

Parkinson-kór, parkinsonismus „Parkinson-plusz” szindrómák

Komoly Sámuel
MTA doktora
egyetemi tanár

PTE ÁOK Neurológiai Klinika, Pécs

Parkinson kór: motoros alaptünetek
(a tünetek egyik oldalon jelennek meg, és az aszimmetria végig megmarad!!)

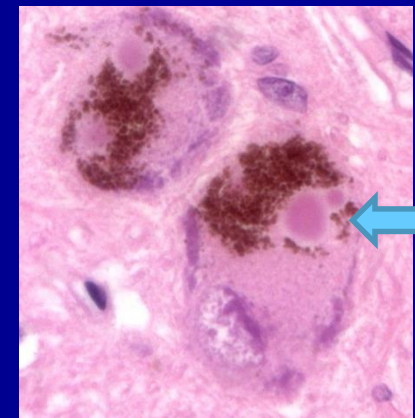
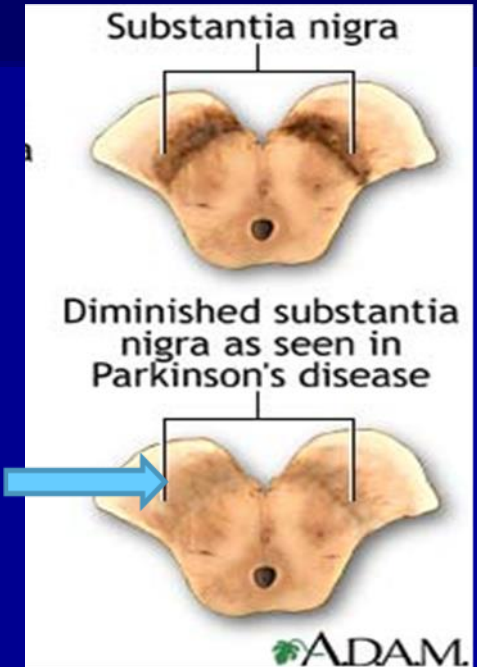
- Nyugalmi tremor (lassan indítsa a beteg a mozgást!)
- Hypokinézis/bradykinézis
- Rigor („ólomcső”, „fogaskerék-tünet”)
- Tartási instabilitás („8-10 év múlva”)

Parkinson kór: a **diagnózist támogató** klinikai jellemzők

- a betegség kezdetén a tünetek féloldaliak, az **aszimmetria** a betegség egész lefolyása során megfigyelhető
- levodopa adása mellett a tünetek javulnak, **levodopa hatékonysága** több év után is észlelhető
- levodopa terápia hosszútávú mellékhatásaként motoros fluktuáció és **dyskinesisek** alakulnak ki

Parkinson-kór patológia

- Substantia nigra lateralis sejtcsoportjának pusztulása
- Synuclein fehérjét tartalmazó fehérje inklúziók (Lewy-testek)
- Utóbbiak a beültetett embrionális neuronokban is megjelennek (!)

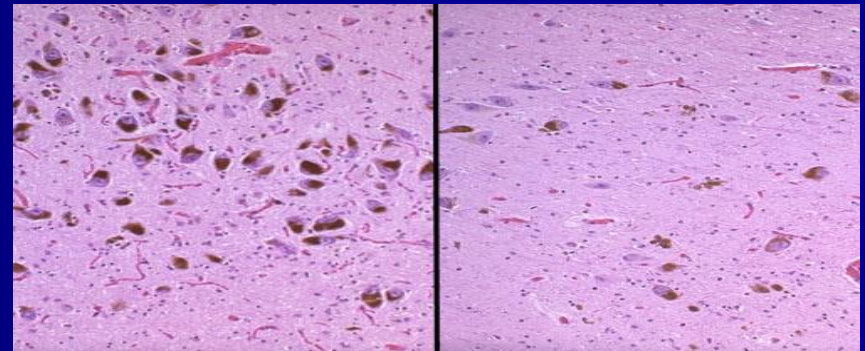


Lewy testek (includiók)

- Lewy bodies are alpha-synuclein containing inclusions
- Presence of Lewy bodies within pigmented neurons of the substantia nigra is characteristic for Parkinson Disease
- Lewy-testek (zárványok) az agykéregben is megtalálhatók. Ha itt dominál a számuk akkor Lewy-testes demencia alakul ki. Erre a demencia-típusra a kognitív teljesítmény (akár egy napon belül is észlehető) jelentős fluktuációja, a betegség korai fázisában megjelenő hallucinációk, parkinsonismus jellemző (Alzheimer kórban a hallucinációk ne jellemzők)

