

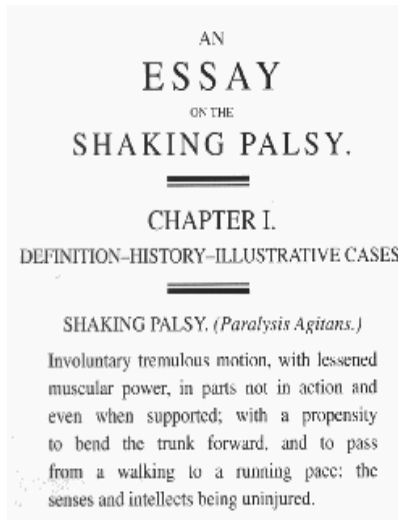


# Choroba Parkinsona

Dr Maciej Czarnecki



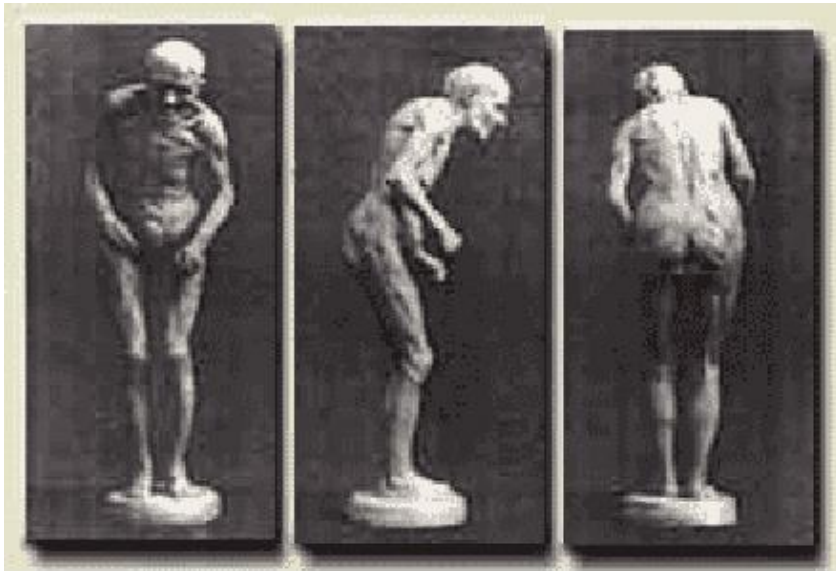
James Parkinson (1755-1824)



Londyn 1817



Jean-Martin Charcot (1825-1893)



# Epidemiologia



- Ok. 1% populacji powyżej 60rż; 0.15-0.3 w ogólnej populacji
- Zapadalność 4.5 -25/100 000 rocznie
- Częstość występowania 18-328/100 000
- Częstość występowania średnio 120/100 000
- Mężczyźni chorują 1.5x częściej od kobiet
- Średni okres zachorowania 60rż (40-70rż)

# Czynniki ryzyka



- Wiek
- Wywiad rodzinny
- Płeć męska
- Czynniki środowiskowe: narażenie na pestycydy, herbicydy, metale i ich stopy, woda ze studni, środowisko wiejskie
- Rasa biała
- Urazy głowy
- Stres
- Kawa oraz palenie papierosów zmniejsza ryzyko?

# Etiologia



- Postępująca choroba neurodegeneracyjna OUN
- Dotyczy struktur głębokich mózgu (jąder podstawy „basal ganglia”)
- Cechy charakterystyczne to utrata dopaminergicznych neuronów istoty czarnej produkującej dopaminę oraz obecność ciałek Lewy’ego
- Przyczyna choroby nie do końca znana
- Genetyka 10 % mutacje w genach LRRK2 i PARK2
- Przypuszczalnie jest kombinacją czynników genetycznego i środowiskowych

# Uszkodzenie struktur związanych z innymi neuroprzekaźnikami

- Serotonina – depresja
- Acetylocholina - otępienie

# Okres wczesny- hipotezy

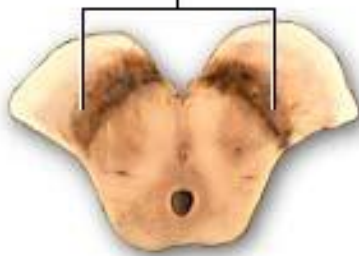
- Na bardzo wczesnych etapach znajduje się ciała Lewy'ego w komórkach splotów trzewnego układu nerwowego (Meissnera i Auerbacha) oraz w opuszkach węchowych. Według tej koncepcji nieznaną dotąd czynnik patogenny, u osoby podatnej genetycznie dostaje się do ustroju drogą pokarmową i/lub wziewną, szerząc się w sposób wstępujący wzdłuż nerwów błędnych (z trzewnego układu nerwowego) do pnia mózgu, obejmując w sposób „kaskadowy” kolejne neurony i dochodząc w końcu do śródmózgowia, co daje początek objawom ruchowym i zwykle powoduje ostateczne rozpoznanie choroby (zaparcia, utrata węchu)



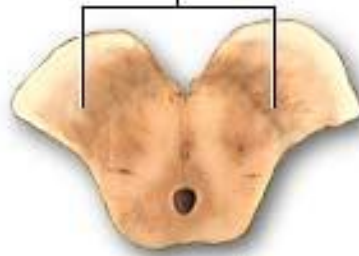
Cut section of the midbrain where a portion of the substantia nigra is visible



