

Parkinson Hastalığında Halüsinasyon Gelişimindeki Risk Faktörleri / Risk Factors in Developing Hallucinations in Parkinson's Disease

Gülçin Benbir,¹ Sibel Özekmekçi,¹ Meral Çınar,² Fuat Beşkardeş,³ Hülya Apaydın,¹ Ethem Erginöz⁴

*Istanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji¹, Psikiyatri² ve Halk Sağlığı⁴ Anabilim Dalı, İSTANBUL
Taksim Eğitim Hastanesi Nöroloji Kliniği² İSTANBUL*

ABSTRACT

Risk Factors in Developing Hallucinations in Parkinson's Disease

Scientific background: Hallucinations are frequent non-motor symptoms of Parkinson's disease (PD).

Objectives: In this study, it was aimed to investigate the possible risk factors on the emergence of hallucinations in PD.

Patients and methods: Seventy hallucinating PD patients (Group 1) and non-hallucinating 60 PD patients as control group (Group 2) were enrolled in the study. The mean age at onset of hallucinations in Group 1 were matched with the mean age of patients at their last available visit in Group 2. Between these two groups, the age at onset of first PD symptom, duration of PD, Hoehn-Yahr (H&Y) staging, Unified PD Rating Scale (UPDRS) scores, duration and mean dosage of levodopa and other antiparkinsonian drugs, the presence of wearing-off phenomenon, dyskinesia and rapid eye movement sleep behaviour disorder (RBD) were evaluated.

Results: The mean age at onset of PD symptoms in hallucinators was higher than those of non-hallucinators ($p=0.02$). Although the daily activity and motor parts of UPDRS and H&Y scores did not differ between two groups, the UPDRS part I scores were significantly higher in patients with hallucinations, as expected ($p=0.0001$). The mean duration of PD, duration and daily doses of dopaminergic drugs did not

Key words: Parkinson's disease, hallucination, REM behavior disorder, motor complication, dopaminergic therapy

show any differences between the groups. Similarly, motor complications developed in both groups with no statistical difference. However, RBD was more frequently encountered among hallucinators than non-hallucinators ($p=0.007$).

Conclusions: Hallucinations could develop during the course of PD, and late onset of first PD symptom is associated with the emergence of hallucinations, as well as RBD frequently found to accompany the hallucinations in PD. However, the duration and severity of PD along with the duration and dosage of antiparkinsonian drugs do not have a role in the appearance of hallucinations. As data in the literature are inconclusive, it has been suggested that the emergence of hallucinations in PD, which has been thought to be multifactorial, may be influenced by many factors, including especially the cognitive states.

ÖZET

Bilimsel zemin: Halüsinasyonlar Parkinson hastalığının (PH) sık görülen nonmotor semptomlardan birisidir.

Amaç: Bu çalışmada PH'da halüsinasyon gelişimi üzerine etkili olabilecek risk faktörlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Hastalar ve yöntem: Halüsinasyonu olan 70 PH hastası ile hiç halüsinasyon gelişmemiş olan 60 PH hastası kontrol grubu olarak incelemeye alınmıştır. İlk gruptaki hastaların halüsinasyonun ilk kez

Anahtar kelimeler: Parkinson hastalığı, halüsinasyon, REM davranış bozukluğu, motor komplikasyon, dopaminergik tedavi

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Prof. Dr. Sibel Özekmekçi
Istanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, 34098, Fatih, İstanbul
Tel: 0212 588 37 70, Faks: 0212 588 37 70 sibeloz@superonline.com

Dergiye Ulaşma Tarihi/Received: 14.10.2005
Kesin Kabul Tarihi/Accepted: 19.10.2005

ortaya çıktığı yaşlarıyla, kontrol gruptakilerin son muayenelerindeki yaşları eşleştirilmiştir. Bu iki grupta, ilk PH semptomunun başlangıç yaşı, PH süresi, Hoehn-Yahr (H&Y) skalası, Birleşik PH Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) puanları, levodopa ve diğer antiparkinson ilaçların kullanım süresi ve dozları, doz sonu fenomeni, diskinezi ve REM uykusu davranış bozukluğu (RDB) varlığı araştırılmıştır.

