

# Demans, Multipl Skleroz, Parkinson Hastalığı ve Edinsel Bağışıklık Yetmezliği Sendromunda İzlenen Nöropsikiyatrik Belirtiler

Nevzat YÜKSEL\*

## ÖZET

Demans, Parkinson hastalığı, HIV demansı, ve multipl skleroz gibi nörolojik hastalıklarda birçok bilişsel ve davranışsal belirti izlenmektedir. Bu belirtiler sıklıkla psikiyatrik tanı ölçütlerine de tam olarak uymaz. Bu nedenle hekim muayene sırasında dikkatli olmalıdır.

Alzheimer hastalığında ilerleyici bellek bozukluğu, görsel uzaysal yetilerde yıkılma, afazi ve yönetici işlevlerde bozulma olur. Davranışsal belirtileri arasında ise depresyon, psikoz ve ajitasyon gibi belirtiler bulunur. Ancak klinik tablo heterojendir. Hastalar hastalığın şiddeti ile orantısız olarak görsel uzaysal yetilerde bozukluklar, afazi, posterior kortikal atrofi, ekstrapiramidal belirtiler ve prefrontal tutulum gösterebilmektedirler. Vasküler demans olguları ise daha çok depresyon ve fonksiyonel bozulma göstermektedirler.

Parkinson hastalığında bilişsel bozulma yanında, ilaca bağlı psikozlar, depresyon, anksiyete, apati, yorgunluk ve uyku bozuklukları izlenmektedir. Bu belirtileri hastalığın her aşamasında önemli ölçüde yeti kaybına yol açmaktadır. Nörologlar tarafından depresyon ve anksiyete sıklıkla atlanmaktadır.

Multipl sklerozda depresyon olasılığı yüksektir. Depresyonun varlığı hastanın yeti kaybını algılamasını olumsuz yönde etkilemektedir. Yorgunluk ve duygudurum ile güçlü bir bağlantı vardır.

Bağışıklık yetmezliğinde enfeksiyonun ardından merkezi sinir sistemi tutulumu olur. Buna bağlı olarak bilişsel, motor ve davranışsal belirtiler izlenir. Belirtiler hafif bozulma ile açık demans arasında değişir. Bilişsel belirtiler arasında kısa süreli

bellek ve konsantrasyon bozukluğu ve mental yavaşlama bulunmaktadır. Davranışsal belirtiler arasında ise sosyal geri çekilme, irritabilite, depresyon ve kişilik değişiklikleri bulunmaktadır.

**Anahtar Sözcükler:** Nöropsikiyatrik belirtiler, demans, vasküler demans, Parkinson hastalığı, multipl skleroz, AIDS.

KLİNİK PSİKİYATRİ 2002;5:151-159

## SUMMARY

### Neuropsychiatric Symptoms of Dementia, Parkinson's Disease, Multiple Sclerosis and AIDS

Neurological conditions such as dementia, Parkinson's disease, HIV associated dementia and multiple sclerosis shows a constellation of cognitive and behavioral symptoms. These symptoms often do not fulfill the criteria for formal psychiatric diagnosis. Clinicians should be sensitive to complaints of the patients.

Alzheimer's disease manifested by core features of progressive memory impairment, visuospatial decline, aphasia, and loss of executive function. Behavioral symptoms include depression, psychosis, and agitation. Despite these clinical features, there is clinical heterogeneity among patient with Alzheimer's disease. Patients with Alzheimer's disease may also present disproportionate visuospatial abnormalities, aphasia, posterior cortical atrophy, extrapyramidal symptoms, and prefrontal involvement; patients with vascular dementia show more depression and functionally impairments.

Behavioral and psychiatric problems associated with Parkinson's disease include cognitive dysfunction, drug related psychosis, depression, anxiety, apathy, fatigue and sleep disturbances. These manifestation cause significant disability at all stages of illness. Neurologist's routine office visits may fail to identify the presence depression and anxiety.

\* Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri Anabilim Dalı, ANKARA

*Multiple sclerosis have a high lifetime risk for major depression. The presence of depression adversely affects patients perception of their disability. There is significant correlation between fatigue and mood level.*

*The human immunodeficiency virus invades the central nervous system early after infection and it gives rise to cognitive, motor and behavioral manifestations ranging from mild impairments to frank dementia. Cognitive symptoms of HIV associated dementia include short-term memory and concentration impairments and mental slowing. Behavioral symptoms include social withdrawal, irritability, depression and personality change.*

**Key Words:** Neuropsychiatric symptoms, dementia, vascular dementia, Parkinson's disease, multiple sclerosis, AIDS.

## GİRİŞ

Nöropsikiyatrik belirtiler depresyon Parkinson hastalığı (PH), multiple skleroz (MS) ve edinsel bağışıklık yetmezliği sendromunda (AIDS) önemli bir yer tutmaktadır. Bu hastalıklardaki depresyonlar yaşam niteliğini önemli ölçüde bozmaktadır. Aşağıda bu hastalıklarda izlenen başta depresyonlar olmak üzere nöropsikiyatrik belirtiler hakkında bilgi verilecektir.

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre depresyon fiziksel, emosyonel, sosyal ve ekonomik sorunlara yol açan hastalıklar arasında dördüncü sırada yer almaktadır. Depresyonun sıklığı ve süresi yaşla giderek artar. Yineleyici bir hastalıktır. Uzun süreli tedavisi gerekir. Sosyal ve mesleki işlevsellik üzerindeki etkileri çok önemli olmakla birlikte gerektiğinden az vurgulanmaktadır. Konsantrasyon güçlüğü ve dikkat bozukluğu depresyonun prodromal belirtilerindedir. Mental süreçlerde genel olarak yavaşlama yanında depresyon; kısa süreli bellek, öğrenme, istemli dikkat, amaca yönelik işlevler gibi yüksek bilişsel işlevlerde önemli bozukluklara yol açmaktadır. Bazen de depresyon demansın öncü belirtisi olabilmektedir. Demansla birlikte olabilmesi; demansın öncü belirtisi olabilmesi; MS, PH, ve AIDS'de sık rastlanması gibi nedenlerden ötürü depresyon önem taşır.

