

Parkinson Hastalığı ve Rehabilitasyonu

Parkinson's Disease and Rehabilitation

Ayşe YALIMAN, Ekin İlke ŞEN

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Parkinson hastalığı, bradikinezi, rijidite, istirahat tremoru ve postüral instabilite ile karakterize, kronik progresif dejeneratif bir hareket bozukluğudur. Bu temel bulgular dışında fleksiyon postürü, mimiklerde azalma, dizartri, yürürken kol salınımı kaybı gibi sekonder motor belirtiler ve kognitif bozukluklar, otonomik düzensizlikler, demans, uyku bozuklukları, ağrı, koku alma bozukluğu gibi belirtiler de Parkinson hastalığında görülebilir. Parkinson hastalığının temel nöropatolojik bulgusu substantia nigra'da bulunan dopaminerjik nöronların kaybı ve sitoplazmik eosinofilik Lewy cisimciklerinin varlığıdır. Hastalık patogenezinden genetik ve çevresel faktörler birlikte sorumlu tutulmaktadır. Medikal tedavi hastalığın motor semptomlarını kontrol altına alırken rehabilitasyon yaklaşımları hastaların yaşam kalitesinin ve fonksiyonel kapasitelerinin iyileştirilmesi açısından önem taşır. Hastalığın erken evrelerinde rehabilitasyon programına başlanmalı, her hastaya göre bireysel program hazırlanarak tedavide süreklilik hedeflenmelidir. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg 2011;57:38-44.*

Anahtar Kelimeler: Parkinson hastalığı, patogenez, belirtiler, tedavi, rehabilitasyon

Summary

Parkinson's disease is a chronic progressive neurodegenerative movement disorder, characterized by bradykinesia, rigidity, rest tremor and postural instability. In addition to these cardinal motor symptoms, secondary motor symptoms (e.g. flexion posture, hypomimia, dysarthria, loss of arm swing) and non-motor symptoms (e.g. cognitive impairments, autonomic disturbances, dementia, sleep disorders, pain, hyposmia) appear in Parkinson's disease. The neuropathologic features of Parkinson's disease are dopaminergic neuronal loss in the substantia nigra and the presence of cytoplasmic eosinophilic Lewy bodies. Genetic susceptibility and environmental factors share the responsibility in the pathogenesis of the disease. Although medical therapy may provide an effective control of motor symptoms, rehabilitation is an important treatment approach for improvement of quality of life and functional capacity of the patients. Individual rehabilitation program should be initiated in the early stages of the disease and treatment continuity should be targeted. *Turk J Phys Med Rehab 2011;57:38-44.*

Key Words: Parkinson's disease, pathogenesis, symptoms, treatment, rehabilitation

Giriş

Parkinson hastalığı (PH) 1817 yılında James Parkinson tarafından "An Essay of the Shaking Palsy" orijinal adlı bir yazıda ilk kez klinik olarak tanımlanmış, önceleri "paralysis agitans" olarak isimlendirilirken Jean Martin Charcot "maladie de Parkinson-Parkinson hastalığı" olarak adlandırarak J. Parkinson'a atıfta bulunmuştur (1). 1919 yılında PH'da substantia nigra'da hücre kaybı olduğu anlaşılmış, 1957'de putatif nörotransmitter olarak

dopamin keşfedilmiştir (2). Daha sonraki yıllarda PH olanlarda striatumda dopamin konsantrasyonlarının belirgin derecede azalmış olduğu bulguları parkinsonlu hastalarda levodopa çalışmalarını için yönlendirici olmuş, bu alandaki çalışmaları ile Carlsson 2000 yılında Nobel Tıp Ödülü almıştır (1).

Parkinson hastalığı nörodejeneratif hastalıklar arasında Alzheimer hastalığından sonra en sık rastlanılan ikinci hastalıktır. PH insidansı yaşla artmaktadır. Görülme sıklığı 50-59 yaş arasında 100.000 kişide 17,4 iken 70-79 yaş arasında 93,1, tüm yaşam

boyu ise %1,5 olarak bildirilmiştir (3). Hastalığın ortalama başlan-gıç yaşı 60-80'dir; 65 yaş üzeri genel popülasyonun yaklaşık %1'i etkilenmiştir, tanının konulmasından ölüme kadar geçen ortalama süre 15 yıldır (4). Prevalansı ilerleyen yaşla artmakla birlikte Parkinson hastalığı genç yaşlarda da başlayabilir; tüm hastaların %5'inde hastalık 40 yaşından önce başlar, bu durumda genç başlangıçlı, 20 yaşın altında başlayan hastalarda ise juvenil parkinson hastalığı'ndan söz edilir.

Etiyopatogenez

Parkinson hastalığı primer olarak sporadik karakterli nörodejeneratif bir bozukluk olmasına rağmen son yıllarda otozomal dominant veya resesif kalıtım gösteren herediter parkinsonyen bozukluklara yol açan genler saptanmıştır. Resesif, genç başlangıçlı parkinsonizmde sorumlu genler olarak parkin, PNK1, DJ-1 ve ATP132A, dominant PH'dan sorumlu genler olarak α -sinuklein (SNCA), LRRK2 ve GBA belirlenmiştir (5,6). Bu genler ve mutasyonlar göz önüne alındığında üç patogenetik yol üzerinde durulmaktadır: proteinlerin kalite kontrolündeki bozukluklar, oksidatif stres ve mitokondriyal disfonksiyon, bozulmuş kinaz aktivitesi. Sonuç olarak eksitotoksisite, apoptoz ve otofaji ile gerçekleşen hücre ölümünün nöroinflamatuvar süreç tarafından kolaylaştırıldığı belirtilmektedir (7). Monogenik kalıtsal tüm PH tiplerinde sorumlu genler yıpranmış proteinlerin yıkım sürecinde rol alan molekülleri kodlamakta, hücre içinde yıpranmış proteinler ise hücre yıkım sürecinde öngörülmemiş aksamalara yol açmaktadır. Bu görüşle uyumlu olan bir bulgu da PH'nın patognomonik bulgusu olan Lewy cisimciklerinin içinde protein birikintilerinin saptanmasıdır. Bu süreçteki ana mekanizmanın yıpranmış proteinlerin yıkımından sorumlu olan ubikuitin-proteazom ve otofaji-lizozom yollarının genetik ve/veya çevresel nedenlerle hasara uğraması olduğu düşünülmektedir (8). Anormal proteinlerin birikiminin yol açtığı nörodejenerasyona ek olarak parkinsonyen bozuklukların patogenezi içindeki diğer bir hipotez; dopaminerjik sistemin gelişiminden sorumlu faktörleri kodlayan genlerde anormallikler veya prenatal, perinatal olaylara bağlı olarak bazı bireylerin daha az dopaminerjik nöronla doğmasıdır (6,9).

