



Nöroloji Uzmanı



Doç. Dr. Tamer YAZAR

AFS Film sunar

MERT FIRAT AÇEYLA DEVRİM YILHAN TUBA ÜNSAL ve KENAN ECE



beni unutma

en fazla ne kadar sevebilirsin?

MELİS BABADAĞ ÜNAL SİLVER ALİYE UZUNATAĞAN HAKAN YUFKACIĞIL BARIŞ HAYTA konuk oyuncu GÜL ERDA
müzik ANJELİKA AKBAR sanat yönetmeni SIRMA BRADLEY kurgu SERDAR ÇAKULAR görüntü yönetmeni SOYKUT TURAN (M.S.Ü.)
hikaye ve senaryo BURAK GÖRAL yapımcı SİDDİK ÖZPETEK ve ASAF ÖZPETEK yönetmen ÖZER KIZILTAN (M.S.Ü.)



www.beniunutmafilm.com



11 KASIM'DA SINEMALARDA

11 KASIM'DA SINEMALARDA

Film, kadın ve bir erkek arkeolojik ve bir kadın hastalıkları ve birbirlerine aşk simaları ve müzik başlayan bir evlilikte, genç kadını amansız bir beyin hastalığına yakalanmasıyla ve bu hastalığa karşı verdikleri mücadeleyi konu alıyor.



PARKINSON HASTALIĞINDA BİLİŞSEL BOZUKLUK VE DEMANS

- Parkinson hastalığında (PD) bilişsel işlev bozukluğu yaygındır
- Hareket bozukluğunun süresi arttıkça görülme sıklığı artar.
- Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve vasküler demans gibi demansın diğer yaygın nedenleri ile bir arada bulunabilse de özellikle hafif bilişsel bozukluk (MCI) daha sıktır.



PARKINSON HASTALIĞINDA BİLİŞSEL BOZUKLUK VE DEMANS

- Kognitif bozukluğun klinik özellikleri ve seyri, patolojik özellikleri ve tedavisi güncel araştırma alanlarıdır.
- Klinik özellikler genellikle PH ile Lewy cisimcikli demans (DLB) veya ilerleyici supranükleer palsi (PSP) gibi demansla ilişkili diğer hareket bozuklukları arasında ayırım yapabilir.
- Bununla birlikte, Parkinson Hastalığı demansı (PDD) ve DLB'nin ayrı bozukluklar mı olduğu, yoksa aynı hastalığın farklı görünümünü mi temsil ettikleri bir tartışma ve araştırma alanıdır.

Friedman JH, 2018-Jellinger KA, Korczyn AD, 2018



- Bir çalışmada, Parkinson hastalığı demansının (PDD) toplumdaki tüm demans vakalarının yüzde 3,6'sından sorumlu olduğu tahmin edilmiştir.
- Prospektif kohort çalışmalarında, Parkinson hastalarında demans görülme oranının sürekli olarak 1000 hasta yılı başına yaklaşık 100 olduğu tahmin edilmektedir (Bu oran, Parkinson hastası olmayan kontrollere göre neredeyse beş ila altı kat daha yüksektir).
- Parkinson hastalarında, özellikle hastalık seyrinin erken dönemlerinde, daha hafif derecelerde bilişsel bozulma yaygındır
- Yeni PD tanısı alan hastalarla yapılan çalışmalarda, hafif bilişsel bozukluğun (MCI) prevalansı yaklaşık yüzde 10 ila 35 arasında değişmektedir

Aarsland D ve ark,2005- Cummings JL,2005-Louis ED ve ark, 2005-Weintraub D ve ark, 2015

İnsidans ve
prevalans



- İleri yaş
 - Toplum temelli bir çalışmada, genel popülasyonda PDD prevalansı 80 yaş ve üzeri kişiler için 100.000'de 787 iken, 50 yaş altı kişiler için prevalans sıfırdı .
- Hastalık süresi
 - Hastalık süresinin etkisini değerlendiren prospektif bir takip çalışmasında, ortalama hastalık süresi 11,5 yıl olan 224 hastada başlangıçta yüzde 26 oranında demans görüldü. Demans sıklığı dört yıl sonra yüzde 52, sekiz yıl sonra ise yüzde 78 oldu.
- Hastalığın başlangıcında daha ileri yaş :
 - Bir çalışmada, PH'si 70 yaşından sonra başlayan hastaların yüzde 37'sinde demans görülürken, semptomları 70 yaşından önce başlayan hastalarda bu oran yüzde 9'dur
Mayeux R ve ark, 1992-Aarsland D ve ark, 2003-Reid WG ve ark,1996



■ Hastalık şiddeti

- Topluma dayalı bir çalışmada, demans için göreceli risk (RR), yaşlı (≥ 72 yaş) ve yüksek şiddetli (Birleşik Parkinson Hastalığı Derecelendirme Ölçeği [UPDRS] >24) Parkinson hastalarında, genç hastalarla karşılaştırıldığında yüksek bulunmuştur.
- PH'li hastalarda daha şiddetli veya erken bilişsel bozulmanın gelişmesi için ek risk faktörleri, REM uykusu davranış bozukluğu (RBD), otonomik işlev bozukluğu (özellikle hipotansiyon), hipozmi ve yürüyüş bozuklukları

Schrag A ve ark, 2017-Lin YQ, Chen SD,2018

Risk faktörleri



Risk faktörleri

■ Genetik faktörler

- PH vakalarının çoğunluğu sporadik gibi görünse de, Parkinson hastalığının monogenetik formları giderek daha fazla tanınmakta ve bunların bazıları sıklıkla erken bilişsel değişikliklerle birliktelik göstermekte (glukoserebrosidaz (GBA) genindeki mutasyonlarla ilişkili PD ve alfa-sinüklein (SNCA) ile ilişkili PD'nin bazı formları). Buna karşılık demans, parkin (PARK2) mutasyonlarıyla ilişkili Parkinson hastalığının nadir görülen bir özelliği
- Sporadik Parkinson hastalarında demans gelişimi için Apolipoprotein E (APOE) geninin hem epsilon 2 ($\epsilon 2$) hem de epsilon 4 ($\epsilon 4$) alelleri olası risk faktörleri olarak gösterilmiştir
- Mikrotübül ile ilişkili protein tau'yu (MAPT) kodlayan gendeki alelik varyasyonun da duyarlılığı etkilediği görülmektedir.
- PH'li 126 hastadan oluşan bir kohortta MAPT H1/H1 genotipi, demans olayıyla güçlü bir şekilde ilişkiliydi
Huang X ve ark,2006-Williams-Gray CH ve ark, 2009-