## DEMANS

Alzheimer hastalığı (AH) birincil olarak limbik, paralimbik ve neokortikal alanları etkileyen ilerleyici nörodejeneratif bir hastalıktır. Moleküler düzeyde anormal amiloid prekürsör proteini (APP) oluşumu, Tau hiperfosforilasyonu ve apoptotik hücre ölümü ile birlikte bulunur.

Temel belirti yakın bellek bozukluklarıdır. Bu kendini öncelikle yeni bilgileri öğrenme güçlüğü şeklinde gös-

terir. Ancak hastalardaki bellek yakınmalarının her zaman bir bellek bozukluğuna işaret etmediği bilinmelidir. Bellek yakınmaları bazen anksiyete belirtisi olabilir. Ayrıca da bellek bozuklukları her zaman bellek yakınmaları ile birlikte olmaz. Eşlik eden belirtiler de tanınmalı, bellek bozuklukları bir sendrom olarak ele alınmalıdır. Bellek yakınmaları yaşlılarda %25-50 oranında verilmektedir. Bellek yakınmaları için risk etkenleri yaş, kadın olmak ve eğitim düzeyi düşüklüğü olarak sayılmaktadır. Bellek yakınması olan yaşlılar iki yıllık izlemede demans gelişimi açısından değerlendirilmiştir. Bu araştırmada bellek yakınmalarının demans gelişimi için belirleyici olduğu bulunmuştur (Jonker ve ark. 2000). Bu nedenle yaşlılarda bellek yakınmaları masum ve yaşa bağlı veya depresyona bağlı bir olay olarak görülmemeli, yakından izlenmeli ve değişiklikler değerlendirilmelidir. Alzheimer hastalığında ilk bulgu yakın bellek bozukluğu, öğrenme bozukluğu ve bilgilerin saklanması ile ilgili bozukluklardır. Geç anımsama testleri erken Alzheimer tipi demans ile normal yaşlılığı ayırmada en duyarlı testlerdir. Bunun ardından semantik yetiler bozulur. Fonolojik ve sintaktik yetiler başlangıçta göreceli olarak normal kalır. Sözel akıcılık bozulur. Adlandırma yetisi azalır. Dil bozukluğu ilerleyerek anomik afaziye dönüşür. Olgular bir süre fonemik ipucu verildiğinde sözcükleri söyleyebilir. Ancak bozukluk, ilerleyerek transkortikal afaziye dönüşür. Zamanla anlama da bozulur. Tekrarlama sağlam kalır. Adlandırma yetisi bozukluğu semantik anomiyeye dönüşür. Nesne ve kişi adlarını anımsayamaz. Bozukluk Wernicke afazisine dönüşebilir. Zamanla mutizm gelişebilir. Bu olgularda sol hemisferde metabolizma azlığı saptanmaktadır. Görsel-uzaysal yetiler de ilk bozulanlar arasındadır. Olgu yüzleri tanıyamaz. Bu bozukluk algısal yetilerdeki bozulmalara ve bellek disfonksiyonuna bağlıdır (Pasquier 1999). Performans Zeka Bölümü (ZB), bloklarla şekil oluşturma, karmaşık yapılandırma yetisi ve yönelim bozulur. Bu tür bozuklukların belirgin olduğu olgularda sağ hemisferde metabolizma azlığı daha belirgindir. Frontotemporal demanslar (FTD) çoğunlukla Alzheimer tipi demans ölçütlerini karşılar. Standart testlerle ondan ayrılmaz. FTD kişilik ve davranış değişikliklerinin klinik tabloda önde gelmesi ile ayrılabilir. Belirgin nöropsikolojik bozukluk gösterir. Bellek bozukluğu frontal tip amnezi ile uyumludur. Bellek yetersizliği depolamadan çok dikkat, anımsama, organizasyon ve regülatör faktörlerle daha çok ilişkilidir. Performans da değişken ve kestirilemez

**Tablo 1. Parkinson hastalığında psikiyatrik belirtilerden bazılarının izleyen hekim tarafından tanınma olasılığı**

| Belirtiler (yüzdeleri) | Tedavi eden nörolog tarafından farkedilme oranı | Tanısal kesinlik (ölçekten hesaplananla nöroloğun koyduğu tanının uyumu) |
|------------------------|---|--|
| Depresyon (%44)        | %21   | %55  |
| Anksiyete (%39)        | %19   | %42  |
| Yorgunluk (%42)        | %14   | %25  |
| Uyku sorunları         | %39   | %60  |

(Shulman ve ark. 2002).

bir özellik gösterir. Spontan konuşma azalmıştır. Konuşma gramer olarak doğrudur. Parafazi göstermez. Semantik bozukluklar gösterir. Karmaşık cümleler dışında kavrama bozulmaz. Yüksek sesle okuma korunur. Verbal akıcılık erken dönemde bozulur (Pasquier 1999). Ancak bilişsel ve davranışsal belirtileri heterojendir (Cummings 2000). AH'de atrofının belirgin olduğu alanlara göre klinik belirtilerde değişkenlik olur. Örneğin posterior kortikal atrofi tipinde görsel uzaysal yeti bozuklukları belirgindir. Frontal varyantında ise sözel akıcılık, dikkat, set değiştirme, yanıt inhibisyonun bozuklukları daha fazla ve diğer bozukluklara göre orantısız biçimde bulunur. Ekstrapiramidal belirtilerin ön planda olduğu olgular ekstrapiramidal varyant olarak adlandırılır. Bu olgularda bilişsel bozulma daha fazla olmaktadır.