Parkinson Disease pathology

- The major neuropathologic findings is a loss of pigmented dopaminergic neurons in the substantia nigra

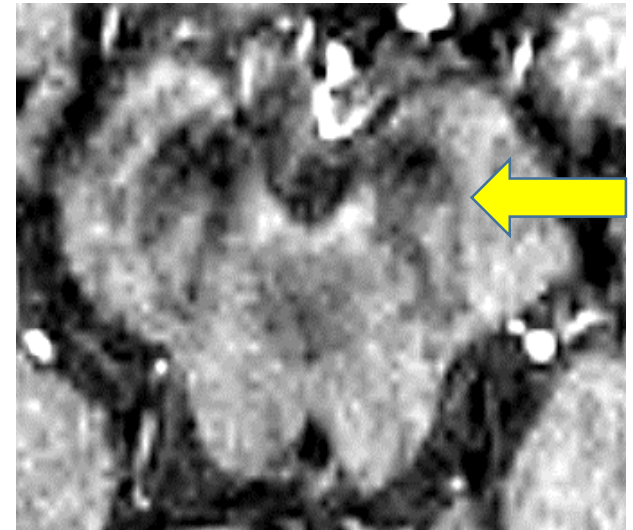


- The loss of dopaminergic neurons starts in the ventral lateral substantia nigra.
- Approximately 60-80% of dopaminergic neurons have already been lost before clinical symptoms appear

„Parkinsonos beteg nem mindig remeg”
és nem minden esetben „valódi”