Sonuçlar: Halüsinasyonları olan grupta PH başlangıç yaşının anlamlı şekilde daha ileri olduğu izlenmiştir ($p=0.02$). BPHDÖ'nin günlük aktivite ve motor bölümü ile H&Y puanları iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemekle birlikte, beklendiği üzere, BPHDÖ'nin ilk bölümü halüsinasyonlu hastalarda anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0.0001$). Her iki grupta levodopa ve diğer dopaminerjik ilaçların günlük dozları ve kullanım süreleri arasında anlamlı farklılık görülmemiştir. Motor komplikasyonlar da iki grupta benzer oranlarda bulunmuştur. Ancak RDB varlığı halüsinasyonlu grupta anlamlı şekilde daha fazla saptanmıştır ($p=0.007$).

Yorum: Parkinson hastalığında halüsinasyon gelişmesinde, hastalığın ileri yaşlarda başlaması bir etken olabilmekte ve bu hastalarda REM uykusu davranış bozukluğu sık eşlik eden faktörler arasında yer almaktadır. Bunlara karşın hastalığın süresi, şiddeti ile antiparkinson ilaçların doz ve süreleri halüsinasyon gelişmesinde rol oynamamaktadır. Bu konuda literatür bildirilerinin çelişkili olması, multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülen PH'da halüsinasyon gelişmesinde başta kognitif durum olmak üzere çok sayıda olası faktörün etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

GİRİŞ

Parkinson hastalığında (PH) görülen psikotik semptomlar hastaların %15-40'ını etkileyen nonmotor belirtilerdir.¹⁻⁷ PH'daki psikozun klinik spektrumu halüsinasyonlar ve paranoid hezeyanlardan deliryuma kadar uzanabilir. Görsel halüsinasyonlar psikotik Parkinson hastalarında en sık karşılaşılan semptomdur. İşitsel halüsinasyonlar daha az sıklıkta; taktil, tat veya viseral halüsinasyonlar ise çok nadir olarak bildirilmektedir.^{1,3,4,7,8}

Bir çok klinik çalışmada PH'da halüsinasyonların gelişimindeki risk faktörleri olarak, ileri yaş,^{2,5} uzun hastalık süresi,^{1,7,9-11} ileri hastalık evresi,^{2-4,6,9,10,12} kognitif yıkım,^{1-4,9,10,13,14} depresyon^{1-3,6,7,9,14} ve uyku bozukluklarının varlığı^{1,7,12,13} belirtilmiştir. Bazı çalışmalar vizüel halüsinasyonların ortaya çıkmasında görme bozukluklarının da rolü olduğunu göstermiştir.^{1,3,12,13} Bunların yanı sıra, duyarlı vakalarda tüm antiparkinsonyen ilaçların psikozu tetikleyebileceği ya da ağırlaştırabileceği bilinmektedir.^{5,13,15-17}

Çalışmamızda, PH'da halüsinasyonların gelişiminde

olası risk faktörlerini belirlemek için, halüsinasyonu olan ve olmayan Parkinson hastalarında klinik değişkenleri incelemeyi amaçladık.

HASTALAR ve YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Hareket Bozuklukları Birimine Ocak 2002 ile Mart 2005 tarihleri arasında başvurmuş olan Parkinson hastalarının tıbbi kayıtları incelendi. Bütün hastalarda, PH tanısı UK Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası kriterlerine uymaktaydı.¹⁸ Bu hastalar arasında hastalıklarının bir döneminde halüsinasyon geliştirenler seçilerek çalışmaya dahil edildi (Grup 1). Halüsinasyonların varlığı hastadan ve/veya yakınlarından alınan bilgiye göre değerlendirildi. Halüsinasyonların tanımı DSM-IV kriterleri ile uyumluydu.¹⁸ Çalışma grubundaki hastalarda DSM-IV kriterlerine¹⁹ göre orta veya şiddetli derecede demans bulunanlar ve ayrıca premorbid öyküsünde şizofreni ve tedavi gerektiren bipolar affektif bozukluk olanlar, halüsinasyonlarıyla ilişkili veya ilişkisiz hezeyanları olanlar ve halüsinasyonların ortaya çıkışı hakkında yeterli bilgi alınamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Söz konusu kriterler çerçevesinde toplam 327 Parkinson hastasının tıbbi kayıtları değerlendirildi. Halüsinasyon geliştiren 70 PH hastası (45 erkek ve 25 kadın) saptandı. Randomize olarak son kontrollerinde yaşları Grup 1'dekilerin halüsinasyon geliştiği esnadaki yaşlarıyla uyumlu olmak üzere, halüsinasyon gelişmemiş 60 hasta (44 erkek ve 16 kadın) seçilerek kontrol grubu oluşturuldu (Grup 2). Ek olarak, Grup 2'deki hastaların cinsiyet dağılımı Grup 1'dekilerle uyumlu olması öngörüldü.

