

Parkinsonova nemoc a parkinsonské syndromy

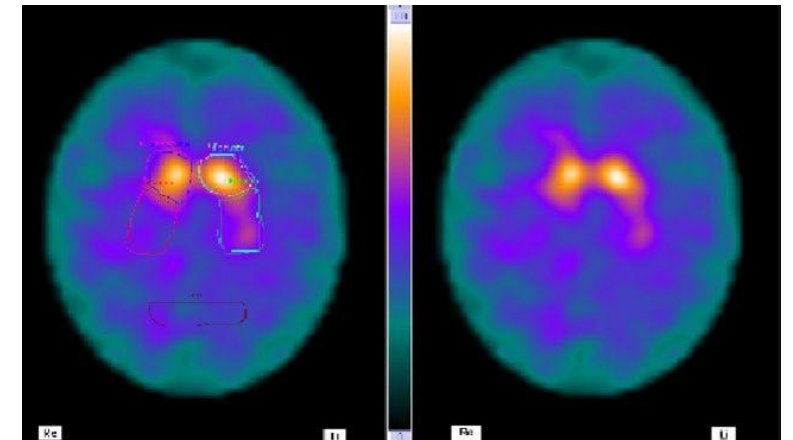
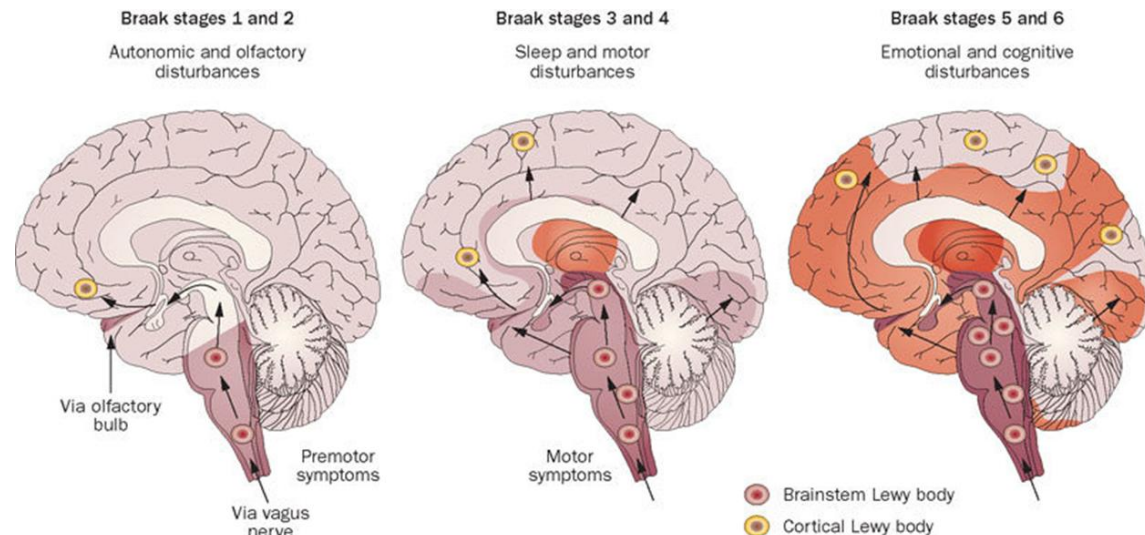
M. Baláž