AH tanısının güvenilirliği üçe ayrılarak incelenir: Bunlar "kesin" (definite), "probable" ve "possible" olarak adlandırılır. Tanının kesin olabilmesi; yaşayorken olgunun belirtilerinin "probable" sendromla uyumlu olması, biopsi ve otopsi ile tanının doğrulanması gerekir. Tanının "probable" olabilmesi için; yavaş ilerleyici yıkım yanında bellek ve bir başka bilişsel alanda belirtilerin en az 6 aydır sürmesi ve diğer nedenlerin dışlanması gerekir. Tanının "possible" olabilmesi için ise bir bilişsel alanda başka bir biçimde açıklanamayan, yavaş ve ilerleyici yıkımın olması gerekir.

AH olgularında depresyon %25-50, disinhibisyon %20-35, sanrılar %15-50, varsanı %10-25, ajitasyon %50-70, anksiyete %30-50, agresyon %25, cinsel disinhibisyon %5-10 oranındadır. Bunlar dışında dolaşım durma, hiperoralite, yeme bozuklukları, Kluver Bucy semptomları olabilir. Bu belirtiler bilişsel bozukluklar ile doğrudan koşutluk göstermez. Psikoz belirtileri arasında perseküsyon sanrıları, yanlış tanıma (Capgras sendromu) ve varsanılar sıktır. Varsanılar geç dönemde sık olmakla birlikte bazen başlangıç belirtisi

de olabilir. Yaşla sanrı olasılığı artar. Bazı araştırmalarda sanrıların varlığı ile kavram oluşturma; sözel akıcılık ve soyutlama yetisi bozuklukları bağlantılı bulunmaktadır. Anomi, işitme kaybı, stres ile sanrıların bağlantılı olduğunu ileri süren araştırmalar vardır. Psikotik belirtilerin varlığı ile frontal lob metabolizmasında azalma bağlantılı bulunmaktadır. Sanrılarla ajitasyonun birlikte bulunma olasılığı artar. Ajite olgularda yönetici işlev bozuklukları ve fonksiyonel bozukluklar daha fazladır (Cummings 2000). Demansın şiddetine göre davranışsal belirtiler değişkenlik gösterebilir (Lyketsos ve ark. 2000).

Anksiyete bozuklukları demans olgularında %17-38 arasında verilmektedir. Vasküler demans olgularında depresyon değişik araştırmalarda %6-45 oranındadır. AH'de psikotik belirtiler %60 gibi çok yüksek oranlardadır. Psikiyatrik belirtiler demans olgularında evde bakımı güçleştirmekte aynı anda bilişsel bozulmayı da arttırmaktadır. Vasküler demansta psikoz belirtileri ise değişik araştırmalarda ortalama %37 olarak verilmektedir. Ballard ve arkadaşların (2000) araştırmalarında vasküler demans olgularında iki veya daha fazla anksiyete semptomu gösterenlerin oranı %71, AH'de ise %38; vasküler demansta yaygın anksiyete gösterenlerin oranı %53, AH'de %27; vasküler demansta panik belirtileri %4, AH'de ise %3 olarak verilmektedir. İki veya daha fazla anksiyete belirtisi gösteren vasküler demans olgularının %26'sında major depresyon da saptanmıştır. Anksiyete semptomu olmayanlarda bu oran yalnızca %4 olarak bulunmuştur. Vasküler demansta bir aylık depresyon prevalansı %22, demansın başından beri depresyon gösterenlerin oranı %36'dır.

AH olgularında major depresyon ölçütlerini karşılayanların oranı %8, bir aylık depresyon prevalansı %7, hastalığın başından beri depresyon gösterenlerin oranı %22 olarak verilmektedir. Depresif

duygudurum AH'de ilk belirti olabilir. Depresyon, vasküler demans olgularında AH'ye göre belirgin olarak daha yüksektir. Depresyon süresi de daha uzundur. Vasküler demans olgularında mini mental durum muayenesi (MMSE) puanı 20'nin üzerinde olanlarda tüm psikiyatrik belirtiler seyrekler. AH grubunda, MMSE puanı 20'nin üstünde olanlarda anksiyete düzeyi yüksek bulunmuştur. Depresyon sıklığı ise MMSE puanına göre AH olgularında değişiklik göstermemektedir. Araştırmacılar vasküler demans olgularında psikiyatrik belirtilerin özellikle orta ve ağır olgularda belirgin olarak yüksek olduğunu ileri sürmektedirler (Ballard ve ark. 2000, Simpson ve ark. 1999).

Vasküler demanslarda depresyonun, AH'de sanrıların daha fazla görülmesi bu iki demans türünde patofizyoloji ve tutulan beyin alanları açısından farklılık olduğunu göstermektedir. Gerçekte vasküler demanslar daha çok subkortikal alanlardan kaynaklanır. AH'de öncelikli olarak temporal lob yapıları daha fazla etkilenir. Bu yapılar sanrılarla daha bağlantılıdır. Bu davranış farklılıkları da olasılıkla tutulan beyin alanlarını temsil etmektedir. Örneğin depresyon ile lokus seruleus hasarı bağlantılıdır. Agresyon ile serotonerjik sistem hasarı yanında göreceli olarak dopaminerjik sistemin korunması arasında bağ kurulmaktadır.

#### MULTİPL SKLEROZ

MS daha çok periventriküler beyaz maddenin yanı sıra birçok başka alanı tutabilen demiyelinizan bir hastalıktır. Kronik seyirli ve yeti kaybına neden olan bir hastalıktır.

MS olgularında nöropsikolojik araştırmalar daha çok hastalık yerleştikten sonra yapılmıştır. İki yıldan daha kısa süreli MS olgularında hafif ve orta bilişsel bozukluk gösterenlerin oranı %60 kadar verilmektedir. MS'de izlenen bilişsel bozukluklar

- Görsel bellek
- Sözel bellek
- Kısa ve uzun süreli bellek anımsama işlevi
- Öğrenme
- Daha az olarak tanıma belleği alanlarında olmaktadır (Landro ve ark. 2000).