Grup 1 için halüsinasyonların ilk kez geliştiği tarih, Grup 2 için ise son muayenelerindeki tarih esas alınarak elde edilen klinik veriler kıyaslandı. Halüsinasyonlu grup, halüsinasyon çeşidine bakılmaksızın halüsinasyonu olmayan grupta, eğitim derecesi, PH ilk semptomunun başlangıç yaşı, PH süresi, Hoehn-Yahr (H&Y) evrelendirmesi,²⁰ Birleşik PH Değerlendirme Ölçeği (BPHDÖ) (Unified

Parkinson's Disease Rating Scale; UPDRS)²¹ toplam puanları ile I. bölüm (mental, davranış ve ruhsal durum), II. bölüm (günlük yaşam aktiviteleri) ve III. bölüm (motor muayene) puanları, doz sonu fenomeni ve diskinezi gibi motor komplikasyonların varlığı, REM davranış bozukluğu (RDB), levodopa (LD) doz ve süresi, dopamin agonistleri ve diğer antiparkinson ilaçlar açısından karşılaştırıldı. Doz sonu fenomeni, verilen her levodopa dozuyla ortaya çıkan, levodopa tedavisiyle gözlenen iyilik halinin süresinin 4 saatten az olması ve hastalarda öngörülebilir "açık" ve "kapalı" dönemlerin olmasıyla karakterizydi. Bazı hastalarda "açık" dönemlerde koreatetoid istemsiz hareketlerle karakterize tepe-doz diskinezileri ortaya çıkmaktaydı. Doz sonu fenomeni izlenen hastaların BPHDÖ puanları "açık" dönemlerinde değerlendirilmeye alındı.

Bütün hastalar antiparkinsonyen tedavi altında bulunmaktaydı. Grup 1 için psikotik semptom başlangıcında ve Grup 2'deki hastaların son kontrollerinde kullandıkları dopamin agonistlerinin eşdeğer dozları karşılaştırıldı. Dopamin agonistlerinin eşdeğer dozları daha önceden yayınlanmış bir dönüşüm tablosuna göre şu şekilde hesaplandı: 1 mg pergolid = 10 mg bromokriptin = 1.33 mg kabergolin = 100 mg piribedil = 1 mg pramipeksol = 4 mg ropinirol.^{22,23}

Hastalar ve yakınlarıyla RDB'nin klinik olarak varlığıyla ilgili olarak görüşüldü. RDB'nin temel yakınmaları Uluslararası Uyku Bozuklukları Sınıflamasına göre sorgulandı.²⁴ RDB'nin tanımı rüyaların kol ve bacak hareketleriyle sahnelenmesi ve hastalar veya yakınları için potansiyel zarar verici uyku davranışların sergilenmesiyle uyumluuydu.

İstatistiksel Değerlendirme

Elde edilen veriler önce Kolmogorov-Smirnov testine göre normal dağılımın varlığına göre değerlendirildi. Halüsinasyonu olan ve olmayan iki grup hastanın klinik değişkenlerinin karşılaştırması bağımsız örnek t-testi, ki-kare testi ve Mann-Whitney U testine göre

yapıldı. İstatistiksel olarak anlamlılık için eşik değerinin $p < 0.05$ olması kabul edildi.

