

Parkinsonova bolezen – etiologija, diagnoza in zdravljenje

Doc. Dr. Dejan Georgiev, dr.med.
Klinični oddelek za bolezni živčevja
Nevrološka klinika, UKCL

Fakulteta za računalništvo in
informatiko, UL

Predavanje 23.2.2023
Univerza v Novi Gorici
Dvorec Lanthieri, Vipava



Kaj je parkinsonizem?

Bradi-hipo-kinezija: počasni in majhni gibi. Zmanjšana pogostost mežikanja, zmanjšana izraznost obraza. Tih glas. Težave pri vstajanju iz stola, zmanjšan zamah rok, „zamrznitve“ pri hoji.

Tremor: tipično v mirovanju, „štetje denarja“.

Rigidnost: „svinčena cev“ in fenomen „zobatega kolesa“.

Posturalne motnje: nestabilnost, padci, telo upognjeno naprej.



Zgodovinski pogled

- Parkinsonova bolezen je omenjena v Ayurvedi (Vedsko obdobje, cc 1500-600 let pred novim štejetjem) pod imenom "vepathu", ki opisuje upočasnjenost oseb s to boleznijo.
- *Mucuna pruriens* – naravni vir levodopa
- *Withania somnifera* – nevroprotektivni učinek
- Koncepti zdravljenja bolezni podobni sodobnim!





AN
ESSAY
ON THE
SHAKING PALSY.

BY
JAMES PARKINSON,
MEMBER OF THE ROYAL COLLEGE OF SURGEONS.

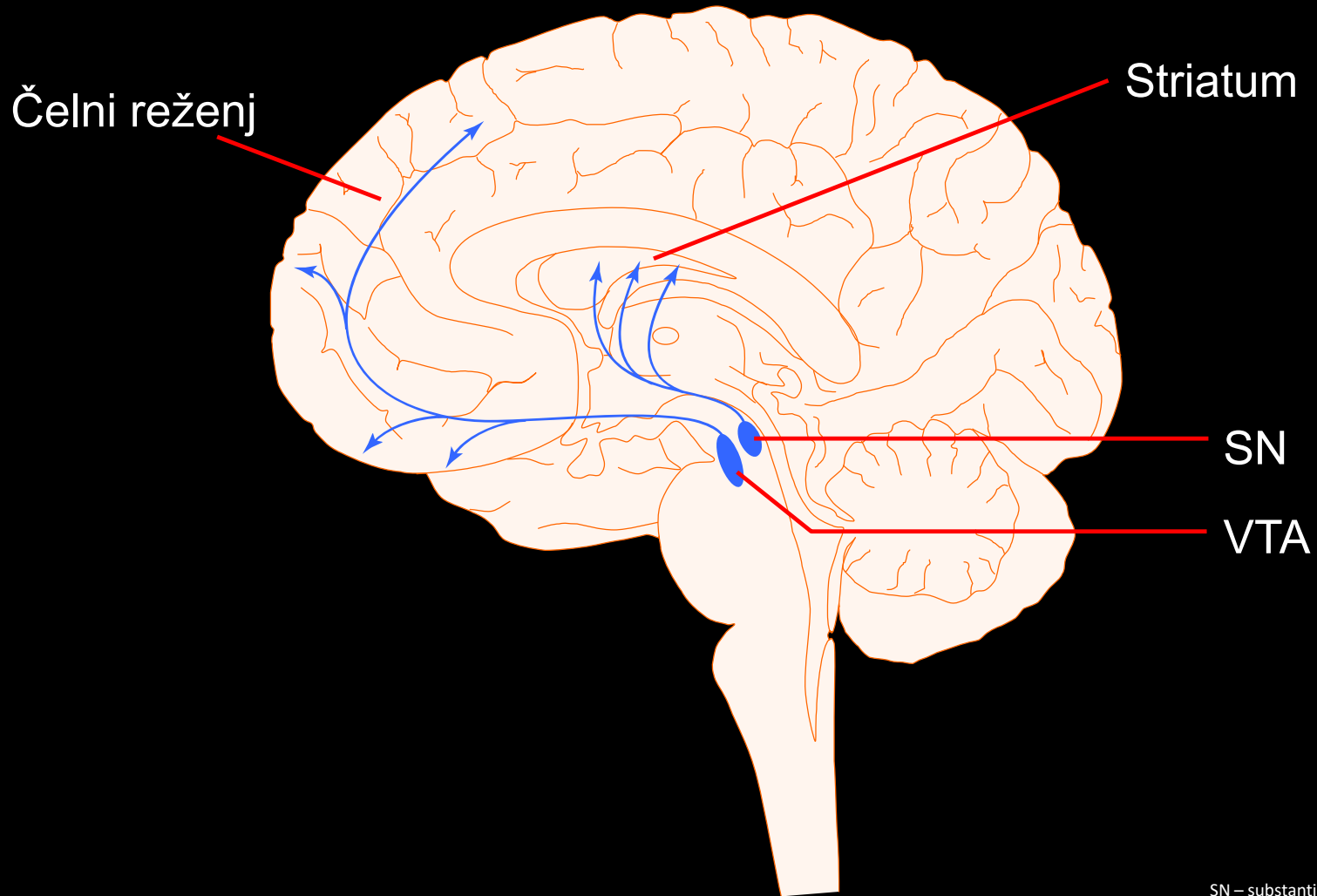
LONDON:
PRINTED BY WHITTINGHAM AND ROWLAND,
Goswell Street,
FOR SHERWOOD, NEELY, AND JONES,
PATERNOSTER ROW.

1817.



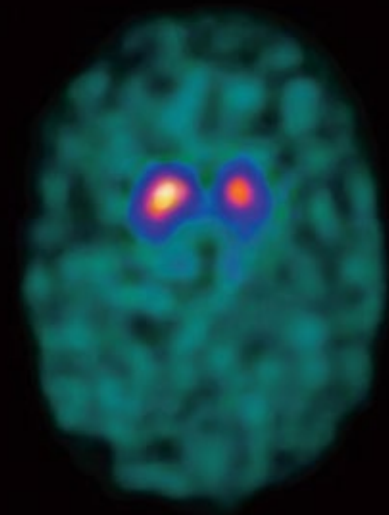
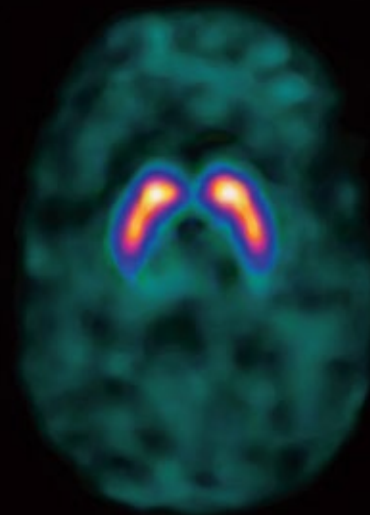
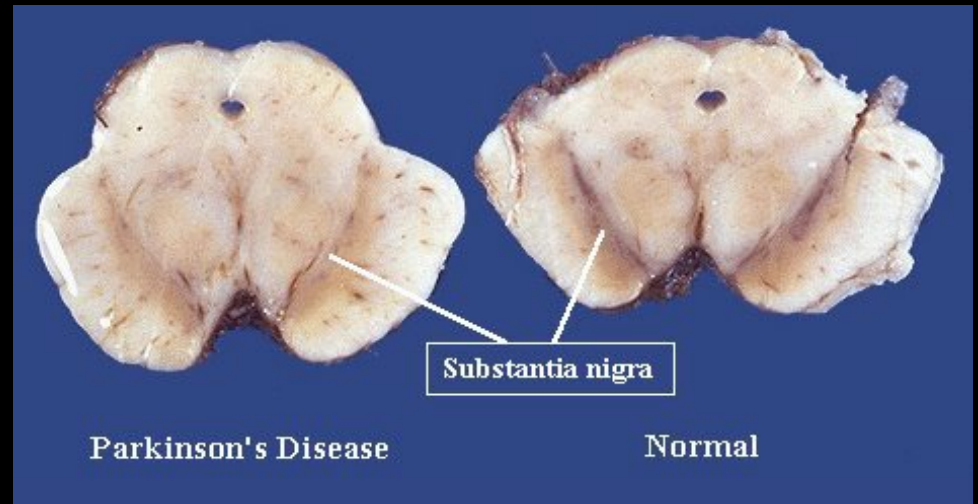
Jean-Martin Charcot