MS'de bellek performansı subjektif yakınmalar, depresyon ve fiziksel yeti kaybı ile bağlantılı değildir. Depresyon gösterenlerde subjektif bellek yakınmaları daha fazladır.

MS'de depresyona sık rastlanır. Ancak depresyon yanında major depresyon ölçütlerini karşılamayan, çok sayıda affektif belirti gösteren olgular da çoktur. Subsendromal belirtilerin de tedaviden yararlanabileceği ve yaşam kalitesini etkileyebileceği unutulmalıdır (Feinstein ve Feinstein 2001). Smith ve Young (2000) MS hastalarını Hastane Anksiyete ve Depresyon Ölçeği (HADÖ) Beck Depresyon Ölçeği (BDÖ), Rankin Yeti Kaybı Ölçeği ile değerlendirerek anksiyete ve depresyon ile yeti kaybı arasındaki ilişkileri incelemiştir. Araştırmaya 61'i kadın toplam 88 olgu alınmış, bunların ortalama yaşı  $46 \pm 12$ , hastalık süresi de ortalama  $12 \pm 8$  yıl olmuştur. Olguların 33 tanesi (%38) depresyon öyküsü, 20 olgu (%23) anksiyete belirtileri öyküsü vermiştir. Yirmi sekiz olgu affektif hastalık (%32) nedeni ile tedavi gördüğünü ifade etmiştir. Muayene sırasında ise olguların 11'i (%13) halen antidepresan ilaç almaktaydı. Hastalık tüm olguların yaşamlarını önemli ölçüde etkilemişti. 30 olgu (%34) tam veya yarı zamanlı bir işte çalışmaktaydı. BDÖ 33 olguda (%39) depresyon göstermekteydi. Bu ölçekte kesme noktasının 10 (hafif depresyon sınırı) olarak alınması halinde depresyon gösterenlerin oranı 47'ye (%53) çıkmaktaydı. Otuz olgu (%34) patolojik düzeyde anksiyete göstermekteydi. Sınır düzeyde anksiyete gösterenler de eklendiğinde bu sayı 36'ya (%41) çıkmaktaydı. Yirmi iki olgu tedavi gerektiren düzeyde anksiyete öyküsü vermiştir. Bu olguların 2/3'ünde anksiyete ve depresyon aynı anda bulunmaktaydı. Patolojik düzeyde depresyon gösterenler Rankin Yeti Kaybı Ölçeği'nde üç kat daha fazla yeti kaybı gösterdiklerini ve özürülü olduklarını belirtmişlerdir. MS olgularında depresyonun tedavisi bilişsel durumu olumlu yönde etkilemektedir. Özellikle bu düzelme Ters sayı Dizileri'nde belirgin olmaktadır (Cox ve ark. 2000). Genel olarak MS olgularında depresyonun yaşam boyu prevalansı ise %27-54 kadar verilmektedir. Depresyon MS olgularında aynı düzeyde yeti kaybına yol açan diğer süregen hastalıklara göre daha yüksek orandadır. Randolf ve arkadaşları (2000) 76 MS olgusunda yeti kaybı ve depresyonu değerlendirmişlerdir. Depresyon, Beck Depresyon Ölçeği ve Chicago Multiscale Depression Inventory (CMDI) ile; yeti kaybı ise Expanded Disability Status Scale (EDSS) ile değerlendirilmiştir. CMDI'ya göre karar verme güçlüğü, uyku bozuklukları, yorgunluk, cinsel ilgi azlığı duygudurumla bağlantılı bulunmuştur. İştah değişiklikleri duygudurumla bağlantılı bulunmamıştır. Vejetatif belirtilerin EDSS puanları ile bağlantısı bulunmamıştır. Her bir nörove-

jetatif belirtinin CMDI'da duygudurum belirtilerine katkısını belirlemek için yapılan aşamalı (stepwise) regresyon analizinde uyku bozuklukları, cinsel ilgi kaybı ve karar verme güçlüğü'nün CMDI duygudurum puanlarını yordamada önemli olduğu görülmüştür.

MS olgularında genel olarak depresyon oranı %15-54 kadar verilmektedir. Bu oranın üst sınırı genel toplumdakinin 3.5 katıdır. Önemli olarak MS olgularındaki depresyon:

- Ailesel özellik göstermemektedir.
- Nörolojik belirtilerden sonra belirginleşmektedir.
- MR bulguları ve bilişsel bozulmalarla bağlantılı bulunmaktadır.
- İntihar oranı da genel toplumdakinin iki katıdır (Feinstein 1997). İntihar girişimi de yüksektir. Kanada'da bu oran genel toplumdakinin 7.5 katıdır.
- İntihar erkeklerde ve hastalığı 30 yaşın altında başlayanlarda daha fazladır (Feinstein 1997).

Uyku bozuklukları, yorgunluk ve huzursuzluk gibi bazı belirtiler hem depresyon hem de MS olgularında olabildiğinden bu belirtiler gösterenlerde depresyon göreceli olarak yüksek çıkmaktadır. Bazı bilim adamları bu tür nörovegetatif belirtilerin MS olgularında depresyon tanısında itibara alınmamasını önermektedirler. Bu amaçla daha çok CMDI gibi duygudurum semptomlarını vurgulayan ölçekler daha uygun olmaktadır (Nyenhuis ve ark. 1996).

Yorgunluk MS olgularında sık ve önemli bir sorundur. Bazen ilk belirtidir. Sıradan bir egzersizde bile çok yüksek oranlardadır (%78). Olguların yaklaşık %28 kadarı yorgunluğu en rahatsız edici belirti olarak görmektedirler. Yaşam kalitesini de önemli ölçüde bozmaktadır. MS'deki yorgunluğun etiyojisi bilinmemektedir. Yorgunluk nörolojik bozukluğun derecesi, yeti kaybı ve depresyon ile bağlantılı bulunmaktadır. Bazı araştırmalarda ise mental ve toplam yorgunluk puanları depresyon ve anksiyete ile bağlantılı bulunmaktadır (Ford ve ark. 1998).