Parkinson hastalığı sporadik bir bozukluk olarak kabul edilmesine rağmen, bugüne kadar birkaç çevresel veya tetikleyici faktör tanımlanmıştır. Hastaların %10 kadarının 45 yaşın altında olması, diğer nörodejeneratif hastalıklara benzer şekilde yaşlanmanın temel risk faktörü olduğunu düşündürür. Hiç sigara içmeyenlerde Parkinson hastalığı gelişme riski iki kez daha fazladır (10,11).

Parkinson Hastalığındaki Patolojik Değişiklikler

Parkinson hastalığı patolojisi substansia nigra, spesifik olarak "pars kompakta"daki dopaminerjik, nöromelanin içeren nöronların kaybı, kalan hücrelerin içinde Lewy cisimciği olarak adlandırılan inklüzyon cisimciklerinin saptanmasıdır (12). Bu cisimcikler bir ısı şok proteini olan ve diğer proteinlerin yıkımının belirlenmesinde önemli rol oynayan ubikuitin ve α -sinuklein içerirler. PH'da patolojik evreleme Lewy cisimciklerinin dağılımına göre yapılır (13,14). Klinik belirtilerin ortaya çıkması için dopaminerjik hücre kaybının %60-70 seviyelerinde gerçekleşmesi gerekmektedir.

Çalışmalar Parkinson hastalığına ait ilk patolojik bulguların olfaktor bulbus ve beyin sapı yapılarından başladığını, daha sonra substansia nigra pars kompaktaya yayıldığını ve hastalığın ileri evrelerinde ise kortikal yapılara ulaştığını göstermiştir. Braak ve ark. α -sinuklein birikiminin progresyonunu klinik bulgularla korele ederek PH'ı prelinik, semptomatik ve ileri hastalık evreleri olarak altı evrede incelemiştir (15). Erken evrelerde (Braak 1-2) hastalar presemptomatiktir, hastalık ilerledikçe (Braak 3-4) substansia nigra, orta beyindeki bölgeler ve ön beyin bazal tutulur, son dönemde neokortikal ve premotor alanlarda patolojik değişiklikler görülür.

Klinik Özellikler

PH'da dört temel belirti söz konusudur. TRAP olarak akronimleştirilen bulgular; istirahatte tremor, rijidite, akinezi (bradikinezi), postural instabilitedir (9). PH'da klinik bulgular genellikle asimetriktir, hepsi birlikte bulunmayabilir. Sekonder motor semptomlar; hipomimi, disartri, disfaji, sialore, mikrografi, ayağını sürüyerek yürüme, festinasyon, donma, günlük yaşam aktivitelerinin yavaşlaması, blefarospazm ve distonidir. İlk belirtiler bir ekstremitede istirahat tremoru, elin özellikle ince hareketlerde beceriksizleşmesi, yavaşlaması ya da tüm hareketlerin, özellikle yürümenin yavaşlaması, vücudun öne doğru eğilmesi şeklindedir. Bu belirtiler sinsi başlayıp yavaş ilerlerler, koku alma duyusunda azalma veya omuz ağrısı fark edilmeyen ilk belirtiler olabilir. Zamanla rijidite ve bradikinezi belirginleşir ve postüral değişiklikler oluşmaya başlar. Gövde rotasyonu, yürüyüş sırasında kol salınımı azalır ve kaybolur, spontan yüz ifadesi kaybolur ve hareketi başlatmak giderek daha zor hale gelir, giderek hastanın mobilitesi azalır (16,17).

Bradikinezi

Bazal ganglion hastalıklarının en tipik belirtisi olan bradikinezi, hareketlerin planlanması, amaçlı hareketi başlatma, hareketin yönünü değiştirme, sürmekte olan hareketi durdurma, bir hareketten diğerine geçme, aynı anda iki hareketi yapmadaki zorluktur. Genel olarak aktiviteler ve reaksiyon süreleri yavaşlar, bu özellikle beceri gerektiren aletlerin kullanımında güçlük şeklinde ortaya çıkar. Spontan hareket kaybı, yutma güçlüğü nedeniyle ağızdan salya akıntısı, monotonik ve hipokinetik dizartri, yüzde ifade kaybı, göz kırpmının azalması, yürürken kol salınımının azalması bradikinezinin klinik görüntüleridir; nörolojik muayenede ekstremitelerin hızlı, tekrarlı ve alterne hareketlerinde kolayca ortaya çıkarılabilir. Bradikinezi hastanın emosyonel durumu ile yakın ilişkilidir. Hastalar, marş ritminde bir müzik veya görsel ipuçları ile bazı hızlı hareketleri yapabilirler (kinesia paradoxical), bu durum hastaların bir uyarıcı ile kolaylaştırıldığında motor programlama yeteneklerinin sağlam olduğunu düşündürmektedir. Bradikinezi derecesi dopamin eksikliği ile ilişkili olup dopaminerjik fonksiyonun azalmasına bağlı olarak motor korteks, premotor korteks ve suplamenter motor korteks aktivasyonunun azalmasının sonucu olduğu varsayılmaktadır (18).

Rijidite

Rijidite agonist ve antagonist kasların eş zamanlı olarak kasılmalarına bağlı olarak ortaya çıkan kas tonusundaki artışı ifade eder; ekstremitelerin pasif fleksiyon, ekstansiyon, rotasyon hareketi sırasında, "dişli çark" fenomeninin eşlik ettiği, artmış dirençtir.

"Froment manevrası" olarak da bilinen karşıt ekstremitenin istemli hareketi sırasında rijidite artar; bu güçlendirme etkisi hafif rijiditenin ortaya çıkarılması için önemlidir. Rijidite ağrılı olabilir ve omuz ağrısı PH'nın ilk belirtilerinden biri olabilir (19). Aksiyal yapılarda eklem hareketinin azalması, postüral kontrolün, yürümenin ve genel olarak fonksiyonların azalmasına neden olmaktadır. Rijiditenin önemli bir yönü de enerji harcamasında artışa neden olmaktadır, hastalar yorgunluk hissederler.

