

UKC MARIBOR
Oddelek za nevrološke bolezni



PARKINSONOVA BOLEZEN IN DRUGE MOTNJE GIBANJA

**Strokovni simpozij ob svetovnem
dnevu Parkinsonove bolezni**

11. APRIL 2019 ob 14. uri
(Svetovni dan Parkinsonove bolezni)

**MEDICINSKA FAKULTETA
UNIVERZE V MARIBORU**

VELIKI AVDITORIJ

UREDNIK:

Marija Menih

STROKOVNI ODBOR:

Hrvoje Božič
Karmen Vizjak Šterman

ORGANIZACIJSKI ODBOR:

Marija Menih
Marjetka Ornik Košan
Mateja Breznik

IZDAL IN ZALOŽIL:

Univerzitetni klinični center Maribor
Ljubljanska ulica 5, Maribor

OBLIKOVANJE IN TISK:

Dravski tisk d.o.o.
Linhartova ulica 6, Maribor

NAČIN OBJAVE:

SPLETNA STRAN WWW.UKC-MB.SI/ODDELKI-SLUZBE-ENOTE/DRUGI-SAMOSTOJNI-MEDICINSKI-ODDELKI/ODDELEK-ZA-NEVROLOSKE-BOLEZNI/RAZISKOVALNA-PUBLICISTICNA-IN-PEDAGOSKA-DEJAVNOST/

Za vsebino članka odgovarjajo njihovi avtorji.

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Univerzitetna knjižnica Maribor

616.858(497.4Maribor)(082)

STROKOVNI simpozij ob svetovnem dnevu Parkinsonove bolezni (2019 ; Maribor)
Parkinsonova bolezen in druge motnje gibanja [Elektronski vir] / Strokovni simpozij ob svetovnem dnevu Parkinsonove bolezni, 11. april 2019, Medicinska fakulteta Univerze v Mariboru ; [urednik Marija Menih]. - El. zbornik. - Maribor : Univerzitetni klinični center, 2019

Način dostopa (URL): <https://www.ukc-mb.si>

ISBN 978-961-7039-30-6
1. Menih, Marija, 1969-
COBISS.SI-ID 96427777

PROGRAM

ZA STROKOVNI SIMPOZIJ OB SVETOVNEM DNEVU PARKINSONOVE BOLEZNI

13.30 – 14.00	Registracija udeležencev
14.00 – 14.30	Bolezni bazalnih ganglijev T. Hozjan
14.30 – 15.00	Parkinsonova bolezen M. Menih
15.00 – 15.30	Genetika Parkinsonove bolezni T. Petrijan
15.30 – 16.00	Demenca z Lewyjevim telesci K. Vizjak Šterman
16.00 – 16.30	Odmor za kavo
16.30 – 17.00	Z zdravili povzročene motnje gibanja G. Horvat Pinterić
17.00 – 17.30	Hiperkinetične motnje gibanja pri Parkinsonovi bolezni N. Čoh
17.30 – 18.00	Tremor S. Gselman
18.00 – 18.30	L-dopa odzivna distonija A. Turk
18.30 – 19.00	Razprava

KAZALO

BOLEZNI BAZALNIH GANGLIJEV	5
PARKINSONOVA BOLEZEN	12
GENETIKA PARKINSONOVE BOLEZNI	16
DEMENCA Z LEWYJEVIMI TELESCI	19
Z ZDRAVILI POVZROČENE MOTNJE GIBANJA	25
HIPERKINETIČNE MOTNJE GIBANJA PRI PARKINSONOVI BOLEZNI	30
TREMOR	36
L-DOPA ODZIVNA DISTONIJA	43

BOLEZNI BAZALNIH GANGLIJEV

Tadeja Hozjan

Splošna bolnišnica Murska Sobota, Ulica dr. Vrbnjaka 6, 9000 Murska Sobota

IZVLEČEK

Bazalni gangliji predstavljajo metabolno zelo aktivno področje sive možganovine z veliko porabo kisika in glukoze. Putamen in globus pallidus sta v primerjavi z ostalimi predeli možganovine zelo dobro prekrvljena, bogata z mitohondriji ter nevrotansmitterji, zato sta še posebej podvržena toksičnim, metabolnim in neurodegenerativnim okvaram. Prizadenejo jih lahko tudi sistemske, degenerativne in vaskularne bolezni. Okvare so lahko bilateralne ali unilateralne. Pogosto je ob okvarah bazalnih ganglijev prizadet tudi talamus.