MS olgularında demiyelinizan hastalıklarda lezyonun lokalizasyonu depresyon belirtilerinin şiddeti ile bağlantılı bulunmaktadır. Pujol ve arkadaşları (2000) ortalama yaşı  $39.7 \pm 11.9$  olan, 30 kadın ve 15 erkek MS olgusunu hastalığın stabil döneminde değerlendirmiştir. Manyetik rezonans görüntüleme ile (MRG) BDÖ toplam puan ve farklı belirti grupları puanlarına göre ilişkilerine bakılmıştır. Affektif

belirtilerle somatik yakınmalar ve arkuat fasikulus lezyonları arasında bağ bulunmuştur. Bu iki belirti grubu birlikte değerlendirildiğinde korelasyon artmaktadır. Diğer bölgelerdeki demiyelinizasyon ile (sağ ve sol subkallözüm, singulum, uncinat fasikulus, sağ arkuat fasikulus gibi) BDÖ puanları ile bağ kurulamamaktadır.

## PARKİNSON HASTALIĞI

Parkinson hastalığında sıklıkla izlenen nöropsikiyatrik durumları aşağıdaki gibi sıralayabiliriz:

- Depresyon
- Anksiyete
- Yorgunluk
- Uyku sorunları
- İlaça bağlı psikozlar
- Bilişsel işlev bozuklukları

## Depresyon

PH'ye sık olarak depresyon eşlik etmekte sıklıkla da atlanmaktadır. PH olguları %29 oranında anksiyete bozukluğu ölçütlerini karşılamaktadır. %26 oranında olgu ise depresyon ölçütlerini karşılamaktadır. Son yayınlarda ise bu oran biraz daha yüksek olarak verilmektedir. Çalışmalar ortalama %40-50 (%4-70) olgunun hastalığının bir döneminde depresyon geçirdiğini göstermektedir. PH'de depresyonun mezolimbik dopamin aktivitesinin azalması, serotonin, NE ve glutamaterjik işlev bozuklukları ile bağlantılı olduğu düşünülmektedir. PH'de lokomotor yeti kaybı nigrostriatal dopaminerjik kayıpla doğrudan bağlantılı bulunmakta, bilişsel yetiler ve duygudurum belirtileri striatal dopamin düzeyi ile bağlantısız bulunmaktadır (Brousolle ve ark. 1999). PH'de S. nigra dopaminerjik nöronlarına ek olarak pars kompakta ve daha az olarak da ventral tegmental alanda da dopaminerjik nöronlarda dejenerasyon olur. Bu alanlardan projeksiyon alan striatum, prefrontal korteks (PFC), limbik alanlarda da dopamin yetersizliği olur. PFC ve limbik alanlar ventral tegmental alanlardan da projeksiyon alır. Bu bağlantılardaki bozukluklar depresyona katkıda bulunur. Dopaminerjik yetersizlikle klinik tablonun ağırlığı arasında bağlantı vardır (Wolters ve Francot 1998).

Depresyon ve PH semptomları arasında

- Affektif küntleşme, depresif duygudurum,

- İş yapamama, davranışlarda yavaşlama, ilgi ve zevk azlığı,
- Yorgunluk,
- Beden sağlığı ile ilgili kaygılar,
- Uyku sorunları,
- Motivasyon eksikliği,
- Libido kaybı gibi belirtiler sıklıkla binişmektedir.

PH olgularında izlenen depresyonlar nitelik olarak primer major depresyondan farklılık gösterir. PH'deki depresyonda:

- Suçluluk duyguları, kendini suçlama,
- Sanrılar,
- Yetersizlik duyguları,
- Kendine yönelik tahripkarlık eğilimi,
- İntihar düşünceleri daha azdır.

Nörologlar tarafından PH olgularındaki depresyon, anksiyete, yorgunluk ve uyku sorunlarının tanınması önemli bir sorundur (Shulman ve ark. 2002). Sıklıkla depresif belirtiler gözden kaçmakta bunlar yanlış değerlendirilmektedir (Rabinstein ve Shulman 2001). PH'de depresyon için risk etkenleri olarak:

- Parkinson belirtilerinin erken başlaması,
- Kadın olmak,
- Sağ tarafı tutan parkinsonizm,
- Akinetik rijid görünüm,
- Bilişsel işlev bozuklukları,
- Psikoz varlığı gibi nedenler sayılmaktadır.

Depresyon PH'de günlük işlevselliğin bozulmasını da artırır. Motor işlevselliği olumsuz olarak etkiler. Bilişsel işlevlerdeki bozukluğu da artırır. Olumsuz etkiler özellikle:

- Derhal hatırlama,
- Semantik akıcılık,
- Bilişsel set değiştirme,
- Soyut yargılama üzerinde olmaktadır.

PH olgularında motor yeti kaybı ile depresyon arasında net bir bağlantı yoktur. Depresif belirtiler sıklıkla olguların %12-37'sinde motor disfonksiyondan önce gelir. Depresyonun ağırlığı ile bilişsel bozukluklar da artmaktadır.

PH'de depresyon tedavisinde desipramin, nortriptilin, imipramin motor belirtileri de olumlu etkilemektedir. seçici serotonin geri alım engelleyicileri (SSRI) PH belirtilerini arttırabilir. Venlafaksin ve mirtazapin ile ilgili yeterli bilgi birikimi yoktur. SSRI ve selegilin kombinasyonunda serotonin sendromu olabilir. Bu sendrom mental durum değişiklikleri, sanrılar, myoklonus, terleme, refleks artışı, tremor, diare, ürperme, koordinasyon bozukluğu ve ateş ile belirlidir. Tianeptin, moklobemid yararlı olabilir (Allain ve ark. 2000). PH'de antidepresan ilaç seçimi temelde yan etki profiline göre olur. Yaşlılarda SSRI'lar daha uygundur. SSRI'lar ile ekstrapiramidal sistem belirtileri (EPS) artışı ile ilgili anektodal bildirimler vardır. Bupropion etkin olabilir. Dopamine agonisti olup tolerans sorunları siktir. Venlafaksin, nefazodon, buspiron ve mirtazapin etkin olabilir (Rabinstein ve Shulman 2001).