Parkinson-kórban szenved....

Valódi Parkinson kórra jellemző:

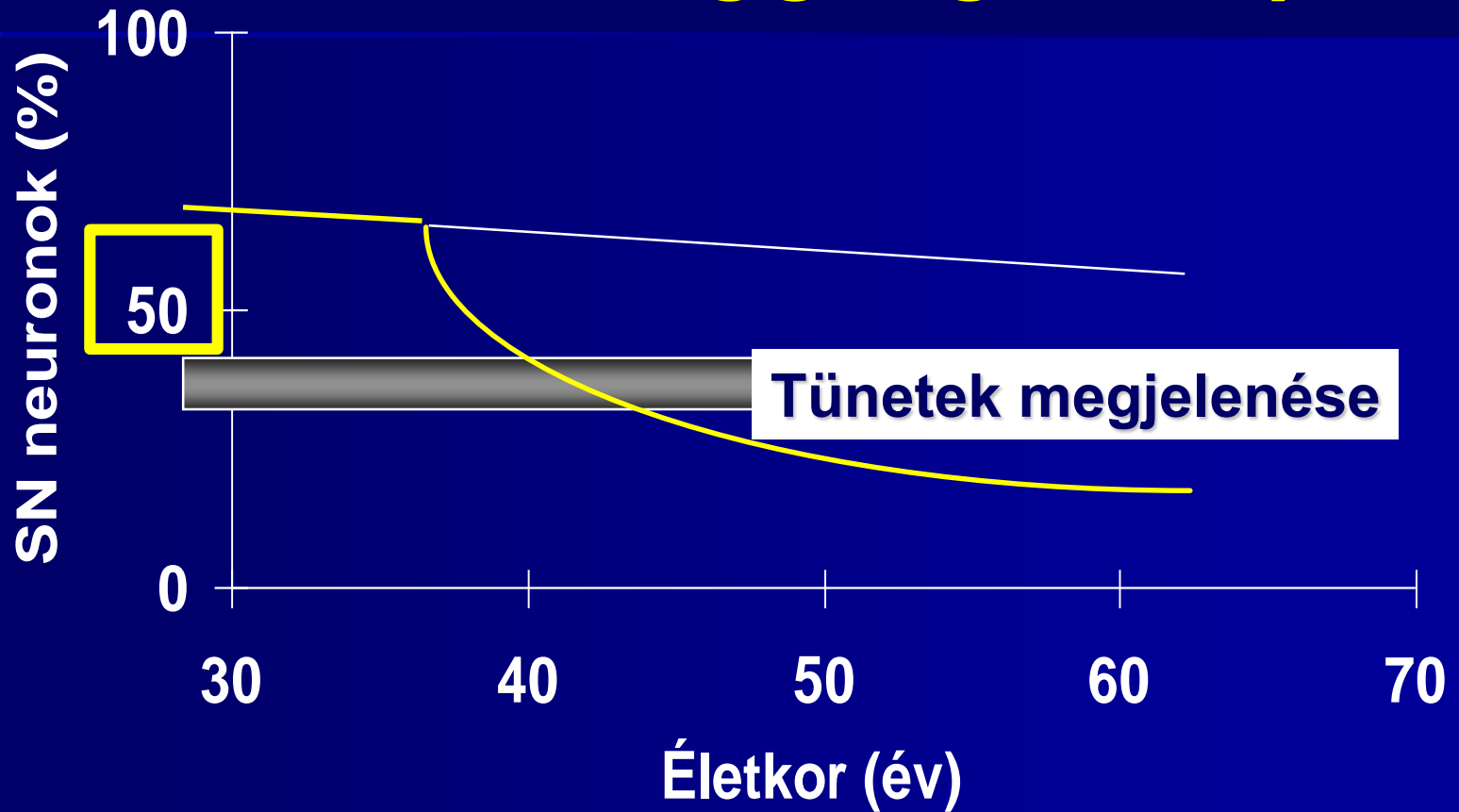
- a betegség kezdetén a tünetek féloldaliak, az **aszimmetria** a betegség egész lefolyása során megfigyelhető
- levodopa adása mellett a tünetek javulnak, **levodopa hatékonysága** több év után is észlelhető
- levodopa terápia hosszútávú mellékhatásaként motoros fluktuáció és **dyskinesisek** alakulnak ki