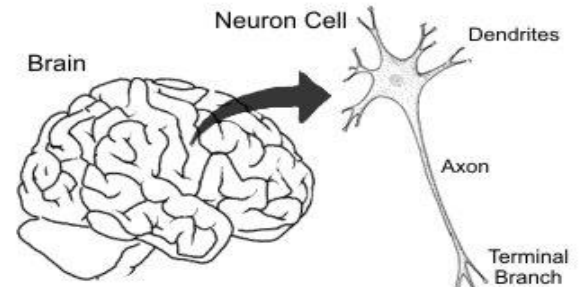
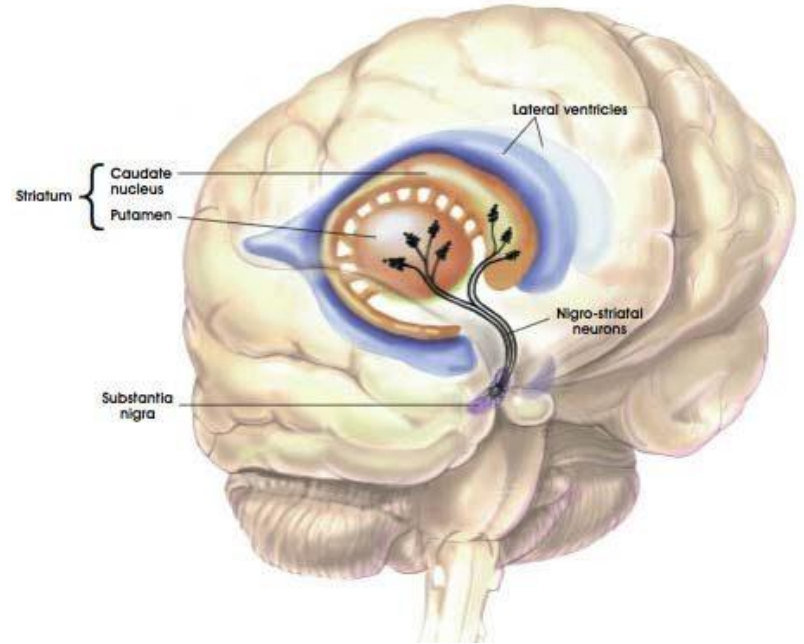
Substantia nigra



Diminished substantia nigra as seen in Parkinson's disease

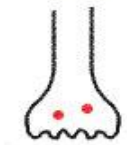


ADAM.