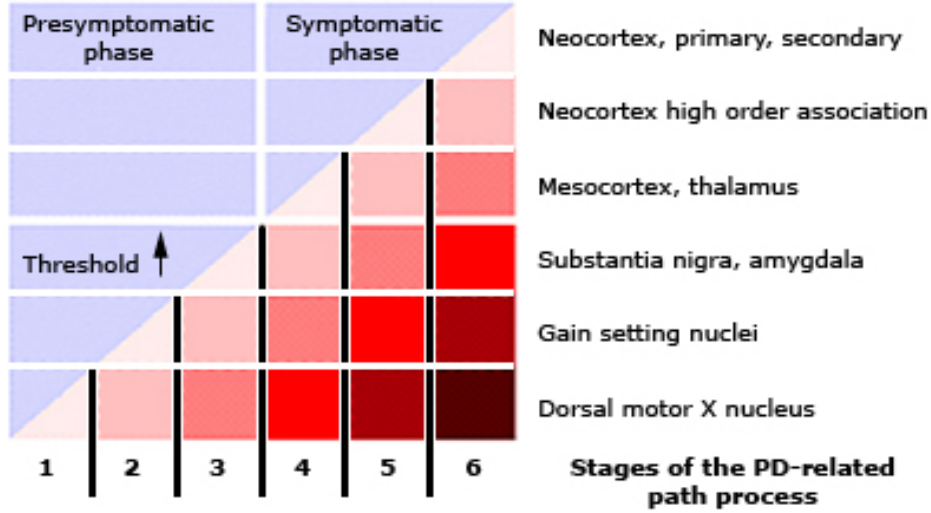
Nöropatoloji

- Parkinson hastalığı demansının (PDD) anatomik ve patolojik temeli tam olarak anlaşılammış/ muhtemelen heterojen
- Tarihsel olarak, PH'deki demans sıklıkla birlikte var olan AH veya vasküler patolojiye atfedilmiştir.
- Lewy cisimcikleri PH'nin patolojik ayırt edici özelliğini oluşturur
- PH'de Lewy cisimciği patolojisinin klinik demansla korele olan nispeten öngörülebilir bir nöroanatomik yayılımı bir dereceye kadar vardır.
- Lewy cisimciği patolojisi başlangıçta en çok koku alma sisteminde ve alt beyin sapında belirgindir, daha sonra orta beyin yapılarını içerecek şekilde ilerler. Daha sonraki aşamalarda, korteks de dahil olmak üzere diğer beyin yapıları da devreye girer
- PH'nin nöropatolojik evresi hem motor parkinsonizmin hem de demansın şiddeti ile ilişkilidir. Ancak Parkinson hastalığı ve demans hastalarının hepsinde kortikal Lewy cisimciği patolojisi yoktur

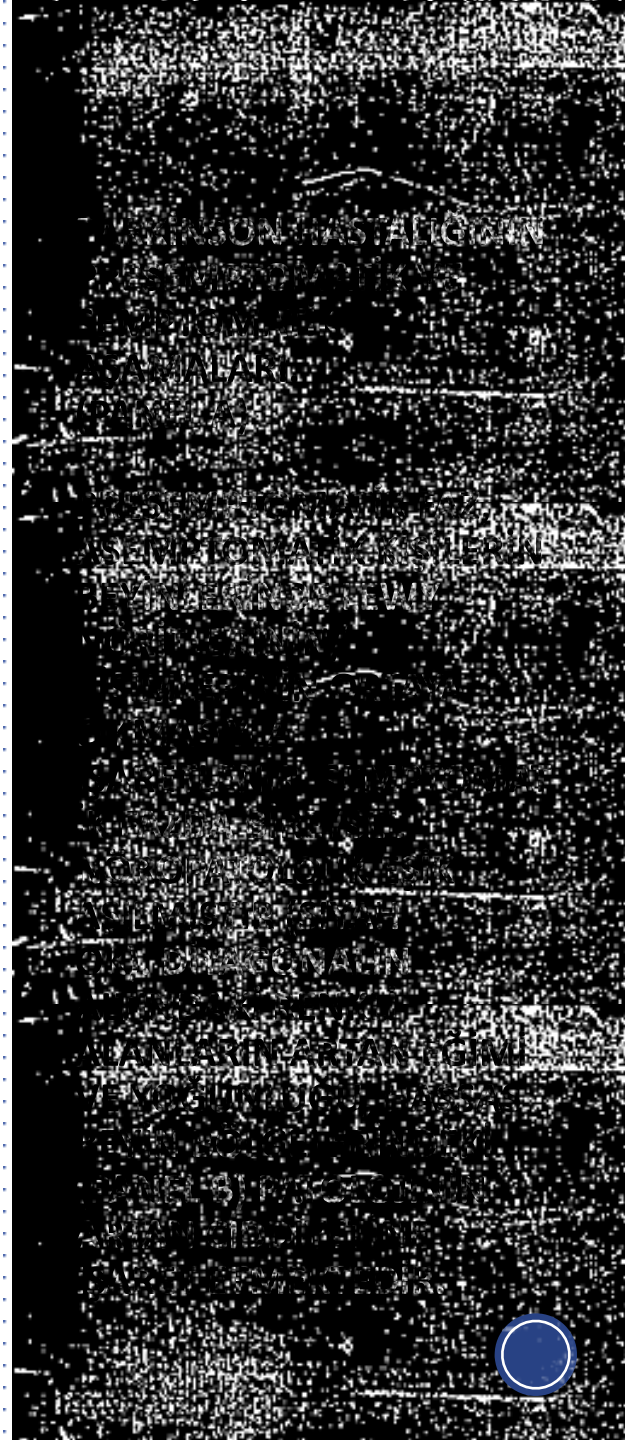
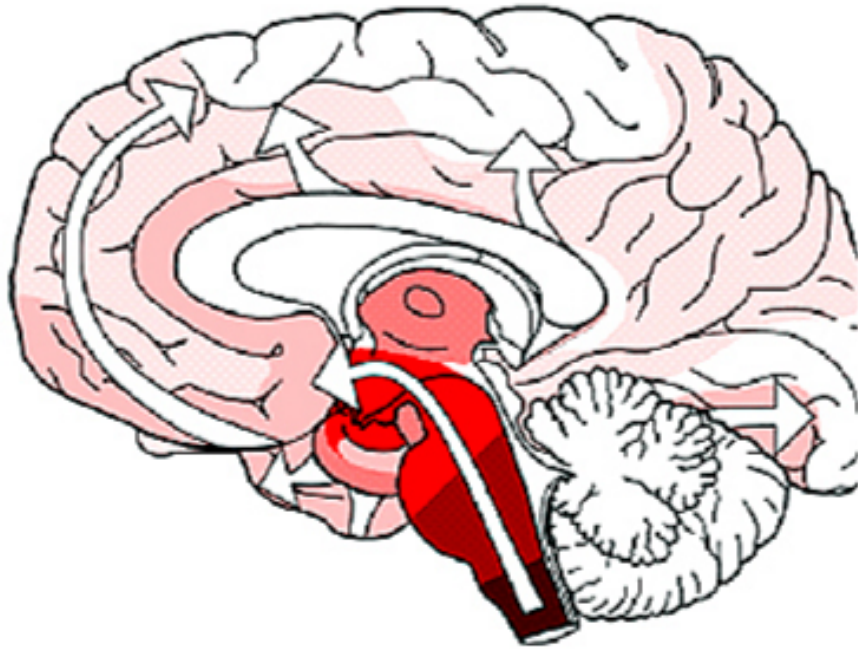
Kotzbauer PT ve ark, 2012-Parkkinen L ve ark,2008