Tremor

Parkinson hastalarında tremor istirahatte gözlenir, hareketle azalır veya kaybolur, 4-7 Hz gibi bir frekansı vardır, ekstremitenin distalinde belirgindir ve genellikle tek taraflıdır. Eldeki tremor para sayma hareketine benzetilir, ayaklarda olduğu zaman pedal hareketi görünümündedir. İstirahat tremoru bazen dil, dudaklar ve çenede görülür ve esansiyel tremordan farklı olarak baş/boyun veya ses nadiren etkiler. Heyecanla şiddetlenir, yani amplitüdü artar. İstirahat tremoru hareket sırasında ve uykuda kaybolur.

Postüral Deformiteler

Boyun ve gövdedeki aksiyal rijiditeye bağlı anormal aksiyal postür, anterokollis, skolyoz gelişir. Hastalığın ileri evrelerinde fleksiyon postürü yerleşir. Bazı hastalarda ekstremitelerde deformiteler gelişebilir. Boyunda aşırı fleksiyon ve torakolomber vertebranın aşırı fleksiyonu (kamptokorni) yürürken belirginleşir, otururken ve supin pozisyonda yatarken azalır, kamptokorninin diğer nedenleri distoni veya ekstansör trunkal myopati olabilir (20).

Postüral İnstabilite

Postüral instabilite ayakta veya otururken normalde otomatik olarak devreye giren, alınan vücut pozisyonunun devamını sağlayan postüral reflekslerin bozulması veya kaybıdır, PH'nın diğer belirti ve bulgularından sonra gelişir. Postüral instabilite sonucu hastalar oturdukları yerden desteksiz kalkmada zorluk çekerler; otururken veya ayakta omuzlardan hızlı itmeler ile öne, arkaya veya yana düşme eğilimi gösterirler, propulsiyon ve retropulsiyon dereceleri değerlendirilir, arkaya doğru iki adımdan daha fazla hareket veya postüral bir cevabın olmayışı anormal postural yanıt olarak değerlendirilir. Denge kaybı, düşme, özellikle geriye doğru düşme PH olanlarda yaygın olarak görülür (21). Diğer parkinsonyen semptomlar, ortostatik hipotansiyon, yaşa bağlı duysal değişiklikler, görsel, vestibüler ve propriyoseptif stimülasyonların düzenlenmesindeki kinestetik yetersizlikler de postüral instabilite ile yakın ilişkilidir. PH ile birlikte görülen tremor, rijidite, fleksiyon postürü, bradikinezi reaksiyon sürelerini uzatır, denge stratejilerinin geliştirilmesini olumsuz etkiler. Dopaminerjik tedavi, unilaterale pallidotomi, derin beyin stimülasyonu bazı aksiyel bulgular açısından olumlu etki gösterse de postüral bozukluğun düzeltilmesinde ve düşme insidansının azaltılmasında genellikle etkili bulunmamıştır (9,22).

Donma

Motor blok olarak da değerlendirilen donma bir akinezi tipidir; ani ve geçici olarak (10 sn'den kısa) hareket edememe şeklindedir ve daha çok yürüme sırasında bacakları etkiler. Bu durum yürümeye başlarken heyecan yaratır, hasta karşıdan karşıya geçerken, dar yerlerden geçerken, dönerken aniden hareket edemez, düşmelere neden olur.

Yürüyüş Bozuklukları

Kas tonusu değişiklikleri, otomatik hareketler ve postüral ayarlamaların bozulması nedeniyle duruş ve yürüyüş bozulur. Hasta baş ve gövdesi öne eğik olarak yavaş ve ufak adımlarla blok halinde yürür, kolların asosiyel hareketi kaybolmuştur. PH'daki bu motor değişiklikler fonksiyonel bağımsızlığı kısıtlar, morbidite ve mortalite nedenidir (21,23). Kısalmış çift adım uzunluğu, azalmış hız, artmış kadans Parkinson yürüyüşü için tipiktir. Çoğu hastada özellikle ilerlediğinde yürüyüş hızında artış olur ve kişi kendi ağırlık merkezini yakalamaya çalışmış gibi yürür, buna "festinasyon" adı verilir.

Dizartri, hipofoni, disfaji olarak ortaya çıkan bulber disfonksiyon hastalar için önemli problemlerdir; orafasiyal-larengeal bradikinezi ve rijiditeye bağlı olduğu düşünülmektedir (24). PH'da dizartri solunum, fonasyon ve artikulyasyonda kullanılan konuşma ile ilgili kasların koordinasyonunun bozuk olduğu zayıf ve yavaş motor konuşma bozukluğudur ve hipokinetik dizartri olarak tanımlanır (25). Disfaji yutma refleksinin başlatılamaması veya laringeal veya özofagal hareketin uzaması nedeniyle gelişir. PH'da yutmanın her evresinde bozukluk söz konusu olabilir, ağızdan salya akışı yutma bozukluğuna bağlı olarak gelişir. Oral motor kontrol egzersizleri ve uygun beslenme sağlanmalıdır. Medikal ve cerrahi tedaviler, subtalamik çekirdeklerin derin stimülasyonu ekstremitelerde motor fonksiyonlarında yararlı olsa da dizartri kontrolünde pek etkili olmamıştır. Transkraniyal manyetik stimülasyonun PH'daki konuşma bozukluklarına etkisi ile ilgili çalışmalar da sürmektedir. Konuşmanın volüm ve kalitesini geliştirmek üzere yoğun ses terapisi teknikleri (örneğin; "Lee Silverman Voice Treatment-LSVT") kullanılmakta, aynı zamanda yutma güçlüğü için yararlarından bahsedilmektedir. LSVT ile beyin aktivitesinde saptanan değişiklikler nöral plastisiteyi işaret etmektedir (26).

Nörooftalmolojik bozukluklar da bazı hastalarda gözlenebilir; göz kırpması azalabilir, oküler yüzey irritasyonu, görsel halüsinasyonlar, blefarospazm ve konverjansta azalma, göz kapaklarını açmada beceriksizlik, yukarı bakışta kısıtlılık gelişebilir; dopaminerjik tedavi bu değişiklikleri genellikle olumlu etkiler (9,13).