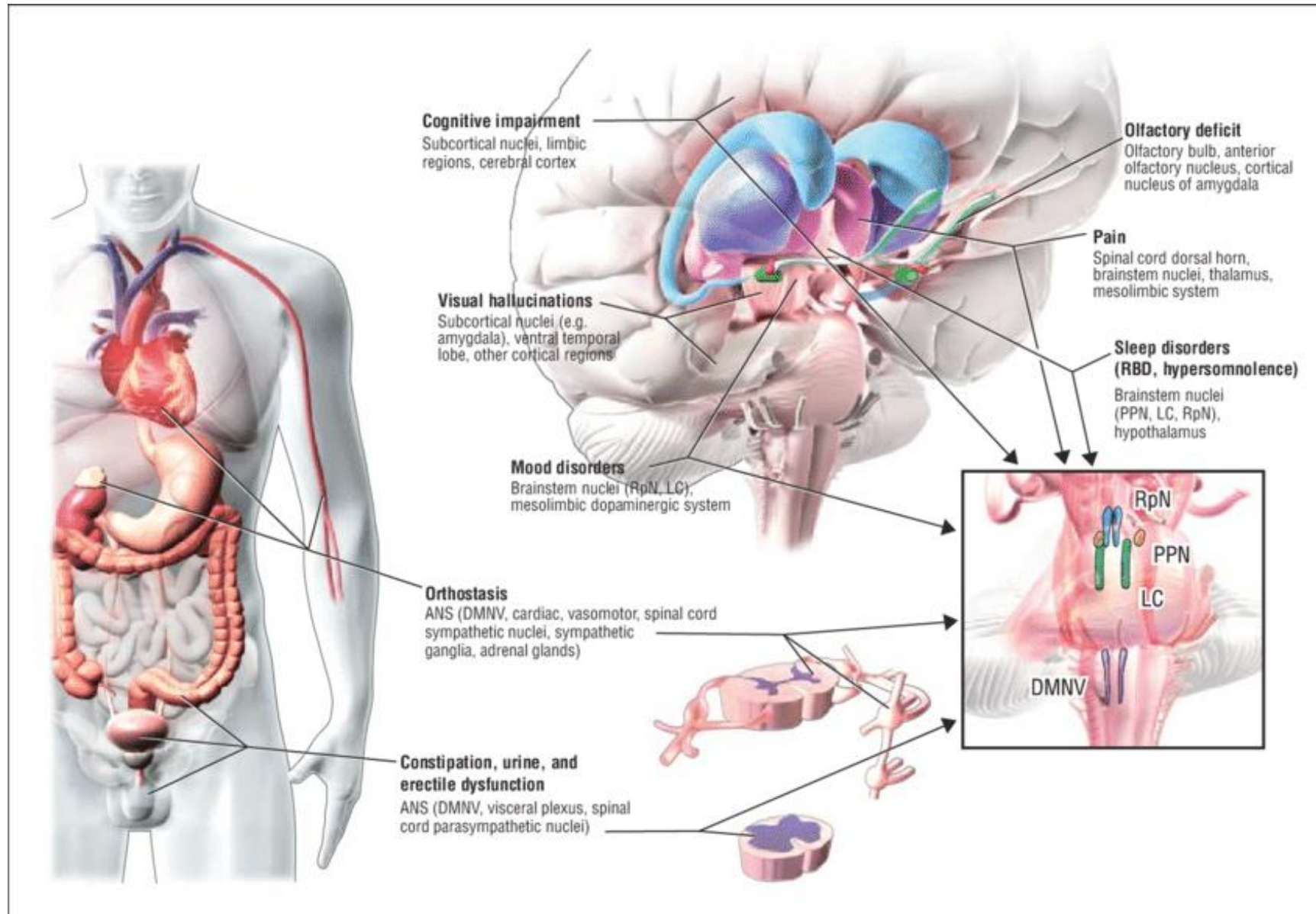
I. neurologická klinika

Fakultní nemocnice u svaté Anny v Brně

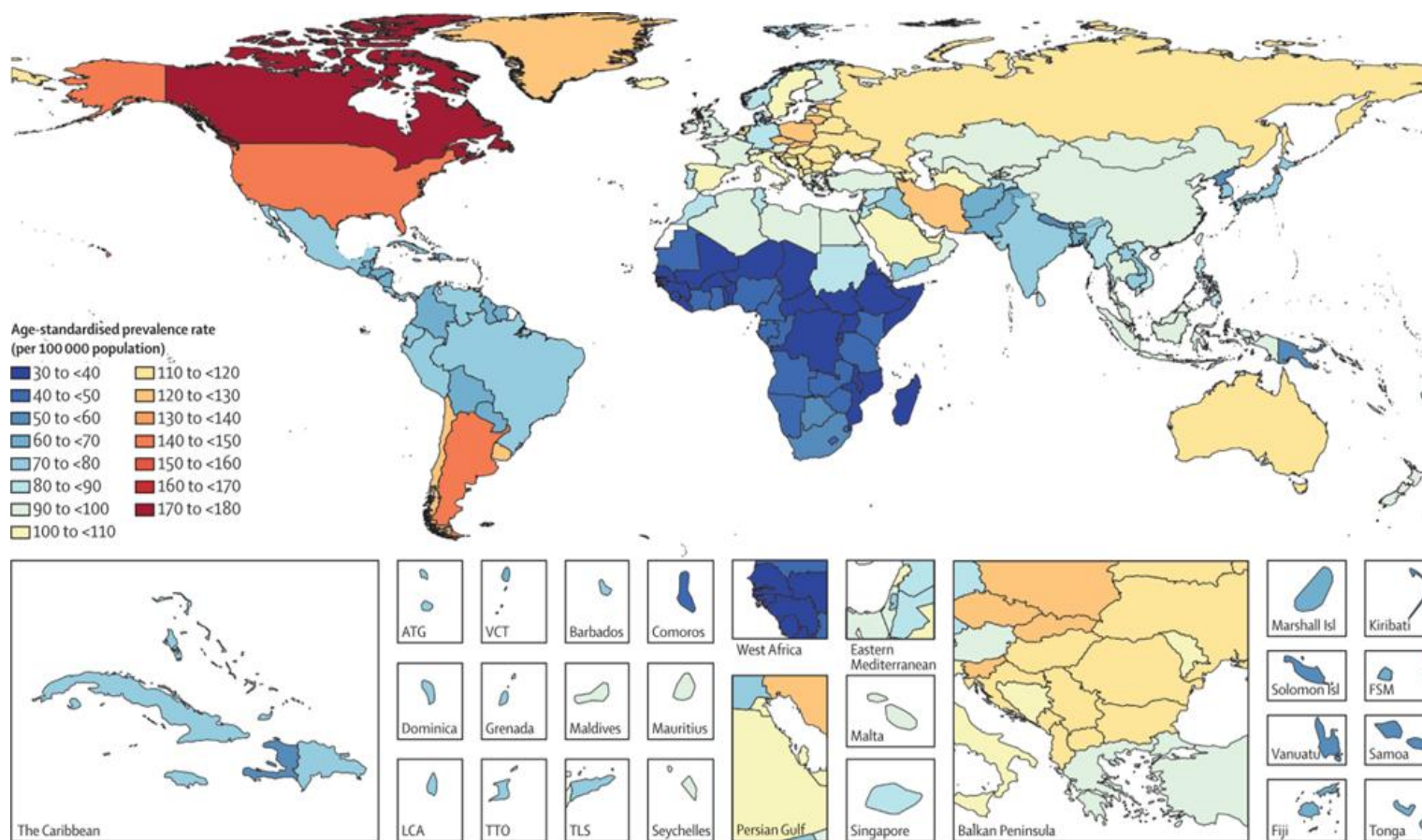
Parkinsonova nemoc

- Druhé nejčastější neurodegenerativní onemocnění
- Nejrychleji rostoucí výskyt mezi neurodegenerativními onemocněními
- Neuropsychiatrické onemocnění, multisystémové – s postupnou progresí v celém nervovém systému
- Nejen nedostatek dopaminu, akumulace patologických proteinů
- Nejlépe léčitelné onemocnění ze všech neurodegenerací, se širokou škálou terapeutických postupů





Výskyt Parkinsonovy nemoci



Parkinsonova nemoc – etiologie, rizika

- Maximum výskytu ve věku cca 60-70 let
- U 10-15% pacientů se projeví nemoc ve věku pod 50 let
- Nemoc je v zásadě z 80% idiopatická
- Existují i přímé a nepřímé genetické faktory (cca 10-20% pacientů)
 - přímé tzv. monogenní formy vzácné (5%)
- Velmi klinicky heterogenní – podtypy Parkinsonovy nemoci

Diagnostika Parkinsonovy nemoci

- Klinický obraz - asymetrie - bradykinéza, rigidita
 - tremor u 80% pacientů, klidový
- Zobrazení – především MR mozku, k důkazu snížené funkce dopaminu – DaT scan, MIBG SPECT
- Klinicky pozitivní efekt po nasazení dopaminergní medikace
- Progrese v čase

Vylučující faktory PN

Jasně CEREBELÁRNÍ příznaky

Selektivní zpomalení vertikálních SAKÁD směrem dolů nebo vertikální supranukleární paréza pohledu směrem dolů

Parkinsonizmus vyjádřený JEN na dolních končetinách po dobu více než 3 let

Terapie blokátor BLOKÁTORŮ DOPAMINU, průběh typický pro polékové postižení

Jasná kortikální SENZORICKÁ porucha

Jasná ideomotorická APRAXIE

Progresivní AFÁZIE

Diagnóza pravděpodobné PRIMÁRNÍ PROGRESIVNÍ AFÁZIE nebo behaviorální varianty FRONTOTEMPORÁLNÍ DEMENCE DO 5 LET od nástupu příznaků

ABSENCE TERAPEUTICKÉ ODPOVĚDI – 600 mg ekvivalentu LDOPA

Normální výsledek na ZOBRAZENÍ DOPAMINOVÝCH receptorů

Strukturální zobrazení – MR u Parkinsonovy nemoci

- přímá diagnostika PN?
- od poloviny 80. let – paramagnetické vlivy železa v T2 vážení
- výzkum 7 T k vizualizaci změn svědčících pro PN - akumulace železa a nigrosomů u zdravých subjekt vs. pacient s PN
- realita: diferenciální diagnostika - typické nálezy pro některá onemocnění z okruhu Parkinson plus, specificita a senzitivita není 100%, nutná klinická korelace, observace vývoje příznaků v čase, nejpodrobnější klinická doporučení k zobrazení se týkají 1,5 T MRI