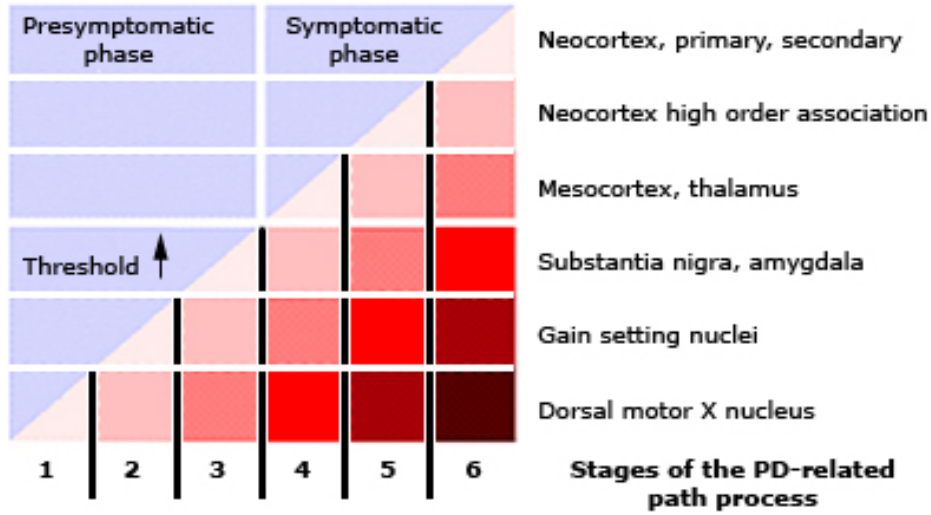
A



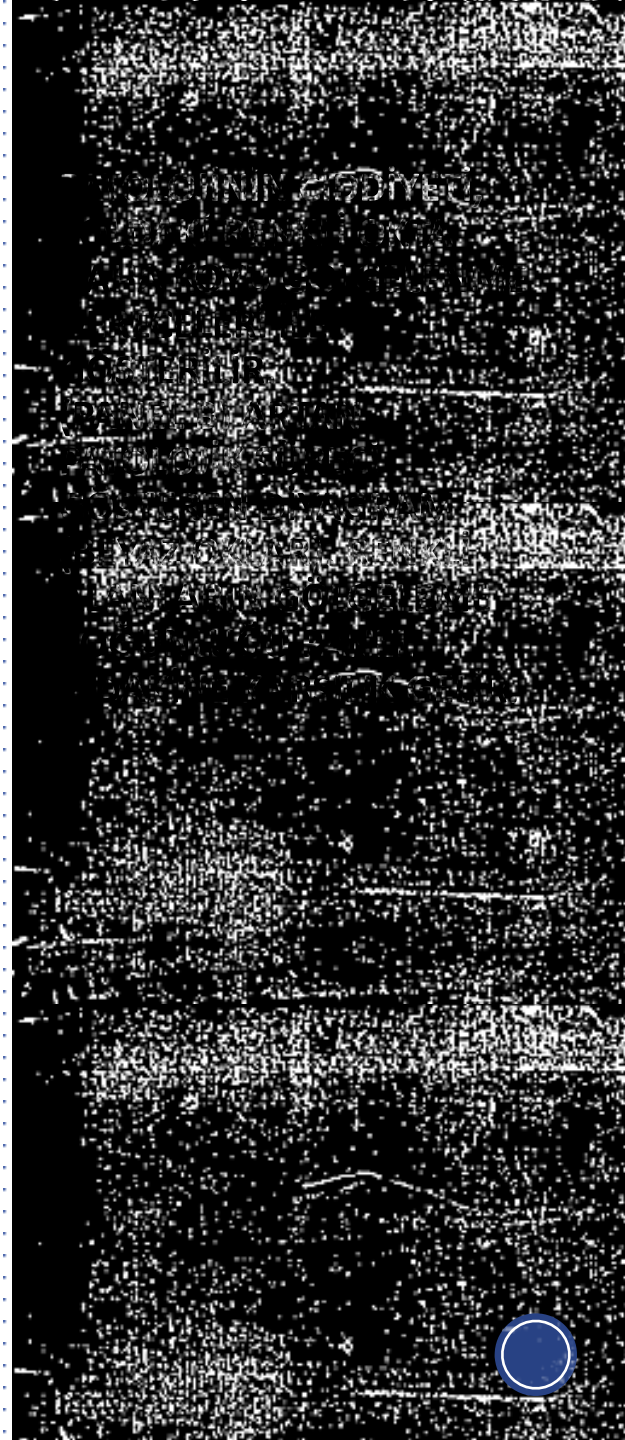
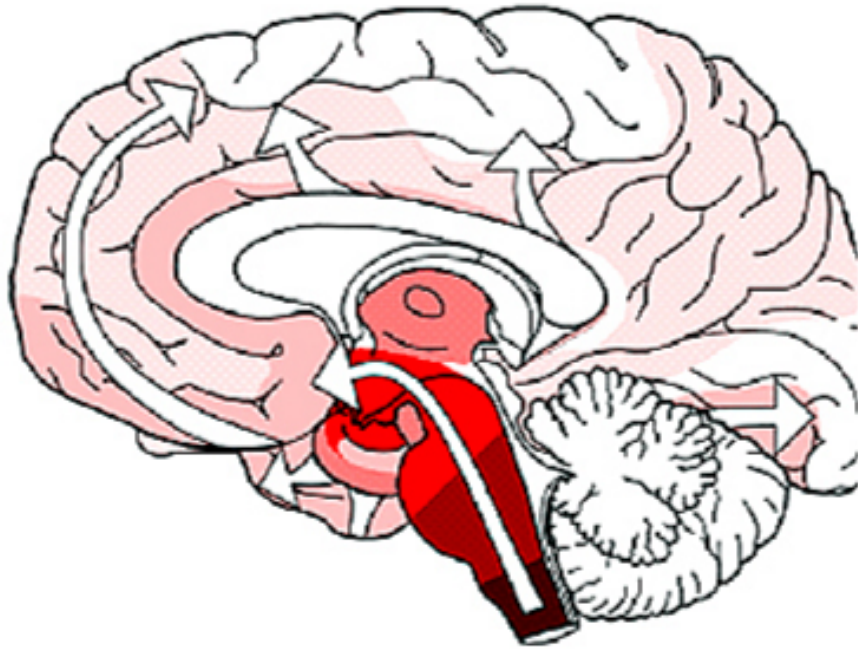
B



A



B



- Kortikal Lewy cisimciği patolojisinin yoğunluğu da bilişsel bozukluğun derecesi ile ilişkilendirilmiştir
- Birkaç çalışma, beyin omurilik sıvısındaki azalmış amiloid betanın (1'den 42'ye) diğer hasta gruplarında olduğu gibi Parkinson hastalarında da bilişsel gerileme ile ilişkili olduğunu bulmuştur
- MRI ve nöropatolojik çalışmalar, demansı olan Parkinson hastalarında, olmayanlara göre daha belirgin difüz beyin atrofisini göstermekte
- Bir nörogörüntüleme çalışması, PDD'li hastalarda kolinerjik yollarda, bilişsel açıdan sağlam Parkinson hastalarına kıyasla daha fazla beyaz cevher hiperintensitesi tespit etti

Salon H ve ark,2014-Beyer MK ve ark, 2007-
Shin J ve ark,2012



PARKINSON HASTALIĞI DEMANSININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Bilişsel özellikler	Davranış özellikleri
<ul style="list-style-type: none">• Dikkat bozukluğu• Yönetici işlev bozukluğu• Görsel-uzaysal işlev bozukluğu• Bozulmuş sözel hafıza	<ul style="list-style-type: none">• İlgisizlik• Depresyon veya anksiyete de dahil olmak üzere ruh halindeki değişiklikler• Görsel halüsinasyonlar• Paranoyak sanrılar• Gündüzleri aşırı uykulu olma• Parçalanma, kabuslar ve REM uykusu davranış bozukluğu dahil uyku bozuklukları