Dopaminergični sistem

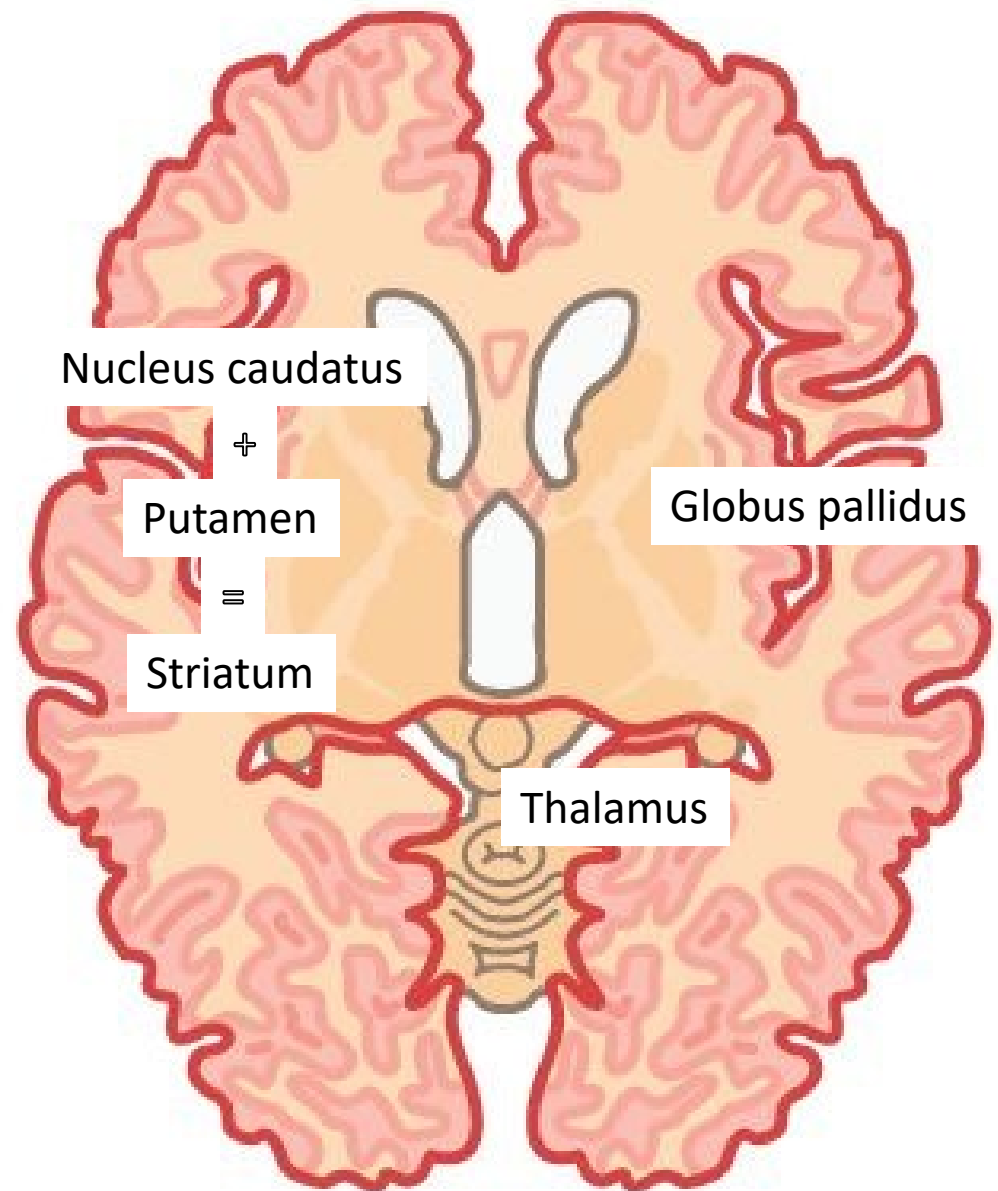


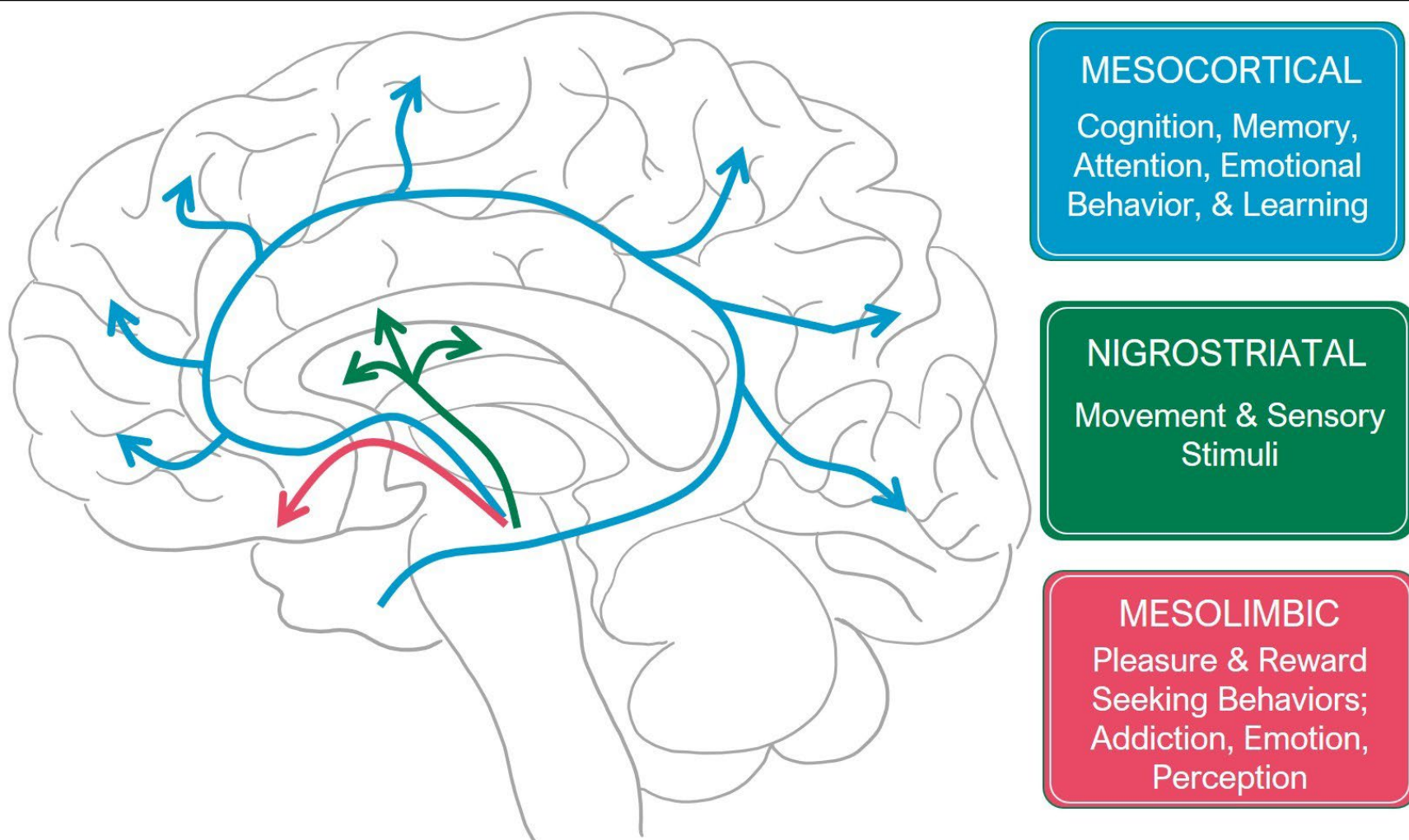
SN – substantia nigra
VTA - ventralna tegmentalna regija