SONUÇLAR

Grup 1'de yer alan 70 hastanın halüsinasyon başlangıç yaşı ortalama 66.69 ± 8.87 yaş (39-80 arasında), ve ilk PH şikayetine ortaya çıkma yaşı ile halüsinasyon gelişme yaşı arasında geçen süre ortalama 6.89 ± 4.62 yıl olarak bulundu. Bu 70 hastanın 33'ünde (%47.1) içgörü korunurken, 37 hastada (%52.8) içgörünün kaybolduğu izlendi. Hastaların 66'sında (%94.3) görsel, 12'sinde (%17.1) işitsel ve 5'inde (%7.1) taktil halüsinasyonlar mevcuttu. Görülebileceği üzere, bazı hastalarda birden fazla farklı modalitede halüsinasyon mevcuttu. Hasta, hasta yakınları veya bakıcıları tarafından verilen bilgiye göre, görsel halüsinasyonlar çok kısa süreli yanından bir gölge ya da karanlık bir nesnenin geçmesi, tanıdık veya tanıdık olmayan insan ya da hayvan görme şeklinde idi. Bazı hastalar bir nesnenin insana ya da hayvana dönüşmesi (ör., bir çiçeğin bir iki saniye bir insan gibi görülmesi) şeklinde görsel halüsinasyon tarif etmekteydi. İşitsel halüsinasyonlar, tanımlanamayan sesler, tanımadığı kimselerin ya da ölmüş akrabalarının seslerini duyma şeklinde tarif edildi. Taktil tipte olanlar görülmeyen bir insanın vücutlarına dokunması, ya da ciltleri üzerinde yürüyen böceklerin varlığı şeklinde idi.

İki hasta grubunun klinik özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Halüsinasyonları olan hastaların ortalama başlangıç yaşı ile halüsinasyonu olmayan hasta grubunun ortalama semptom başlangıç yaşı ve cinsiyetleri eşleştirilmişti, ancak PH başlangıç yaş ortalamalarına bakıldığında halüsinasyonları gelişen hasta grubunda PH semptomlarının (59.8 ± 9.65) halüsinasyonları olmayan hasta grubuna göre (55.9 ± 9.25) anlamlı bir şekilde daha geç başladığı gözlemlendi ($p=0.021$). Her iki grubun eğitim seviyeleri arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Beklenildiği üzere, BPHDÖ Bölüm I halüsinasyon gelişen grupta diğer gruba kıyasla anlamlı olarak daha yüksek bulundu ($p=0.0001$). Buna karşın, günlük yaşam

aktivitesi puanları ve BPHDÖ motor bölümü ile H&Y evreleri arasında anlamlı farklılık izlenmedi. Hoehn and Yahr sınıflandırmasına göre, Grup 1'de 5 hasta (%7.1) evre 1, 51 hasta (%72.8) evre 2, 13 hasta (%18.6) evre 3, ve sadece 1 hasta (%1.4) evre 4 de yer aldı. Grup 2'de ise, 2 hasta (%3.3) evre 1, 44 hasta (%73.3) evre 2, 13 hasta (%21.7) evre 3 ve 1 hasta (%1.6) evre 4'de bulunuyordu.

Bu iki grupta, doz-sonu fenomeni sırası ile 31 (%44.3) ve 27 (%45) hastada gözlemlendi. Diskinezi ise Grup 1 ve 2'de 31 (%44.3) ve 20 (%33.3) hastada saptandı. Bu sonuçların her ikisi arasında da anlamlı farklılık görülmedi. Diğer yandan, halüsinasyon gelişen grupta (n=25; %35.7) halüsinasyon gelişmeyen gruba göre (n=9; %15) RDB'nin anlamlı olarak daha sık bulunduğu dikkati çekti (p=0.007). Levodopa ve diğer dopamin agonist tedavilerinin ortalama süre ve dozları iki grup arasında anlamlı

farklılık göstermedi. Grup 1'deki hastaların %84.3'ü halüsinasyon geliştiği dönemde LD kullanmakta iken, grup 2'deki hastaların %81.7'si LD almakta idi (p>0.05). sırası ile grup 1 ve 2'de yer alan hastaların; % 0 ve %13.3'ü antikolinergik tedavi (p=0.001); %5.7 ve %16.7'si amantadin (p=0.023); %30 ve %26.7'si entakapon; ve %12.9 ile %5'i selejilin almakta idi (Tablo 1).