PARKINSON HASTALIĞI DEMANSININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

- Bilişsel bozukluk
 - PH'deki bilişsel bozukluk, AH'den farklı olan heterojen bir bilişsel profile sahiptir.
 - Genel patern, yürütücü ve görsel-uzaysal işlevlerde bozulma/daha az belirgin hafıza bozuklukları ve nispeten korunmuş dil işlevi
 - Yürütücü işlev bozukluğu sıklıkla hastalık seyrinin erken safhalarında mevcut/dikkat ve planlama eksiklikleri ile anlaşılır.
 - Görsel-uzaysal işlevin bir ölçümü olan yüz tanıma testleri, Parkinson hastalığının seyrinin erken dönemlerinde bozulur .
 - Bellek eksiklikleri, AH'de olduğundan daha az belirgin olsa da, PH demansında da ortaya çıkar.

Aarsland D ve ark, 2010- Emre M ve ark,2007- Bronnick K ve ark,2006



PARKINSON HASTALIĞI DEMANSININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

- Nöropsikiyatrik semptomlar;
 - Demanslı ve demanssız PH'da yaklaşık %50 sinde görsel halüsinasyonlar
 - Karmaşık görsel halüsinasyonlar (örn. hayvanlar, insanlar) en yaygın türdür, ancak varlık duyuları, çevredeki hareket duyuları ve yanılsama deneyimleri dahil olmak üzere diğer görsel rahatsızlıklar da ortaya çıkabilir.
 - İşitsel, taktil ve kokusal halüsinasyonlar da meydana gelebilir ancak daha az yaygındır.