V prispevku bodo predstavljena najpogostejša stanja, ki prizadenejo bazalne ganglije.

KLJUČNE BESEDE

bazalni gangliji, toksične, metabolne, neurodegenerativne, vaskularne, sistemske okvare

1. UVOD

Bazalni gangliji predstavljajo skupek subkortikalnih jeder, ki ležijo v globoki možganovini. Delimo jih v tri skupine – vhodna jedra (kavdatno jedro in putamen), intrinzična jedra (eksterni del globus pallidusa, subtalamično jedro in pars compacta substance nigre) ter izhodna jedra (interni del globus pallidusa in pars reticulata substance nigre). Glavna funkcija bazalnih ganglijev je, da z inhibicijo ekscitatornih dražljajev, zagotavljajo tekoče izvajanje gibov ter preprečujejo nastanek nehotenih gibov. Prekrvavitev bazalnih ganglijev je zagotovljena preko vej srednje možganske arterije – lentikulostriatna arterija, vej sprednje možganske arterije ter horoidne arterije – medialna striatna arterija. Substanca nigra ter subtalamično jedro, ki ležita bolj posteriorno, sta prekrvljena preko posteriorne cerebralne ter posteriorne komunikantne arterije. Zaradi visoke metabolne aktivnosti in dobre prekrvljenosti so bazalni gangliji eno najbolj občutljivih področij v možganih (2).

2. TOKSIČNE OKVARE

Ogljikov monoksid, metanol ter cianid so celični respiratorni toksini, ki prizadenejo mitohondrije. Ogljikov monoksid inhibira transport elektronov, metanol se metabolizira do mravljične kisline, cianid pa blokira trivalentno železo v celični dihalni verigi. Posledica vseh treh mehanizmov je okvara mitohondrijskih respiratornih encimov (1).

Klinično se toksične okvare kažejo z akutnim kognitivnim upadom ali komo. Metanol povzroča optični nevritis ter bilateralno hemoragično ali nehemoragično nekrozo putamna, ki je večinoma ireverzibilna. Ogljikov monoksid okvari globus pallidus ter povzroča levkoencefalopatijo. Pri zastrupitvi s cianidom pride do hemoragične nekroze putamna (1, 3).

Diferencialno diagnostično je ob nejasni anamnezi za zastrupitev, potrebno pri bilateralnih okvarah bazalnih ganglijev izključiti Wilsonovo bolezen, Leighovo bolezen, hipoksične okvare (3).

Cilj zdravljenja je čimprejšnja odstranitev toksina iz telesa (hemodializa). Pri zastrupitvi z metanolom se lahko uporablja etanol ali fomepizol, kot kompetitivni zaviralec alkoholne dehidrogenaze (3).

3. SISTEMSKE METABOLNE BOLEZNI

3.1. Jetrne bolezni

Pri bolnikih z jetrno cirozo s portalno hipertenzijo in iatrogeno ali spontano nastalimi portosistemskimi šanti, je prisotna povečana količina odpadnih produktov dušika, ki prečkajo krvno možgansko pregrado in na dolgi rok okvarijo možganovino. Akutne poškodbe možganovine povzročajo tudi mangan, amoniak, pomanjkanje ornitinske transkarbamilaze (1).

Mangan najpogosteje okvari putamen. Parkinsonizem, ki nastane kot posledica jetrne bolezni, se v zgodnji fazi najpogosteje kaže z motnjami hoje, posturalno nestabilnostjo, tremor v mirovanju pa je odsoten. Pogosteje se pojavi akcijski tremor, znaki parkinsonizma so že v začetni fazi bolezni simetrični, prav tako znaki kognitivnega upada. Na MR glave so vidne spremembe v bazalnih ganglijih na T1 sekvenci, v serumu pa je najpogosteje povišana vrednost mangana (4).