Parkinson's Condition

Healthy Condition



Terminal Branch of Sender

Dopamine

Dendrite of Receiver

Weak

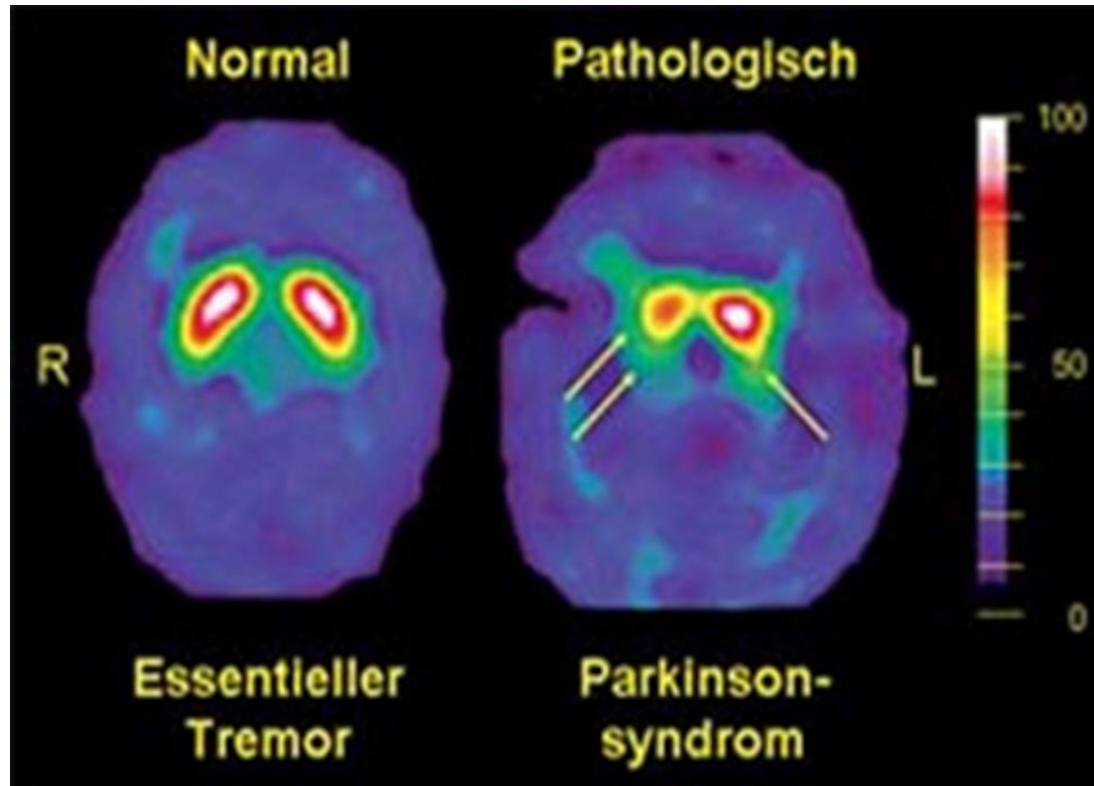
Strong

Signal

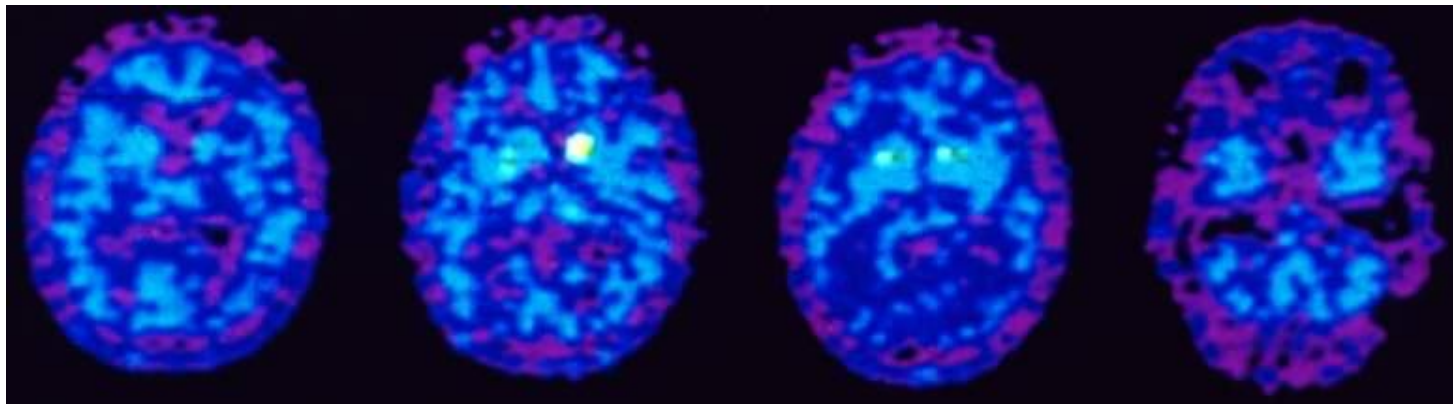
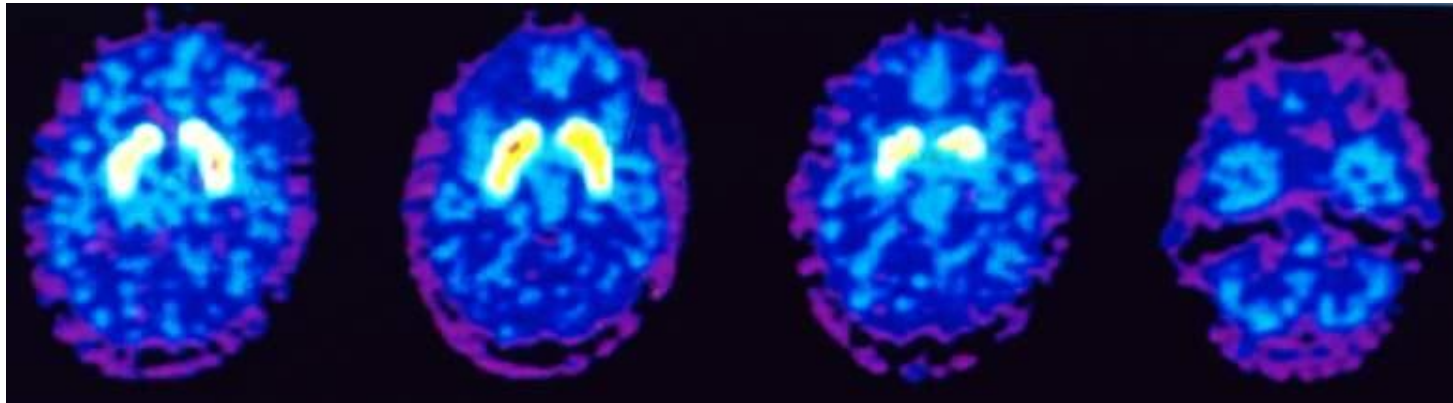




# I-123 DaTscan SPECT



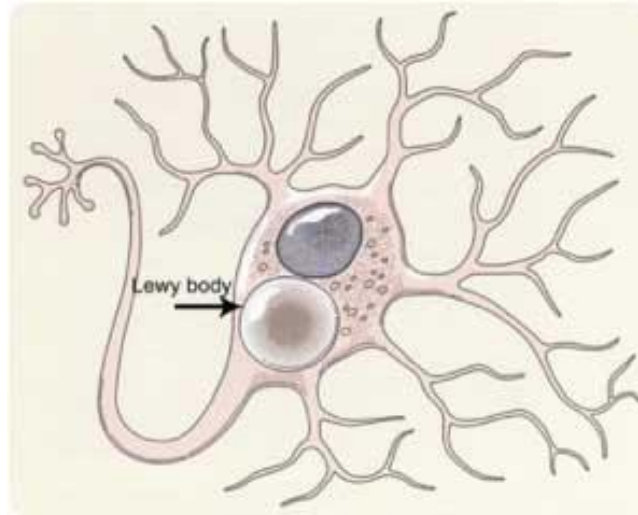
# Sequential PET Scans Using F-18-Levodopa