Parkinsonlu hastalarda morbidite ve mortaliteye etkili solunum problemleri ortaya çıkabilir. Rijidite, servikal artroz, boyun hareketlerinin kısıtlanması ve göğüs duvarı rijiditesine bağlı olarak restriktif patern gelişir. PH'larında görülen en ciddi komplikasyon bronkopnömonidir. Genel olarak azalmış aktivite ile beraber göğüs ekspansiyonundaki azalma bu komplikasyonu kolaylaştırır. Genel popülasyona göre mortalite oranı yüksektir ve ölüm genellikle pnömoni nedeniyle olur. Respiratuvar diskinezisi olan hastalarda levodopa kullanımı solunumu olumlu etkileyebilir (27).

Otonomik Disfonksiyon

Hastaların yaklaşık yarısı ortostatik hipotansiyon belirtileri gösterir, ayrıca terlemede bozukluklar, sfinkter disfonksiyonu ve erektil disfonksiyon gelişebilir (9,28).

Kognitif ve Nörodavranışsal Bozukluklar

Hastaların %84'ünde kognitif bozukluğun belirlendiği çalışmada 15 yıllık takipte %47'sinde de demans saptanmıştır (29). PH'larında görülen demans sıklığı %30-93 arasında değişmektedir. PH'da demans gelişimi kortikal Lewy cisimcikleri ve/veya Alzheimer patolojisi gelişimi ile ilişkilidir. Lewy cisimcikli demans teşhisi, demans parkinsonizmde önce veya aynı dönemde

geliştiğinde konur; Parkinson hastalığı demansı (PHD) teşhisi ise demans başlangıcından en az 12 ay önce ekstrapiramidal motor semptomların var olması ile konur. Her iki tip demansta Lewy cisimcikleri, söz konusudur (13,30). PH'na bağlı demans yanında depresyon, apati, anksiyete ve halusinasyonlar da sık görülen bozukluklardır (31). "Hedonistik homeostatik disregulasyon" olarak da değerlendirilen davranış bozukluklarının nigro-mezolimbik alanda dopaminerjik nöron kaybı ve dopaminerjik ilaçların, özellikle de dopamin agonistlerinin kullanımına bağlı dopamin regülasyon bozukluğu nedeniyle gelişebileceğinden bahsedilmektedir (9,13).

Uyku Bozuklukları

PH'da nokturnal uyku bozuklukları ve gündüz aşırı somnolans sık görülür. Nokturnal uyku bozuklukları hastalık derecesi ve levodopa kullanımı ile ilişkilidir. Gündüz uykularının daha çok dopamin agonistleri kullanımı ile ilişkisinden söz edilmektedir. Hastaların bu açıdan otomobil ve alet kullanımı konusunda uyarılmaları önem taşır (13).

Duyusal Bozukluklar

Olfaktor fonksiyon bozukluğu, ağrı, parestezi sık, fakat parkinsonyen semptomlar olarak adlandırılmayan belirtilerdir. Hiposmi PH'nın ilk belirtisi olabilir; kortikomedial amygdalada nöronal kayıp veya olfaktor bulbusta dopaminerjik nöronların azalmasının neden olabileceği düşünülmektedir (32).

Değerlendirme

Parkinsonlu hastanın teşhisi klinik kriterlere dayanılarak yapılır. Lewy cisimciklerinin otopside patolojik olarak gösterilmesinin teşhis için standart kriter olmasından bahsedilmişse de günlük uygulamada teşhis temel motor bulgular, eşlik eden semptomlar ve levodopaya yanıtı dayanmaktadır ve teşhis kriterleri oluşturulmuştur: "Parkinson's Disease Society Brain Bank's clinical criteria for the diagnosis of probable Parkinson's disease" ve "National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS) diagnostic criteria for Parkinson's disease" (33,34).

Parkinsonlu hastanın rijidite, bradikinezi, postüral instabilite derecesi ve bu semptomların günlük yaşam aktiviteleri üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi çeşitli skalalarla yapılmaktadır (35). Bu skalalar içinde Hoehn ve Yahr Skalası hastaların gruplandırılması, hastalık progresyonun takibi açısından en sık kullanılan skaladır. Kognitif ve emosyonel durum, günlük yaşam aktivitelerinde yeterlilik düzeyi, motor fonksiyon ve medikal tedavinin yan etkilerini değerlendiren en kapsamlı ve geçerli skalalardan birisi "Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)"dir. Hastanın fonksiyonunu değerlendirirken aktiviteyi sonuçlandırabilmesi ve aktivitenin ne kadar sürdüğü de önemlidir. Yürüyüş paterni, hız ve uzaklık, ileri ve geriye yürüyüş değerlendirilmelidir. El yazısı periyodik olarak örneklenmelidir. Özellikle hastalığın erken evrelerinde postürografi, postüral instabiliteyi değerlendiren en hassas yöntemdir. Göğüs ekspansiyonu ve vital kapasite değerlendirilmesi olası solunum komplikasyonlarının takibi açısından önemlidir.

Ayırıcı Tanı

Parkinsonyen bozukluklar dört ana başlıkta sınıflandırılabilir: primer (idiopatik) parkinsonizm, sekonder (edinsel, semptomatik)

parkinsonizm, heredodejeneratif parkinsonizm ve multipl sistem dejenerasyonu (parkinson artı sendromlar). Tremor, postural bozukluklar, yürüme özellikleri, donmalar, piramidal traktus bulguları ve levodopaya yanıt PH'yi diğer parkinsonyen bozukluklardan ayırt etmede kullanılabilir. Nörolojik yapıların görüntülenmesinde kullanılan alan gücü yüksek T2 ağırlıklı manyetik rezonans görüntüleme, "F-florodopa" pozitron emisyon tomografi, dopamin D2 reseptörlerinin "C-raclopride" görüntüleme ve striatal dopamin reuptake bölgelerinin "single photon emission computerized tomography (SPECT)" teknikleri ile belirlenmesi tanı ve ayırıcı tanı açısından umut vaat eden yöntemlerdir (9,36).