PARKINSON HASTALIĞI DEMANSININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

- Nöropsikiyatrik semptomlar;
 - Görsel halüsinasyonların varlığı, hatta hafif illüzyon fenomenleri bile güçlü bir şekilde bilişsel işlev bozukluğuyla ilişkilidir
 - Antiparkinson ilaçlar, özellikle antikolinergik ajanlar, dopaminerjik ajanlar ve amantadin görsel halüsinasyonları şiddetlendirebilir.
 - Bilişselliği normal olan Parkinson hastalarında, halüsinasyonları olanların demans geliştirme olasılığı, bu semptomu olmayan hastalara göre daha yüksektir

Aarsland D ve ark,2014-Bejr-Kasem H ve ark,2021-Galvin JE ve ark,2006



PARKINSON HASTALIĞI DEMANSININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

- Nöropsikiyatrik semptomlar
 - Demansı olan ve olmayan PH tanılılarda depresyon, anksiyete ve uyku bozuklukları da sık
 - Depresyon yüzde 30-40 oranında ortaya çıkar ve motor bozukluğın derecesi ile zayıf bir korelasyon gösterirken bilişsel gerilemenin habercisi olabilir
 - Uyku bozuklukları arasında uyku bölünmesi, kabuslar ve REM uyku davranış bozukluğu (RBD) sık



PARKİNSON HASTALIĞI DEMANSININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

- Nöropsikiyatrik semptomlar;
 - RBD'nin sıklıkla açık nörolojik veya bilişsel semptomların başlangıcından yıllar önce ortaya çıkan, PD veya DLB gibi alfa-sinükleinopati gelişiminin bir göstergesi olduğu kabul edilir
 - Hafif kognitif bozukluk (MCI) oranları, RBD'li PD hastalarında, RBD olmayanlara kıyasla üç ila altı kat daha yüksektir ve RBD, demansın erken başlangıcının bir belirtecidir

Kandiah N ve ark, 2009-Aarsland D ve ark, 2014-Jozwiak N ve ark,2017



PARKİNSON HASTALIĞI DEMANSININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

- Klinik seyir;
 - MCI'den demansa dönüşüm oranları oldukça değişkendir, çoğu hastada kognitif bozukluğun şiddeti hastalığın seyri boyunca ilerleme eğilimindedir.
 - Son 3,5 yıl içinde teşhis edilen Parkinson hastaları üzerinde yapılan bir çalışmada, Montreal Bilişsel Değerlendirme (MoCA) testine göre yüzde 41'inde hafif bilişsel bozukluk tespit edildi. 18 aylık takip sonrasında yüzde 21'i normal bilişten hafif bilişsel bozukluğa dönüştü. Hastaların yüzde 5'i aynı zaman diliminde hafif bilişsel bozukluktan demansa ilerledi
 - Ancak daha yeni yapılan beş yıllık bir çalışmada, başlangıçta bilişsel olarak normal olan ve MCI gelişen hastaların yalnızca yüzde 29'unda demans ortaya çıktı

Aarsland D ve ark,2010-Hu MT ve ark,2014-Pedersen KF ve ark,2017





Alzheimer Hastalığı

- Amyloid beta plakları
- Hipokampusun atrofisi
- Çökün sistem atrofisi
- Kortikobazal dejenerasyon
- Alzheimer hastalığı



AYIRICI TANI

- Lewy cisimcikli demans;
 - PDD'de demans, yerleşik parkinsonizm varlığında ortaya çıkarken, DLB'de demans genellikle parkinson belirtilerinin gelişmesinden önce, aynı anda veya çok kısa bir süre sonra ortaya çıkar.
 - Demans başlangıcından önce parkinsonizm bir yıldan fazla süredir mevcutsa resmi olarak PDD olarak sınıflandırılır.



AYIRICI TANI

- PDD ve DLB arasında ayırım yapılmasına yardımcı olabilecek diğer özellikler;
 - DLB de klinik kötüleşme hızlı, halüsinasyonların ve sanrılar daha erken başlar ve levodopa yanıtı azalmıştır
 - Çoğunlukla, Parkinson belirtilerinin PDD'de iki taraflı, asimetric ve daha şiddetli olma olasılığı daha yüksektir
 - Tremor PDD'de DLB'den daha yaygındır
 - Bilişte önemli dalgalanmalar DLB'de yaygındır

McKeith IG ve ark, 2005-Molloy S ve ark,2005-Mega MS ve ark,1996-Galasko D ve ark,1996



AYIRICI TANI

- Progresif supranükleer palsi;
 - PSP, erken dönemde PDD'yi taklit edebilen nadir bir sendrom
 - Ayırt edici erken özellikleri arasında vertikal supranükleer bakış felci ve düşmelerle birlikte belirgin postüral instabilite yer alır
 - Levodopaya yanıt tipik olarak zayıftır, ancak hastaların yaklaşık yüzde 20'sinde hastalığın erken evrelerinde L-dopa ile bir miktar iyileşme görülebilir
 - Bradikinezi başlangıçta tipik olarak simetrikdir
 - Apati, disinhibisyon, disfori ve anksiyete gibi davranış değişiklikleri yaygındır

Litvan I ve ark, 1997-Quinn N, 1995



AYIRICI TANI

- Çoklu sistem atrofisi;
 - Olivopontoserebellar atrofi, striatonigral dejenerasyon ve Shy-Drager sendromu için kullanılan genel bir terimdir.
 - Çoklu sistem atrofisi (MSA), genellikle parkinsonizmle birlikte ortaya çıkar.
 - Diğer özellikler disotonomi, serebellar ataksi ve kortikospinal sistem eksikliklerini içerebilir.
 - Bu belirtilerin belirginliği ve başlangıçtaki simetri, titremenin olmaması ve levodopaya zayıf yanıt PDD'den ziyade bu tanıyı akla getirmektedir

Christine CW, Aminoff MJ, 2004



AYIRICI TANI

- Kortikobazal dejenerasyon;
 - Bradikinezi, rijidite ve postüral instabilite dahil olmak üzere asimmetrik parkinsonizm gösterebilir.
 - Daha ayırt edici özellikler arasında ideomotor apraksi, yabancı uzuv (alien limb) fenomeni, afazi ve kortikal duyu fonksiyonu kaybı yer alabilir
 - Titreme olmaması ve levodopa yanıtının olmaması CBD için tipiktir ve PDD'den ayırmaya yardımcı olur.