Substantia nigra



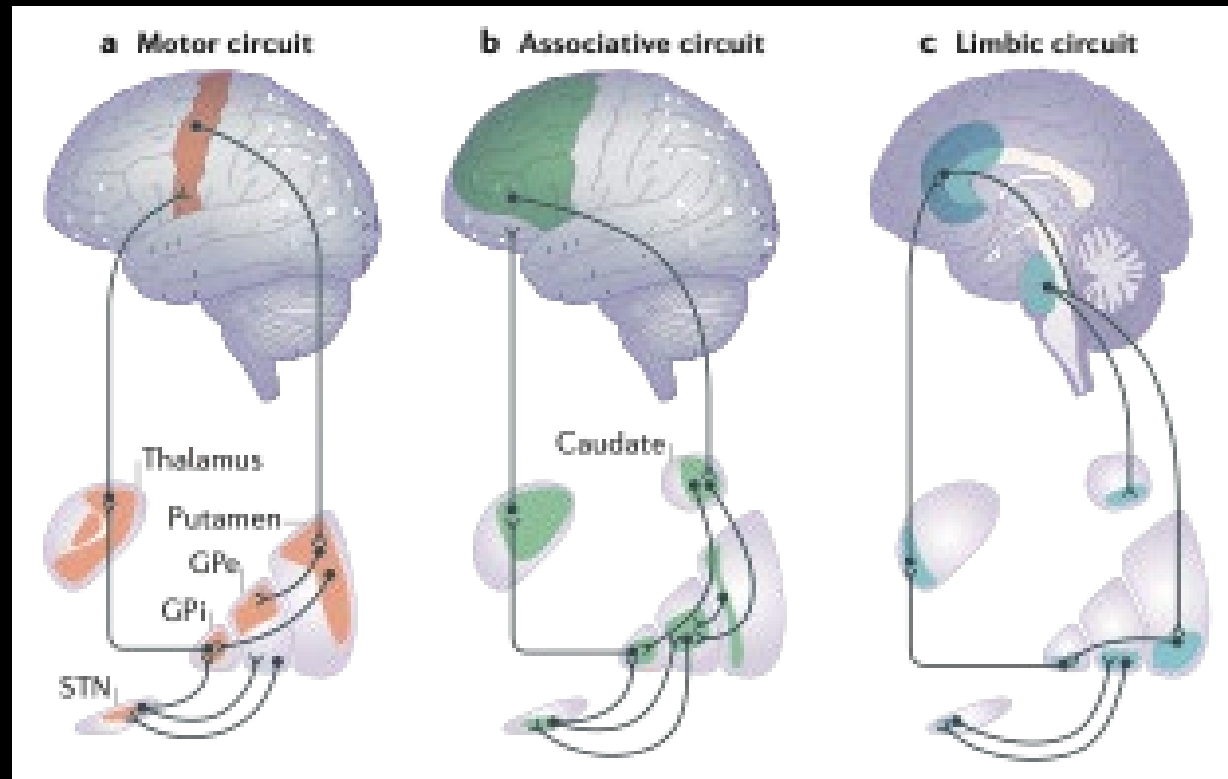
Bazalni gangliji





Dopaminergične poti

Kortiko-bazalni gangliji-talamo-kortikalne zanke



Lewyjeva telesca

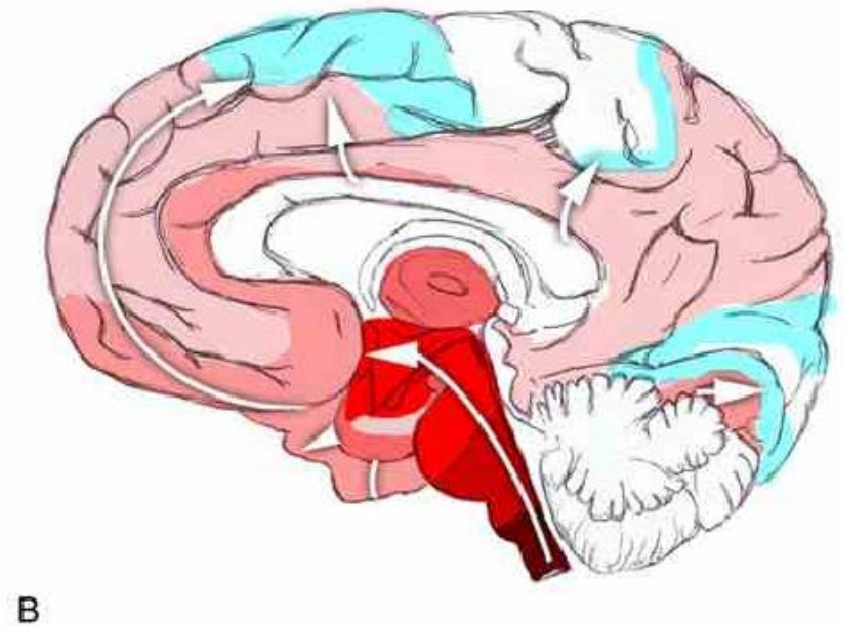
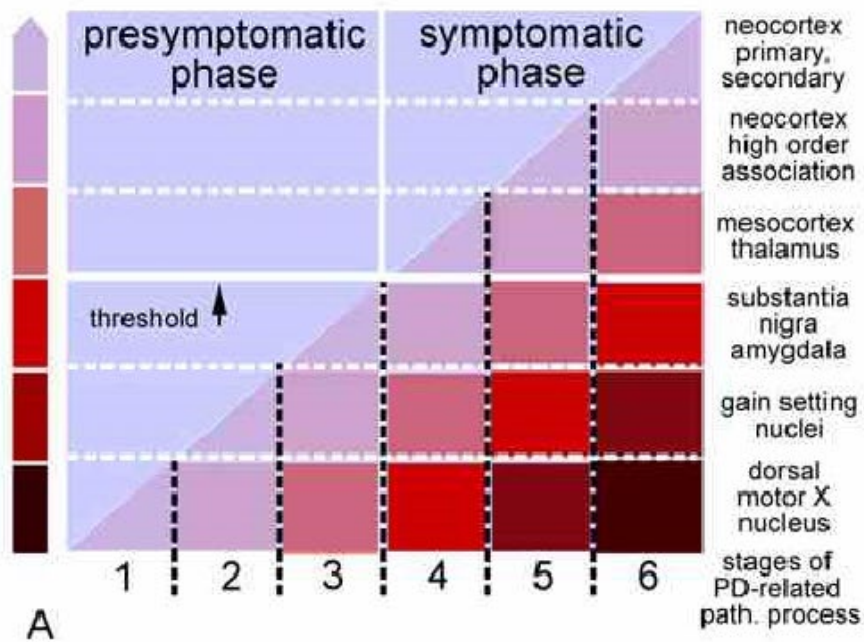


Lewy body dementia | ArticleIcon

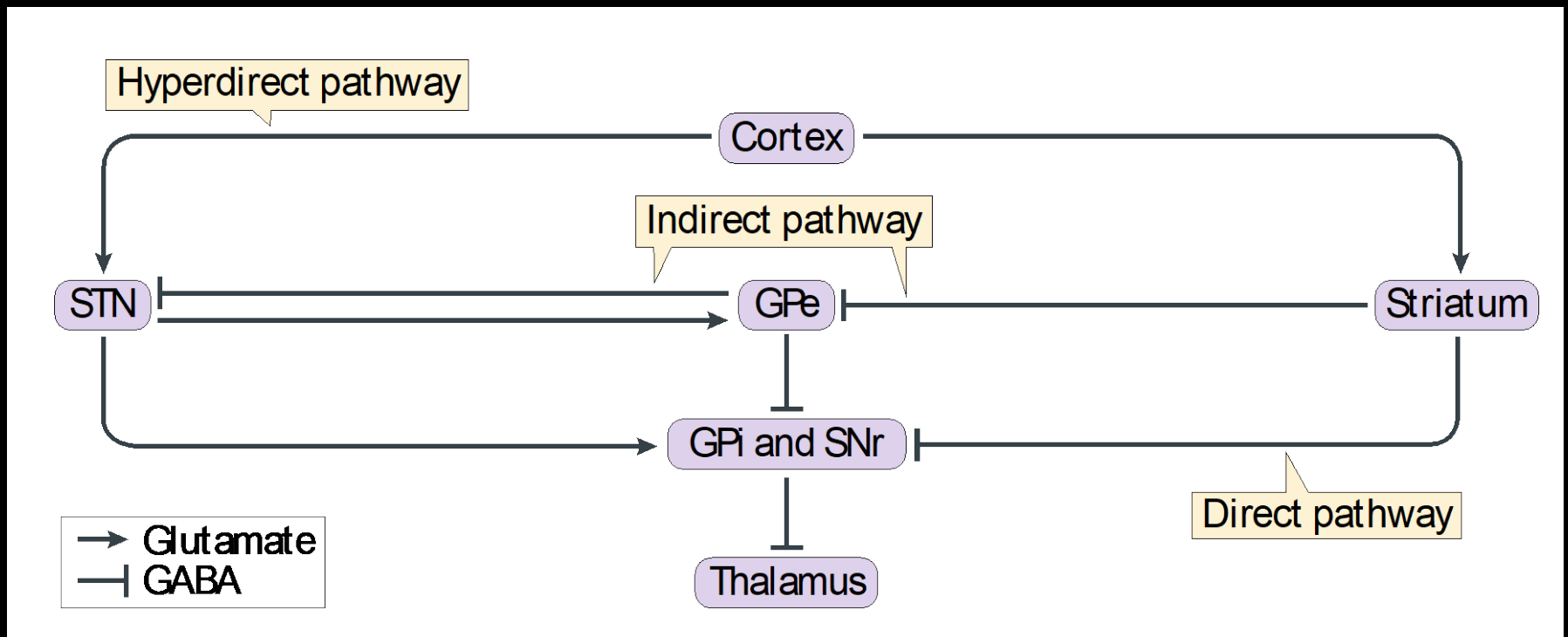


Parkinsonisme / Ziekte info | neurologen-alrijne

Braakova klasifikacija



Kaj je funkcija bazalnih ganglijev?



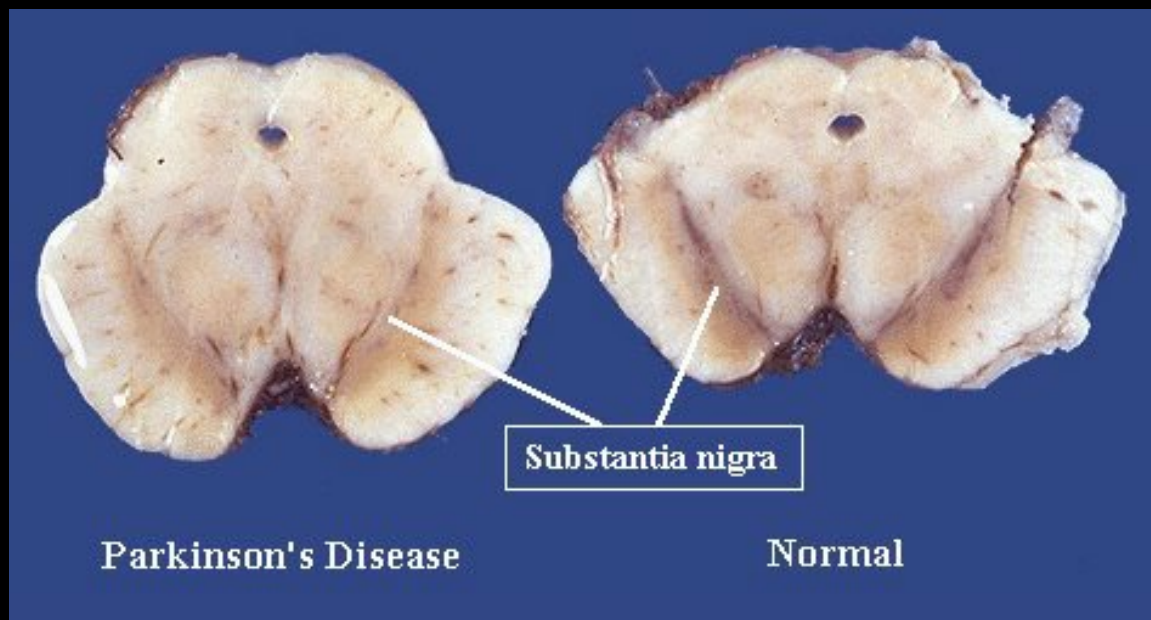
Diferencialna diagnoza parkinsonizma

- Parkinsonova bolezen (idiopatska ali genetska)
- Parkinsonizem plus (demenca z Lewyjevimimi telesi, progresivna supranuklearna paraliza, kortikobazalna degeneracija, multipla sistemska atrofija)
- Parkinsonizem, ki ga povzročajo zdravila (antidopaminergiki)
- Redki, vendar ozdravljivi parkinsonizmi pri mladih: Wilsonova bolezen in Dopa-odzivna distonija
- Drugo: "vaskularni" parkinsonizem, možganska travma, okužba osrednjega živčevja, avtoimunska, toksični in presnovni vzroki

Parkinsonizem povzročen z zdravili

- Zdravila, ki zmanjšujejo prenos dopamina
- Antipsihotiki/antiemetiki: risperidon, haloperidol, metoklopramid, prometazin, proklorperazin itd.
- Lahko se ne razlikuje od PB
- Zdi se, da ga **klozapin** ne povzroča; **kvetiapin** kaže nizke stopnje pojavnosti parkinsonizma
- Terapija: zmanjšanje ali ukinitvev povzročitelja stanja. Izboljšanje stanja lahko traja mesece!

Parkinsonova bolezen (PB)



CNS Degenerative Diseases Tutorial (utah.edu)

- Ponavadi idiopatska
- Degeneracija substancije nigre povzroči pomanjkanje dopamina v striatumu -> motorični in nemotorični simptomi
- Dopaminergična terapija lajša motorične simptome

Parkinsonova bolezen:

Zgodnje komplikacije

- Tremor v mirovanju
- Pisava postaja drobnejša, težave pri zapinjaju gumbov
- Upočasnitev gibov, nespretnost
- Togost okončin
- Vlečenje nog za sabo, koraki so krati
- Težave pri obračanju v postelji ali pri vstajanju iz stola
- Hipofonija

- Nemotorične težave: *anosmia, težave pri spanju, zaprtost, anksioznost, depresija, utrujenost*

PB: zdravila za motorične simptome

- L-dopa (s karbidopo/benserazidom) je najučinkovitejše in ga običajno najbolje prenašajo
- Dopaminski agonisti (ropinirol, pramipeksol, rotigotin)
- Drugi imajo le skromen ulinek (zaviralci MAO-B, antiholinergiki, amantadin)

Zgodnja PB: Kdaj začeti zdravljenje?