3.2. Hiperglikemija

Pri okvari bazalnih ganglijev, ki jih povzroča hiperglikemija, so prisotni akutna horea, hemibalizem, kognitivne motnje. Najpogosteje gre za unilateralne okvare. Predvideva se, da bi lahko bil vzrok kombinacija vaskularne in metabolne okvare. Prisotna je namreč kronična ishemija, ki povzroča mikroangiopatijo. V primeru, da pride do stanja metabolne krize, ki jo povzroča hiperglikemija, je potrebna kompenzacija – zmanjšanje pretoka ali hipometabolizem glukoze. Posledično pride do reaktivne astrocitoze v bazalnih ganglijih, kopičenja mangana, kar se kaže kot tipična lezija na MR glave (1, 5).

3.3. Hipoglikemija

Lahko se kaže kot epileptični napadi, žariščni nevrološki izpadi ali koma. Obsežnost okvar je odvisna od trajanja in resnosti hipoglikemije (1).

3.4. Hipoksija

Hipoksične okvare bazalnih ganglijev so lahko posledica cirkulatorne ali respiratorne odpovedi. Nevroradiološke najdbe so odvisne od obsežnosti infarkta, časa, ki je pretekel od klinične slike do slikovne diagnostike, starosti bolnika (1).

3.5. Leighova bolezen = subakutni nekrozantni encefalitis

Gre za avtosomno recesivno bolezen. Najpogosteje so prizadeti otroci in mladi odrasli. V klinični sliki je prisotna centralna hipotonija, zaostanek v razvoju, oftalmoplegija, respiratorna in bulbarna disfunkcija ter ataksija. Prisotna je metabolna acidoza s povišanimi vrednostmi laktata in piruvata, zaradi pomanjkanja specifičnih mitohondrijskih encimov (piruvatna dehidrogenaza, piruvatna karboksilaza, citokrom c oksidaza). Na MR možganovine so vidne tipične simetrične fokalne nekrozantne lezije v predelu bazalnih ganglijev, talamusa, možganskega debla in posteriornih kolumnah hrbtenjače. Najpogosteje je prizadet putamen (1, 6).

3.6. Wilsonova bolezen = hepatolentikularna degeneracija

Nastane zaradi pomanjkanja ceruloplazmina in posledičnega nalaganja bakra. Okvara vpliva na jetra, možgane in druge organe. V klinični sliki so lahko prisotni dizartrija, distonija, tremor, ataksija, psihiatrična simptomatika (1).

3.7. Osmotska mielinoliza

Osmotska demielinizacija je povezana z elektrolitskim neravnovesjem, najpogosteje v sklopu kroničnega alkoholizma, podhranjenosti ali pri bolnikih po transplantaciji. Pogosto je prisotna hiponatremija. V klinični sliki je najpogosteje prisotna spastična hemipareza, psevdobulbarna paraliza, zmanjšana zavest do kome. Ob ekstrapontini mielinolizi so lahko prisotni mutizem, parkinsonizem s horeoatetozo, distonija in katatonija. Motnje gibanja, ki nastanejo v sklopu ekstrapontine osmotske mielinolize, so dobro odzivne na dopaminergično terapijo (1, 7).

3.8. Wernickejeva encefalopatija

Nastane zaradi pomanjkanja vitamina B1. Pogosta je pri bolnikih, ki so odvisni od alkohola, se zdravijo zaradi gastrointestinalnih ali hematoloških neoplazem, pri kroničnih dializnih bolnikih, zaprtju, hiperemezi pri nosečnicah, podaljšani parenteralni terapiji brez vitaminske podpore. Klasična klinična triada, s katero se ta motnja kaže, zajema motnjo zavesti, okularno disfunkcijo ter ataksijo. Okularna disfunkcija se kaže z nistagmusom, bilateralno parezo lateralnega rektusa, parezo pogleda ob okvari tretjega in četrtega možganskega živca. Za samo diagnozo je potrebno, da sta izpolnjena dva od štirih diagnostičnih kriterijev, ki zajemajo malnutricijo, prizadetost tretjega možganskega živca, cerebelarno disfunkcijo ter moteno kognitivno funkcijo. Tipična najdba na MR glave je prisotnost citotoksičnega edema. Najpogosteje gre za prizadetost talamusa, mamilarnih telesov ter periakveduktalnega področja. Atipične najdbe na MR glave pa obsegajo simetrično prizadetost cerebeluma, vermisa, jedra možganskih živcev, rdečega jedra, dentatnega in kavdatnega jedra ter možganske skorje. Terapija je nadomeščanje vitamina B1 (1, 8).

