrit vs) kronik hastalıklı kontrol grubudur (KHKG). Bu grup 21'i kadın, 37'si erkek olmak üzere toplam 58 kişiden oluşmaktadır. Hastaların yaşları 31-81 arasında değişmektedir.

Çalışmamızda kullanılan ikinci kontrol grubu ise herhangi bir ilaç kullanım öyküsü bulunmayan, nörolojik, psikiyatrik ve kognitif fonksiyonları etkileyen tıbbi hastalık bilinç kaybı ile seyreden kafa travması ve madde bağımlılığı olmayan ve fizik muayenelerinde patolojik bulgu saptanmayan 21'i kadın, 38'i erkek toplam 59 sağlıklı kişiden oluşan sağlam kontrol grubudur (SKG). Bu gruptakilerin yaşları 40-82 arasındadır. Çalışmaya katılan tüm olgulardan onay alınmıştır.

İPH'da L-dopa tedavisi sırasında görülen L-dopa'nın indüklediği psikozu değerlendirmek için kısa psikiyatrik değerlendirme ölçeği (=brief psychiatric rating scale=BPRS) kullanılmıştır.

### **Bu ölçeğe göre;**

0-9 puan= psikozu yok

9-18 puan= muhtemel şizoaffektif vaka

19 puan ve üstü= kuvvetle muhtemel şizoaffektif bozukluk

Hastaların kullandığı ilaçlar, sosyodemografik özellikler tarafımızdan geliştirilen bir anket formuyla saptanmıştır.

## Nörolojik değerlendirme

Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi Nöroloji Hareket Bozuklukları Polikliniğine başvuran, klinik bulguları ve yapılan tetkikleri sonucunda İPH tanısı alan hastalar, hastalık semptomları ve şiddetini belirlemek için Hoehn-Yahr yeti yitimini derecelendirme ölçeği ve Unified-Parkinson's Disease Rating Scale (=UPDRS) kullanılarak değerlendirilmiştir.

## İstatistiksel yöntem

İstatistiksel işlemler SPSS (=Statistical Package for Social Sciences) paket programının 5-01 versiyonu ile yapılmıştır. Korelasyon analizi, Student-t testi, Ki-kare testi kullanılmıştır. Her üç gruptaki sosyodemografik veriler Tablo 1'de özetlenmektedir.

## İPH ve psikotik bozukluk ilişkisi

İPH grubunda BPRS skoru 10 puan ve üstünde olan 9 vakaya rastlanırken, her iki kontrol grubunda da BPRS puanı 10 puan ve üstünde olan vaka saptanmadı (Tablo 2).

BPRS skorlarına göre her üç grup Student-t testi ve Ki-kare ile karşılaştırılmış ve İPH grubunda BPRS skorunda kontrol gruplarına göre istatistiksel anlamlı yükseklik tespit edilmiştir ( $p<0.05$ ,  $X^2<0.05$ ) SKG ile KHKG arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ( $p>0.05$ ). Hastalık şiddeti ile psikotik bozukluk ilişkisini incelemek amacıyla hastalık evreleri ile BPRS skoru ilişkisi incelenmiştir (Tablo 3).

İPH'da evre ilerledikçe BPRS skorunda istatistiksel olarak anlamlı artış görülmüştür ( $p<0.05$ ). Her üç grup, BPRS skoru açısından farklı değişkenlere göre karşılaştırılmış ve aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

Cinsiyet: İPH'lı grupta, kontrol gruplarına göre her iki cinsiyette de BPRS skorunda istatistiksel anlamlı yükseklik saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Her üç grupta da cinsiyetler arasında BPRS skoru açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ).

Tablo 1.

		İPH grubu	SKG	KHKG
Cinsiyet	K	22 (% 36.1)	21 (% 35.5)	21 (% 36.2)
Vaka sayısı	E	39 (% 63.9)	38 (% 64.5)	37 (% 63.8)
Yaş aralığı		31-95	40-82	31-81
Yaş ortalaması		65.1114±10.5753	64.5085±9.6443	64.1379±10.3168
Cinsiyete göre yaş ortalaması	K	64.1364±10.6650	62.9524±9.9221	60.8571±11.7656
	E	65.6667±10.6235	65.3684±9.5108	66.0000±9.0431
Eğitim süresi (yıl)		5.3824±1.6416	5.96.14±1.8242	5.8746±1.7482
Sosyoekonomik durum	Yüksek	12 (% 19.6)	11 (% 18.6)	9 (% 17.3)
	Orta	36 (% 59.1)	35 (% 59.4)	39 (% 67.2)
	Yetersiz	13 (% 21.3)	13 (% 22)	10 (% 1)
Medeni durum	Evli	50 (% 81.9)	49 (% 83)	48 (% 82.7)
	Dul	11 (% 18.1)	10 (% 17)	10 (% 17.3)
Geçmişte psikiyatrik öykü		18 (% 29.5)	0	0
Ailede psikiyatrik öykü		19 (% 31.1)	9 (% 15.2)	4 (% 6.8)
Stresör varlığı (son 1 yıl içinde)		28 (% 45.9)	8 (% 13.5)	3 (% 5.17)
Hastalık süresi		4.4918±3.2436	-	4.8103±3.2361

Bu veriler açısından her üç grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktur.