- Zdravila so simptomatska, niso nevroprotektivna ali nevrotoksična
- Raven bolnikove funkcije je najboljši vodilo odzivnosti na dopaminergično terapijo (zlasti na L-dopa)
- ** Ne pozabite na pomen telovadbe! **

S katerim zdravilom začeti zdravljenje?



L-dopa najučinkovitejša pri motoričnih simptomih na splošno (bradikinezija, tremor, posturalne motnje in motnje hoje)



Agonisti dopamina povzročajo več nemotoričnih stranskih učinkov in se jim je najbolje izogniti pri bolnikih, starejših od 70 let

Nekatera pravila pri zdravljenju PB

- Ne bojte se L-dope. "Odlaganje L-dope" dolgoročno ne koristi.
- Glavni cilj zdravljenja je izboljšati funkcionalnost pacienta, ne le vplivati na simptome
- Pustiti ustrezen odmerek in čas, da zdravilo deluje, preden ugotovimo, da je zdravljenje s tem zdravilom neuspešno ali, da je pacient neodziven na zdravilo
- Tremor v mirovanju je lahko pri nekaterih bolnikih neodziven na zdravila

Levodopa

- Najbolj učinkovita pri motoričnih simptomih
- Lahko začetna terapija PB
- Pri zmerno napredovale do pozne faze bolezni je L-dopa skoraj vedno potrebna
- Nemotorični neželeni učinki vključujejo slabost, ortostazmi, zaspanost, halucinacije; vendar ne toliko kot druga zdravila za PB
- Motorični stranski učinek: diskinezije

L-dopa + DDC-I + COMT-I

Dopadekarboksilazni inhibitorji:

- Benserazid (Madopar)
- Karbidopa (Nakom in Stalevo)

Catechol O-metiltransferazni inhibitorji

- Tolkapon (hepatotoksičnost) najmočnejši!
- Entakapon (Stalevo) (rdeča barva urina)
- Opikapon (1x/d, zmanjša OFF obdobja brez ON dikinezije)

L-dopa/ karbidopa - odmerjanje

- Najpogostejši odmerek 100/25 mg.
- Poskusite 1 tableto 3x/d s postopnim zviševanjem do 1,5 tablete 3x/d, pozneje tudi 2 tableti 3x/d.
- Postopno zviševanje do 4x/dan oz. 5x/dan po potrebi.
- 2 tedna med koraki, za oceno učinka.
- Ni odgovora? Vsaj 1000 mg/d 3 mesece da bi rekli, "pacient ni odziven na L-dopo".
- Tipični dnevni razpon odmerkov L-dope: 300 mg do 1500 mg

Dopaminski agonisti (ropinirol, pramipeksol, rotigotin)

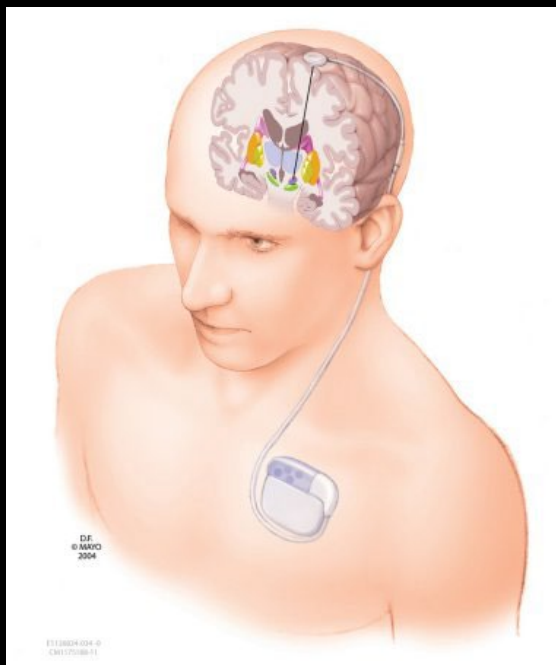
- Lahko je monoterapija pri zgodnji bolezni; pozneje ponavadi v kombinaciji z L-dopo.
- Lahko se doda k L-dopi za skrajševanje časa izklopa.
- Pogosti stranski učinki! Slabost, napadi spanja, hipotenzija, kompulzivno vedenje, edem gležnjev. 😞
- Večja verjetnost za halucinacije in zmedenosti. Previdnost pri starejših ali dementnih bolnikih! 😞

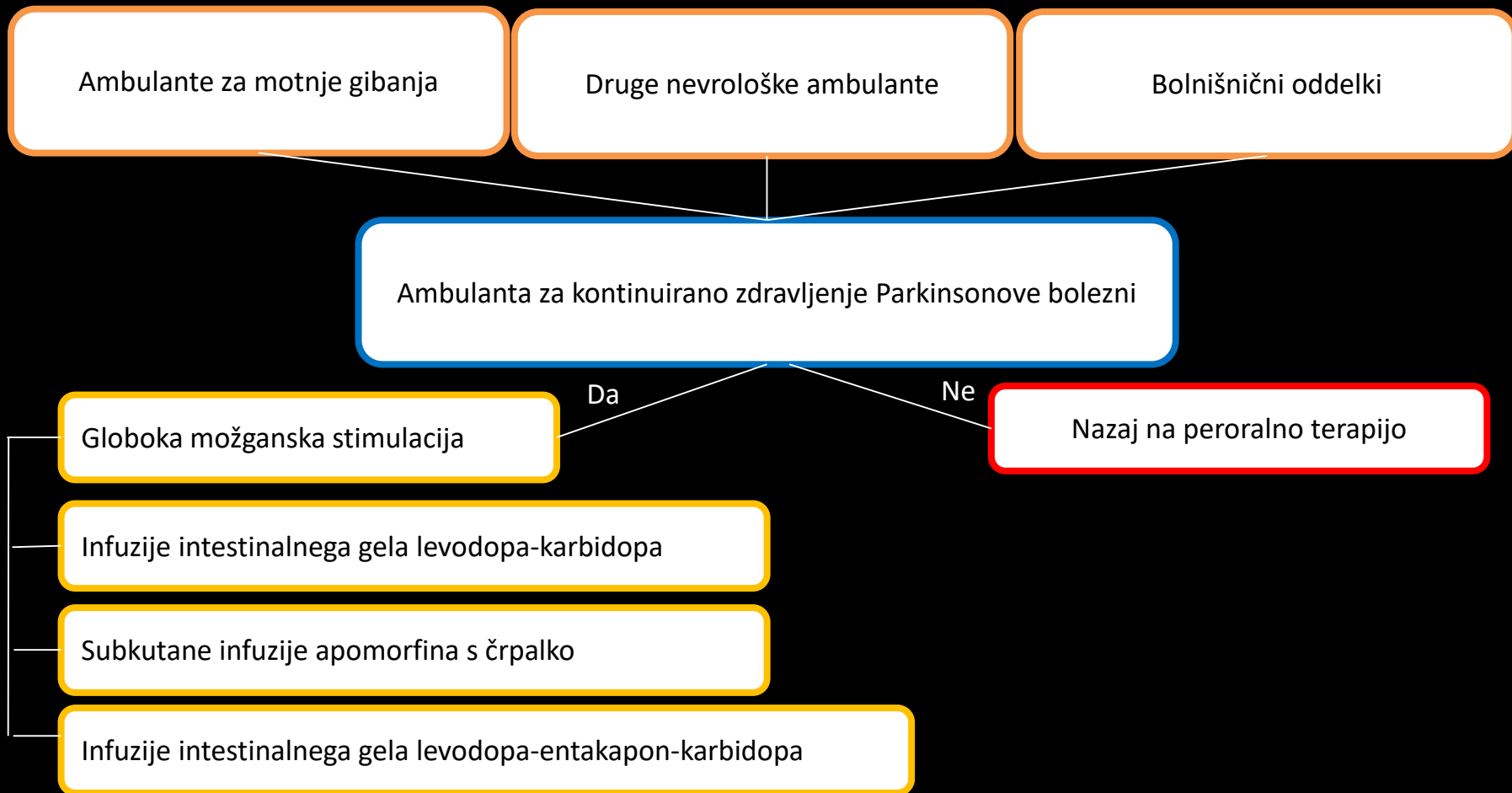
Napredovala PB

- Več motoričnih zapletov, vključno z diskinezijami in nihanji ON-OFF , sindrom izvenevanja učinka.
- Bolj odporni motorični simptomi (npr. oslabiljeno ravnotežje s padci).
- Več nemotoričnih simptomov (zlasti demenca in halucinacije).
- Več zdravil, več stranskih učinkov.
- Obvladovanje teh zapletov zahtevajo izkušnje, ponavadi v terciarni ustanovi.