4. DEGENERATIVNE BOLEZNI

4.1. Parkinsonova bolezen

Je progresivna nevrološka okvara, ki se kaže z motoričnimi in nemotoričnimi simptomi. Diagnosticira se na podlagi kliničnih kriterijev, definitivna diagnoza s potrditvijo prisotnosti Lewyjevih telesc, pa je možna samo po smrti (9).

4.2. Huntingtonova bolezen

Redka nevrodegenerativna bolezen, ki se kaže z neželenimi horeatičnimi zgibki, vedenjsko in psihiatrično simptomatiko ter demenco. Simptomi se začnejo med 30. in 50. letom, v nekaterih primerih tudi pred 20. letom z vedenjskimi motnjami. Gre za avtosomno dominantno bolezen, pri kateri je prisotna genska mutacija v nukleotidnem zaporedju – več kot 36 ali več ponovitev CAG na kratki ročici 4p16.3 kromosoma. Daljše kot je zaporedje ponovitev, prej se pojavi simptomatika (8).

Motorični simptomi, s katerimi se kaže, so nehoteni zgibki, v začetni fazi predvsem na udih distalno in malih mišicah obraza. Zgibki se z napredovanjem bolezni začnejo pojavljati proksimalno in aksialno. Psihiatrični simptomi so prisotni že v začetnem stadiju bolezni. Najpogosteje je prisotna depresija, občutki krivde in anksioznost. Razvije se tudi demenca. Sekundarni simptomi in znaki, ki se razvijejo, so zmanjšan apetit, težave s požiranjem, avtonomne motnje – prekomerno potenje, motnje spanja (10).

4.3. Nevrodegeneracija zaradi akumulacije železa

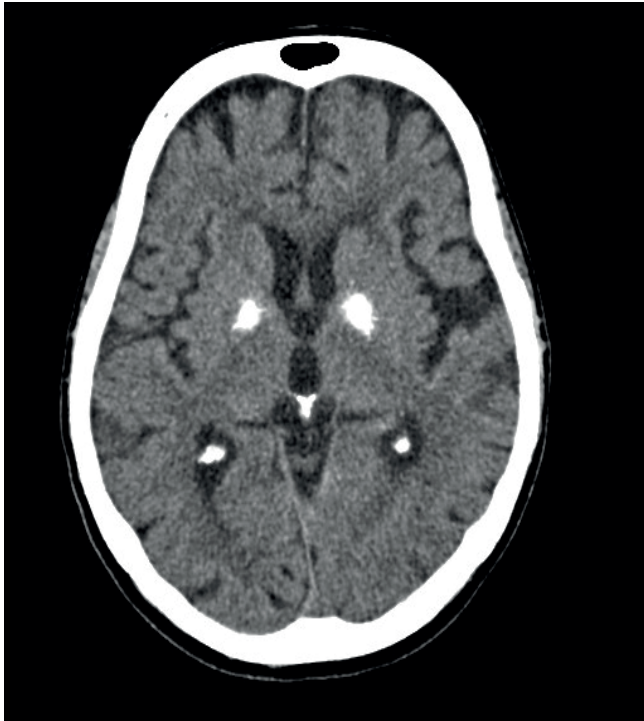
Gre za motnjo, pri kateri je prisotna degeneracija možganovine ter depoziti železa v bazalnih ganglijih. Klinično ločimo dve obliki – klasična, hitro napredujoča oblika bolezni z zgodnjim začetkom ter atipična oblika s poznim začetkom ter počasnim napredovanjem. Klinično se kaže z znaki okvare piramidnega sistema, ekstrapiramidnega sistema, distonijo in dizatrijo. Na MR glave so na T2 sekvenci vidne hipointenzivne lezije, ki so posledica razgradnje trivalentnega železa. Depoziti so prisotni v globus pallidum, v manjšem obsegu tudi v substanci nigri. Večina mutacij, pri katerih pride do akumulacije železa, je avtosomno recesivnih, v 40 % pa gre za idiopatsko obliko (1, 11).