Medikal ve Cerrahi Tedavi

Parkinson hastalığının semptomları dopamin (DA) eksikliğine bağlıdır ve yaklaşık 40 yıldır levodopanin DA'ya dönüşümünü önlemek için periferik dekarboksilaz inhibitörleri (benserazid, karbidopa) ile birlikte verilen levodopa PH tedavisinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Levodopa ile tedavi bradikinezi ve rijiditenin azaltılmasında etkilidir. Uzun süreli levodopa kullanımı diskinezi gelişmesine neden olabilir. Levodopa tedavisi ile stabilite sağlanan yıllardan sonra PH olan kişilerde motor performansta fluktuasyonlar, tek doz levodopa tedavisinin etkisinin giderek kısılması (wearing-off fenomeni) söz konusu olabilir. İleri derecedeki olgularda levodopa kullanımı süresinden bağımsız olarak immobilité dönemleri (on-off fenomeni) oluşur. Postsinaptik dopamin reseptörlerini stimüle ederek dopaminerjik geçişi artırmaya yönelik dopamin reseptör agonistleri de PH tedavisinde kullanılmaktadır. Bromokriptinin düşük dozları wearing-off fenomeni süresini kısaltır ve diskinezinin başlangıcını geciktirir (13).

Antiviral bir ajan olarak geliştirilen amantadinin PH'da donma, "off" dönemleri ve diskinezi gibi motor komplikasyonların sıklığını azalttığı tesadüfen bulunmuştur. Bir dopamin agonisti olarak subkutan apomorfın uygulaması "off" süresinin kısaltılmasında yararlı olabilir.

Tedavide kullanılan diğer ilaçlar bazal gangliyonlarda dopamin ile asetilkolin arasında normalde varolan ve asetilkolin lehine bozulan dengeyi tekrar sağlamak için verilen antikolinerjik ajanlar (biperiden, bornaprin, triheksifenidil) ve dopaminin sinaptik aralıkta daha uzun süre kalmasını sağlamaya yönelik verilen dopamini yıkan ana enzim olan monoaminooksidaz-B (MAO-B)'yi inhibe eden ajanlardır (selegilin ve rasagilin) (37). Çevre dokularda ve beyinde levodopayı metabolize eden bir diğer enzim olan katekol-O-metil transferazı (COMT) inhibe eden, plasma ve santral sinir sisteminde daha fazla ve sürekli dopamin miktarı sağlayan entakapon ve tolkapon uzun süreli antiparkinsonyen etki ve motor fonksiyonda iyileşme sağlarlar, levodopa dozunun azaltılmasına yardımcı olurlar (12,13).

PH'da cerrahi uygulamalar 1950'li yıllarda ağır tremoru olanlarda kontralezyonal talamusa ablatif cerrahi uygulamaları şeklindeydi. Levodopanin tedaviye girişi ile cerrahi uygulamalar gözden düşmüş, levodopaya bağlı komplikasyonların anlaşılması ile cerrahi uygulamalar yeniden gündeme gelmiştir. Globus pallidusun posteroventral bölgesinde oluşturulan boyut olarak küçük lezyonlarla rijidite, bradikinezi, akineziye iyileşme gözlenmiştir. Önceleri levodopaya bağlı diskinezinin kontrolünde etkili olan pallidotomi

şeklinde cerrahi uygulanırken daha sonra stimulatörler geliştirilmiştir. Yüksek frekanslı derin beyin stimülasyonu ile basal gangliyonda çeşitli bölgelerin fonksiyonel ve reversibl inhibisyonu sağlanmaktadır. Talamik derin beyin stimülasyonu FDA tarafından onaylanmıştır. Bilateral subtalamik stimülasyonla bradikinezi, tremor ve rijiditenin azaltılması sağlanmaktadır (38). Derin beyin stimülasyonu sonrası psikiyatrik yan etkilerden, özellikle depresyondan söz edilmektedir; kognitif bozukluğu ve ağır depresyonu olanlar için uygun bir tedavi yöntemi olmayabilir. Yeni uygulamalar olarak fetal mezensefalik dopamin hücre implantasyonu ile fizyolojik dopamin salınımı ve insan embriyonik kök hücreleri ile dopaminergik nöron sağlanması araştırılmaktadır (39).

Rehabilitasyon Hedefleri

Hastalık progresyonu ve klinik özelliklerin hastadan hastaya farklı olması nedeniyle rehabilitasyon hedefleri bireysel olarak belirlenmelidir. Hastalık semptomlarının düzenlenmesi, hastanın eğitimi, psikolojik destek sağlanması, stresin azaltılması, egzersiz ve beslenmenin düzenlenmesi, sosyal ilişkilerin artırılması, kondüsyonun korunması/artırılması, günlük yaşam aktiviteleri becerilerinin sürdürülmesi, motor ve iletişim yeteneklerinin yeniden eğitimi gibi destekleyici yaklaşımlar hastaların yaşam kaliteleri açısından önem taşır. Yapılan bir çalışmada hastaların %75'i sosyal olarak hayata katılımlarının bozulduğunu bildirirken, %60 denge bozukluğu, %44 iletişim bozukluğu ve %40 bağımsızlık kaybı bildirilmiştir (40). Hastaların fiziksel aktivitelerinin artırılması, egzersiz alışkanlığı kazandırılması ve bu aktivite düzeyinde düşmelerin önlenmesi de rehabilitasyon hedefleri olmalıdır. Rehabilitasyonun bir diğer hedefi de kondisyon, fiziksel aktivitenin azalması, ilerleyen yaş ve komorbid medikal duruma bağlı muskuloskeletal ve kardiyorespiratuvar sistemlerde gelişebilecek komplikasyonların önlenmesidir. Rehabilitasyon bir öğrenme sürecidir; hastaya kognitif işlevlerini kullanarak nasıl daha kolay hareket edebileceği ve postüral stabiliteyi koruyabileceği öğretilir. Bu eğitim bazal gangliyon, beyin sapı ve motor korteksteki primer motor kontrol bozukluğunu hedef alır. Hastaların eğitimi ile ilgili iki yöntem söz konusudur; birinci yöntem bozuk olan bazal gangliyon göz ardı edilerek konpensatuvar yöntemler uygulanması, ikinci yöntem ise pratiğe dayalı öğrenme yeteneklerinin geliştirilmesi, performansın artırılmasıdır (41).