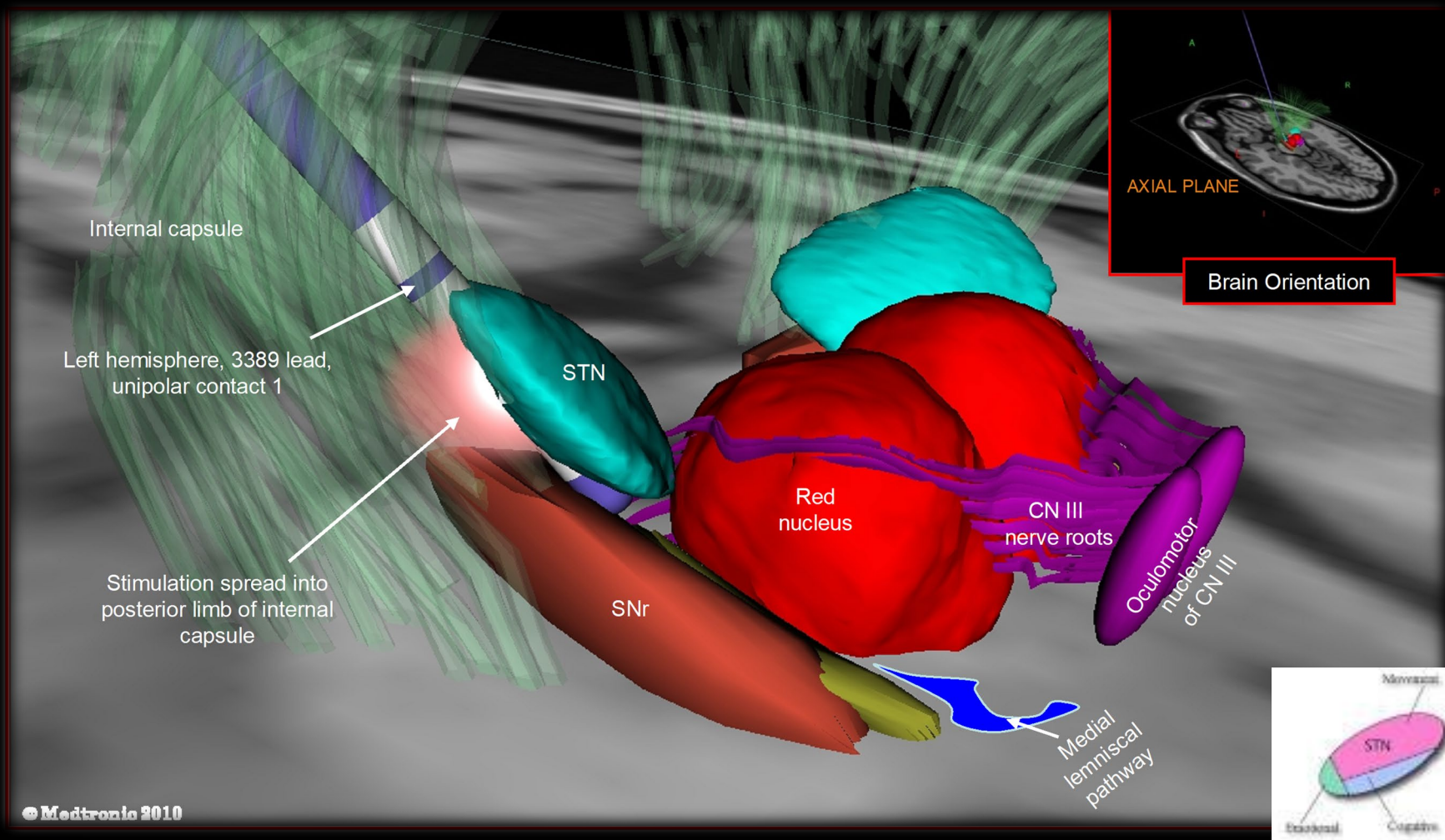
Motorične komplikacije v napredovali fazi PB

- Nihanja. Zdravilo preneha delovati pred naslednjim odmerkom. Obdobja izklopa so slabšajo in poslabšujejo, ko bolezen napreduje.
- Diskinezije (običajno na vrhuncu vklopov). Potreba po večjih in/ali pogostejših odmerkih zdravil ali kombinacije zdravil.
- Formula 5-2-1
 - Vsaj 5 odmerkov L-dope na dan
 - Vsaj 2 uri z motečimi diskinezijami
 - Vsaj 1 uro v izklopu