4.4. Creutzfeldt – Jakobova bolezen

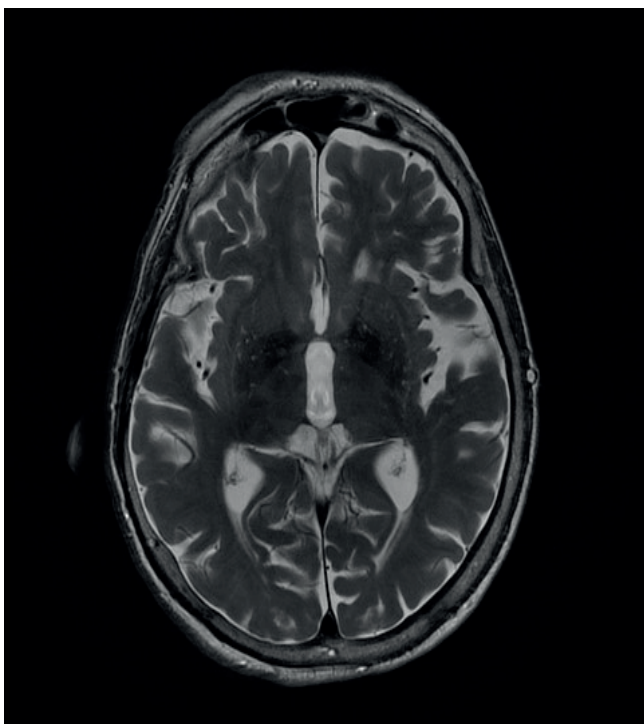
Je nevrodegenerativna bolezen, ki jo povzročajo prioni. Ločimo štiri oblike – sporadična, familiarna, iatrogena ter variantna. Diagnoza se postavi na podlagi klinične slike, ki zajema hitro napredujočo demenco, ki nastane v 2 letih, z mioklonusom, ataksijo, motnjami vida, ekstrapiramidno in piramidno simptomatiko, z akinetičnim mutizmom; na podlagi tipičnih najdb periodičnih ostrih valov na EEG, prisotnosti 14-3-3 proteina v likvorju. Na MR glave so lahko vidne simetrične bilateralne hiperintenzivne spremembe na T2 sekvenci v putamnu ali kavdatnem jedru (1, 12).

4.5. Fahrova bolezen = bilateralna striopalidodontatna kalcinoza

Pri tej bolezni se v bazalnih ganglijih – najpogosteje v globus pallidus, talamusu, dentatnem jedru ter centrum semiovale bilateralno in simetrično odlaga kalcij (Slika 1, 2). Depoziti kalcija se nalagajo ekstravaskularno in ekstracelularno okrog kapilar. Ni jasno, ali se kalcij odlaga zaradi disfunkcije krvno-možganske bariere ali zaradi motnje v metabolizmu. Začne se počasi, z nespecifičnimi simptomi – glavobol, vrtoglavica, motnje gibanja, sinkopa, epileptični napadi, spastična pareza, motnje hoje, motnje govora, koma, demenca, horea, tremor, distonija, mioklonus, ortostatska hipotenzija (1, 13). Gre za avtosomno dominantno dedno bolezen. Klinično se ponavadi začne izražati med 30. in 60. letom starosti (13).



Slika 1: Spremembe v bazalnih ganglijih pri Fahrovi bolezni - CT.



Slika 2: Spremembe v bazalnih ganglijih pri Fahrovi bolezni - MR-T2 sekvenca.