3 T MRI – příznak vlaštovky

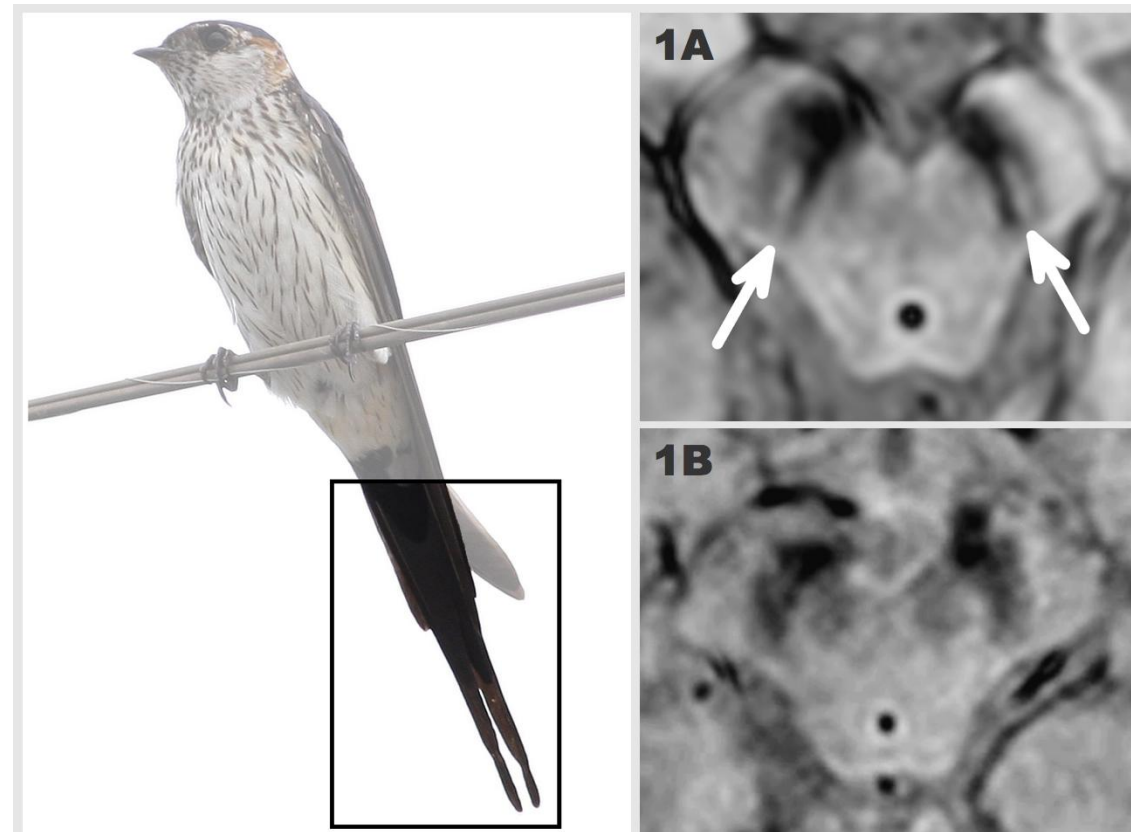
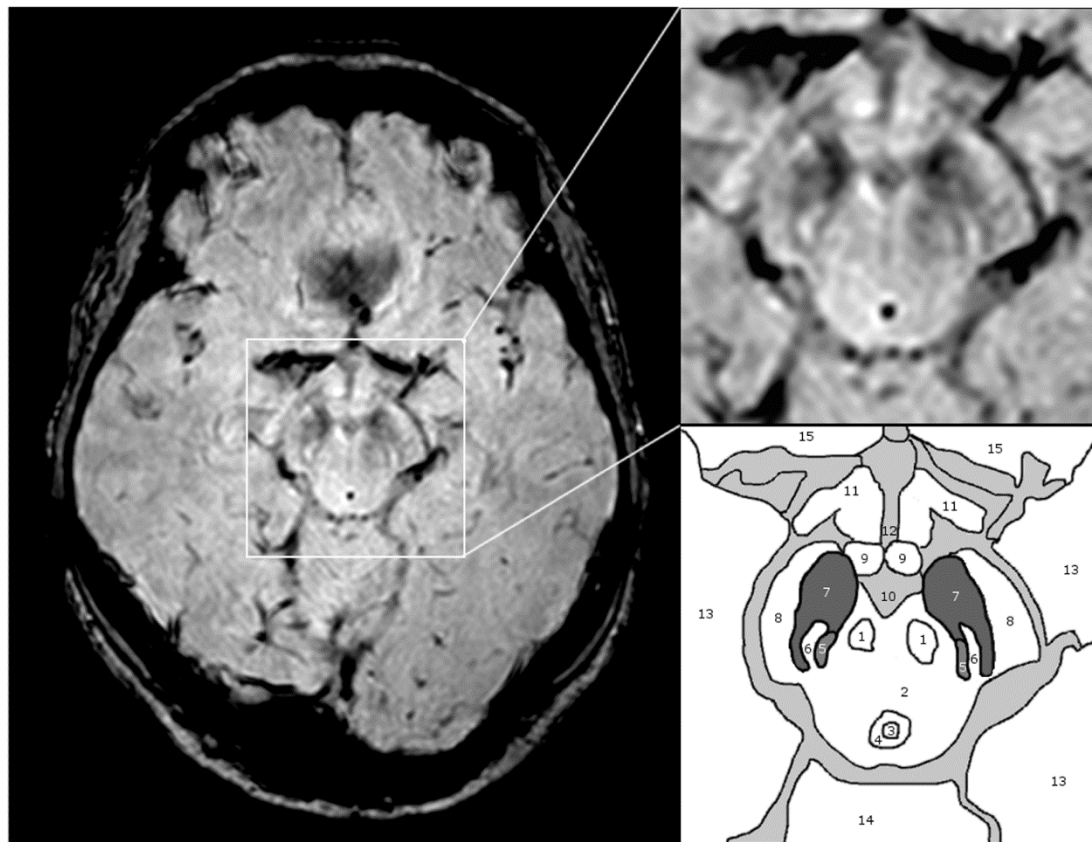
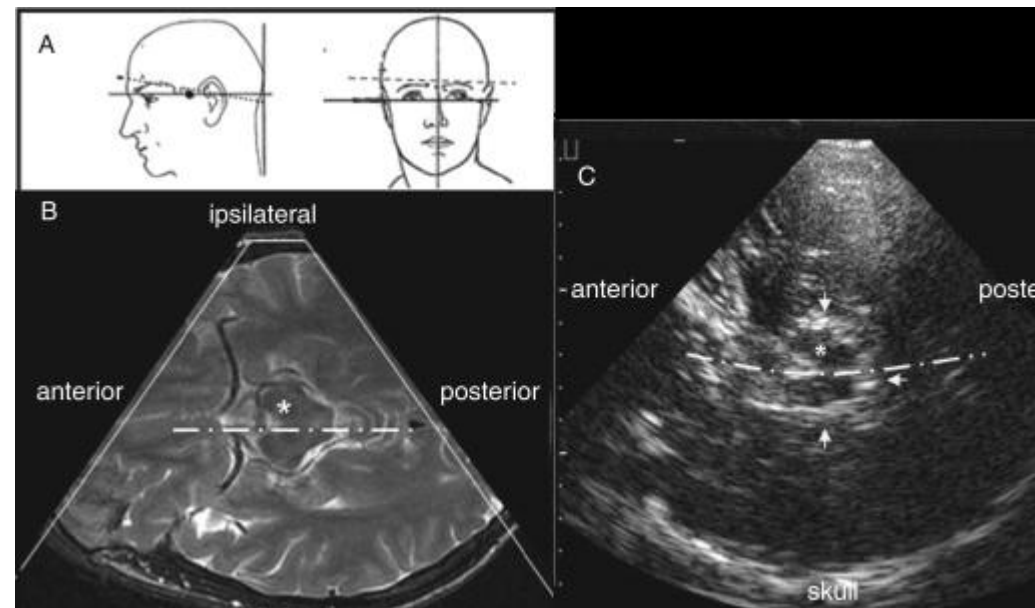


Figure 1. Swallow tail. **1A.** Healthy individual - swallow tail appearance. **1B.** Parkinson's disease - absent swallow tail sign. Adapted from Schwarz ST, Afzal M, Morgan PS et-al. The 'swallow tail' appearance of the healthy nigrosome - a new accurate test of Parkinson's disease: a case-control and retrospective cross-sectional MRI study at 3T. PLoS ONE. 2014;9 (4): e93814.