Rehabilitasyon Yaklaşımları

Rehabilitasyon yaklaşımları hastalık progresyonuna, hastanın engellilik düzeyine göre düzenlenir. Egzersiz programı düzenlenirken hastanın toleransı göz önüne alınmalı, grup egzersizleri tercih edilmelidir. Orta evredeki hastalarda tedavi hastaya egzersizleri öğretmeye odaklanırken, ileri evrelerde tedavi hastaya ve yakınlarına konpensatuvar stratejilerin öğretilmesi üzerine odaklanmalıdır. Parkinson hastalarında fizyoterapist eşliğinde yapılan egzersiz programının bireysel uygulanan ev egzersiz programı ile yaşam kalitesi üzerindeki etkilerinin karşılaştırılması amacıyla yapılan çalışmada fizyoterapist eşliğinde yapılan egzersizlerin daha etkin olduğu saptanmıştır. Yapılan kontrollü çalışmalarda alt ekstremite motor güçlendirme programları, yüksek yoğunluklu

aerobik egzersizler, belirli sözel komutlar kullanılarak dikkati yoğunlaştırma stratejileri, duyuşsal uyarılar, aktif aksiyel rotasyon egzersizleri ve tekrarlı spesifik görevler, üzerinde durulan rehabilitasyon yaklaşımlarıdır (42,43). Parkinsonlu hastanın özelliklerine ve ihtiyaçlarına uygun bir program içinde relaksasyon egzersizleri, eklem hareket açıklığı egzersizleri, aerobik egzersizler, solunum egzersizleri, güçlendirme egzersizleri, denge ve koordinasyon egzersizleri, iş ve uğraşı terapisi, dans yer alabilir.

Relaksasyon egzersizleri ile rijiditede azalma sağlandıktan sonra rehabilitasyon programında daha kolay ilerleme sağlanabilir. Parkinsonlu hastalarda fleksör kontraktile elemanlar kısalmaya eğilimindedir, bunun engellenmesi önemlidir. Supin pozisyonda rijiditede artış olabileceğinden dolayı hasta oturur pozisyonda gevşeme egzersizlerinde daha başarılı olacaktır. Proksimal kaslar distal kaslara göre daha fazla etkilendiğinden gevşemenin distalden proksimale doğru uygulanması daha etkili olur, gövde kaslarına doğru hareket iletilebilir. Artan amplitüdülerde kolları sallamakla başlanarak diagonal paternlere geçirilir, proksimal rijiditeyi azaltacak olan gövde rotasyonu, propriyoseptif nöromüsküler fasiliteasyon (PNF) paternleri eklenir, ritmik başlatmalar kullanılabilir. Ritm ve duyuşsal uyarıların kullanımı hareketi kolaylaştırır. Hareketlerde iyileşme saptandıktan sonra fonksiyonel aktivitelere geçilir.

Aerobik egzersizler ve solunum egzersizleri: Düşük yoğunluklu aerobik egzersizler hastaların maksimum oksijen tüketim kapasitelerini, yürüme kinematiği ve mesafelerini olumlu etkilemektedir. Mobilize olmayan hastalar oturduğu yerde tempolu adım alma egzersizleri yapabilirler. Parkinsonlu hastalarda treadmill eğitiminin yürüme hızını, çift adım uzunluğunu, yürüme mesafesini arttırdığı, kadansı etkilemediği, yürüyüş hipokinezisinde etkili olduğu gösterilmiştir (44). Hastaların aerobik kapasiteleri yaş gruplarına göre düşüktür, fleksiyon postürü ve gövde rijiditesi restriktif bir solunum paternine neden olur. Hastalığın erken dönemlerinde başlanan solunum egzersizleri, doğru postür eğitimi ve gövde ekstansiyonunun korunması kardiyopulmoner ve kas-iskelet sistemi komplikasyonlarının önlenmesi açısından önem taşır. İleri evrelerde solunum egzersizlerine öksürme teknikleri, spirometre kullanımı ve solunum tedavisi teknikleri eklenir.

Güçlendirme egzersizleri: PH'da kas zaafı günlük yaşam aktiviteleri, yürüme, denge ve düşmelerle yakın ilişkilidir. Yapılan bir çalışmada 12 haftalık eksantrik kuadriseps güçlendirmenin kas ağrısı ve serum kreatin kinaz takibi ile kas hasarı oluşturmadan, kas hacmi, yürüme mesafesi ve merdiven inme süresine olumlu etkisinden bahsedilmektedir. Ekstremiteler yanında gövde güçlendirme ve fleksibilite egzersizlerine de önem verilmelidir. (45).

Postüral stabilite ve denge eğitimi: Hasta ve yakınlarına düşme ile ilgili risk faktörleri ve bu riski azaltacak çevresel önlemler anlatılmalıdır. Stabil ve daha az stabil yüzeylerde ekstremite hareketleri de eklenerek denge çalışılır. Yatakta dönmek ve yaktan kalkmak giderek zorlaşır, bu durumda gövde rotasyonuna önem verilmelidir. Postüral kontrol için çoğu insan üst ekstremite reaksiyonları göstermesine rağmen denge bozukluklarına yanıt olarak en çok çalışılan stratejiler üç temel alt ekstremite stratejisini, ayak bileği, kalça ve adımlama stratejilerini içerir. Son yıllarda kullanılmaya başlanan tüm vücut titreşim (TVT) egzersizinin hastalarda postüral stabiliteyi iyileştirebildiği gösterilmiştir (46).

Parkinson hastalığında egzersizler postural instabilite, denge ve mobiliteyi olumlu etkilemektedir; bu konuda önemli olan çok geniş bir yelpazede yürüme bandından dansa, Tai Chi egzersizlerinden kas güçlendirmeye egzersiz çeşitleri arasında hastanın denge bozukluğu, düşme risk ve sıklığı, yaşam tarzı ve tercihlerine göre kişisel bir program oluşturulmasıdır. Hastaların mobiliteilerinin güvenle artırılmasına yönelik yürüme yardımcılarının kullanımında gövde fleksiyonunundan kaçınmak ve ekstansiyonu desteklemek üzere cihazların yükseklikleri dikkatle ayarlanmalıdır.