Armstrong M ve ark, 2013



AYIRICI TANI

- Alzheimer hastalığı;
 - AH erken evrelerinde hafif ekstrapiramidal belirtiler mevcut olabilse de, klinik olarak belirgin parkinsonizm AH'nin geç evresine kadar gelişmez.
 - Çoğu durumda, demans ve parkinsonizmin ortaya çıkışının göreceli zamanlaması açıktır



AYIRICI TANI

- Serebrovasküler hastalık;
 - Periventriküler ve subkortikal beyaz cevheri, bazal gangliyonları ve beyin sapını etkileyen birden fazla vasküler bölgedeki enfarktüsler demans ve vasküler parkinsonizm üretebilir.
 - Semptomların ani başlangıcı, ağırlıklı olarak alt ekstremitte tutulumu, adım adım gidişi, vasküler risk faktörleri, fokal nörolojik bulgular, psödobulber palsi ve nörogörüntüleme vasküler hastalığın kanıtlanması bu tanıyı destekler

Portet F ve ark, 2009-Galvin JE ve ark, 2008



TANI

- Parkinson hastalığında bilişsel bozukluk günlük aktivitelerde kayba bağlı olarak genellikle iki ana kategoriye ayrılır: hafif bilişsel bozukluk (MCI) ve PD demans (PDD).
- Her iki tanı da yerleşmiş parkinsonizme (en az bir yıl) ve diğer tanıların dışlanmasına bağlıdır



TANI

- Hafif bilişsel bozukluk;
 - MCI Parkinson hastalarında yaygın
 - 41 çalışmanın (PD'li 7053 hasta) bir meta-analizinde, MCI prevalansının yüzde 40 olduğu tahmin edilmiştir
 - Parkinson hastalarında MCI tanısına yönelik klinik kriterler ilk olarak 2012 yılında uluslararası bir konsensüs paneli tarafından önerilmiş
 - Kesin olarak belirlenmiş bir PH tanısı
 - Parkinson hastalığı varlığında, hasta ya da bilgi kaynağı tarafından bildirilen ya da klinisyen tarafından gözlemlenen bilişsel yeteneklerde kademeli düşüş



TANI

- Hafif bilişsel bozukluk;
 - Nöropsikolojik testlerde bilişsel eksiklikler
 - Karmaşık işlevsel görevlerde ince zorluklar mevcut olabilmesine rağmen, bilişsel eksiklikler işlevsel bağımsızlığa müdahale edecek kadar değil
 - Bilişsel bozulmaya ilişkin diğer birincil açıklamalar (örn. deliryum, felç, majör depresyon, metabolik anormallikler, ilaçların olumsuz etkileri veya kafa travması) dışlanarak
 - Klinisyenin görüşüne göre Parkinson hastalığı ile ilişkili diğer komorbid durumlar (örn. motor bozukluk veya şiddetli anksiyete, depresyon, gündüz aşırı uykululuk veya psikoz) bilişsel testleri önemli ölçüde etkilememiş