5. VASKULARNE OKVARE

5.1. Globoka cerebralna venska tromboza

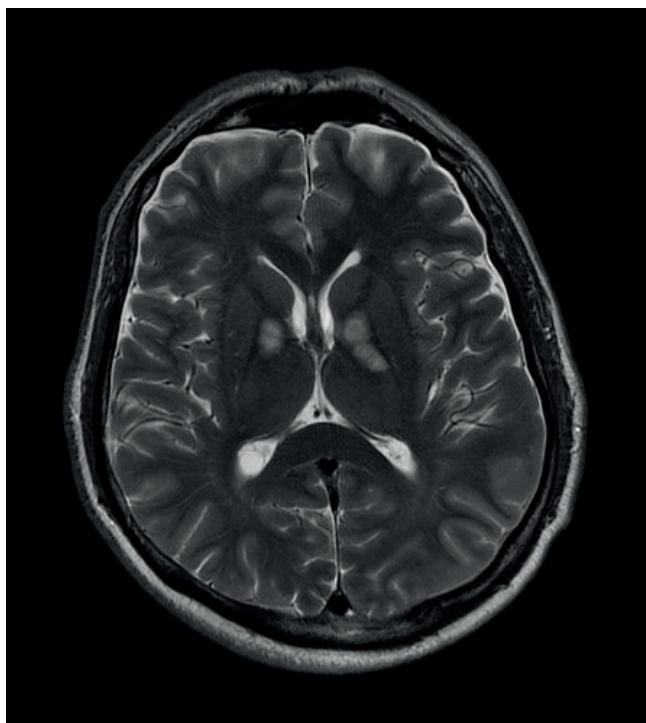
Povezana je s hiperkoagulabilnimi stanji kot so nosečnost, kontracepcija, vaskulitis, intrakranialne in sistemske infekcije. Klinično se kaže z akutnim glavobolom, navzejo, bruhanjem, epileptičnimi napadi in kognitivnimi motnjami – odvisno od lokacije tromba. Lahko je prisotna tudi simptomatika povišanega intrakranialnega tlaka – glavobol, omotica, navzeja, vidne motnje, papiledem. Klinična slika lahko poteka akutno, subakutno ali kronično (najpogosteje pri vnetnih boleznih) (1, 14).

Najpogosteje so prizadeti superiorni sagitalni sinus, transverzni sinus ter sigmoidni sinus. Bazalni gangliji so prizadeti v primeru tromboze globokih ven, ki drenirajo kri iz bazalnih ganglijev – začnejo se za foramnom Monroe, in so locirane na strehi tretjega ventrikla. Stekajo se posteriorno, se združijo med seboj in z bazalno veno

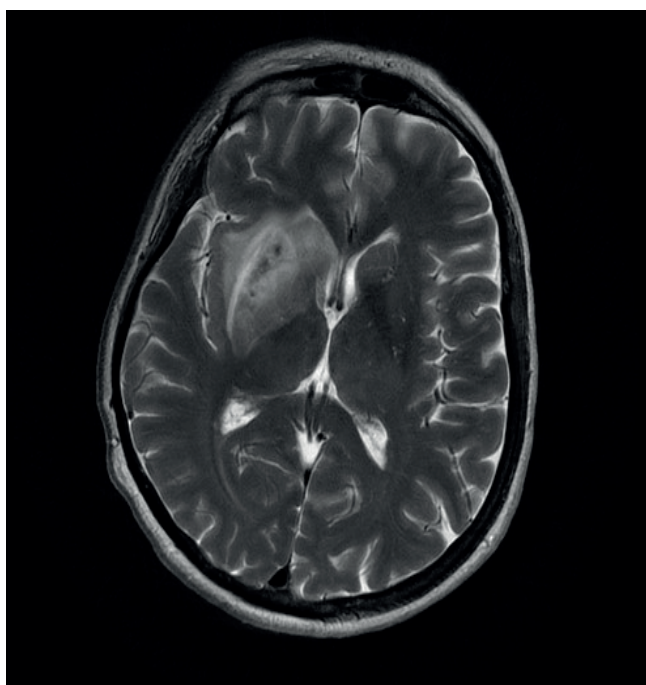
ter skupaj tvorijo veno Galen. Najbolj povedna slikovna preiskava je MR glave v kombinaciji z MR venografijo. Za zdravljenje trenutno še ni standardiziranega protokola. Uporablja se terapija z nizkomolekularnim heparinom ter po zaključeni terapiji za 3-6 mesecev še uvedba antikoagulantne terapije. V nekaterih centrih se zdravi tudi z lokalno farmakološko trombolizo (14).