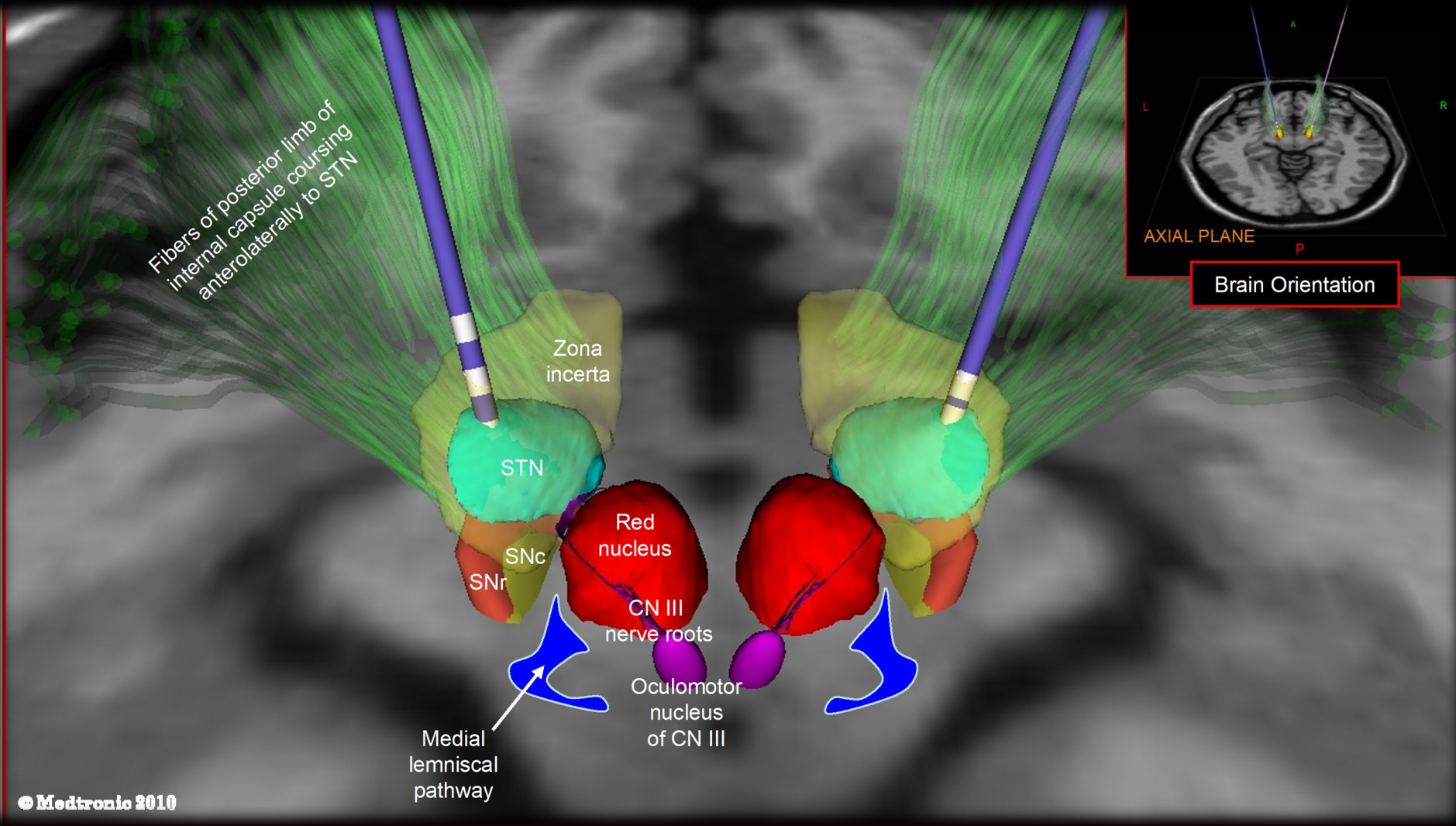


STN z vstavljeno elektrodo



© Medtronic 2010

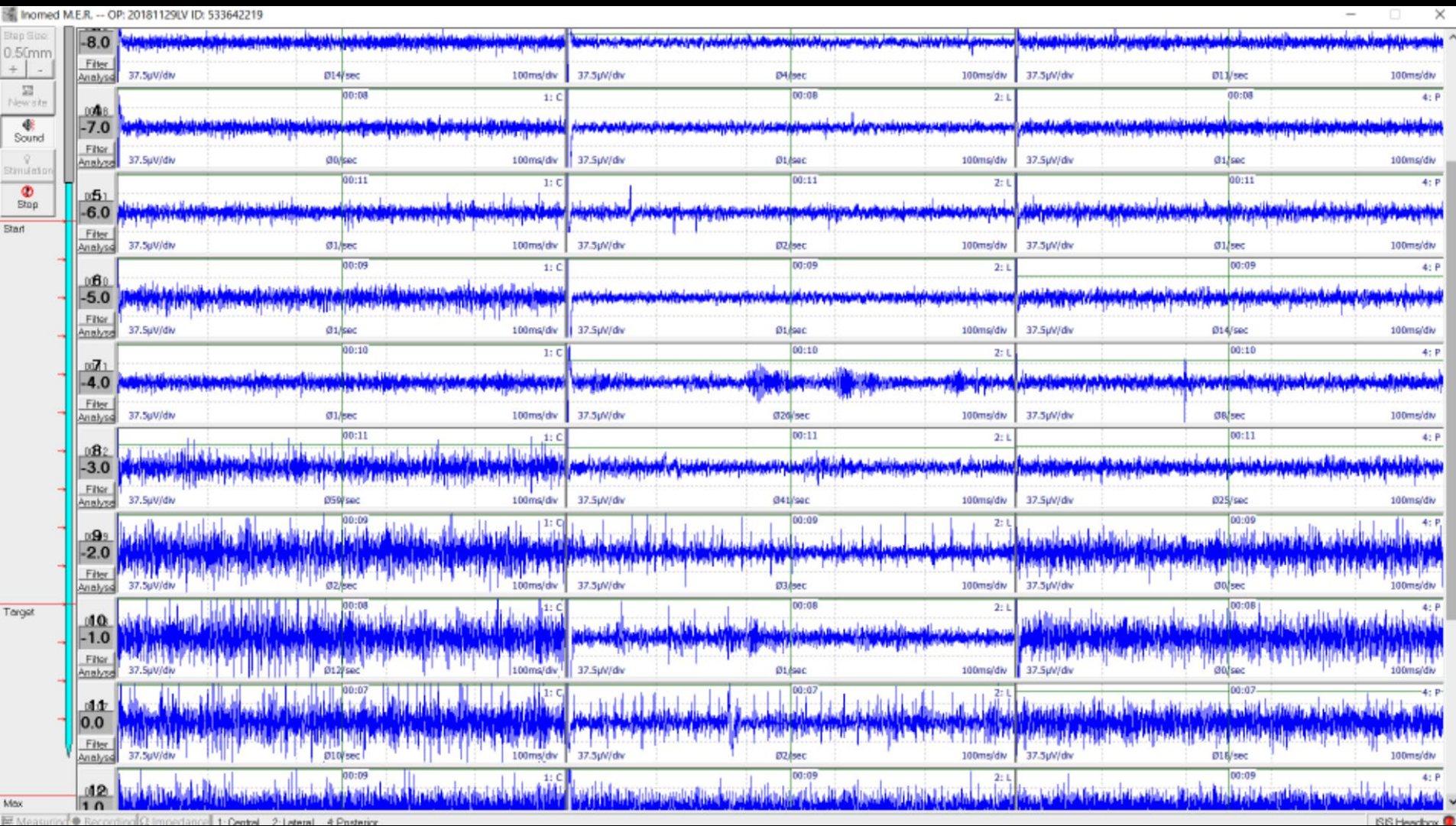
Medtronic, with kind permission



Centralna

Lateralna

Posteriorna

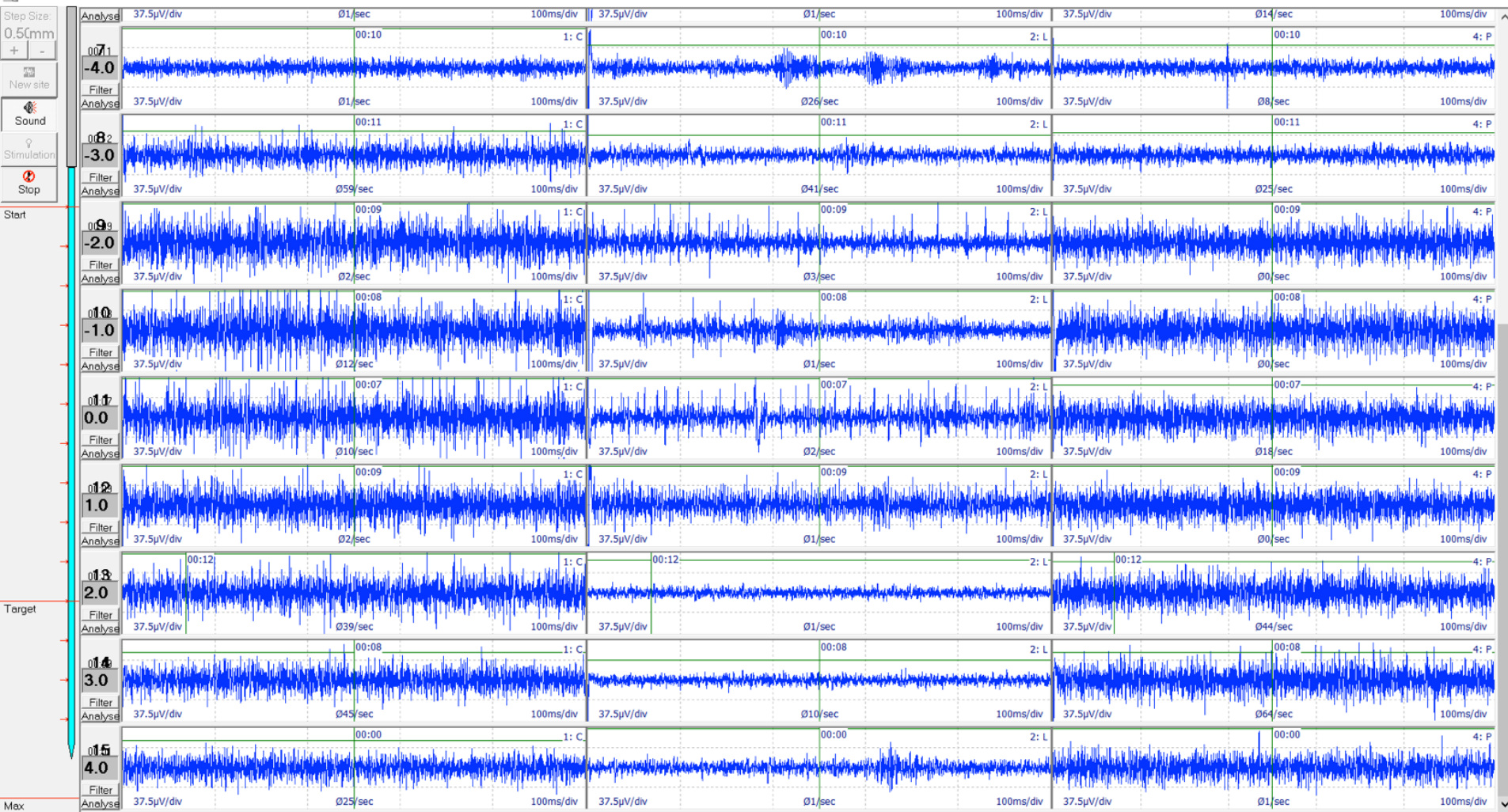


Centralna

Lateralna

Posteriorna

Inomed M.E.R. -- OP: 20181129LV ID: 533642219

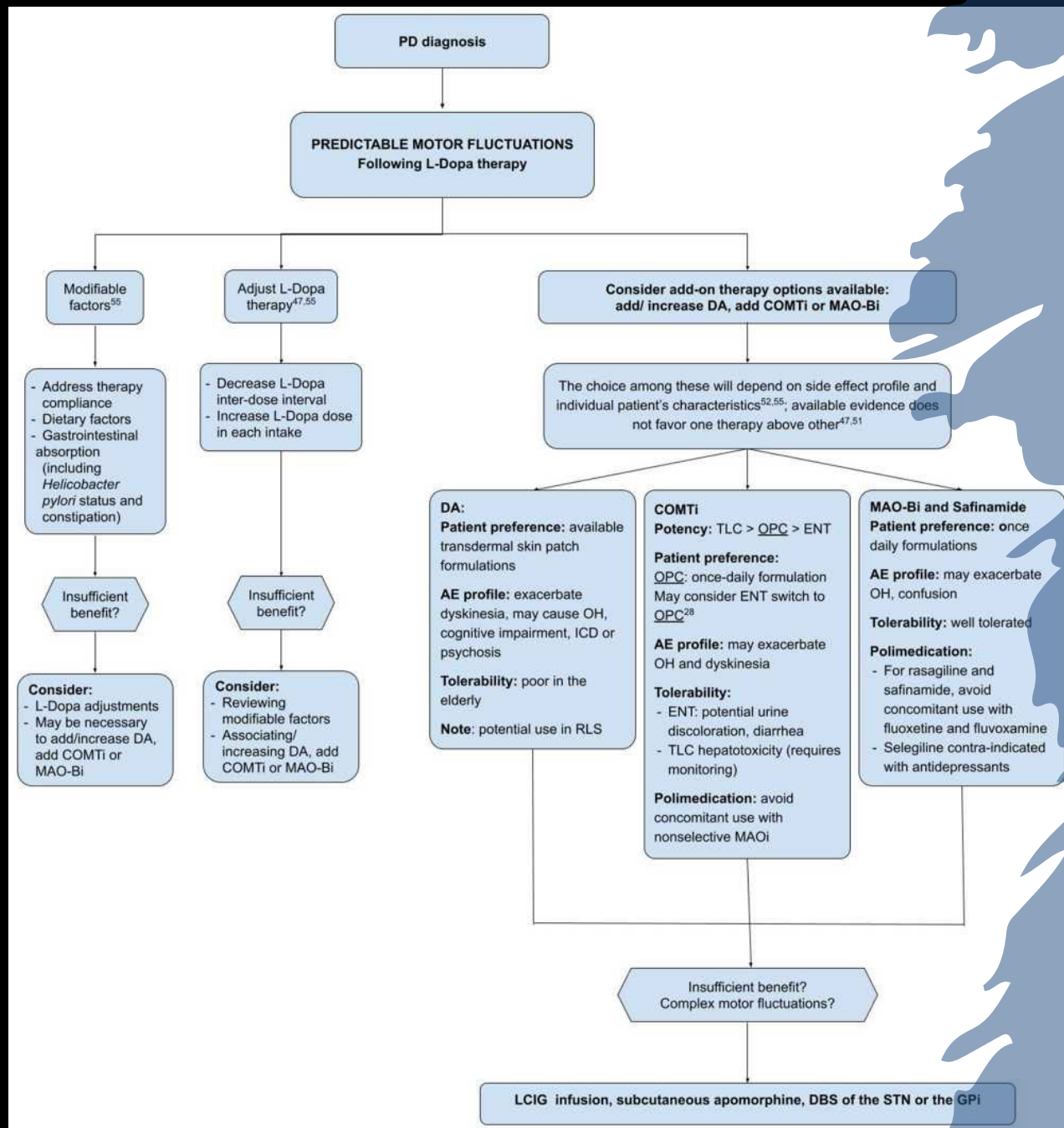


Measuring Recording Impedance 1: Central 2: Lateral 4: Posterior

ISIS Headbox

Nekateri motorični simptomi se ne odzovejo na dopaminergična zdravila in druge načina zdravljenja

- Posturalna nestabilnost in padci
- Zamrznitev hoje
- Utrujenost
- Dizartrija, disfagija
- Tremor (!)