USG – transkraniální vyšetření

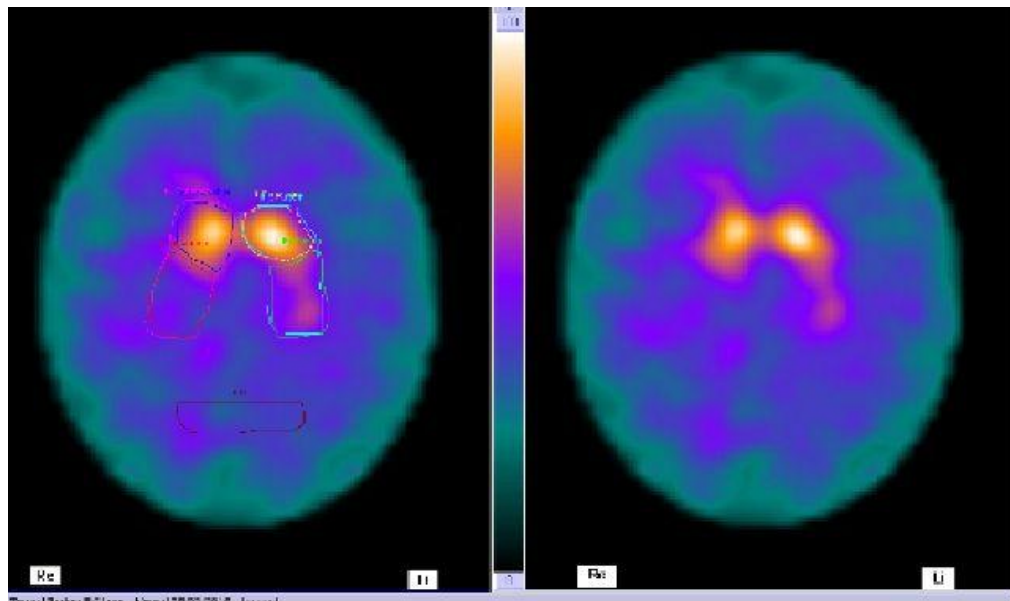


+.....Fúze MR + USG

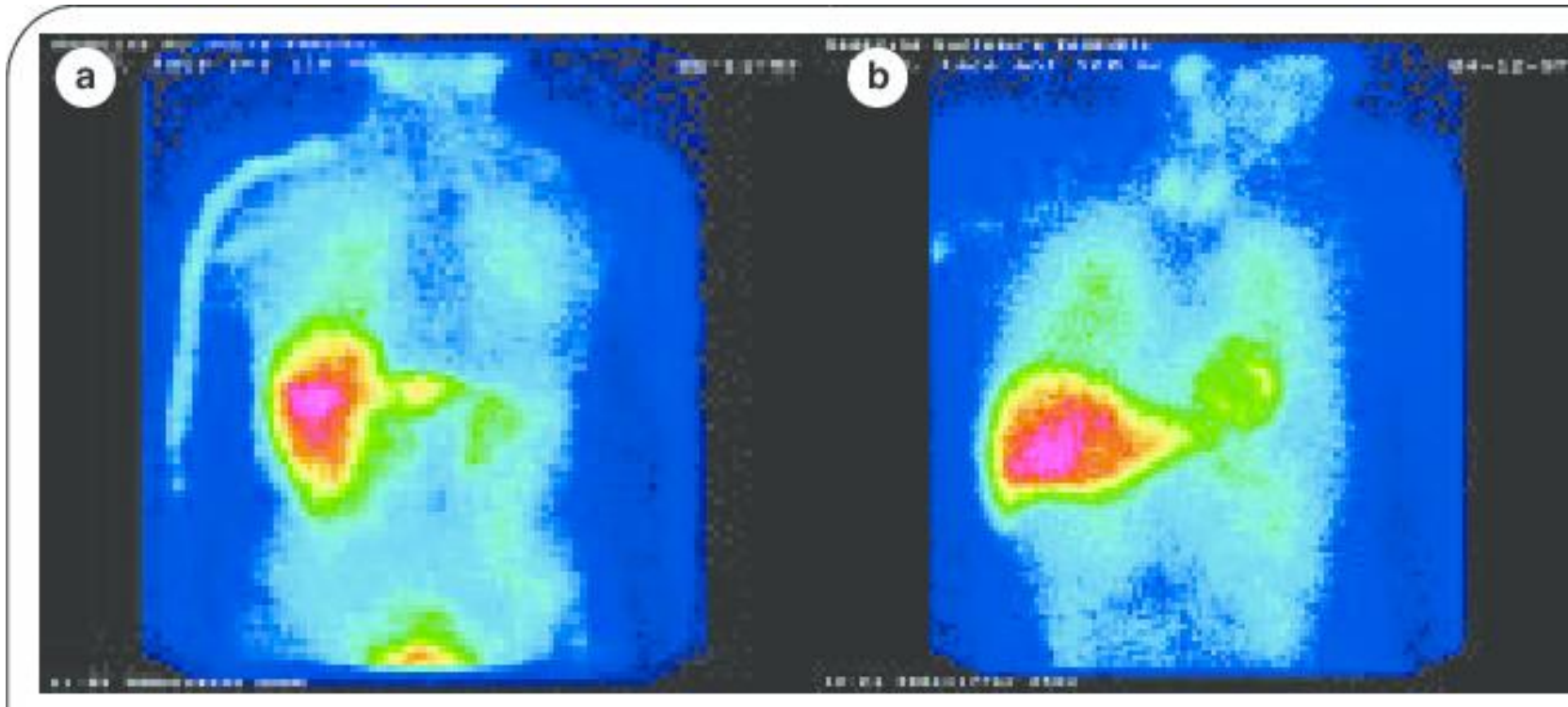
Nukleární - funkční - zobrazování u PN

- 1. I^{123} SPECT: MIBG-lobenguane
- 2. I^{123} SPECT Ioflupan (DaT scan – komerční název)
- 3. FDG PET – Plzeň a okolí