### Anksiyete

PH'de anksiyete diğer süregen hastalıklar ve nörolojik hastalıklara göre daha siktir. Yaygın anksiyete bozukluğu, panik ve sosyal fobi oranı toplam olarak %40 kadardır. Panik belirtileri hastalığın geç dönemlerinde daha fazladır.

- Postural baş dönmesi,
- Ağız kuruluğu,
- Sık idrara çıkma,
- Titreme ve anksiyete PH'de binişen belirtilerdir.

Anksiyete bozukluğu bulunan olguların %92'sinde aynı anda depresif bozukluk, depresif olguların ise %67'sinde aynı anda bir anksiyete bozukluğu bulunmaktadır. Anksiyetenin kullanılan ilaçlara bağlı olma olasılığı da hesaba katılmalıdır. Levodopa anksiyete nedenidir. Anksiyetenin doğrudan PH nöropatolojisi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Hastalığın "off" döneminde artar. Lokus seruleus ve dorsal asendan noradrenerjik yol hasarı PH'de anksiyete oluşumuna katkıda bulunmaktadır. PH'de bunlara ek olarak Raphe nükleus, bazal gangliyonlar ve frontal kortekste serotonin düzeyinin azalması da anksiyete oluşumuna katkıda bulunur. PH olgularındaki anksiyetede SSRI'lar etkin ve ciddi tolerans sorunu göstermeyen ilaçlardır. Benzodiazepinle bilişsel işlevleri olumsuz yönde etkiler. Dikkatli olunmalıdır.

### Yorgunluk

Yorgunluk aynı yaştaki sağlıklı insanlara göre yüksek orandadır. Bazen PH'de başlangıç semptomu olabilir.

Klinik açıdan önemli sayılabilecek yorgunluk olgularının %50'sinde görülür. Diğer belirtileri arttırıcı bir özelliği de vardır. Yorgunluk anksiyete ile bağlantılı, uyku sorunları ve PH süresi ile bağlantısız bulunmaktadı. Yorgunluk "off" döneminde artar.

### Uyku bozuklukları

Gece uyanmalar, yatakta dönüp durma, canlı rüyalar, kabuslar, ağırlı distonik kramplar siktir. Depresyon, motor belirtilerdeki değişmeler, levodopa uyku sorunlarını arttırır. Kontrollü salınan karbidopa/levodopa, üriner antispazmotikler, kas gevşeticileri gece hareket-siz kalan olgularda, sık idrara çıkma ve distonik ayak kramplarında yararlı olabilir. Antiparkinson ilacın azaltılması canlı rüyalar ve kabusları azaltır. İlacın alınma saatinin değiştirilmesi de yararlı olabilir. Huzursuz bacaklar dopamin agonistlerine yanıt verir (Rabinstein ve Shulman 2001).

### İlacı bağı psikoz

PH olgularının %20-30'unda ilacı bağı psikoz izlenir. Oluşma düzeneği tam olarak bilinmemekle birlikte mezolimbik, dopaminerjik ve serotonerjik sistemle bağlantılı olduğu düşünülmektedir. PH tedavisinde kullanılan tüm ilaçlar psikozu yol açabilir. Psikoz varlığı yakın gözlem gerektirir. Psikoz gösteren olgularda mortalite artmaktadır. Psikoz belirtileri daha çok ilacı ilgili olmakla birlikte yaşla ve gelişmekte olan demansla da bağlantılı olabilir.

İlacı bağı psikozda görsel varsanı ve sanrılar siktir. Varsanılardan görülme sıklığı %20-30, açık psikoz oranı da %5-8 kadardır. Varsanılar tehdit edici olarak algılanır. İkinci olarak da sessiz olarak oturan ve hastayı gözetleyen insanlar şeklinde olur. Sıklıkla akşam saatlerinde olur. Hasta ile etkileşime girebilir. İlgörü değişkendir. İştisel varsanılar seyrek. Sanrılar sıklıkla paranoid içeriklidir. Sadakatsizlik sanrılarını siktir. Parasal sorunlar ve para kaybı gibi konular da kuşku konusu olabilir. Öleceklerini düşünebilirler. Canlı rüyalar, kabuslar, ajitasyon, nokturnal sesler biçiminde olur. Sinsi veya akut gelişebilir. Yeni ilacı başlarken veya doz arttırırken siktir. İlacı bağı psikozlar bir süreklilik gösterir. Psikoz varlığında psikozu neden olabilecek tüm nedenler araştırılmalıdır. Bu tedavi yaklaşımını yakından etkiler. Dopamine bağı psikoz ilacı alanların %20 kadarında olmaktadır. Bilişsel bozukluk gösterenler ilacı bağı psikozu daha duyarlıdır. Levodopa, lisurid, pergolid psikoz nedenidir. Lisurid ve pergolid 2a agonisti etkisi ile de psikoz oluşumuna katkıda bulunur (Wolters ve Francot 1998).

İlacı bağı psikoz tedavisinde ek ilaçların olanakları elverdiğince azaltılması ve kesilmesi önerilir. Belirtiler kontrol altına alınamıyorsa diğer ilaçlar da azaltılmalıdır. En son levodopa azaltılır. Bunlar yeterli olmazsa atipik antipsikotik ilaçlar veya potansi düşük tipik antipsikotikler düşünülmelidir. Dozlar azaltılmalıdır. Klozapin 6.25- 50 mg dozunda kullanılmıştır. Risperidon PH belirtilerini kötüleştirir. Risperidon 0.5-4 mg/gün; olanzapin 4.4-7.5 mg/gün; ketiyapin 37.5-800 mg/gün dozunda kullanılmıştır. Tüm atipiklerle Parkinson belirtileri kötüleşebilmekle birlikte bu durum risperidonda daha önemlidir. Benzodiazepin de eklenebilir.