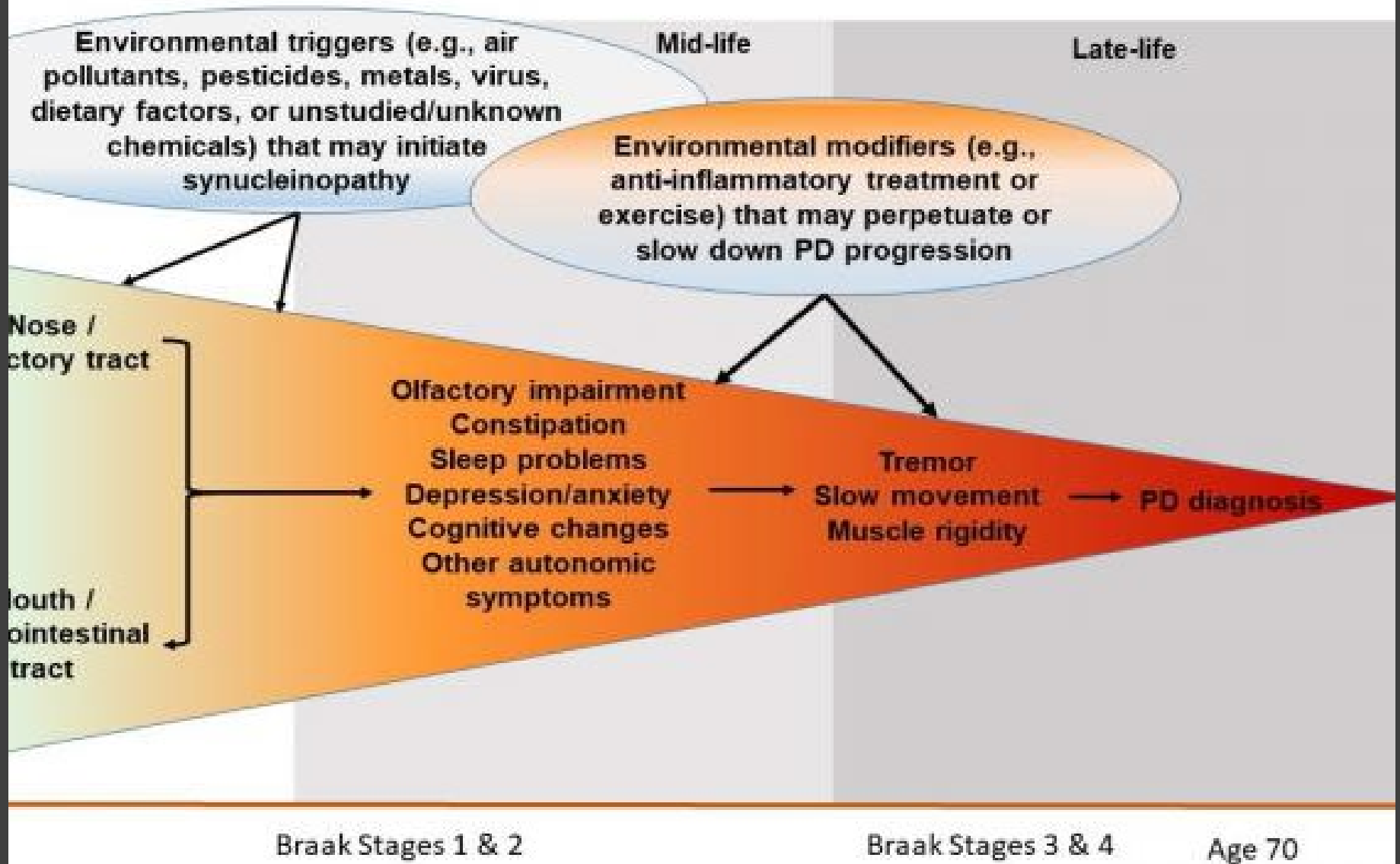


Nemotorični simptomi

- Psihiatrični (depresija, anksioznost)
- Kognitivni (psihoza, demenca)
- Avtonomni (krvni tlak, genitourinarni, GI)
- Spanje (motnja vedenja REM, nespečnost, hipersomnija, apneja med spanjem)
- Utrujenost

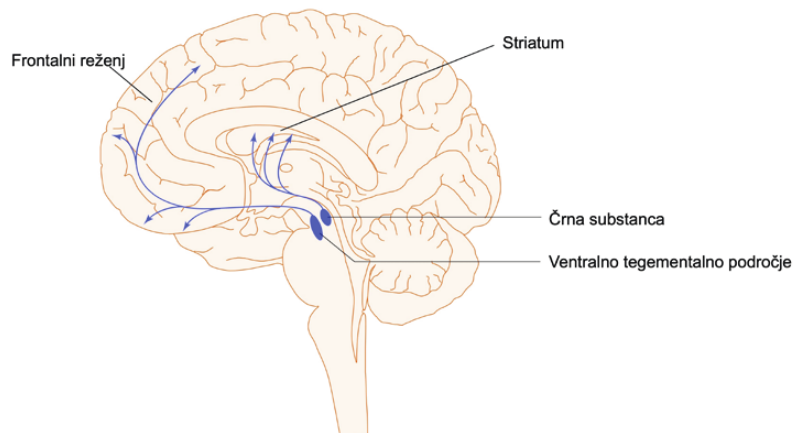
Zakaj nemotorični simptomi?

- PB vpliva na številne dele živčnega sistema
- Najzgodnejša prizadetost je v črevesnem živčnem pleksusu, spodnjem možganskem deblu in vohalnem živcu
- Patologija se pomika navzgor po možganskem deblu, tudi v serotonergična, noradrenergična in holinergična jedra
- Nemotorični simptomi (npr. anosmija, zaprtje, REM mot nje spanja) so pogosti pred motoričnimi simptomi



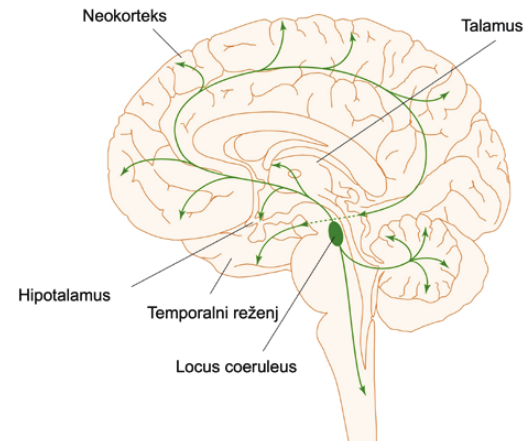
A

Dopaminski sistem



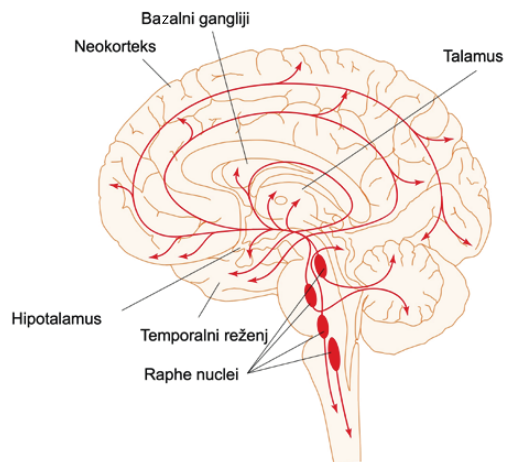
B

Noradrenergični sistem



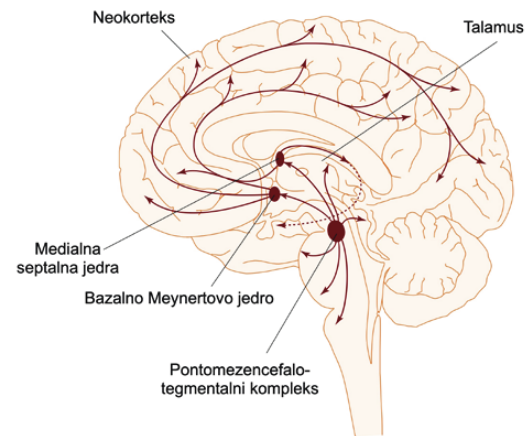
C

Serotoninski sistem



Č

Acetilholinski sistem



Depresija anksioznost

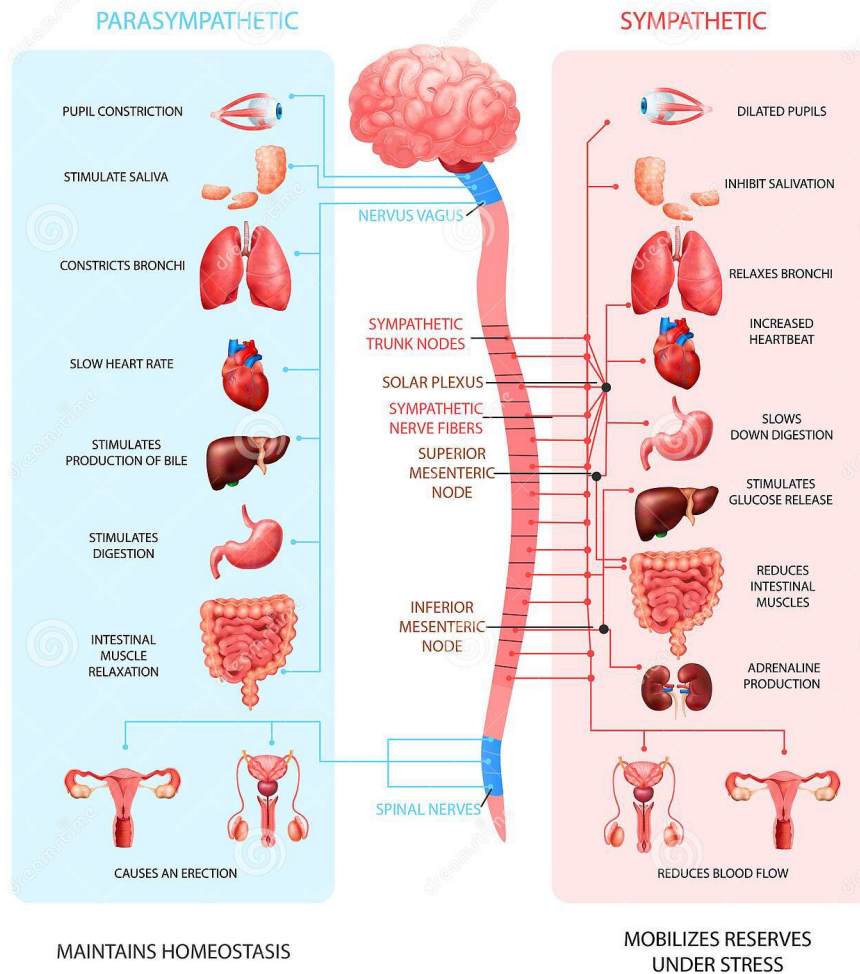
- Ne samo zaradi stresa zaradi diagnoze.
- Motorični simptomi in izčrpanost lahko vplivajo na razpoloženje in raven tesnobe.
- Lahko napačno razlaga "poker obraz" kot depresijo. Vprašajte pacienta!
- SSRI so zelo učinkoviti in včasih nujni; izogibajte se benzodiazepinom.
- Vloga kliničnega psihologa in psihiatra.