3T MRI
Susceptibility
weighted
imaging (**SWI**)

Parkinson kór

(a tünetek egyik oldalon jelennek meg, és az aszimmetria végig megmarad!!)



Terápiás lehetőségek Parkinson-kórban

- **Dopamin szintézis növelése**
 - Levodopa+decarboxylase gátló(k)
- **Dopamin lebontás gátlása**
 - MAO-B gátlók (selegilin-JUMEX-, rasagiline – AZILECT)
 - catechol-O-methyltransferase (COMT) gátlók (entacapon – Comtan - és a tolcapon (Tasmar)
 - Stalevo (entecapone+levodopa)
- **Dopamin agonisták**
 - (pramipexol, ropinirol)

Lehetőségek a tünetek fluktuációjának kezelésére

- Növelni a levodopa-dózist
- Részletekre osztani a levodopa-dózisokat
- Kontrollált hatóanyag felszabadulású levodopa használata ???
- Nyújtott hatású dopamin-agonisták használata
- Hozzáadni COMT-gátlót (Stalevo)
- Odható levodopa

L-Dopa (levodopa) slow-release preparations
(nam vált be a koncepció):

HBS Madopar
Sinemet CR

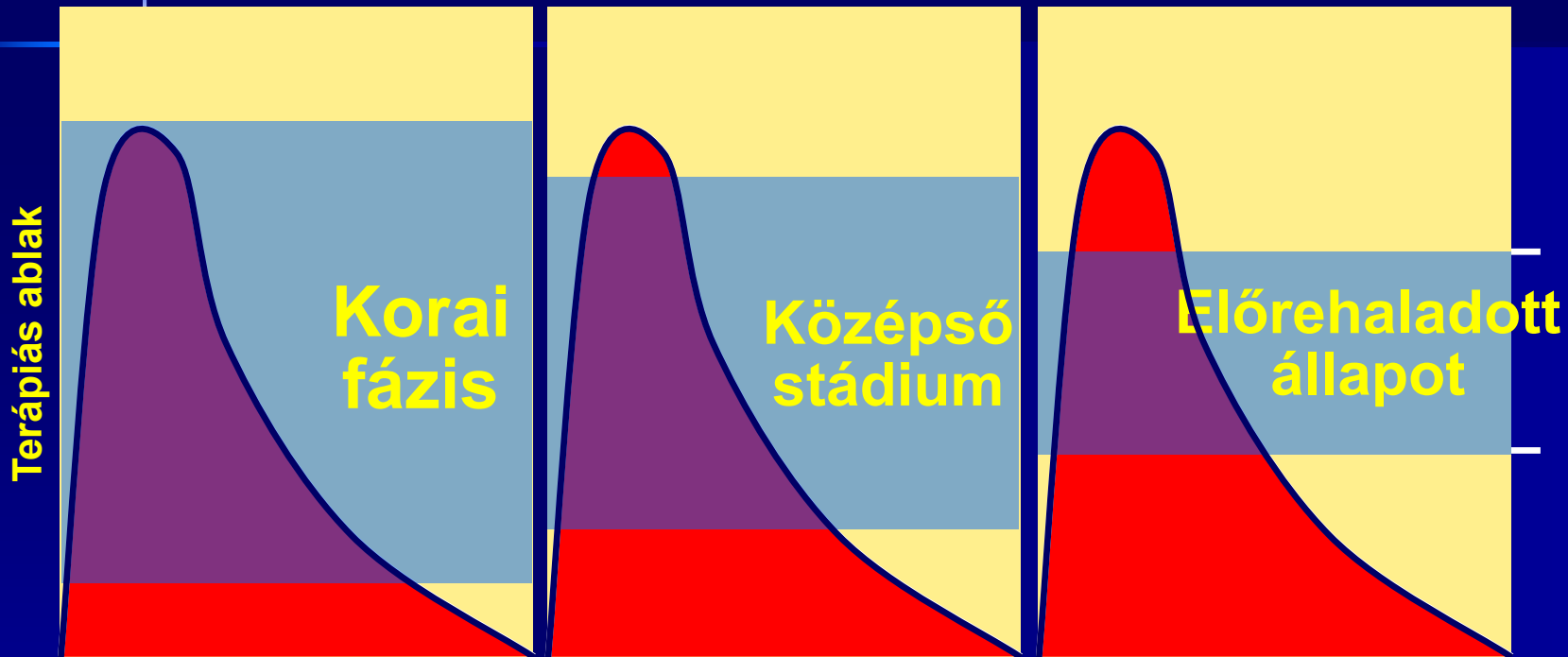
„Continuous dopaminergt stimulation”

Egyéb, új farmakokinetikájú L-dopa preparátumok:

- Oldható L-dopa
- Dual-release L-dopa (gyors és lassú komponensek)
- L-dopa ethyl ester (vizoldékony) gyorsabb hatás, fluktuáló betegnek lehet hasznos, növeli a „time-to-on” periódust és csökkenti a „total-daily-off-time”-ot.

A betegség előrehaladtával a terápiás ablak szűkül*

A tünetek és a mellékhatások jelzik a levodopa terápiás ablak szűkülését*



- ◆ Egyenletes, kifejezett válasz
- ◆ A diszkinéziák nem, vagy csak ritkán jelentkeznek

- Lerövidült időtartam
- Gyakoribbá váló diszkinéziák

- Rövid, nem kielégítő válasz
- Az "on" idő hossza összefüggésben van a diszkinéziákkal

A Parkinson-kór (PK) klinikai lefolyása

~0-4 év

Enyhe / korai szakasz

- Enyhe tremor vagy merevség
- Nem befolyásolja a mindennapi tevékenységeket
- Normális testtartás és egyensúly
- Lehet unilaterális