5.2. Infarkt

Najpogosteje se možganska kap v bazalnih ganglijah (kavdatno jedro, putamen, globus pallidus) (Slika 3, 4), kaže z vedenjsko simptomatiko v kombinaciji z diskretnimi motoričnimi in govornimi izpadi. Vedenjska simptomatika vključuje abulijo, apatijo, akinezijo, amnezijo, dezinhibicijo, hemineglekt, afekt. Najpogosteje je prisotna abulija, ki je definirana kot odsotnost čustvovanja, upočasnenost, slaba odzivnost. Lahko so prisotne tudi težave z govorom, spominom, motorični in senzorični izpadi, prisotni predvsem pri kapi v bazalnih ganglijah levo. Izolirana abulija je lahko prisotna, če gre za kap v bazalnih ganglijah desno ali pri bilateralni kapi. Bilateralna akutna ishemična možganska kap v bazalnih ganglijah je redka. Nastane kot posledica okluzije bazilarne arterije (1, 15).



Slika 3: Ishemična možganska kap v bazalnih ganglijah obojestransko - MR-T2 sekvenca.



Slika 4: Ishemična možganska kap v bazalnih ganglijah desno- MR-T2 sekvenca.

6. VNETNE BOLEZNI

6.1. Behcetova bolezen

Multisistemska, ponavljajoča vnetna bolezen neznanega izvora, ki je opredeljena kot sistemski vaskulitis. Večinoma so prizadete male venule. Kaže se z genitalnimi in oralnimi ulkusi, uveitisom, nodoznim eritemom, poliartritisom, tromboflebitisom in črevesnimi ulkusi. V 4-49% je pridružena prizadetost centralnega živčnega sistema, ki zajema sekundarno intrakranialno hipertenzijo, zaradi tromboze sinusov, intrakranialne vnetne lezije, ki najpogosteje prizadenejo globoke možganske strukture, pojavljajo se meningoencefalitisi. Klinično se lahko glede na prizadetost možganskih struktur, kaže s kroničnim glavobolom, mono-/hemi-/ tetraparezo, cerebelarnimi znaki, prizadetostjo možganskih živcev. Na MR glave so lahko vidne posamezne ali multifokalne lezije, ki so lahko hipo- ali izodenzne na T1 sekvencah. Večinoma so prizadeti bazalni gangliji, možgansko deblo ter bela možganovina. Lahko gre za perivaskularne celične infiltrate, mikroinfarkte z nekrotičnimi področji okrog krvnih žil, krvavitve, gliozo, demielinizacijske spremembe (1, 16).

6.2. Flavivirus encefalitis

Okužbe s flavivirusi se tipično kažejo s prizadetostjo globoke sive možganovine – natančen mehanizem prizadetosti tega dela možganov ni znan, se pa predvideva, da je prizadetost lahko na račun visoke metabolne aktivnosti in prekrvavitve tega predela možganovine. Geografsko prizadeta področja zajemajo Azijo, Severno Ameriko ter Avstralijo (1).

Klinično poteka okužba s prodromalno fazo povišane telesne temperature, rigorjem, glavobolom, izpuščaji, bolečinami po telesu. Temu sledijo znaki prizadetosti centralnega živčnega sistema, ki vključujejo diskinezije, distonijo, tremor, dizatrijo, motnje zavesti, epileptične napade. Diagnozo potrди prisotnost protiteles v serumu in likvorju ter tipične lezije na MR možganov na T2 sekvenci – talamus, bazalni gangliji, substantia nigra, rdeče jedro, pons, hipokampus, cerebralni korteks in cerebellum (1).

6.3. Toksoplazmoza

Gre za oportunistično okužbo s *Toxoplasma gondii*, tipično pri imunokompromitiranih bolnikih. Če je prizadet centralni živčni sistem pride do povišane telesne temperature, glavobola, zmedenosti, ki lahko napreduje do kome, z žariščnimi nevrološkimi izpadi in epileptičnimi napadi. Na slikovnih preiskavah so prisotne multiple žariščne lezije v bazalni ganglijih, in na stiku med sivo in belo možganovino. Na MR možganov, na T2 sekvenci izgledajo lezije hipo- do izodenzne, ponavadi je prisoten vazogeni edem. Po aplikaciji kontrasta se obarva rob lezije (1).

7. NEOPLAZME

Limfom

Primarni limfom centralnega živčnega sistema ponavadi zajema globoko periventrikularno belo možganovino, corpus callosum in bazalne ganglije. Multiple lezije in vpletenost bazalnih ganglijev je pogosta pri bolnikih s HIV-om oziroma AIDS-om (1).