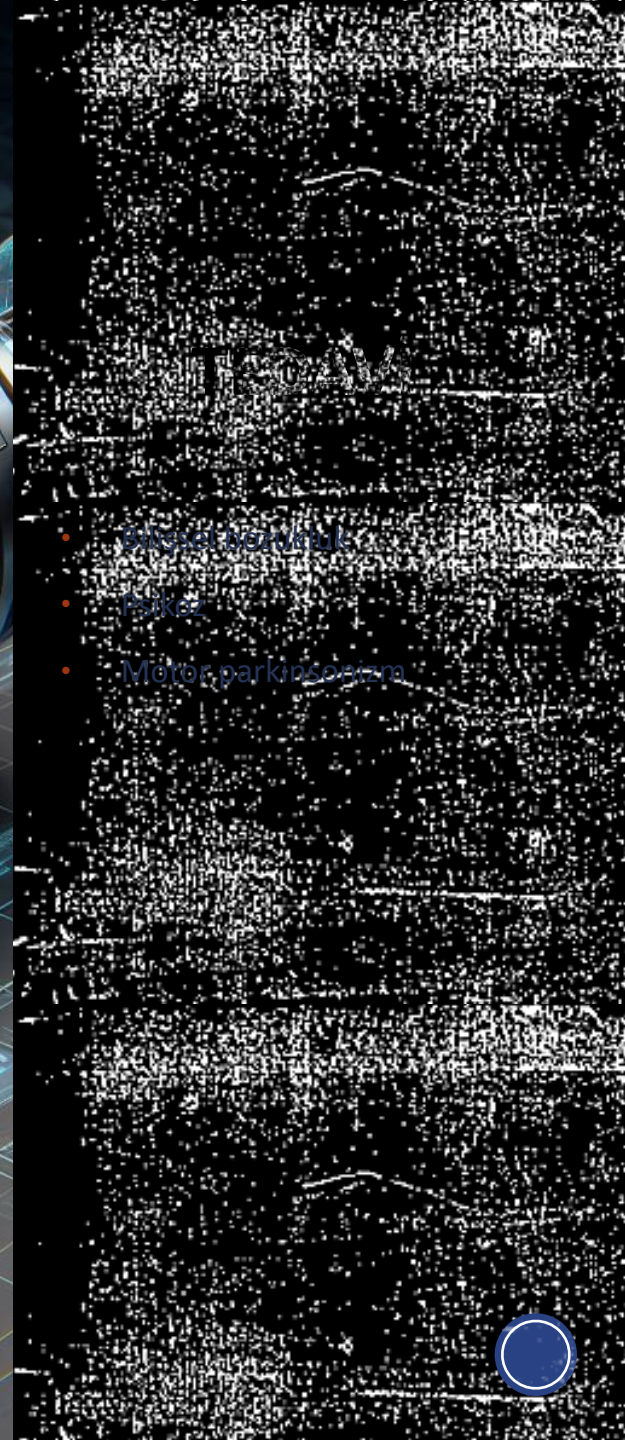
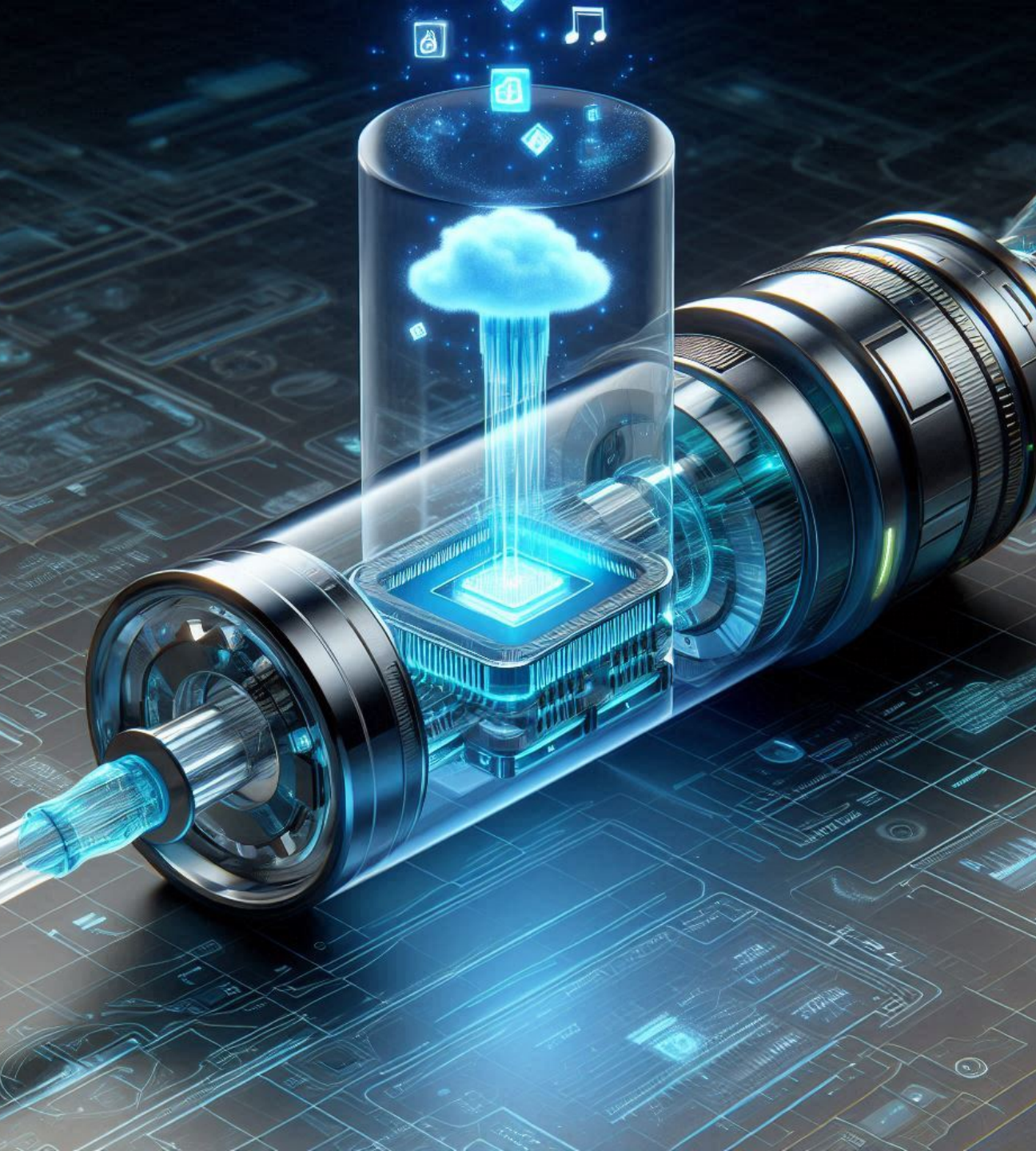
Baiano C ve ark, 2020-Litvan I ve ark, 2012-



PARKINSON HASTALIĞI DEMANSININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ

- Parkinson hastalığı demansı;
 - Kesin olarak belirlenmiş PH tanısı
 - Parkinson hastalığı varlığında gelişen, öykü, klinik ve zihinsel muayeneyle teşhis edilen, sinsi başlangıçlı ve yavaş ilerleyen demans sendromu:
 - Birden fazla bilişsel alanda bozulma (dikkat, yürütücü işlev, görsel-uzaysal işlev, hafıza)
 - Hastalık öncesi düzeyden belirgin düşüş
 - Motor veya otonomik semptomlara atfedilebilen bozukluktan bağımsız olarak, günlük yaşamı (sosyal, mesleki veya kişisel bakım) bozacak kadar şiddetli eksiklikler
- Emre M ve ark, 2007





- Sistem entihali
- Rika
- Motor parkinson em



TEDAVİ

- Bilişsel bozukluk;
 - Kolinesteraz inhibitörleri
 - PDD'de kolinesteraz inhibitörleriyle ilgili çalışmaların çoğu, hafif ila orta dereceli bir faydaya, ancak kötüleşen tremor ve mide bulantısı dahil olmak üzere yan etki riskinde artışa dikkat çeker