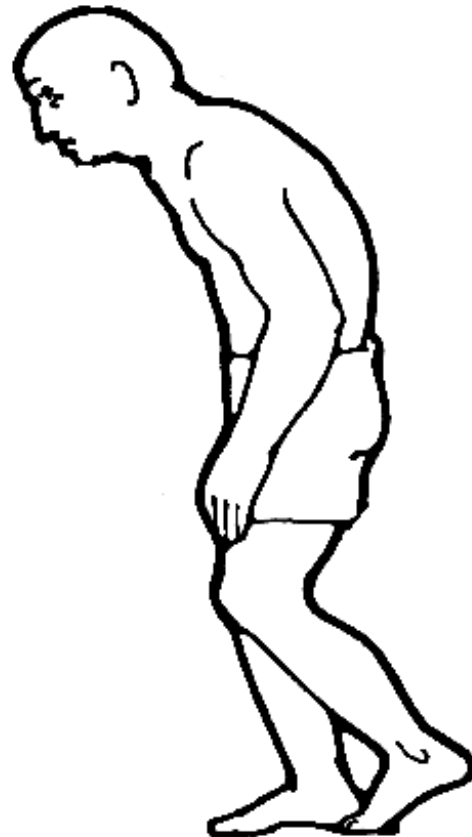
# Patofizjologia: ciała Lewy'ego



Friedrich Heinrich Lewy (1885-1950)



# Objawy kliniczne



# Objawy kliniczne

## Drżenie

- jednostronny początek
- drżenie spoczynkowe (ustępuje podczas ruchów dowolnych)
- najbardziej wyraźne w dystalnych częściach kończyn (kręcenie pigułek)
- ma stałą częstotliwość (4-6 Hz)
- nie dotyczy głowy

# Objawy kliniczne

## Sztywność mięśni

- ma charakter plastyczny (ołowiany drut)
- często nakłada się drżenie spoczynkowe prowadząc do charakterystycznego objawu „koła zębatego”
- dotyczy wszystkich mięśni zarówno osiowych jak i kończyn
- sztywność mięśni karku i szyi powoduje powstanie objawu poduszki
- powoduje charakterystyczną sylwetkę - przodopochylenie

# Objawy kliniczne

## **Spowolnienie ruchowe**

- spowolnienie ruchów dowolnych
- trudność w inicjacji ruchu dowolnego
- trudność w jednoczesnym wykonywaniu dwóch czynności lub w szybkiej zmianie wykonywanej czynności
- hypomimia: twarz maskowata (nie wyrażająca emocji), rzadkie mruganie
- spadek amplitudy ruchu - mikrografia

## **A** PD-OFF handwriting

**Mary had a little lamb its fleece was white as snow**

Mary had a little lamb its fleece was as white as snow  
Mary had a little lamb its fleece was as white as snow  
Mary had a little lamb its fleece was as white as snow

## **B** PD-ON handwriting

**Mary had a little lamb its fleece was white as snow**

Mary had a little lamb its fleece was white as snow  
Mary had a little lamb its fleece was white as snow  
Mary had a little lamb its fleece was white as snow



# Objawy kliniczne

## Zaburzenia postawy i chodu

- przodopochylenie sylwetki
- chód drobnymi krokami
- trudności w inicjacji i zatrzymaniu chodu
- utrata współruchów (brak balansowania kończyn podczas chodzenia)
- utrata równowagi i upadki (w zaawansowanej fazie choroby)

# Objawy kliniczne

## Dyzartria

- mowa ściszona, monotonna, niewyraźna

# Objawy kliniczne

## Objawy pozaruchowe

- depresja (około 40-60%)
- zespół otępienny (około 20-30%)
- lęk
- apatia
- halucynacje wzrokowe

Pseudodemencja: depresja, spowolnienie myślowe, maskowatość twarzy

# Objawy kliniczne

## Objawy pozaruchowe

- ból: nieprzyjemne doznania czuciowe, bolesne skurcze stopy (dystonia wczesnego poranka), bóle wynikające z długotrwałego napięcia mięśni, ograniczenia ruchomości kręgosłupa
- zaburzenia snu: bezsenność, nadmierna senność w ciągu dnia, koszmary nocne (25% mężczyzn oraz 41% kobiet)

# Objawy kliniczne

## Objawy wegetatywne

- ślinotok
- dysfagia
- łojotok
- zaburzenia dyzuryczne
- hypotonia ortostatyczna
- zaparcia
- zaburzenia erekcji
- nadmierne pocenie się (poty nocne)

# Rozpoznanie kliniczne choroby Parkinsona

- **Objawy główne (osiowe):**
- spowolnienie ruchowe (bradykinezja) plus co najmniej jeden z poniższych:
  - — drżenie spoczynkowe
  - — sztywność mięśniowa
  - — zaburzenia postawy (niewywołane
  - zaburzeniami wzrokowymi,
  - przedsionkowymi, mózdkowymi,
  - proprioceptywnymi)

# Rozpoznanie cd.

- **Objawy wykluczające:**
- nawracające udary mózgu
- częste poważne urazy głowy
- jednoznacznie potwierdzone zapalenie mózgu
- leczenie neuroleptykami
- wodogłowie normotensyjne
- guz mózgu
- wczesne pojawienie się otępienia
- zaburzenia gałkoruchowe
- zaburzenia mózdkowe
- objaw Babińskiego