DaT scan – u pacientky s tremorem a nemotorickými obtížemi



Kardiální [^{123}I] MIBG/SPECT



Premotorické stádium PN 1

- Klinický projev neurodegenerace v různých extra-nigrálních oblastech CNS
- Dysautonomie (gastrointestinální – obstipace, kardiovaskulární, urogenitální – polakisurie, sudomotorická, termoregulační – hyperhidróza, pupilomotorická)
- Poruchy cyklu spánku a bdění (únava, insomnie, fragmentace spánku, nadměrná denní spavost, porucha spánku asociovaná s REM fází – živé sny) – až 20 let před manifestací PN

Premotorické stádium PN 2

- Senzorické příznaky (bolest až u 25% premotoricky – rameno, porucha vizuální barevné diskriminace, hyposmie až u 80%)
- Exekutivní a kognitivní dysfunkce i v iniciálním stádiu (mírný dysexekutivní syndrom, fluktuující kognice, poruchy pozornosti)
- Neuropsychiatrické příznaky (anhedonie, apatie, anxieta, panické ataky, deprese – 3 x častější než u lidí ve stejné věkové skupině, deprese více u žen)

Farmakoterapie (zejména motorických příznaků)

- Levodopa (+ carbidopa / benserazid)
- Agonisté dopaminu
 - Rotigotin, ropinirol, pramipexol
 - ~~Apomorfin~~ - u nás pumpa SC ve stádiu pokročilé nemoci, dnes jen minimálně nasazovaná
- Inhibitory MAO-B (jen lehký efekt)
 - Selegilin, ~~rasagilin~~, ~~safinamid~~
- Amantadin (jen lehký efekt)

Kdy začít s léčbou a jak?

- Preference pacienta
- Tíže symptomů a jejich očekávaná ovlivnitelnost
- Riziko motorických fluktuací (mladší věk, ženy, nižší hmotnost)
- Psychiatrické komorbidity
- Věk pacienta

L-DOPA monoterapie

- Nejefektivnější terapie, jak stran motorických funkcí, tak ADL
- Časté dávkování, nejvyšší riziko rozvoje motorických komplikací
- Nejčastější výskyt dyskinéz
- Přidat COMT-I v časně fázi?

L-DOPA monoterapie

- Tablety s okamžitým uvolňováním
- L-DOPA/carbidopa 100/25mg (Isicom, Nakom mitte, Pipoda); 250/25mg (Nakom)
- L-DOPA/benserazid 200/50mg (Madopar)
- Dávkovací schéma:
 - ½ tbl 100/25mg 3 x denně s postupnou uptitrací o ½ tbl. á týden do dávky 300mg resp. 600mg L-DOPA
 - 300mg L-DOPA ihned s dočasnou terapií domperidonem
- Tablety s postupným uvolněním (Madopar depot) v úvodní fázi nemoci jen výjimečně při významných nočních motorických symptomech

L-DOPA monitorace

- Cílit na nejnižší účinnou dávku (motorické fluktuace)
- Dávku upravovat nejdříve po 1, ideálně 2 týdnech
- Pacienta observovat delší dobu na dávce 300mg L-DOPA/den, případně 600mg
- Špatná odpověď na L-DOPu lze konstatovat až při dávce 1g LDOPy/den!
- Doplnění DAT-SCANu a případně MIBG SPECT při špatné odpovědi na L-DOPu

L-DOPA nežádoucí účinky

- Běžné – nevolnost, spavost, malátnost, bolest hlavy
- Méně časté – zmatenost, halucinace, bludy, agitovanost, psychóza, ortostatická hypotenze
- Vzácné – ICD, DDS
- U starších CAVE zlomeniny krčku pro osteopenii
- CAVE *Mucuna pruriens*



Alternativy k monoterapii L-DOPou

- Mladší pacienti s mírnými příznaky
- Preference 1 tbl. denně
- Vyšší riziko rozvoje dyskinéz a motorických komplikací (věk < 50 let, ženské pohlaví, nižší hmotnost)

Agonisté dopaminu – výhody

- Dávkování 1 x denně u CR
- Možný efekt na apatii, celkovou aktivizaci pacienta
- Denní spavost lze DA jak zlepšit (potenciální efekt na motorické funkce během spánku) tak zhoršit v rámci NÚ

Agonisté dopaminu

- Rotigotin (Neupro)
 - Náplast
 - Dávkování: 2mg/24h a zvyšování á týden o 2mg do dávky 8mg/24h; u pacientů s pokročilou PN lze zvážit navýšení na 16mg/24h
- Ropinirol (Aropilos, Requip, Rolpryna, Ropinirole)
 - Tableta s prodlouženým uvolňováním
 - Dávkování: 2mg a zvyšování á týden o 2mg do dávky 8mg – 16mg; maximální dávka 24mg
- Pramipexol (Opryme, Glepark, Calmolan, Medopexol, Sifrol, Mirapexin)
 - Tableta s okamžitým i prodlouženým uvolňováním
 - Dávkování: 0,26mg zdvojnásobování dávky do 1,05mg, poté á 0,52mg do max. dávky 3,15mg/den

Agonisté dopaminu – nežádoucí účinky

- Nevolnost, spavost, malátnost, bolest hlavy, ortostatická hypotenze, zmatenost, halucinace
- Porucha kontroly impulzů (ICD)
- CAVE syndrom z odnětí DA – nevysazovat najednou, postupná redukce
 - Úzkost, panické ataky, deprese, autonomní příznaky, únava, craving

Inhibitory MAO-B

- V ČR pouze selegilin
 - Dávkování 10mg 1 či 2 x denně (ráno a v poledne pro možnou insomnii při večerní dávce)
 - Spíše přídatná terapie než monoterapie
- CAVE vysoký interakční potenciál (antidepresiva, ATB a jiné), zejména riziko serotoninového syndromu

L-DOPA monitorace

- Cílit na nejnižší účinnou dávku (motorické fluktuace - riziko)
- Dávku upravovat nejdříve po 1, ideálně 2 týdnech
- Pacienta observovat delší dobu na dávce 300mg L-DOPA/den, případně 600mg
- Špatná odpověď na L-DOPu lze definitivně konstatovat až při dávce 1g LDOPA/den!
- Doplnění DAT-SCANu a případně MIBG SPECT při špatné odpovědi na L-DOPu je vhodným řešením (náklady při ambulantním vyšetření nese pracoviště nukleární medicíny)

Agonisté dopaminu – výhody

- Dávkování 1 x denně u CR
- Možný efekt na apatii, celkovou aktivizaci pacienta
- Denní spavost lze DA jak zlepšit (potenciální efekt na motorické funkce během spánku) tak zhoršit v rámci NÚ

Inhibitory MAO-B

- V ČR pouze selegilin
 - Dávkování 10mg 1 či 2 x denně (ráno a v poledne pro možnou insomnii při večerní dávce)
 - Spíše přídatná terapie než monoterapie
- CAVE vysoký interakční potenciál (antidepresiva, ATB a jiné), zejména riziko serotoninového syndromu

Selhání léků typu DMD – nemoc modifikujících - u Parkinsonovy nemoci

- Monoklonální protilátky proti alfa-synukleinu – cinpanemab, prasinezumab, nilotinib
- Problém alfa-synukleinu – rozpustná/nerozpustná forma – shluky – jde o patologický proces nebo jen o reakci buněk na noxy (toxiny, proces neurodegenerace)
- Ve studiích bez klinického benefitu, ale všechny s dobrou bezpečností (asi neškodí...tedy...)
- Neuspěli studie s ovlivněním volných radikálů – tokoferol, koenzym Q, deferipron
- Lixisenatid (GLP-1 agonista) – bez efektu na progresi PN u pacientů užívajících L DOPA (Meissner 2024) i L DOPA naivních (McGarry 2024)