~4-10 év

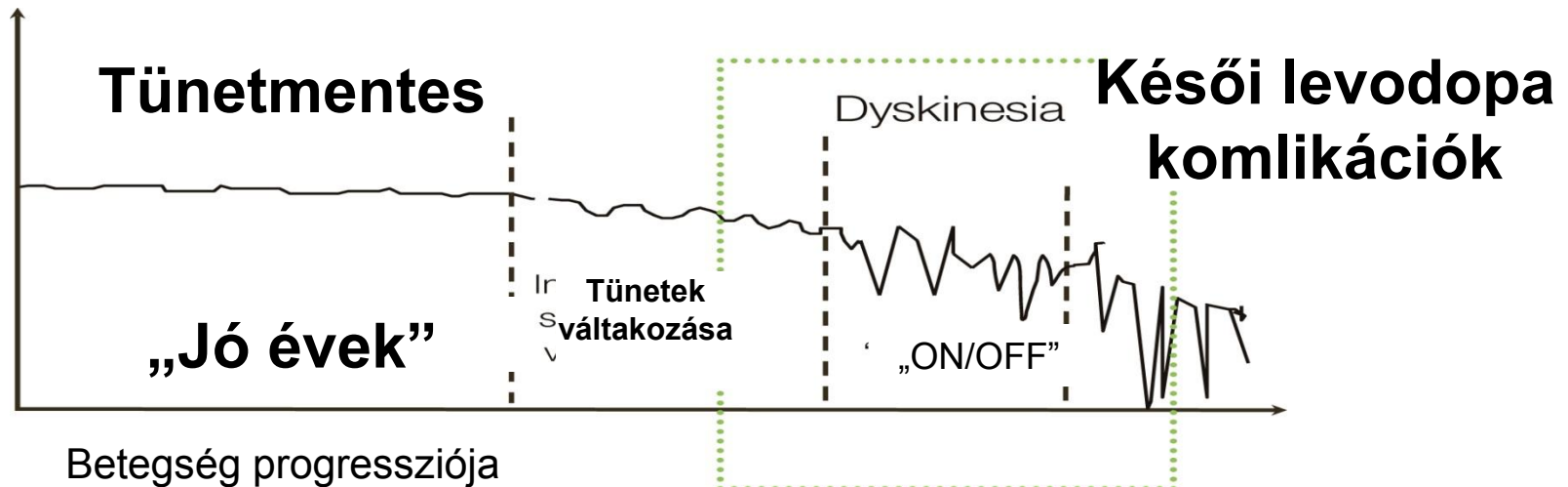
Mérsékeltén súlyos PK

- Bilaterális
- Korlátozott mozgásképesség, lassulás és enyhe-mérsékelt tremor
- A beteg képes önállóan ellátni magát
- Enyhe egyensúlyzavar álló helyzetben

>10 év

Előrehaladott/késői stádium

- A beteg többnyire inaktív
- Beszédzavarok, testtartás módosulása
- Jelentős mértékű segítségre van szüksége
- Gyakori ON-OFF epizódok
- Késői stádium: a beteg ágyhoz vagy kerekesszékhez kötött



Gyakorlati neurológia és neuroanatómia, Komoly és Palkovits, Medicina, 2012

A farmakológia alapjai, Gyires és Fürst, Medicina, 2011 (Kovács N
ábrája

Késői levodopa komplikációk

- Fluktuációk
 - end-of-dose zavar
 - on-off jelenség (+ dystonia)
- Dyskinesziák
 - peak dose dyskinesia (2 év után a betegek 30%-ban!)
 - low dose dyskinesia
 - biphasic dyskinesia

Terápiás lehetőségek Parkinson-kórban

- Dopamin szintézis növelése
- Dopamin lebontás gátlása
- Dopamin agonisták
- „Continuous dopaminerg stimulation”

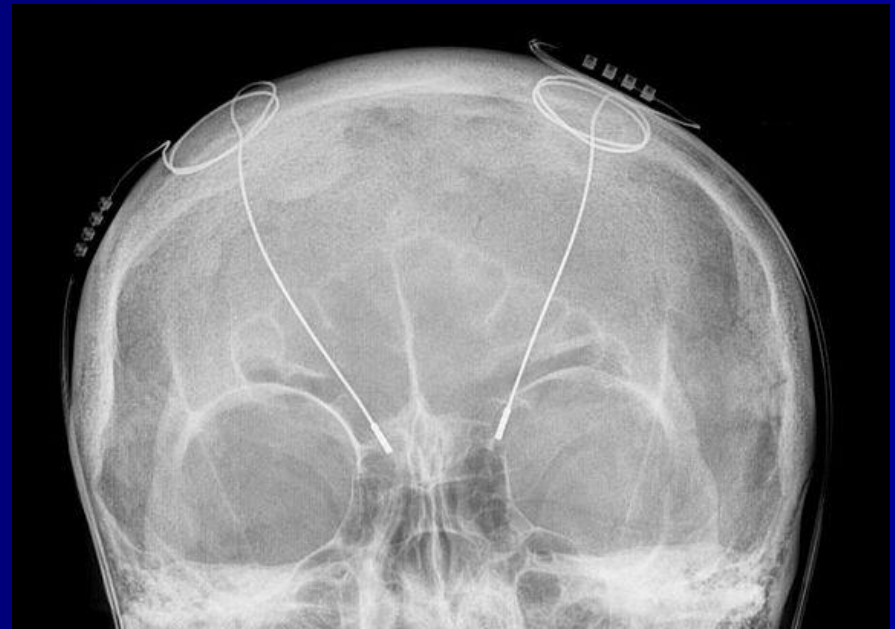
„Continuous dopaminerg stimulation”