# Rozpoznanie cd.

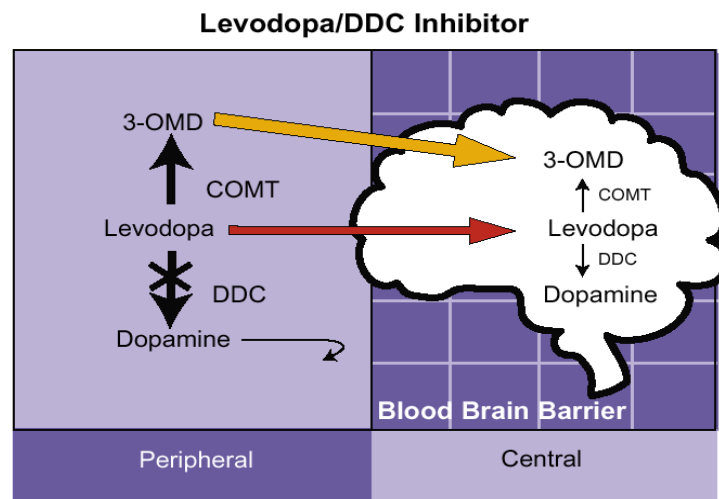
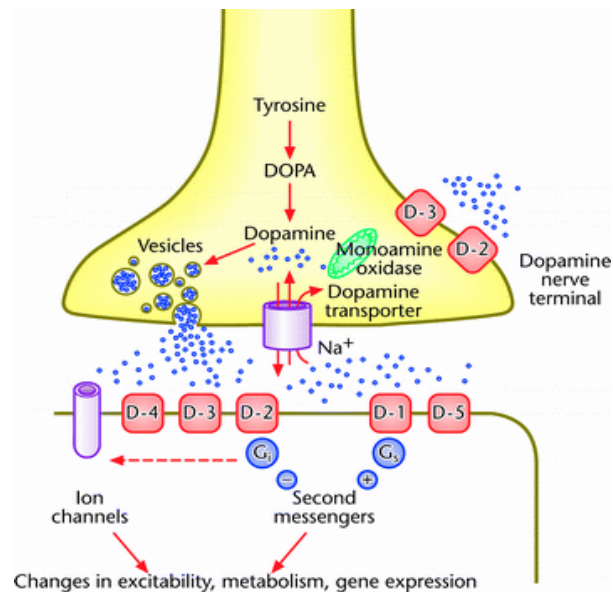
- **Objawy dodatkowe**
- **(wspomagające rozpoznanie):**
- jednostronny początek
- spoczynkowy charakter drżenia
- dobra odpowiedź na leki dopaminergiczne
- (lewodopa)
- utrzymywanie się dobrej odpowiedzi co
- najmniej przez 5 lat
- dyskinezy po lewodopie



# Leczenie choroby Parkinsona

Stymulacja układu dopaminergicznego:

- zwiększenie produkcji endogennej dopaminy w układzie nigro-striatalnym
- zablokowanie jej metabolizmu
- bezpośrednia stymulacja receptora dopaminergicznego



# Lewodopa



- **z inhibitorem dekarboksylazy** (*karbidopą*: Sinemet<sup>®</sup>, Nakom<sup>®</sup>; preparat o przedłużonym uwalnianiu: Sinemet CR<sup>®</sup>)
- *benserazydem*: Madopar<sup>®</sup>; preparat o przedłużonym uwalnianiu: Madopar HBS<sup>®</sup>)
- System Duodopa<sup>®</sup> (postać dojelitowa)
- lewodopa jest prekursorem dopaminy (ta nie przechodzi przez barierę krew/mózg). Lewodopa powoduje niekiedy euforyzację i samowolne zwiększanie przez chorego dawek leku, co skutkuje pobudzeniem i dyskinezami — zespół dysregulacji dopaminowej

# Agoniści dopaminy



- **Ropinirol** (Requip<sup>®</sup>, doustny; preparat o przedłużonym uwalnianiu: Requip ModuTab i wiele generycznych postaci dostępnych w Polsce: Aropilo SR, Nironovo SR, Polpix SR, Rolpryna SR, Raponer SR *etc.*)
- **Pramipeksol** (Mirapexin<sup>®</sup>, Sifrol<sup>®</sup>, doustny)
- **Piribedil** (Pronoran<sup>®</sup>, doustny)
- **Rotygotyna** (Neupro<sup>®</sup>, system transdermalny)
- **Apomorfina** (ApoGo<sup>®</sup>, Dacepton<sup>®</sup>, system parenteralny)
- leki te działają bezpośrednio na postsynaptyczne receptory dopaminowe z pominięciem degenerujących zakończeń presynaptycznych, które są substratem anatomicznym i biochemicznym dla przetwarzania lewodopy w dopaminę, wygodne podawane raz na dobę; leków o przedłużonym uwalnianiu nie wolno kruszyć i rozdrabniać — ryzyko nasilonych działań niepożądanych. Leki te powodują u części chorych obrzęki wokół kostek, napady senności, zaburzenia kontroli impulsów, jak hiperseksualizm, patologiczny hazard czy uzależnienie od Internetu

# Inhibitory MAO-B

- **Selegilina** (Jumex<sup>®</sup>, Segan<sup>®</sup>)
- **Rasagilina** (Azilect<sup>®</sup>)
- leki doustne — hamują rozkład dopaminy i w ten sposób zwiększają jej działanie. Selegilina powinna być podawana najpóźniej o 16.00 — jej metabolity mogą powodować zaburzenia zasypiania