Çoklu duyuşsal ipuçları (multisensory cueing), metronom, marş şeklindeki ritm, el çırpma, müzik gibi ritmik duyuşsal, yere çizilen çizgiler gibi görsel, sözel, hastanın büyük adım atmaya düşünmesi gibi kognitif, elbileğine pulse vibrasyon uygulanması gibi somatosensoryel ve dans gibi kombine uyarıları içerir (47). Bu uyarıların hastalarda anormal EMG aktivitesini azalttığı gösterilmiştir, dikkati yürümeye veya yapılan işe odaklayabilmek için yararlıdır (43). Bir çalışmada duyuşsal uyarı ile 8 haftalık yürüme eğitiminin yürüme hızı, çift adım uzunluğu ve kadansı olumlu etkilediği saptanmıştır (48). Bir çalışmada Parkinson hastalarında instabilite, düşme ve donma ile ilişkili olan dönme hareketine farklı ritmik uyarıların etkisini araştırmak üzere hastaların gözlüklerine ışık veren mekanizma yerleştirilmiş, duyuşsal uyarı kulaklık yardımıyla, somatosensoryel uyarı bilekten pulse titreşim ile sağlanmış, duyuşsal uyarı verilenlerde daha fazla olmak üzere uyarı verilenlerin 180 derece dönme hızlarının arttığı gözlenmiştir (49). Görsel stimülasyon yerdeki çizgiler ve merdivenlerden sağlanabilir, yürüyüşte donma ile başa çıkmada etkili olduğu gösterilmiştir. Bazı özel yapım kendinden çizgili gözlükler, özel kanediyenler ve bozuk paraları yere atarak üzerinden atlama gibi hastalar tarafından uygulanan bazı yöntemler görsel uyarı olarak kullanılabilir; bu konuda hastaların bilgilendirilmesi üzerinde durulmalıdır.

Dikkatin yoğunlaştırılması ile ilgili stratejiler internal ipuçlarının oluşturulması için kognitif olarak çok gayret sarf edilmesini gerektirir. Bu nedenle kognitif yoğunlaşmanın sadece önemli aktivitelerde kullanılması, gün boyu kognitif yorgunluk oluşturulmaması dikkat edilmesi gereken önemli bir noktadır. Parkinsonlu hastalarda mobilite sağlamak amacıyla kullanılan bir diğer uygulama dans ile tedavidir. Dans sırasında pek çok uyarı sağlanır, müzik işitsel ipucu, partner somatosensoryel ipucu sağlarken kognitif hareket stratejileri, eklem hareketi, kas gücü, endurans egzersizleri de bir arada gerçekleştirilir, ayrıca hastaların eğlenerek egzersize daha iyi katılımları sağlanır.

Kognitif Fonksiyon ve Egzersiz

Düzenli aerobik egzersizin beyin dokusu kaybını önlemede yararlı olduğu, altı aylık genel egzersiz programından sonra dikkat, hafıza gibi üst düzey bilişsel fonksiyonlarda gelişme sağlandığı gösterilmiştir (50). PH'da erken dönemde uygulanan yoğun egzersiz motor fonksiyondaki kazançlar yanında kortikomotor eksitabiliteyi de etkilemektedir. Korpus striatum, premotor alan, suplamenter motor alan ve serebellum muhtemelen yeni becerilerin elde edilmesi ile ilgilidir ve bazı uzmanlara göre striatum sağlam değilse motor performanstaki gelişmeler kalıcı olmayacaktır, ayrıca PH'da öğrenmenin yavaşlamış olması nedeniyle yeterli duyuşsal bilginin hastalara sunulması önemlidir (51). İleri

evrelerde, ağır düzeydeki hastalıkta, kognitif defisiti olanlarda, ileri yaşlarda kompensatuvar teknikler tercih edilmelidir. Bu yöntem tekrarlar, tek hareketin çalışılması ve çok yönlü aktivitelerden kaçınılması, eksternal ipuçları ve hatırlatmaların kullanımı, hareketlerin basit bölümlere ayrılmasına dayanır.

Sonuç

PH sık görülen nörodejeneratif bir hastalıktır. Genetik ve çevresel faktörlerin etkisi nöronlarda anormal protein agregasyonu, hücre disfonksiyonu ve ölümüne yol açmaktadır. Teşhis klinik olarak konur ve parkinsonizmin diğer nedenlerinin ayırt edilmesi önem taşır. Hastalık belirtilerinin medikal ve cerrahi yöntemlerle kontrol altına alınması sağlanabilmektedir. Kişiyi özel rehabilitasyon ile hastanın PH ile yaşantısını mümkün olduğunca bağımsız ve emniyetli sürdürebilmesi, yaşam kalitesi açısından büyük önem taşır.

Kaynaklar

1. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2002;14:223-36. [Full Text] / [PDF]
2. Björklund A, Dunnett SB. Dopamine neuron systems in the brain: an update. Trends Neurosci 2007;30:194-202. [Abstract] / [PDF]
3. de Rijk MC, Breteler MM, Graveland GA, Ott A, Grobbee DE, van der Meché FG, et al. Prevalence of Parkinson's disease in the elderly: the Rotterdam Study. Neurology 1995;45:2143-6. [Abstract]
4. Cookson MR, Xiromerisiou G, Singleton A. How genetics research in Parkinson's disease is enhancing understanding of the common idiopathic forms of the disease. Curr Opin Neurol 2005;18:706-11. [Abstract]
5. Healy DG, Falchi M, O'Sullivan SS, Bonifati V, Durr A, Bressman S, et al. Phenotype, genotype, and worldwide genetic penetrance of LRRK2-associated Parkinson's disease: a case-control study. Lancet Neurology 2008;70:583-90. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
6. Hardy J. Genetic Analysis of Pathways to Parkinson Disease. Neuron 2010;68:201-6. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
7. Schulz JB. Update on the pathogenesis of Parkinson's disease. J Neurol 2008;255:3-7. [Abstract] / [PDF]
8. McNaught KS, Jnabaptiste R, Jackson T, Jengelly TA. The pattern of neuronal loss and survival may reflect differential expression of proteasome activators in Parkinson's disease. Synapse 2010;64:241-50. [Abstract] / [PDF]
9. Jancovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2008;79:368-76. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
10. Taylor KS, Counsell CE, Gordon JC, Harris CE. Screening for undiagnosed parkinsonism among older people in general practice. Age Ageing 2005;34:501-4. [Full Text] / [PDF]
11. Dick FD, De Palma G, Ahmadi A, Scott NW, Prescott GJ, Bennett J, et al. Environmental risk factors for Parkinson's disease and parkinsonism: the Geoparkinson study. Occup Environ Med 2007;64:666-72. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
12. Lees AJ, Hardy J, Revesz T. Parkinson's disease. Lancet 2009;13:2055-66. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
13. Davie CA. A review of Parkinson's disease. Br Med Bull 2008;86:109-27. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
14. Greffard S, Verny M, Bonnet AM, Seilhean D, Hauw JJ, Duyckaerts C. A stable proportion of Lewy body bearing neurons in the substantia nigra suggests a model in which the Lewy body causes neuronal death. Neurobiol Aging 2010;31:99-103. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
15. Braak H, Del Tredici K, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rüb U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). J Neurol 2002;249:1-5. [Abstract]
16. Jankovic J, Kapadia AS. Functional decline in Parkinson disease. Arch Neurol 2001;58:1611-5. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
17. Lang AE. The progression of Parkinson disease: a hypothesis. Neurology 2007;68:948-52. [Abstract]

18. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in Parkinson's disease. *Brain* 2001;124:2131-46. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
19. Stamey WP, Jankovic J. Shoulder pain in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2007;22:247-8.
20. Bloch F, Houeto JL, Tezenas du Montcel S, Bonneville F, Etchepare F, et al. Parkinson's disease with camptocormia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:1223-8. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
21. Boonstra TA, van der Kooij H, Munneke M, Bloem BR. Gait disorders and balance disturbances in Parkinson's disease: clinical update and pathophysiology. *Curr Opin Neurol* 2008;21:461-71. [[Abstract](#)]
22. Maurer C, Mergner T, Xie J, Faist M, Pollak P, Lücking CH. Effect of chronic bilateral subthalamic nucleus (STN) stimulation on postural control in Parkinson's disease. *Brain* 2003;126:1146-63. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
23. Hausdorff JM. Gait dynamics in Parkinson's disease: common and distinct behavior among stride length, gait variability, and fractal-like scaling. *Chaos* 2009;19:026113. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
24. Hunker CJ, Abbs JH, Barlow SM. The relationship between parkinsonian rigidity and hypokinesia in the orofacial system: a quantitative analysis. *Neurology* 1982;32:749-54. [[Abstract](#)]
25. Critchley EM. Speech disorders of Parkinsonism: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44:751-8. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
26. Sapir S, Ramig L, Fox C. Speech and swallowing disorders in Parkinson disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2008;16:205-10. [[Abstract](#)]
27. Jankovic J, Nour F. Respiratory dyskinesia in Parkinson's disease. *Neurology* 1986;36:303-4. [[Abstract](#)]
28. Allcock LM, Uilyart K, Kenny RA, Burn DJ. Frequency of orthostatic hypotension in a community based cohort of patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:1470-1. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
29. Hely MA, Morris JG, Reid WG, Trafficante R. Sydney Multicenter Study of Parkinson's disease: non-L-dopa-responsive problems dominate at 15 years. *Mov Disord* 2005;20:190-9. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
30. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;27:1863-72. [[Abstract](#)]
31. Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, De Deyn PP, Tekin S, Emre M. Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:36-42. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
32. Ponsen MM, Stoffers D, Booij J, van Eck-Smit BL, Wolters ECh, Berendse HW. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2004;56:173-81. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
33. Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2006;5:75-86. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
34. Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 1999;56:33-9. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
35. Ramaker C, Marinus J, Stiggelbout AM, Van Hilten BJ. Systematic evaluation of rating scales for impairment and disability in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2002;17:867-76. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
36. Piccini P, Brooks DJ. New developments of brain imaging for Parkinson's disease and related disorders. *Mov Disord* 2006;21:2035-41. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
37. Ives NJ, Stowe RL, Marro J, Counsell C, Macleod A, Clarke CE, et al. Monoamine oxidase type B inhibitors in early Parkinson's disease: meta-analysis of 17 randomised trials involving 3525 patients. *BMJ* 2004;329:593. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
38. Moro E, Lozano AM, Pollak P, Agid Y, Rehncrona S, Volkmann J, et al. Long-term results of a multicenter study on subthalamic and pallidal stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2010;25:578-86. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
39. Olanow CW, Goetz CG, Kordower JH, Stoessl AJ, Sossi V, Brin MF, et al. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann Neurol* 2003;54:403-14. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
40. Buetow S, Giddings LS, Williams L, Nayar S; Parkinson's Society of New Zealand Members with Parkinson's Disease. Perceived unmet needs for health care among Parkinson's Society of New Zealand members with Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 2008;14:495-500. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
41. Morris ME, Martin CL, Schenkman ML. Striding out with Parkinson disease: evidence-based physical therapy for gait disorders. *Phys Ther* 2010;90:280-8. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)]
42. Dereli EE, Yaliman A. Comparison of the effects of a physiotherapist-supervised exercise programme and a self-supervised exercise programme on quality of life in patients with Parkinson's disease. *Clin Rehabil* 2010;24:352-62. [[Abstract](#)]
43. Gracies JM. Neurorehabilitation in parkinsonian syndromes. *Rev Neurol (Paris)* 2010;166:196-212. [[Abstract](#)]
44. Mehrholz J, Friis R, Kugler J, Twork S, Storch A, Pohl M. Treadmill training for patients with Parkinson's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;20:CD007830. [[Abstract](#)]
45. Dibble LE, Addison O, Papa E. The effects of exercise on balance in persons with Parkinson's disease: a systematic review across the disability spectrum. *J Neurol Phys Ther* 2009;33:14-26. [[Abstract](#)]
46. Ebersbach G, Edler D, Kaufhold O, Wissel J. Whole body vibration versus conventional physiotherapy to improve balance and gait in Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:399-403. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
47. Lowry KA, Carrel AJ, McIlrath JM, Smiley-Oyen AL. Use of harmonic ratios to examine the effect of cueing strategies on gait stability in persons with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:632-8. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
48. Ford MP, Malone LA, Nyikos I, Yelissety R, Bickel CS. Gait training with progressive external auditory cueing in persons with Parkinson's disease. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:1255-61. [[Abstract](#)] / [[Full Text](#)] / [[PDF](#)]
49. Nieuwboer A, Baker K, Willems AM, Jones D, Spildooren J, Lim I, et al. The short-term effects of different cueing modalities on turn speed in people with Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair* 2009;23:831-6. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
50. Tanaka K, Quadros AC Jr, Santos RF, Stella F, Gobbi LT, Gobbi S. Benefits of physical exercise on executive functions in older people with Parkinson's disease. *Brain Cogn* 2009;69:435-41. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]
51. Mochizuki-Kawai H, Kawamura M, Hasegawa Y, Mochizuki S, Oeda R, Yamanaka K, et al. Deficits in long-term retention of learned motor skills in patients with cortical or subcortical degeneration. *Neuropsychologia* 2004;42:1858-63. [[Abstract](#)] / [[PDF](#)]