TARTIŞMA

Hastane-temelli çalışmamızda, halüsinasyonları olan ve olmayan PH hastalarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması ve halüsinasyon gelişimi üzerinde etkili olabilecek risk faktörlerinin varlığının araştırılması amaçlanmıştır. Toplam 327 PH hastası içinde 70 hastada (%21.4) halüsinasyon geliştiği saptanmıştır. Hareket bozuklukları kliniklerinde halüsinasyonların prevalansı kullanılan kriterlere

Tablo 1. Halüsinasyonu olan (Grup 1) ve olmayan (Grup 2) Parkinson hastalarının demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Grup 1 (n=70)	Grup 2 (n=60)	p değeri*
Cinsiyet (E/K)	45/25	44/16	0.268**
Hastanın yaşı (yıl)#	66.69 ± 8.87	64.31 ± 8.59	0.125
Eğitim süresi (yıl)	7.05 ± 4.73	6.65 ± 5.36	0.647
PH başlangıç yaşı (yıl)	59.8 ± 9.65	55.9 ± 9.25	0.021
PH süresi (yıl)	8.47 ± 4.83	8.38 ± 4.14	0.912
Hoehn-Yahr evresi	2.15 ± 0.54	2.21 ± 0.52	0.437***
BPHDÖ toplam	36.94 ± 14.86	35.5 ± 18.56	0.624
BPHDÖ bölüm I	4.61 ± 2.49	2.43 ± 2.06	0.0001
BPHDÖ bölüm II	13.74 ± 7.18	12.53 ± 8.36	0.377
BPHDÖ bölüm III	18.35 ± 7.21	20.71 ± 10.11	0.124
Doz-sonu fenomeni	31 (%44.3)	27 (%45.0)	0.935
Diskinezi	31 (%44.3)	20 (%33.3)	0.202
RDB	25 (%35.7)	9 (%15.0)	0.007
Levodopa	59 (%84.3)	49 (%81.7)	0.546
LD tedavi süresi (yıl)	6.09 ± 4.65	6.71 ± 4.13	0.473
Son LD dozu (mg/gün)	470.63 ± 225.0	436.9 ± 218.67	0.439
Dopamin agonist kullanımı	52 (%74.3)	43 (%71.7)	0.362
DA tedavi süresi (yıl)	2.63 ± 2.42	3.07 ± 2.43	0.364
Son DA dozu (mg/gün)	2.93 ± 2.41	3.59 ± 2.58	0.197
Antikolinergik ilaç kullanımı	0	8 (13.3%)	0.001***
Amantadin kullanımı	4 (%5.7)	10 (%16.7)	0.023***
Entakapon kullanımı	21 (%30)	16 (%26.7)	0.178***
Selejilin kullanımı	9 (%12.9)	3 (%5)	0.193***

PH: Parkinson hastalığı ; BPHDÖ: Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği; LD: Levodopa; DA: Dopamin agonisti; RDB: REM davranış bozukluğu. * Bağımsız t-testi. ** Ki-kare testi. *** Mann-Whitney U testi. Veriler ortama ± SD veya n / % olarak verilmiştir.

Halüsinasyonları olanlar için ilk halüsinasyon başlangıç tarihi bilgileri, halüsinasyonları olmayanlar için ise son muayene tarihindeki bilgiler kullanılmıştır.

göre 21-46/100000 arasında değişmektedir.^{1,3,5,7,9,14} Genel olarak, çalışmamızın yöntemi diğer bazı çalışmalar ile benzer şekilde düzenlenmiştir.^{5,9,14} Bizim hasta popülasyonumuzda halüsinasyon gelişen ve gelişmeyen hasta grupları arasında eğitim düzeyleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hemen tüm çalışmalarda, PH seyri esnasında ortaya çıkan halüsinasyonların büyük bir kısmının görsel olduğu bildirilmektedir.^{1,2,4,7,25} Halüsinasyonları olan 70 hastamızın 66'sında (%94.3) görsel, 12'sinde (%17.1) işitsel ve 5'inde (%7.1) taktik halüsinasyonların varlığı izlenmiştir.