# Inhibitory COMT catechylo-O-metylotrensferaza

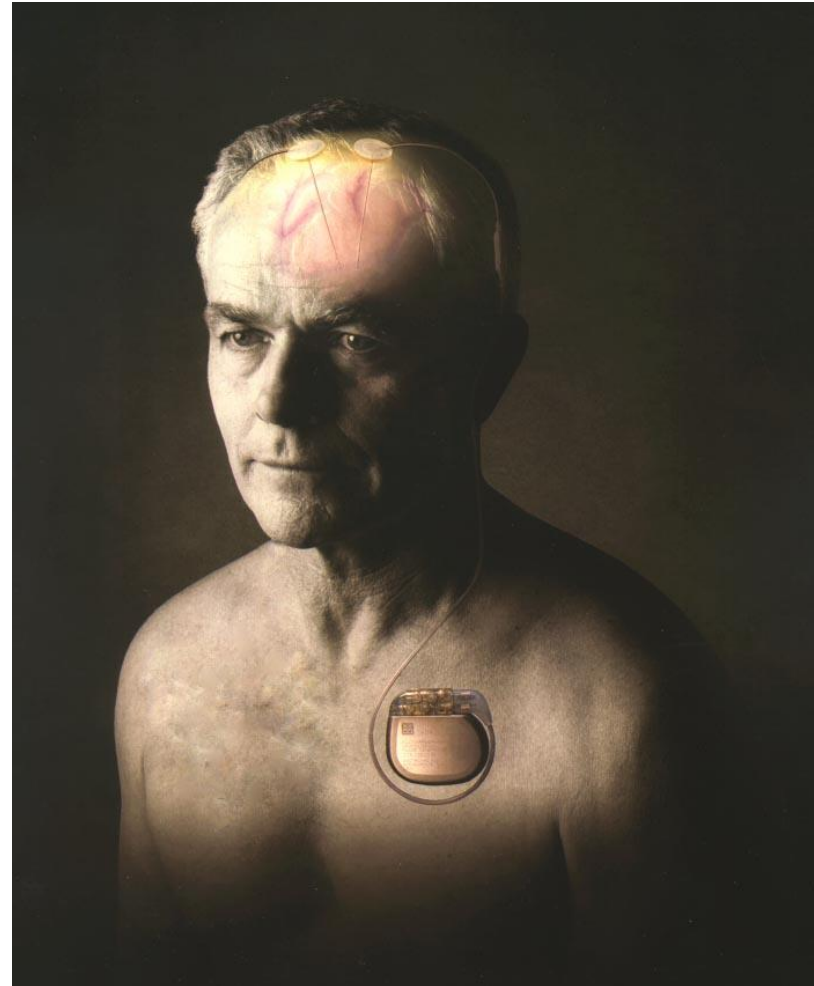
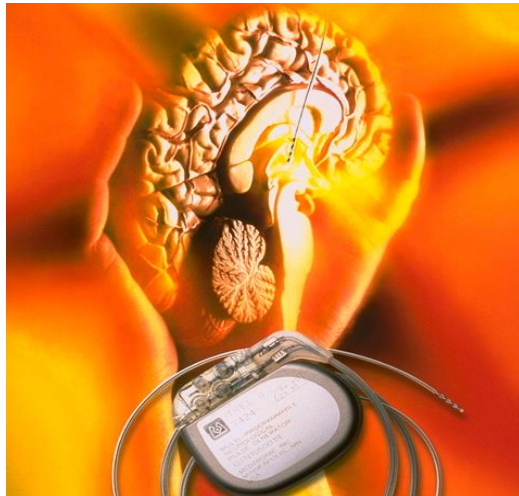
- **Tolkapon** (Tasmar<sup>®</sup>)
- **Entakapon** (Comtess<sup>®</sup>)
- oba leki doustne — zwiększają działanie lewodopy przez hamowanie jej rozkładu (poza MAO-B druga ścieżka metabolizmu). W pierwszym okresie leczenia dawać mogą biegunki. Tolkapon jest lekiem drugiego rzutu — z uwagi na ryzyko zapalenia wątroby wymagany ścisły nadzór hepatologiczny