COMT inhibice v časném stádiu nemoci

- Opicapon, velmi potentní inhibitor COMT, 1 tableta/den
- Zvyšuje L-DOPA účinnost o 50-60%
- Tradičně použití ve stádiu fluktuací
- Výsledky už i v časném stádiu PN
- Jednak jako **první linie v časném stádiu wearing-off**
- Dále jako přídatný lék před výskytem fluktuací – možnost redukce dávky L-DOPA, nezvyšuje riziko fluktuací (Ferreira 2024, 2025)

Specifické případy

- Tremor dominantní PN - terapie jako tremor, DBS (i v stádiu bez fluktuací)
- Nesnášenlivost L-DOPy – DBS, duodopa SC pumpa
- Kontraindikace L-DOPy (glaukom s uzavřeným úhlem) – amantadin, selegilin, agnoisté, časná DBS

Pokročilé stádium Parkinsonovy nemoci – doporučení: 5-2-1

Ukazatele pokročilého stadia PN¹

Oblast	Motorický příznak	Nemotorický příznak (NP)	Funkční dopad
1	Středně závažné nepříjemné motorické výkyvy	Mírná demence	Opakované pády navzdory optimální léčbě
2	Alespoň 2 hodiny bdělého času s příznaky epizody 'OFF'	Nikoli dočasné nepříjemné halucinace	Potřebuje pomoc s každodenními činnostmi alespoň po určitou dobu
3	Alespoň 1 hodina denně s nepříjemnou dyskinezi	Středně závažná psychóza	Neschopnost provádět komplexní úkoly alespoň po určitou dobu
4	Středně závažná dyskineze	Výkyvy NP	Středně závažná porucha mobility
5	Nepříjemná dysfagie	Středně závažné poruchy nočního spánku	
6	Každodenní dávky perorální levodopy „alespoň 5krát denně“		

Ukazatele vhodnosti pro invazivní terapie ¹

Motorické příznaky	• Nepříjemná dyskineze a epizody 'OFF' • Alespoň 2 hodiny času 'OFF' • Posturální nestabilita v epizodách 'OFF' • Dystonie s bolestí • Zamrznutí chůze během 'OFF'
Nemotorické příznaky	• Poruchy nočního spánku
Funkční dopady	• Omezené každodenní činnosti

Invazivní metody v expy klinické praxi

		Advanced PD with resistant fluctuations	Early PD with early fluctua- tions	Early PD without fluctua- tions	PD with treatment refractory tremor	PD with predominant unilateral symptoms
Non-lesional	DBS of the subthalamic nucleus					
	DBS of the globus pallidum internum					
	L-dopa/Carbidopa intestinal gel infusion					
	Apomorphine infusion					
lesional	Radiofrequency pallidotomy					
	Radiofrequency thalamotomy					
	Radiofrequency lesioning of subthalamic nucleus					
	Radiosurgery (Vim, Gpi, STN)					
	MRg-focused ultrasound					

with incision Offer to eligible patients (e.p.) Consider offering to e.p. with strong limitations
 incisionless Consider offering to e.p. Do not offer Not applicable or no studies
 parenteral Clinical practise statements: not recommended or with limitations Details: see text

Pooperační péče - DBS

- Péče o pacienta - hojení ran, péče o další příznaky
- Nastavení stimulace
- Úprava medikace (**snížení antiparkinsonských léků**)
- Péče o stimulátor/hardware – výdrž stimulace
- Edukace - dobíjení stimulátoru
- Pacientský ovladač (?)



Hlavní aspekty indikace DBS u dospělých

- 80% pacientů má neurodegenerativní onemocnění –
- 1. načasování operace v průběhu Parkinsonovy nemoci
- 2. interkurentní onemocnění, která znemožňují či znesnadňují provedení DBS (problém trvalé antikoagulace, celková onemocnění – časté infekce, onkologická onemocnění)
- 3. významným „filtrem“ u Parkinsonovy nemoci je neuropsychologické vyšetření vzhledem k cíli – subthalamické jádro a jeho zapojení do asociačních drah

Programování DBS systému

Zapojení online streamingu v případě nekomplikovaného průběhu, hned po operaci - na 2 - 3 dny po operaci

Hodnocení beta aktivity BrainSense (OFF stav – ráno) + korelace se zobrazením elektrody a online streamingu po 24-36 hodinách

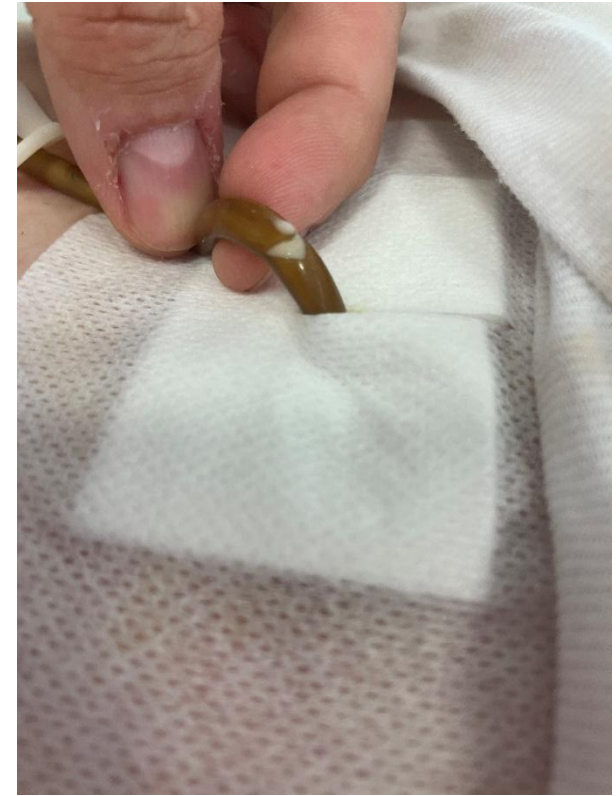
Nastavování stimulace již před odchodem pacienta z iniciální hospitalizace/versus mikrolezionální efekt

Kontrola po cca 14 dnech, dále dle efektu a stavu



DBS u expy onemocnění

- DBS je zavedená a standartní metoda u extrapyramidových a dalších neurologických onemocnění v dospělém věku
- Obvyklou a nejčastější indikací je postupně progredující neurodegenerativní onemocnění - PN
- Přitom je však DBS potenciálně mnohem víc perspektivní u **děti** , zejména s vhodnou dystonií – dobíjecí stimulátory, celoživotní efekt – někdy až hraničí s kurativním postupem
- **V dospělém věku – víc pacientů s tremorem! A také s dystonií!**