Son yıllarda, PH'da görülen halüsinasyonlar üzerinde etkili olabilecek risk faktörleri ile ilgili çalışmalar giderek artmaktadır. Hastalığın şiddeti ile halüsinasyonlar arasında anlamlı bir ilişki olduğu ileri sürülen bir çok araştırmada, halüsinasyon gözlenen hastaların halüsinasyon gelişmeyen hastalara kıyasla daha özürlü oldukları bildirilmiştir.^{2-4,6,7,9,10,12,13,17} Buna karşın, bir diğer çalışmada olduğu gibi,⁵ bizim çalışmamızda hastalık derecesi ile halüsinasyon gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır. Beklenildiği üzere, serimizde ortalama BPHDÖ Bölüm 1 skorları, halüsinasyonları olmayanlar ile kıyaslandığında, halüsinasyon gelişen hastalarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bunun yanı sıra, PH başlangıç yaş ortalamasının halüsinasyon gelişen grupta anlamlı olarak daha geç olduğu dikkatimizi çekmiştir. Benzer şekilde, daha önceki çalışmalarda da PH'da halüsinasyon gelişmesi ve ileri yaş arasında bağlantı kurulmuştur.^{2,5} Öte yandan, halüsinasyon gelişen PH hastalarının daha uzun hastalık süresine sahip oldukları da bildirilmiştir.^{1,7,9-11} Bununla birlikte, bizim çalışmamızın sonuçlarına benzer şekilde bazı yazarlar, hastalık süresi ve halüsinasyon arasında anlamlı bir ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir.^{3,5}

Çalışmamızda, doz sonu fenomeni veya diskinezi gibi levodopaya bağlı motor komplikasyonların halüsinasyonu olan ve olmayan hasta gruplarında eşit oranda görüldüğü saptanmıştır. Buna karşın, bazı yazarlar motor dalgalanmalarının ve diskinezilerin halüsinasyonu olan hastalarda daha sık

görüldüğünü bildirmişlerdir.¹²

PH'da görülebilen bir çok uyku sorunu arasında RDB'nin varlığı, yaş, cinsiyet, ve hastalık süresinden bağımsız olarak, dopaminerjik tedavinin yanı sıra, halüsinasyonların varlığı ve şiddeti ile ilişkilendirilmiştir.^{26,27} Bizim çalışmamızda, hastaların hiçbirisinde polisomnografi tetkiki yapılamamıştır. Ancak klinik tanı kriterlere göre değerlendirilen RDB'nin halüsinasyonu olan grupta anlamlı derecede daha sık olduğu saptanmıştır.

PH seyrinde görülen halüsinasyonların daha ziyade dopaminerjik tedavinin bir yan etkisi olduğu düşünülmektedir.^{5,15-17,28,29} Dopamin agonistleri başta olmak üzere levodopa kullanımının halüsinasyonlara yol açması³⁰ ve dopaminerjik ajanların doz azaltımı ile psikotik semptomlarda gerileme görülebilmesi³¹ halüsinasyonların ortaya çıkmasında bu ilaçların rolünü ortaya koymaktadır. Gerçekte, halüsinasyon gelişmesine neden olabilen ilaç grupları arasında en sık dopaminerjikler,^{26,32} antikolinerjikler³³ ve amantadin³⁴ yer almaktadır. Tanner ve ark., halüsinasyonları olan hastalarda amantadin ve antikolinerjik ajan kullanımının halüsinasyonları olmayanlara göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Yazarlar, bu ilaçların kullanım sürelerinin daha uzun olmasının, ve özellikle antikolinerjikler dahil olmak üzere, çoklu ilaç kullanımının daha sık olmasının halüsinasyonların patojenezinde önemli olduğunu ileri sürmüşlerdir.⁵