Tablo 2. Her üç grubun BPRS skoruna göre dağılımı

	İPH	SKG	KHKG
BPRS skoru 0-9 puan (psikozu yok)	52 (% 85.3)	59 (% 100)	58 (% 100)
BPRS skoru 10 puan ve > (psikoz lehine)	9 (% 14.7)	0 (% 0)	0 (% 0)

**Yaş:** İPH grubunda 55 yaş üstü grupta, 55 yaş altı gruba göre istatistiksel anlamlı BPRS yüksekliği saptandı ( $p<0.05$ ). SKG ve KHKG'da yaş gruplaması ile BPRS skoru arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Alkol kullanımı:** Hiçbir grupta alkol kullanımı ile BPRS skoru arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**L-dopa kullanımı:** L-dopa alan grupta, istatistiksel anlamlı BPRS yüksekliği tespit edildi ( $X^2<0.05$ ).

**Psikiyatrik öykü varlığı:** Hiçbir grupta geçmişte psikiyatrik öykü varlığı ile psikotik bozukluk ilişkisi arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

Tablo 3. Her üç grubun BPRS skorları açısından incelenmesi

	Vaka sayısı	BPRS skoru	ST sapma
İPHG	61	7.0000	6.3482
SKG	59	1.5254	0.7510
KHKG	58	1.8103	0.9992
Tüm grup	178	3.4944	4.5414

**Ailede psikiyatrik öykü:** Hiçbir grupta ailede psikiyatrik öykü ile psikotik bozukluk arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı ( $p>0.05$ ).

**Sosyoekonomik durum:** İPH grubunda sosyoekonomik durum yetersizliği ile BPRS skoru arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p<0.05$ ,  $X^2<0.05$ ). SKG ve KHKG'da sosyoekonomik durum ile BPRS skoru arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır.

**Medeni durum:** Hiçbir grupta medeni durum ile BPRS skoru arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır ( $p>0.05$ ,  $X^2>0.05$ ).

**Eğitim düzeyi:** İPHG'da eğitim düzeyi düşüklüğüne paralel BPRS skorunda istatistiksel anlamlı yüksel-

me gözlenmektedir ( $p<0.05$ ,  $X^2<0.05$ ). Diğer gruplarda böyle bir ilişki saptanamamıştır ( $p>0.05$ ).

Sonuç olarak çalışmamızda İPH grubunda, BPRS skorunda her iki kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı yükseklik saptandı. L-dopa kullanımı ile BPRS skoru arasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi. Ayrıca hastalık evresi arttıkça ve daha yaşlı İPH'lılarda BPRS skoru artışı istatistiksel olarak anlamlı bulundu. İPH'lı hastaların % 14.7'sinde psikotik bozukluk saptanmıştır.

Özetle, İPH grubunda psikotik bozukluk açısından BPRS skorunda kontrol gruplarına göre anlamlı yükseklik saptanmıştır. L-dopa alanlarda istatistiksel olarak anlamlı BPRS yüksekliği saptanmıştır. Hastalık evresi ve yaşın ilerlemesine paralel, BPRS skorların yükseldiği tespit edilmiştir.

## KAYNAKLAR

1. Kaplan HL, Sadock BJ: Synopsis of psychiatry, behavioral sciences, clinical psychiatry. 7ed. Williams&Wilkins, Baltimore, 1995.
2. Factor SA, Brown D. Clozapine prevents recurrence of psychosis in Parkinson's disease. *Movement Disorders* 2:125-31, 1992.
3. Rabey JM, Treves TA, Neufeld MY, et al: Low-dose clozapine in the treatment of L-dopa induced mental disturbances in Parkinson's disease. *Neurology* 45:432-34, 1995.
4. Factor SA, Brown D: Clozapine: A 2 year open trial in Parkinson's disease patients with psychosis. *Neurology* 44:544-46, 1994.
5. Factor SA, Molho ES, Brown D. Combined clozapine and electroconvulsive therapy for the treatment of drug induced psychosis in Parkinson's disease. *J Neuropsych Clin Neurosc* 3:304-7, 1995.
6. Zoldan J, Friedberg G, Livneh M, Melamed E: Psychosis in advanced Parkinson's disease: treatment with ondansetran, a5HT3 receptor antagonist. *Neurology* 45:1305-8, 1995.
7. Factor SA, Molho ES, et al: Parkinson's disease, drug induced psychiatric states. *Adv Neurol* 65:115-38, 1995.
8. Friedman A, Sienkiewicz J: Psychotic complications of long-term L-dopa treatment of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 84:111-13, 1991.
9. Goetz CG, Glenn T: Mortality and hallucinations in nursing home patients with advanced Parkinson's disease. *Neurol* 45:669-71, 1995.
10. Golbe L: Medical treatment of Parkinson's disease. In: Roger K: Treatment of movement disorders. Lippincott Company, 1-57, 1995.