### Bilişsel disfonksiyon

Hafif bilişsel bozulma ile global demans arasında değişmektedir. Hafif bilişsel bozulma hastalığın başından itibaren izlenir. Demans ise ilerlemiş Parkinson hastalığında %10-30 kadardır, Yaşa göre düzeltilmiş demans oranı kontrol grubuna göre 4-6 kat daha fazladır.

PH'de demans için risk etkenleri:

- Yaşlılık,
- Ekstrapiramidal belirtilerin ağırlığı. Özellikle bradikinezi burada daha önemlidir.
- Demans için aile öyküsü,
- Depresyon,
- Stres,
- Sosyoekonomik ve eğitim düzeyi düşüklüğü.

PH'de AH'den farklı olarak bilişsel bozulma subkortikal süreçlerdeki bozulmaya bağıdır. Parkinson hastalığında

- Yönetici işlev bozuklukları,
- Görsel-motor becerilerde bozulma,
- Görsel-uzaysal becerilerde bozulma,
- Sözel ve sözel olmayan materyalin anımsanmasında güçlük,
- Sözel akıcılıkta bozulma,
- Praksis, hesaplama, yönelim, ipucu ile anımsama, tanıma belleği, diğer bazı dil bozuklukları daha seyrek olarak olur.

PH ile AH demansı arasındaki önemli farklardan birisi geç anımsama performansındaki farklılıktır. PH yeni

bilgileri göreceli olarak daha iyi korur. AH ise koruyamaz. Bu gözlem PH'deki bozukluğun daha çok anımsama süreci ile ilgili olduğunu, AH'dekinin ise kodlama ve konsolidasyonla ilgili olduğunu düşündürmektedir.

PH'de bilişsel bozuklukların değerlendirilmesinde ayrıntılı nörolojik ve nöropsikolojik değerlendirme esastır. MMSE tanı için uygun bir araç olmakla birlikte fonksiyonel farklılıkları ayırmaz. Formal nöropsikolojik testler kortikal ve subkortikal ayırımı daha iyi yapar. Bu şekilde depresyon ve anksiyete de ayrılabilir. Bilinç bozukluğu olmaz. Bilişsel bozuklukların ilaca veya gelişmekte olan demansa bağlı olma olasılığı da unutulmamalıdır. Afazi, apraksi gibi kortikal belirtiler PH'ye eşlik eden demansta tipik değildir.

PH'de bilişsel bozukluklar için özel bir ilaç yoktur. Temel yaklaşım öncelikle bilişsel durumu olumsuz etkileyecek ilaçları azaltmaktır. Sedatif ilaçlar, bunaltı gidericiler, kas gevşeticiler azaltılmalıdır. Antikolinergik ilaçlar, üriner antispazmotikler, trisiklik antidepressan ilaçlar, bilişsel durumu olumsuz etkiler. Bunlar azaltılmalı ve minimal etkin dozda kullanılmalıdır. Antiparkinson ilaçlar konfüzyona neden olarak, psikoza alevlendirerek bilişsel durumun bozulmasına katkıda bulunur.

Depresyon, anksiyete ve apati PH'de bilişsel işlevleri olumsuz yönde etkilemektedir. Depresyon varlığı bilişsel bozuklukları artırır. Bilişsel bozulma ve depresyon varlığında ilaç seçimi önem taşır. PH'de anksiyete tedavisinde benzodiazepinlerden kaçınılmalıdır. Ajitasyon için antidepressanlar veya karbamazepin gibi antikonvülzanlar seçilebilir. Apati için de uyarıcı antidepressan ilaçlar seçilebilir (Rabinstein ve Shulman 2001, Giladi ve ark. 2000).

### AIDS

HIV'e bağlı demans (HID) 1987'de tanımlanmıştır. HIV'de bilişsel bozukluklar klinik tabloda önemli bir yer tutmaktadır. Hafif bilişsel bozukluk AIDS olgularında yıllık prevalansı %50, HIV'de ise %35 kadardır. AIDS olgularında HID oranı ise %7-15 kadardır. HIV demansı, HIV ensefalopatisi, HIV'e bağlı bilişsel motor kompleks, AIDS demans kompleksi gibi kavramlar HIV'in geç dönemlerinde izlenen bilişsel, motor ve davranışsal belirtileri tanımlamada kullanılan kavramlardır. İlk kez 1986'da Navia ve arkadaşları (1986) tarafından tanımlanmıştır (Rausch ve Stover 2001).

HID bilişsel belirtileri:

- Kısa süreli bellekte bozulma,
- Konsantrasyon yetisinde azalma,
- Mental yavaşlama.

Motor belirtileri:

- Motor yavaşlama,
- Sakarlık,
- Tremor,
- Bacaklarda güçsüzlük.

Davranışsal belirtiler:

- Apati, sosyal geri çekilme,
- İrritabilite,
- Depresyon,
- Kişilik değişimleri.

Motor ve psikomotor yavaşlama HID gelişimi için ilk ve duyarlı belirtilerdir. HID (American Academy of Neurology'e göre) iki alt gruba ayrılmaktadır:

1. Ağır belirtiler: HIV'e bağlı demans kompleksi bu gruba girer.
2. Hafif belirtiler: HIV'e bağlı minör bilişsel ve motor bozukluklar bu gruba girmektedir.

İkisi birden HID tanımı altında toplanmaktadır. HIV olgularında nöropsikolojik bozukluk varlığı ile depresyon arasında bağlantı yoktur.