- Mély agyi stimuláció
- Karbidopa/levodopa gél
intraduodenális infúziója
- Apomorfin subcután infúziója

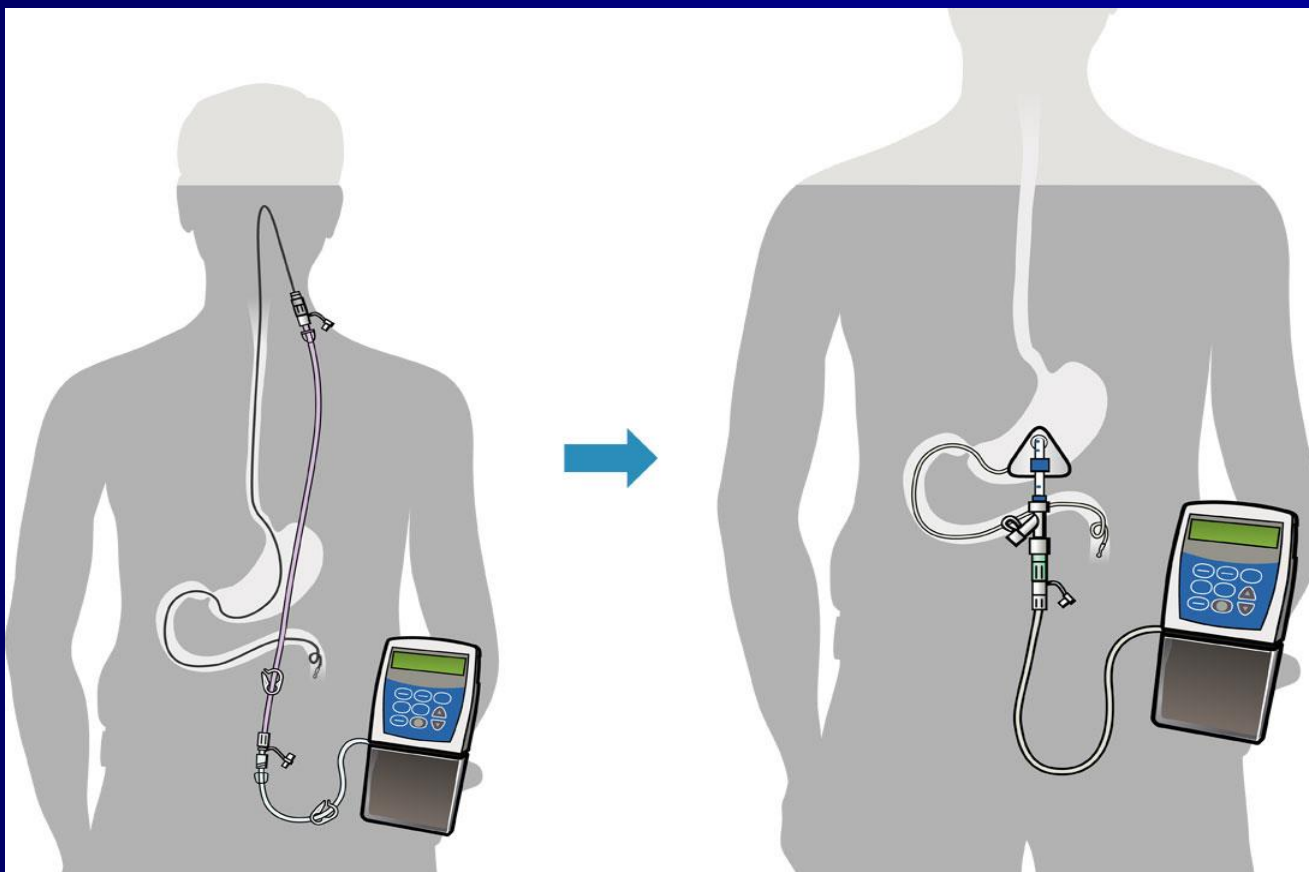
„Continuous dopaminerg stimulation”

Mély agyi stimuláció: nucleus subthalamicus
(gátló impulsokkal)