Nefarmakologické přístupy v terapii PN

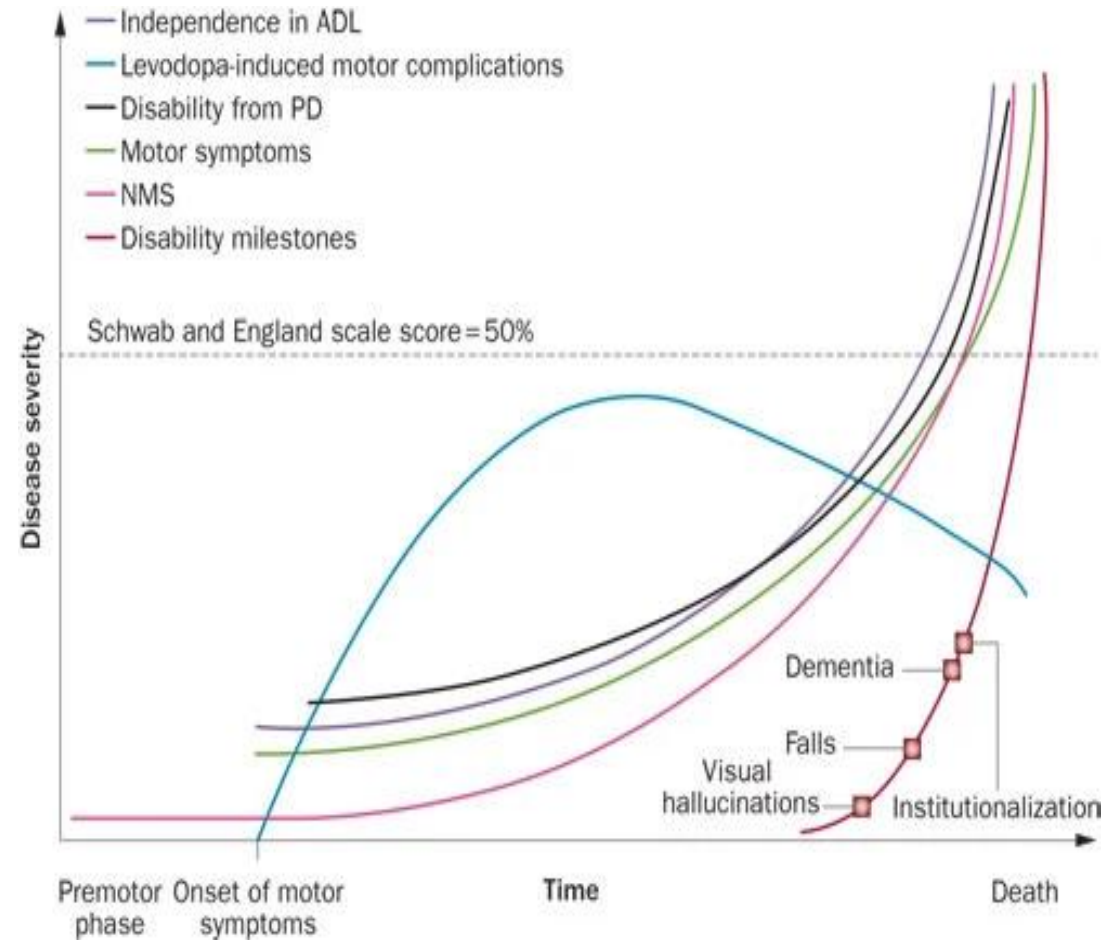
- Rehabilitace a fyzická aktivita
 - 150min aerobní aktivity týdně, vlastní pravidelné cvičení je rozhodující
 - domácí cvičení, skupiny pacientů, spolková činnost – výlety, závody – bowling, ping-pong
- Logopedie
 - trénink mluvení, také lze samostatně doma
- Psychologie a psychoterapie
 - dostupnost, psychologická podpora
- Výživa
 - prevence pádů, prevence malnutrice, suplementace vitaminů skupiny B u pacientů s vyšší dávkou L DOPA

Parkinsonova nemoc – (příliš) mnoho příznaků

- PN je klinicky diagnostikována obvykle díky hlavním motorickým příznakům a po vyloučení jiných příčin parkinsonismu
- **Motorické** příznaky se liší mezi pacienty (hypokineticko-rigidní, tremor-dominantní podtyp)
- **Četné nemotorické** příznaky (mnohé z nich neodpovídají na klasickou dopaminergní terapii) Chaudhuri, Healy, & Schapira, 2006
- Komplexní symptomové interakce mezi motorickými a nemotorickými příznaky (aspekty jako spánek a posturální stabilita)
- Premotorická fáze (anosmie, porucha spánku v REM fázi, anxieta/deprese)

Čas – progrese symptomů

- Heterogenní je také progrese nemoci
- 50 % pacientů může projevit posturální nestabilitu a depresi do 4 let od stanovení diagnózy
- Téměř 25 % pacientů má dobrou prognózu po 10 letech od vzniku
- Individuální rychlost progrese může sehrávat významnou úlohu při indikaci a výběru k invazivním procedurám (DBS, pumpové systémy)



Coelho 2012

Terapie nemotorických příznaků parkinsonismu

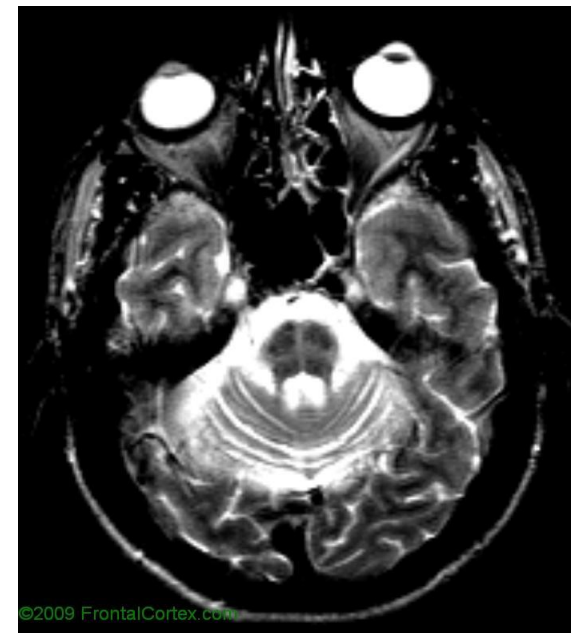
- Sexuální/erektilní dysfunkce – sildenafil či podobné přípravky
- Nadměrné slinění – hřebíčkové extrakty, skořicové žvýkačky, atropinové kapky pod jazyk, event, aplikace botulotoxinu do slinných žláz
- Ortostatická hypotenze – fyzická činnost, midodrin
- Únava – potenciálně dopaminová agonisté, obtížné
- Bolest – titrace dopaminergní terapie, analgetika, fyzioterapie
- Anxiózně-depresivní symptomatika – SSRI a jiná antidepresiva
- Apatie – problematická
- Kognitivní – iACHE, pohyb
- Restless legs syndrome, potíže se spánkem – titrace dopaminergní terapie, trazodon, mirtazapin

MR v diagnostice atypického parkinsonismu

- PSP - atrofie mezencefala (86%), atrofie horního cerebelárního pedunkulu a frontální + parietální kortikální atrofie
‘Morning glory flower sign’ a ‘humming bird sign’ velmi specifické, ale málo senzitivní (50% respektive 68%)
- MSA, jen u 50% putaminální atrofie a 25% hyperintenzní okraj putamen. Hyperintenzita ve středním cerebelárním pedunklu u cca 50 % pacientů, a hot cross bun sign u 58%