Yukarıda sözü geçen sonuçların aksine, diğer çalışmalarda halüsinasyonların levodopa veya diğer antiparkinsoniyen ilaçların kullanım doz ve süreleri ile ilişkili olmadıklarını bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.^{1-3,5,7,9,12-14} Amantadin, selejilin, dopamin agonistleri, entakapon ve antikolinerjikler gibi ek tedavilerin halüsinasyon gelişimi için risk faktörü olmadıkları öne sürülmüştür.¹⁴ Sunulan çalışmamızda, levodopa ve dopamin agonist tedavisinin ortalama kullanım süre ve dozları halüsinasyonları olan ve olmayan hastalarda farklılık göstermemiştir. Ek olarak, beraberinde kullanılan diğer antiparkinsoniyen ilaçlar da ya iki

grup arasına farklılık göstermemiş (entakapon ve selejilin), ya da aksine halüsinasyonları olmayan grupta daha fazla kullanıldığı izlenmiştir (antikolinergikler ve amantadin). Dopaminerjik ilaçların PH'da halüsinasyon gelişimi üzerinde etkili olmadığı hipotezi kabul edilirse, bazı "endojen" faktörlerin olası rolü gündeme gelmektedir.¹⁴ PH'da halüsinasyonların sadece basit bir ilaç etkileşimi sonucunda gelişmediği, buna karşılık, ileri hastalık evresinin ve yaygın beyin hasarının psikotik sorunların gelişme riskini arttırdığı ve bu durumun olasılıkla kullanılan ilaçlarla daha da kolaylaştığı görüşü paylaşılmaktadır.^{1,2,35}

Bu konudaki birçok çalışmada, kognitif etkilenmenin^{1-4,9,10,13,14} ve depresyonun^{1-3,6,7,9,17} da PH'da halüsinasyon gelişiminde önemli risk faktörleri olabildiği gözlenmiştir. Çalışmamızın retrospektif özellik taşıması nedeni ile halüsinasyonlu hastalarımızda bu tür bir değerlendirme yapılamamakla birlikte, hasta seçim kriterlerine göre, hiç birinde orta veya ağır derecede demans bulunmaması öngörülmüştür. Daha önce Goetz ve ark. tarafından bahsedildiği üzere,²⁹ PH'da halüsinasyon gelişimi ile ilgili prospektif çalışmaların düzenlenmesi, bu sorunun oluşmasındaki risk faktörlerinin daha iyi bir şekilde değerlendirilmesini sağlayacaktır.