Impulzivnost in apatija

- Apatija – nemotiviranost
- Včasih jo je težko ločiti od depresije
- Na nasprotni strani spektra je impulzivnost
- Odvisno od dopaminergičnih zdravil
- Določene oblike impulzivnosti tudi po GMS-STN

Avtonomni simptomi

PERIPHERAL AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM



Disregulacija krvnega tlaka

- PB povzroča ortostatsko hipotenzijo
- Lahko se pojavljajo sinkope, včasih s poškodbami zaradi padcev
- Pogostejša z dopaminskimi agonisti in višjimi odmerki L-dope
- Edem spodnjih okončin lahko odraža tudi vaskularno disregulacijo

Prepoznavanje ortostatizmov

- Ponavadi nenadni, abruptni padci ob vstajanju.

Druge prezentacije:

- Slabost, včasih tresenje v okončinah pri posedanju (konvulzivna sinkopa).
- Kratkotrajna zmedenost, slabša koncentracija ob vstajanju.
- Bolečine v vratu in ramenih.

Terapija ortostatizmov

- Zmanjšajti ali ustaviti antihipertenzive in diuretike.
- Optimizirati zdravila za PB.
- Dobra hidracija.
- Dosoljevanje hrane (1 hr NaCl 3x/d).
- Dvignjeno vzglavje postelje na 30 stopinj.
- Kompresijske nogavice.

Zdravila za ortostatsko hipotenzijo

- Fludrokortizon: obdrži Na⁺ (lahko povzroči hpopokalemijo in hipertenzijo leže).
- Midodrine: zvišuje krvni tlak (lahko hipertenzijo leže).
- Droksidopa: se spremeni v norepinefrin, zvišuje krvni tlak (lahko hipertenzijo leže).

Urinarni simptomi

- Urgenca, pogosto uriniranje, nokturija.
- Retenca je manj pogosta.
- Inkontinenca je v zgodnji fazi PB redka.
- Podobne težave se pojavljajo v napredovali starosti zaradi težav s prostato pri osebah brez PB.
- Motorične težave lahko bistveno prispevajo k urinarnim simptomom.

Terapija urinarnih simptomov

- Nefarmakološki ukrepi (redno praznenje sečnega mehurja, dvignjeno vzglavje zaradi nokturije).
- Antispazmodiki za mehur: Oksibutinin, tolterodin, solifenacin, darifenacin: pozor - antiholinergični učinki na možgane!
- Mirabegron - novo adrenergično zdravilo. Lahko povzroči retenco, zlasti pri moških!
- Razmislite o napotnici za urologijo (lahko obravnava tudi ED).

Zaprtoost za blato pri PB

- Lahko pred motoričnimi simptomi več let.
- 1. korak: dietni ukrepi – sprememba prehranskih navad, več vlaknin, dobra hidracija.
- 2. korak: blagi osmotski odvajali (npr. polietilen glikol).
- Za bolnike, ki se ne odzovejo na konzervativne ukrepe, napotitev h gastroenterologu.

Težave pri spanju



REM motnje spanja

REM
motnje
spanja

Običajno pri moških, pogosto leta pred motoričnimi simptomi.

Kompleksni gibi ali brcanje.

Običajno zgodaj zjutraj.

Poškodba pacienta ali partnerja.

REM motnje spanja - terapija

Terapija apneje pri spanju, če je prisotna (OSA).

Širša postelja.

Melatonin 3 - 12 mg lahko pomaga pri blagih ali zmernih simptomih.

Klonazepam 0.25 – 1.0 mg pri težjih simptomih.

Obstruktivna apneja pri spanju (OSA)

- Bolniki s PB, tudi suhi, so bolj ogroženi z obstruktivno apnejo pri spanju.
- OSA pri PB je treba aktivno iskati.
- Lahko se pojavi s smrčanjem, dnevno zaspanostjo/utrujenostjo, nočnimi prebujanji, nokturijo.

Nespečnost

- Lahko je primarna ali sekundarna.
- Higiena spanja.
- Preglejte seznam zdravil.
- Zdravite nočne motorične simptome.
- Pomislite na OSA.
- Zdravljenje psihiatričnih komorbidnosti.
- Pomirjevala/hipnotiki: melatonin, trazodon, mirtazapin, klonazepam (če REM motnja spanja).

Dnevna zaspanost

- Pogosta pri osebah s PB.
- Glavni vzrok je slabši spanec ponoči.
- Pomisliti na OSA.
- Pregled in spremembo terapije (posebej dopaminskih agonistov, antiholinergikov, benzodiazepinov, drugih sedativov).

Utrujenost

- “Utrujenost”, “Brez energije”

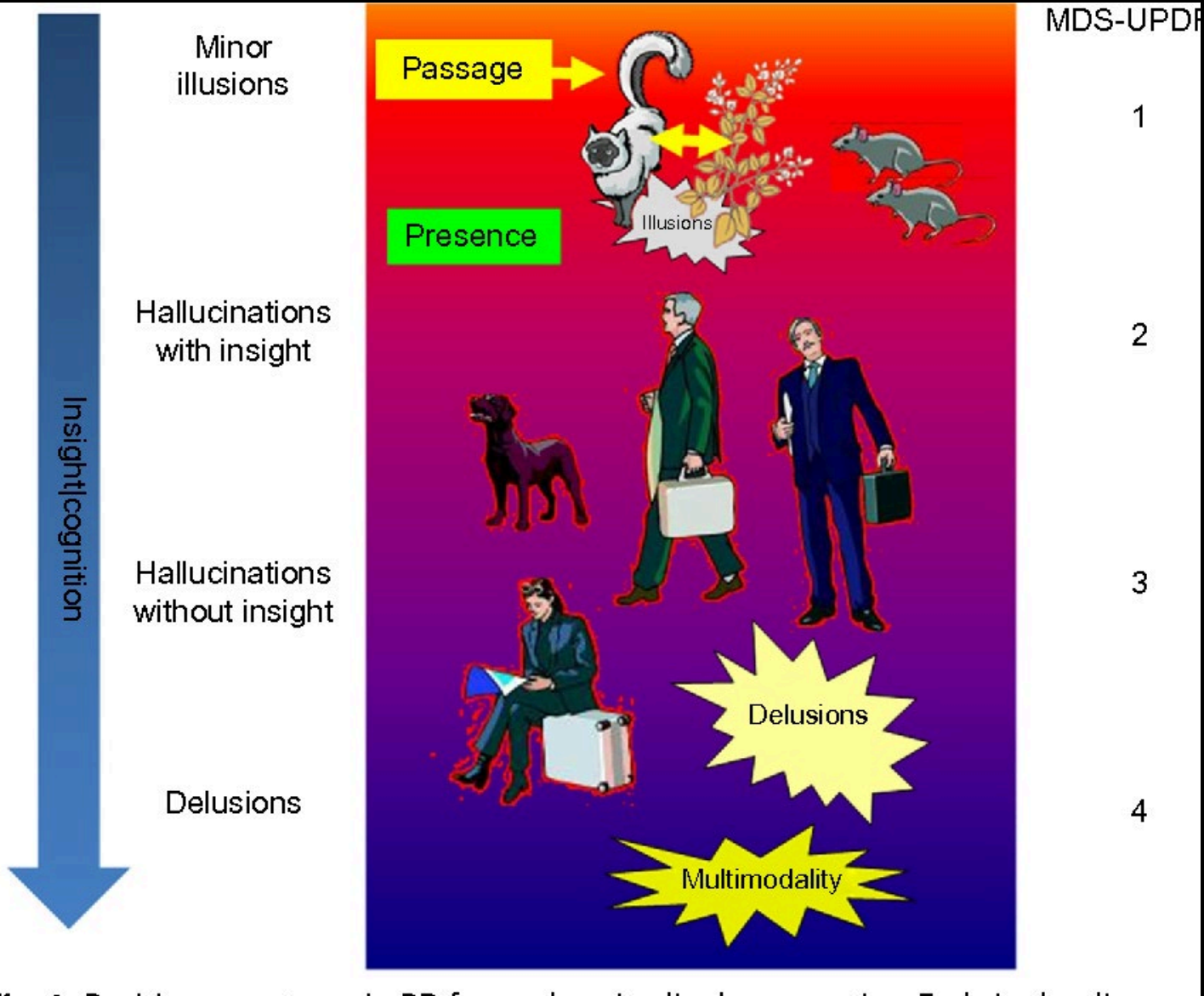
Ali je: Zaspanost? Sindrom izvenevaja?

OFF-faza? Razpoloženska težava?

- Izolirana utrujenost je lahko precej moteča.
- Ni uveljavljenega zdravljenja, čeprav so bili preizkušeni antidepressivi in poživila.
- Fizična aktivnost, hobiji...

Halucinacije & Demenca pri PB





Halucinacije in demenca pri PB

- Zelo pogoste pri napredovali PB
- Halucinacije so običajno vizualne
- Glavni dejavniki so napredovanje bolezni (patološke spremembe v možganih), starost in zdravila
- Starejši bolniki so veliko bolj ogroženi
- Označevalec povečane obolevnosti, umrljivosti in hospitalizacije

Halucinacije in demenca pri PB

Ocena nevrološkega in ostalega zdravstvenega stanja; B12, TSH.

Poenostaviti terapijo. Najprej ukiniti antiholinergike in dopaminske agoniste. Na koncu znižati L-dopa.

Rivastigmin (in ostali inhibitorji holinesteraze). Odobren za demenco pri PB.

Antipsihotiki: kvetiapin in klozapin najmanjši potencial za poslabšaje parkinsonizmov.

Aktualne raziskave v moji skupini

- Mehanizmi bradikinezije
- Respiratorne motnje pri pacientih s PB
- Očesni gibi pri PB
- Učinek namiznega tenisa na hojo in posturalne motnje pri pacientih s PB
- Napovedovalci progresije PB
- Globoka možganska stimulacija – klinični, slikovni in elektrofiziološki vidiki



Dejan Georgiev e-naslov: dejan.georgiev@kclj.si in

Petra Čokelj Golež, dr. med.: e-naslov: petra.cokelj@gmail.com

Hvala za pozornost!