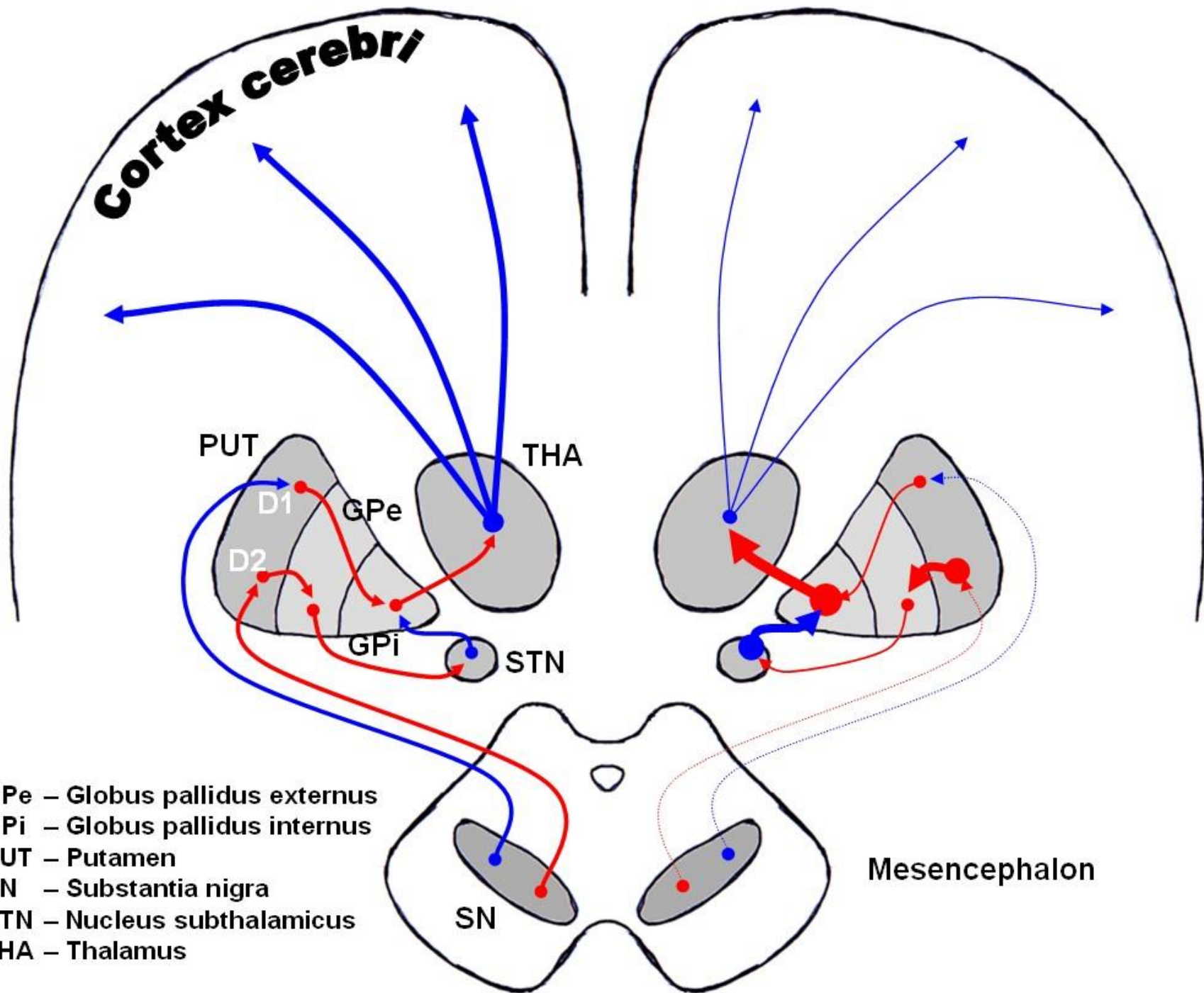
# Amantadyna



- (Amantix<sup>®</sup>, Viregyt<sup>®</sup>, leki doustne i Amantix<sup>®</sup>: parenteralne — dożylnie) — lek o wielorakim i nie do końca poznanym działaniu, zwiększa ilość uwalnianej lewodopy, hamuje receptory dla kwasu glutaminowego. Rekomendowany jako lek zmniejszający dyskinezy płasawicze po lewodopie. Może dawać obrzęki wokół kostek i marmurkowatość skóry (*livedo reticularis*) oraz zaburzenia zasypiania,
- podawać do godziny 16.00. Przeciwwskazane w jaskrze