TEDAVİ

- Bilişsel bozukluk;
 - Rivastigmin, hafif ila orta şiddette PDD'si olan 501 hasta üzerinde 24 haftalık, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirildi ve demansta orta düzeyde iyileşme sağladığı,
 - Alzheimer Hastalığı Değerlendirme Ölçeği-Bilişsel Alt Ölçeğinde ortalama 2,1 puanlık iyileşme sağladığı bulundu.
 - (ADAS-cog) skoru, plasebo ile tedavi edilen grupta 0,7 puanlık düşüşle karşılaştırıldı
 - Donepezil tedavisi PDD'li 550 hastayı içeren randomize bir çalışmada değerlendirildi.
 - 24 hafta sonra aktif tedavi, ADAS-cog skorunda anlamlı faydayla ilişkilendirildi
- Rolinski M ve ark, 2012- Hizmetçi I ve ark, 2006- Dubois B ve ark, 2012



TEDAVİ

- Bilişsel bozukluk;
 - Memantin
 - Orta ve şiddetli AH'da ve vasküler demansta etkili
 - DLB veya PDD demanslı 72 hasta üzerinde yapılan 24 haftalık randomize kontrollü bir çalışma, memantin ile tedavi edilen hastaların birincil sonuç değerlendirme ölçütü olan klinik küresel değişim izlenimi açısından daha iyi performans gösterdiğini, ancak diğer ikincil sonuç ölçütlerinde bu performansı göstermediğini buldu.
 - 24 haftalık randomize kontrollü diğer bir çalışmada, aynı sonuç ölçümünde DLB hastalarında iyileşme görüldü, ancak PDD hastalarında iyileşme olmadı

Aarsland D ve ark, 2009- Emre M ve ark, 2010-



TEDAVİ

- Psikoz;
 - Görsel halüsinasyonlar ve sanrılar, özellikle hastalığın ileri evrelerinde Parkinson hastalığının sık görülen bir belirtisidir ve PDD'li hastalar, antiparkinson ilaçlarının nöropsikiyatrik yan etkilerine karşı daha duyarlı
 - PH hastalarında psikozun yönetimi antiparkinson ilaçların ayarlanmasını içerebilir.
 - Daha şiddetli semptomları olan bazı hastaların antipsikotik ilaçlara ihtiyacı olabilir



TEDAVİ

- Motor parkinsonizm;
 - Bazı istisnalar dışında, motor parkinson semptomlarının tedavisi demanslı ve demanssız PH'de benzerdir.
 - Gözlemsel çalışmalar, L-dopa'nın genel olarak bilişi olumsuz etkilemediğini ileri sürmektedir
 - Antikolinergik ajanlar sıklıkla kognitif bozukluğu şiddetlendirir ve PDD'li hastalarda genellikle kaçınılır.



TEDAVİ

- Motor parkinsonizm;
 - Demansı olmayan 29 Parkinson hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, anabolik ve aerobik egzersiz programı yürütücü işlevlerde iyileşmeyle sonuçlanmıştır. PH'de bilişi iyileştirmede egzersizin etkinliği henüz kanıtlanmamıştır.
 - PDD'li hastalar genellikle kötü sonuçlar nedeniyle derin beyin stimülasyonu (DBS) tedavisinin değerlendirilmesinden hariç tutulur.

Molloy SA ve ark, 2006-Cools R ve ark, 2001-



ZABALTEGI



59

DOMOSTIA ENEMALDIA
FESTIVAL DE SAN SEBASTIAN
INTERNACIONAL DE CINE

"Una de las películas españolas más logradas,
de cualquier género, de los últimos años"

★★★★★ Neil Young, THE HOLLYWOOD REPORTER

"Reveladora, entretenida, sensible y conmovedora"

★★★★★ Jigsaw Lounge, TRIBUNE

"Arrugas, un cómic excepcional,
una película sobresaliente"

★★★★★ Gregorio Belinchon, EL PAIS

"Es divertida, es triste, es dulce,
es desgarradora. Es brillante"

★★★★★ Peter Bradshaw

BASADO
EN EL CÓMIC
DE PACO ROCA
PREMIO NACIONAL
DE CÓMIC 2008



Arrugas

WANDA VISION PRESENTA "ARRUGAS" UNA PRODUCCION DE MANUEL CRISTOBAL PARA PERRO VERDE FILMS
ELEPHANT IN THE BLACK BOX CROMOSOMA TVG TACHO GONZALEZ ALVARO GUEVARA MABEL RIVERA "ARRUGAS"

GUIÓN: ANSEL DE LA CRUZ, PACO ROCA, EDUARDO FERRERES, ROSARINA CICCIOMI BASADO EN EL CÓMIC ARRUGAS DE PACO ROCA PUBLICADO POR DEBOLSILLO ACTUADORES / ACTRICES PERSONAJES PACO ROCA
COMPOSICIÓN MARI GARCÍA / SUPERVISOR DE ANIMACIÓN BALPESO PEDRERA / DIRECTOR DE FOTOGRAFÍA DAVID CUBERO / SONIDO CARLOS GARCÍA, DIEGO S. SQUER / PRODUCCIÓN DE PRODUCCIÓN VELINA HARTONY
PRODUCTORES EJECUTIVOS: GIANI MARINÉZ, MARGA ANDICHARA, ANSEL DE LA CRUZ, UNDO FOLGHERA, TONI MARIÓN / PRODUCTORES MANUEL CRISTOBAL, ENRIQUE AGUIRREZABALA, CRISTÓBAL LARIN / DISEÑO DE PRODUCCIÓN EDUARDO FERRERES



www.arrugaslapelicula.com

Miguel ve a karamanların vakit
zamanında da ama yine gelece
ve gelecekte mi bu aşamaya ulaş
olan Emilio ya, unitsiz vakalar için
'destek' bölümü olarak bilinen en
üst kısıt getirilmesinde için
yardım eder

Emilio'yu 'kurtarmak' için
yaşadıkları zamanlar sıkıcı
yaşadıkları zamanlar sıkıcı
kurtarmak için gelecekteki hayalleri artık daha
yaklaşmış olsa da onlar için
aşında her şey yeni
başlamak için