HIV'in MSS belirtileri erişkine göre çocuklarda daha siktir. HIV(+) olan çocuklarda HIV ilerleyici ensefalopatisi oranı %13-23 kadardır. İlerleyici ensefalopati kavramı çocuklarda 6 ay içinde ortaya çıkan HIV belirtilerinden birini gösteren olguları tanımlamak için American Academy of Neurology tarafından geliştirilmiş bir kavramdır. İlerleyici ensefalopatinin 3 temel belirtisi (triadı) vardır:

1. Beyin büyümesinde bozulma (görüntüleme veya baş çevresi ölçümü ile saptanır),
2. İlerleyici motor disfonksiyon,
3. Nöral gelişim aşamalarının gecikmesi veya durması.

Çocuklarda ensefalopatinin daha sık olması gelişimini henüz tamamlamamış nöral dokuların toksik etkilere daha duyarlı olmasındandır. Çocuklarda HIV



enfeksiyonunda ifadesel dil reseptif dile göre daha fazla bozulur. Çocuklarda psikososyal stres etkenleri (hospitalizasyonlar, tıbbi müdahaleler, damgalanma vb. gibi stres etkenleri) çok önemlidir. Stres etkenleri sıklıkla depresyon ve anksiyete ile birlikte (Rausch ve Stover 2001).

## SONUÇ

Demans, multipl skleroz, parkinson hastalığı ve edin- sel bağışıklık yetmezliği sendromu gibi hastalıklarda

başta depresyon olmak üzere nöropsikiyatrik belirtiler hastalığın tedavisini güçleştirmekte, yaşam niteliğini olumsuz yönde etkilemekte ve seyrini de kötüleştirmektedir. Bu belirtilerin hekim tarafından farkedilmeme olasılığı da yüksek oranlardadır. Bu açı- dan klinisyenlerin dikkatli olması, hastaların nöro- psikiyatrik açıdan değerlendirmeleri ve uygun tedavi- leri uygulamaları hastaların yaşam niteliklerini olum- lu yönde etkileyecektir.

## KAYNAKLAR

- Allain H, Schuck S, Mauduit N (2000) Depression in Parkinson's Disease. *BMJ*, 320(7245):1287-1292.
- Ballard C, Neill D, O'Brien J ve ark. (2000) Anxiety, depression and psychosis in vascular dementia: Prevalence and associa- tions. *J Affect Disord*, 59:97-106.
- Broussolle E, Dentresangle C, Landais P ve ark. (1999) The relation of putamen and caudate nucleus 18F-Dopaminerjik uptake to motor and cognitive performance in Parkinson's dis- ease. *J Neurol Sci*, 166:141-151.
- Cox DS, Mohr DC, Epstein L (2000) Does treating depression improve cognitive functioning depressed patients with multi- ple sclerosis. *Clin Neuropsychol*, 15:653-850.
- Cummings JL (2000) Cognitive and behavioral heterogeneity in Alzheimer's Disease: Seeking the neurobiological basis. *Neurobiol Aging*, 21(6):845-861.
- Feinstein A (1997) Multiple sclerosis, depression and suicide. *BMJ*, 315(7110):691-692.
- Feinstein A, Feinstein K (2001) Depression associated with multiple sclerosis: Looking beyond diagnosis to symptom expression. *J Affect Disord*, 66:193-198.
- Ford H, Trigwell P, Johnson M (1998) The nature of fatigue in multiple sclerosis. *J Psychosom Res*, 45(1):33-38.
- Giladi N, Treves TA, Paleacu D ve ark. (2000) Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's Disease. *J Neural Transm*, 107(1):59-71.
- Jonker C, Geerlings MI, Schmand B (2000) Are memory com- plaints predictive for dementia? A review of clinical and popu- lation -based studies. *Int J Geriatr Psychiatry*, 15(11):983-991.
- Landro NI, Slevold H, Celius EG (2000) Memory functioning and emotional changes in early phase multiple sclerosis. *Arch Clin Neuropsychol*, 15(1):37-46.
- Lyketsos C, Steinberg M, Tschanz J ve ark. (2000) Mental and behavioral disturbances in dementia: Findings from the Cache County study on memory in aging. *Am J Psychiatry*, 157:708- 714.
- Navia BA, Jordan BD, Price RN (1986) The AIDS dementia com- plex: I Clinical features. *Ann Neurol*, 19(6):517-524.
- Nyenhuis DL, Luchetta T, Yamamoto ve ark. (1996) The stan- dardization and continued validation of Multiscale depression Inventory. Presented at the International Neuropsychological Society, 1:291-296.
- Pasquier F (1999) Early diagnosis of dementia: Neuropsychology. *J Neurol*, 246:6-15.
- Pujol J, Bello J, Deus J ve ark. (2000) Beck depression Inventory factors related to demyelinating lesions of the left arcuate fasciculus region. *Psychiatry Res*, 99:151-159.
- Rabinstein AA, Shulman LM (2001) Management of behav- ioral and psychiatric problems in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 7:41-50.
- Randolf JJ, Arnett PA, Higginson CI ve ark. (2000) Neurovegetative symptoms in multiple sclerosis: Relationship to depressed mood, fatigue, and physical disability. *Arch Clin Neuropsychol*, 15(5):387-398.
- Rausch D, Stover ES (2001) Neuroscience research in AIDS. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 25:231-257.
- Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA ve ark. (2002) Non- recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 8:193-197.
- Simpson S, Allen H, Tomenson B ve ark. (1999) Neurological correlates of depressive symptoms in Alzheimer's Disease and vascular dementia. *J Affect Disord*, 53:129- 136.
- Smith SJ, Young CA (2000) The role of affection perception of disability in multiple sclerosis. *Clin Rehabil*, 14(1):50-54.
- Wells CE (1979) Pseudodementia. *Am J Psychiatry*, 136:895- 900.
- Wolters ECH, Francot CMJE (1998) Mental dysfunction in Parkinson's Disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 4:107-112.