Humming bird (PSP)

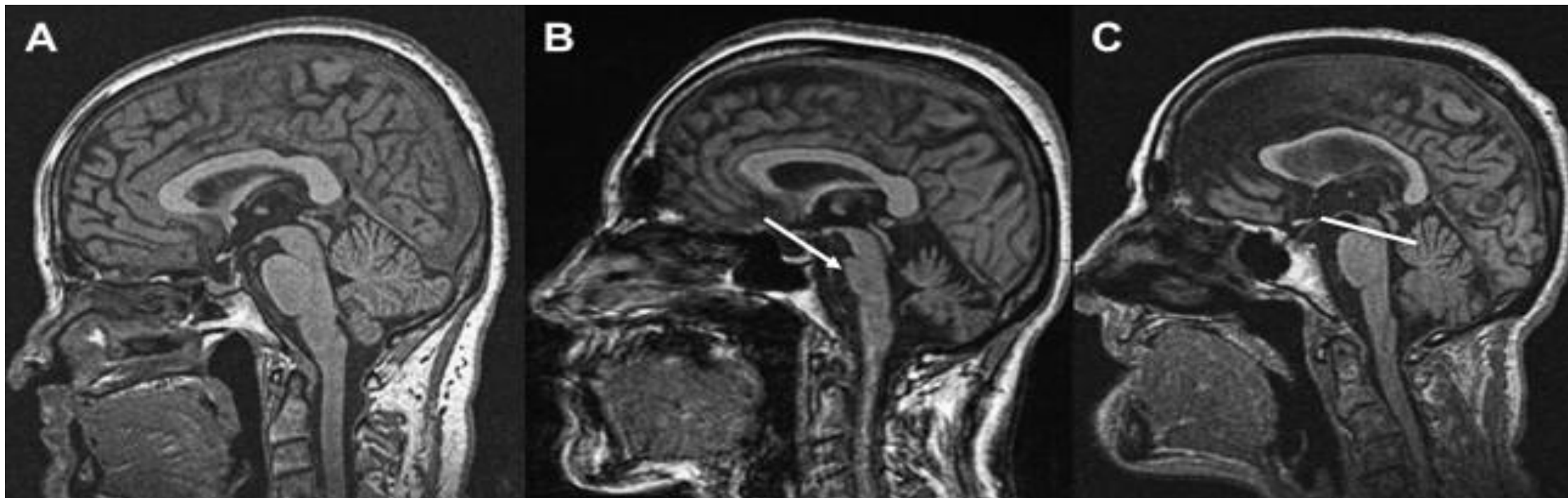


Hot cross-bun (MSA)



Morning glory/Mickey mouse (PSP)





Parkinsonova nemoc

MSA-P - pons

PSP - mezencefalon

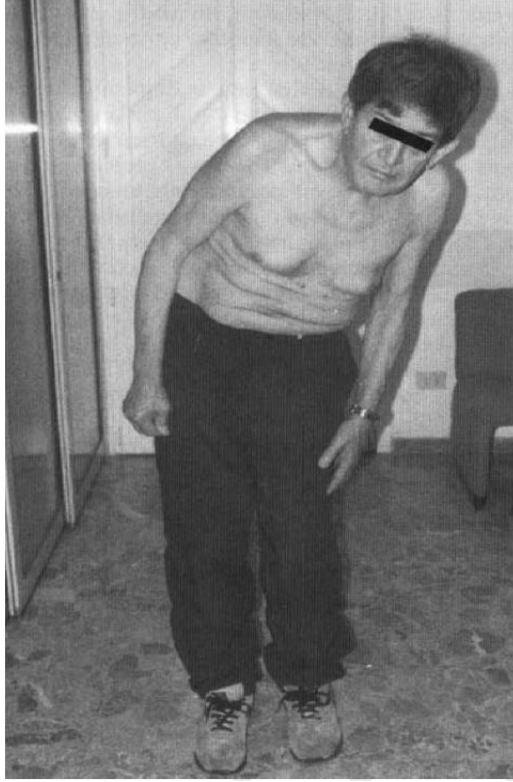
PSP – progresivní supranukleární paralýza



MSA – multisystémová atrofie



Wheelchair sign



Pisa syndrom



Risus sardonicus

Autonomní selhání a parkinsonismus nebo cerebelární syndrom

Second Consensus Criteria for a Diagnosis of Probable Multiple System Atrophy^a

A sporadic, progressive, adult-onset (patients older than 30 years) disease with

- ◆ Autonomic failure involving urinary incontinence (inability to control the release of urine from the bladder, with erectile dysfunction in males) or an orthostatic decrease of systolic or diastolic blood pressure within 3 minutes of standing by at least 30 mm Hg or 15 mm Hg, respectively AND
- ◆ Parkinsonism (bradykinesia with rigidity, tremor, or postural instability) that responds poorly to levodopa OR
- ◆ A cerebellar syndrome (gait ataxia with cerebellar dysarthria, limb ataxia, or cerebellar ocular motor dysfunction)

^a Reprinted with permission from Gilman S, et al, Neurology.¹² © 2008 American Academy of Neurology.

Research Criteria for the Diagnosis of Possible and Probable Mild Cognitive Impairment Due to Lewy Bodies^a

Required features

- ◆ Concern by patient, care partner, or clinician for cognitive decline
- ◆ Impairment in one or more cognitive domains (most commonly attention, executive function, and visual processing)
- ◆ Independent in functional activities, does not meet criteria for dementia

Core clinical features

- ◆ Fluctuations
- ◆ Recurrent visual hallucinations
- ◆ Rapid eye movement (REM) sleep behavior disorder
- ◆ One or more spontaneous features of parkinsonism (bradykinesia, rest tremor, or rigidity)

Proposed biomarkers

- ◆ Reduced dopamine transporter uptake in basal ganglia by single-photon emission computed tomography (SPECT) or positron emission tomography (PET)
- ◆ REM sleep without atonia confirmed on polysomnography
- ◆ Abnormal (low uptake) iodine-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy

Diagnostic certainty

- ◆ **Probable mild cognitive impairment due to Lewy bodies**
 - ◇ Two or more core clinical features with or without proposed biomarkers
 - ◇ One core clinical feature with at least one proposed biomarker
- ◆ **Possible mild cognitive impairment due to Lewy bodies**
 - ◇ One core clinical feature without proposed biomarker
 - ◇ One or more proposed biomarker without core clinical features

^a Data from McKeith IG, et al, Neurology.⁷

Shrnutí

- Léčit PN po shodě s pacientem, když jsou symptomy limitující
- Neodkládat L-DOPu, pacienti mají často pocit, že čím déle vydrží bez L-DOPy, tím více času si ušetří do budoucna, kdy bude terapie fungovat
- Léčit minimální nutnou dávkou dopaminergní medikace, pacienti však v ČR často spíše poddávkování
- Zaměřit se jak na motorické tak nemotorické příznaky PN
- Monitorovat NÚ terapie
- Zavčas indikovat, navrhnout pokročilé terapie (DBS, pumpy)
- Parkinsonské syndromy – svízelná terapie, sociální podpora, symptomatická léčba