Mély agyi stimuláció



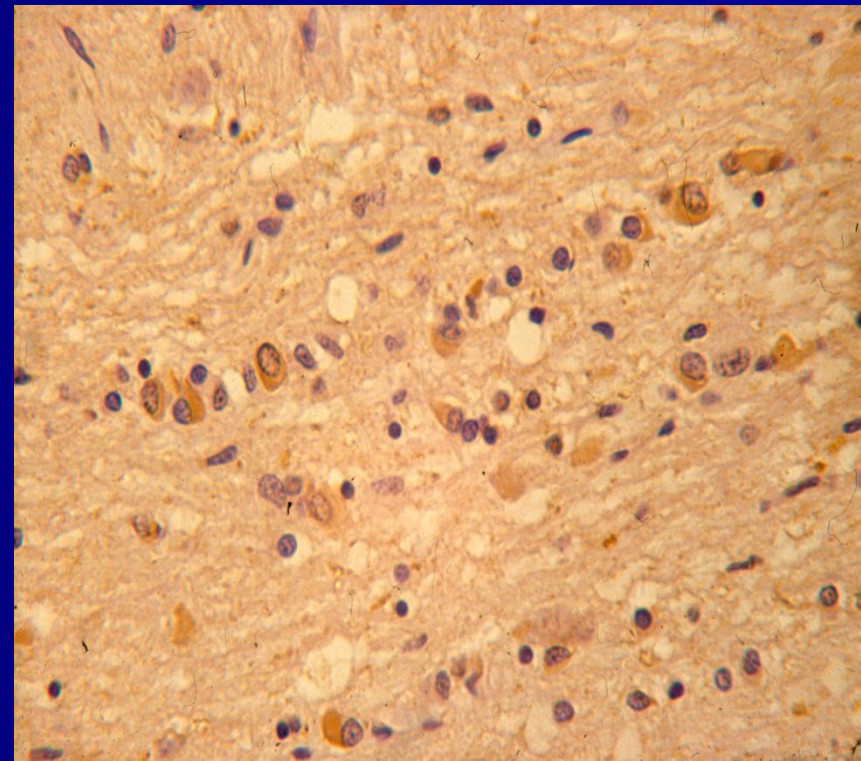
„Continuous dopaminerg stimulation“ Intraduodenális infúzió („Duodopa“)



„Parkinson-plusz” szindrómák

Multiszisztémás atrófia (MSA)

- Parkinson-szindrómák
~ 6-8%-a
- Betegség-kezdet: 30
év után
- betegség-tartam: 1-18
év (átlagos túlélés:
6.2 év)



Papp-Lantos inclusions

Multipiszisztémás atrófia (MSA)

MSA-P: Parkinsonismus dominál

MSA-C: cerebellaris tünetek dominálnak

(biztos diagnózis: *szövettan*)

Multiszisztémás atrófia (MSA)

- 89% parkinsonismus (**nem, vagy alig aszimmetrikus**)
- **levodopára nem vagy rosszul reagál,**
- **„Plusz”-tünetek**
 - korai (BETEGSÉG KEZDETE UTÁN) elesések, tartási instabilitás miatt
 - automom zavarok (vizelet inkontinencia, orthostaticus hypotonia)
 - Cerebellaris tünetek

„Parkinson-plusz” szindrómák

Progresszív supranuclearis bénulás (PSP)

- **tartási instabilitás**, a betegség korai fázisában **elesések**, freezing, axialis rigiditás, bradykinesis
- **supranuclearis tekintészavar** (dominálónan verticalis) **lefelé tekintés**
- szemnyitási apraxia
- **dysarthria, dysphagia**
- **frontalis tünetek**
echolalia, palilalia, perseveratio, aphantia, liberalizációs jelek, frontalis típusú dementia

**Összefoglaló diák
következnek!**

Parkinson kór mellett szól

- a tünetek aszimmetriája
(bármelyiké: rigor, tremor, hypo-bradykinesis) szinkinézis kiesése
- nyugalmi tremor
- jó reagálása a tüneteknek
levodopa (Madopar) kezelésre
- Levodopa indukálta
diszkinézisek

Parkinson-kór ellen szól

Parinson „plusz” szindróma mellett szól

- **aszimmetria hiánya**
- **levodopa hatástalansága (korlátozott hatása)**
- korai (néhány éven belül megjelenő) **tartási instabilitás**
- korai **autonom zavarok**
- korai dementia, aphasia, gnosticus zavarok
- **supranuclearis tekintészavar**
- neurolepticus th. a tünetek megjelenésekor

Köszönöm a figyelmet!