# Głęboka stymulacja mózgu



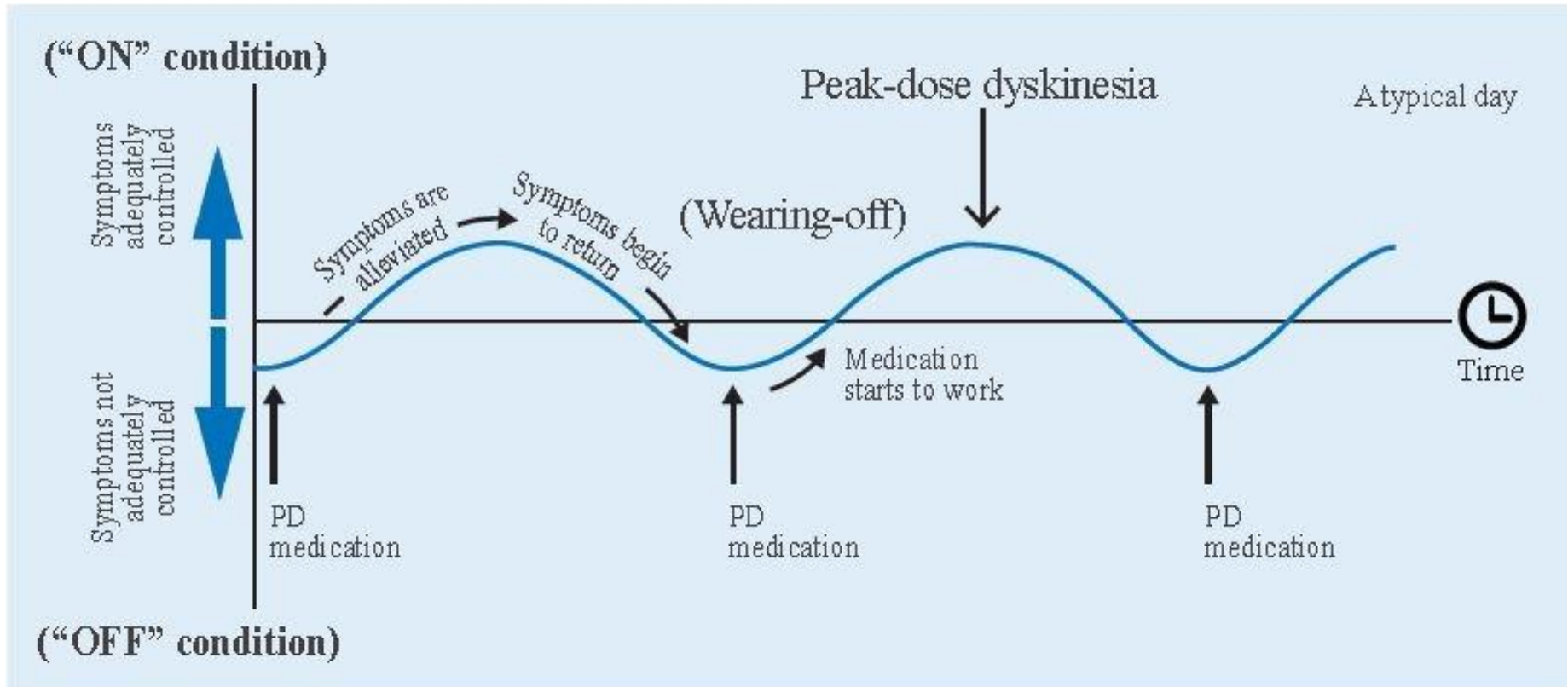


**GPe** – Globus pallidus externus  
**GPI** – Globus pallidus internus  
**PUT** – Putamen  
**SN** – Substantia nigra  
**STN** – Nucleus subthalamicus  
**THA** – Thalamus

**Mesencephalon**



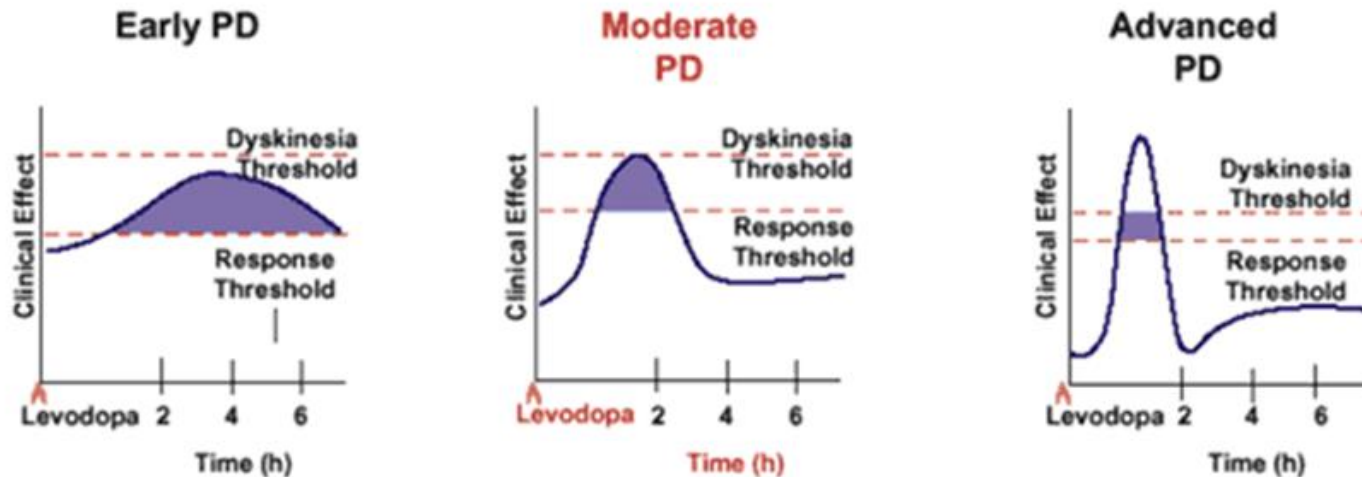
# Powikłania leczenia POLCR



# Dyskinezy po lewodopie - mechanizm powstawania

Zniszczenie zakończeń presynaptycznych neuronów dopaminergicznych istoty czarnej powoduje niemożność magazynowania dopaminy i pulsacyjną stymulację receptorów dopaminy prążkowiec, co prowadzi do ich nadwrażliwości

# Changes in Levodopa Response Associated With Progression of PD



Long duration motor response

Low incidence of dyskinesia

Shorter duration motor response

Increased incidence of dyskinesia

Short duration motor response

'On'-time consistently associated with dyskinesia

# Freezing – objaw przymrożenia

Przejściowa niemożność wykonania ruchu dowolnego; pojawia się nagle, trwa kilka/kilkanaście sekund

- nagłe zatrzymanie w czasie chodzenia lub niemożność ruszenia z miejsca; np. przejście przez ulicę, wejście do windy, przejście przez drzwi obrotowe; zbliżanie się do celu; zmniejsza się przy chodzeniu po schodach
- częsta przyczyna upadków
- metody „przełamывania” przymrożenia:
  - przechodzenie ponad przedmiotami
  - wysokie unoszenie nóg/drabinki
  - rytmiczna, marszowa muzyka



# Dystonia wczesnego poranka

- Niekiedy skrócenie czasu działania leku objawia się nad ranem w postaci bolesnego wykręcania stopy (dystonia wczesnoporanna, dystonia końca dawki). Powikłania te pojawiają się znacznie wcześniej i są bardziej dokuczliwe u ludzi młodych, leczonych większymi dawkami lewodopy



# Badania kliniczne



## mAb p/alfa-synukleinie

- SPARK – BIIB054, faza II Biogen
- PASDENA – PRX002 faza II Hoffmann-La Roche
- Istradyfilina - Kyowa Hakko Kirin – selektywny antagonist receptoru adenyzyowego A2a znajdującego się w basal ganglia. Zmniejsza dyskinezy. Zarejestrowany w Japoni. FDA odmówiło rejestracji w 2008.

**DZIĘKUJĘ ZA UWAGĘ**