Özet olarak, Parkinson hastalığında halüsinasyon gelişmesinde, hastalığın ileri yaşlarda başlaması bir etken olabilmekte ve bu hastalarda REM uykusu davranış bozukluğu sık eşlik eden faktörler arasında yer almaktadır. Bunlara karşın hastalığın süresi, şiddeti ile antiparkinson ilaçların doz ve süreleri halüsinasyon gelişmesinde rol oynamamaktadır. Bu konuda literatür bildirilerinin çelişkili olması, multifaktöriyel bir hastalık olduğu düşünülen PH'da halüsinasyon gelişmesinde başta kognitif durum olmak üzere çok sayıda olası faktörün etkisi olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, Ziegler M. Hallucinations in Parkinson's disease. Prevalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 2000;123:733-745.
2. Aarsland D, Larsen JP, Cummings JL, Laake K. Prevalence and clinical correlates of psychotic symptoms in Parkinson's disease: a community-based study. *Arch Neurol* 1999;56:595-601.
3. Holroyd S, Currie L, Wooten GF. Prospective study of hallucinations and delusions in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:734-738.
4. Inzelberg R, Kipervasser S, Korczyn AD. Auditory hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:533-535.
5. Tanner CM, Vogel C, Goetz CG, Klawans HL. Hallucinations in Parkinson's disease: a populational study (abstract). *Ann Neurol* 1983;14:136.
6. Aarsland D, Larsen JP, Lim NG, et al. Range of neuropsychiatric disturbances in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:492-496.
7. Sanchez-Ramos JR, Ortoll R, Paulson GW. Visual hallucinations associated with Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1996;53:1265-1268.
8. Goetz CG. Hallucinations in Parkinson's disease: the clinical syndrome. *Adv Neurol* 1999;80:419-423.
9. Barnes J, David AS. Visual hallucinations in Parkinson's disease: a review and phenomenology survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:727-738.
10. Papapetropoulos S, Argyriou AA, Ellul J. Factors associated with drug induced visual hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol* 2005 (Published online).
11. Fenelon G, Thobois S, Bonnet AM, Broussolle E, Tison F. Tactile hallucinations in Parkinson's disease. *J Neurol* 2002;249:1699-1703.
12. Graham JM, Grunewald RA, Sagar HJ. Hallucinoses in idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63:434-440.
13. de Maindreville AD, Fenelon G, Mahieux F. Hallucinations in Parkinson's disease: A follow-up study. *Mov Disord* 2005;20:212-217.
14. Merims D, Shabtai H, Korczyn AD, Peretz C, Weizman N, Giladi N. Antiparkinsonian medication is not a risk factor for the development of hallucinations in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2004;111:1447-1453.
15. Poewe W. Psychosis in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003;18(suppl 6):S80-S87.
16. Wolters EC. Dopaminomimetic psychosis in Parkinson's disease patients. *Neurology* 1999;52(suppl 3):S10-S13.
17. Giladi N, Treves TA, Paleacu D, et al. Risk factors for dementia, depression and psychosis in long-standing Parkinson's disease. *J Neurol Transm* 2000;107:59-71.
18. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:181-184.
19. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edn. APA, Washington DC: American Psychiatric Association, 1994.
20. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology* 1967;17:427-442.
21. 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. NJ: Macmillan, Florham Park, 1987:153-163.
22. Goetz CG, Blasucci L, Stebbins GT. Switching dopamine agonists in advanced Parkinson's disease. Is rapid titration preferable to slow? *Neurology* 1999;52:1227-1229.
 23. Grosset K, Needleman F, Macphee G, Grosset D. Switching from ergot to nonergot dopamine agonists in Parkinson's disease: A clinical series and five-drug dose conversion table. *Mov Disord* 1997;12(suppl 1):108.
 24. American Sleep Disorders Association. International classification of sleep disorders, revised: diagnostic and coding manual. Rochester MN: American Sleep Disorders Association, 1997:177-180.
 25. Moskowitz C, Moses H, Klawans HL. Levodopa-induced psychosis: a kindling phenomenon. *Am J Psychiatry* 1978;135:669-675.
 26. Onofrj M, Thomas A, D'Andreamatteo G, et al. Incidence of RBD and hallucination in patients affected by Parkinson's disease: 8-year follow-up. *Neurol Sci* 2002;23:S91-S94.
 27. Arnulf I, Bonnet AM, Damier P, et al. Hallucinations, REM sleep, and in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;55:281-288.
 28. Factor SA, Molho ES, Podskalny GD, Brown D. Parkinson's disease: drug-induced psychiatric states. (Review). *Adv Neurol* 1995;65:115-138.
 29. Goetz CG, Leurgans S, Pappert EJ, Raman R, Stemer AB. Prospective longitudinal assessment of hallucinations in Parkinson's disease. *Neurology* 2001;57:2078-2082.
 30. Saint-Cyr JA, Taylor AE, Lang AE. Neuropsychological and psychiatric side effects in the treatment of Parkinson's disease. (Review). *Neurology* 1993;43(Suppl 6):S47-S52.
 31. Friedman JH. The management of the levodopa psychosis. (Review). *Clin Neuropharmacol* 1991;14:283-295.
 32. Serby M, Angrist B, Lieberman A. Mental disturbances during bromocriptine and lergotriple treatment of Parkinson's disease. *Am J Psychiatry* 1978;135:1227-1229.
 33. Goetz CG, Tanner CM, Klawans HL. Pharmacology of hallucinations induced by long-term drug therapy. *Am J Psychiatry* 1982;139:494-497.
 34. Harper RW, Knothe BUC. Coloured lilliputian hallucinations with amantadine. *Med J Austr* 1973;1:444-445.
 35. Goetz CG, Pappert EJ, Blasucci LM, et al. Intravenous levodopa in hallucinating Parkinson's disease patients: high dose challenge does not precipitate hallucinations. *Neurology* 1998;50:515-517.