8. ZAKLJUČEK

Bazalni gangliji so zaradi svoje anatomije in fiziologije eno najbolj občutljivih področij možganovine, zato jih lahko prizadenejo številne bolezni. Predstavljajo metabolno zelo aktivno področje, ki je ob tem tudi dobro prekrvljeno, bogato z mitohondriji in nevrottransmiterji. Okvare v tem področju se kažejo z ekstrapiramidno simptomatiko – mišična rigidnost, tremor, bradikinezija, hipokinezija, diskinezija, posturalna nestabilnost, motnje hoje, distonija, težave z govorom, požiranjem, kognitivni upad (spomin, pozornost, jezik), motnje čustvovanja, spremembe osebnosti. Nekatera stanja in bolezni, ki prizadenejo bazalne ganglije so v zgodnji fazi reverzibilne, druge povzročajo trajne okvare. Najbolj raziskana in znana bolezen, ki jih prizadene, je nevrodegenerativna Parkinsonova bolezen.

LITERATURA

1. Hegde AN, Mohan S, Lath N, Lim T. Differential Diagnosis for Bilateral Abnormalities of the Basal Ganglia and Thalamus. *RSNA*. 2011;31:5-30.
2. Hunt W, Sugano Y. The basal ganglia. University of Leicester, 2016; [citirano dne 19.2.2019]. Dosegljivo na: <https://teachmeanatomy.info/neuro/structures/basal-ganglia/#>.
3. Arora V, Nijjar IS, Thukral H, Roopa. Bilateral Putaminal Necrosis Caused by Methanol Intoxication – A Case Report. *Ind J Radiol Imag*. 2005;15:341-342.
4. Klos JK, Ahlskog E, Josephs A, Fealey RD, Cowl CT, Kumar N. Neurologic Spectrum of Chronic Liver Failure and Basal Ganglia T1 Hyperintensity on Magnetic Resonance Imaging. *Arch Neurol*. 2005;62:1385-1390.
5. Hsu JL, Wang HC, Hsu WC. Hyperglycemia - induced unilateral basal ganglion lesions with and without hemichorea A PET Study. *J Neurol*. 2004;251:1486-1490.
6. Medina L, Chi TL, DeVivo DC, Hilal SK. MR Findings in Patients with Subacute Necrotizing Encephalomyelopathy (Leigh Syndrome): Correlation with Biochemical Defect. *AJNR*. 1990;11:379-384.
7. Martin JR. Central pontine and extrapontine myelinolysis: The osmotic demyelination syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:iii22-iii28.
8. Zuccoli G, Pipitone N. Neuroimaging Findings in Acute Wernicke's Encephalopathy: Review of the Literature. *AJR*. 2009;192:501-508.
9. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:368-376.
10. Roos AC R. Huntington's disease: a clinical review. *Roos Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010;5:40:1-8.
11. Kruer MC, Boddaert N, Schneider SA, Houlden H, Bhatia KP, Gregory A, et al. Neuroimaging Features of Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation. *AJNR AM J Neuroradiol*. 2012;33:407-14.
12. Scröter A, Zerr I, Henkel K, Tschampa HJ, Finkenstaedt M, Poser S. Magnetic Resonance Imaging in the Clinical Diagnosis of Creutzfeldt - Jakob Disease. *Arch Neurol*. 2000;57:1751-1757.
13. Malik R, Pandya VK, Naik D. FAHR Disease - A Rare Neurodegenerative Disorder. *Ind J Radiol Imag*. 2004;14:4:383-384.
14. Renowden S. Cerebral venous sinus thrombosis. *Eur Radiol*. 2004;14:215-226.
15. Wagner SJ, Begaz T. Basal ganglion stroke presenting as subtle behavioural change. *Emerg Med J*. 2008;25:459.
16. Tah ET, Atilla S, Keskin T, Simonson T, Isik S, Yuh WTC. MRI in neuro-Behcet's disease. *Neuroradiology*. 1997;39:2-6.

PARKINSONOVA BOLEZEN

Marija Menih

Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska 5, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Parkinsonova bolezen je za Alzheimerjevo demenco druga najpogostejša nevrodegenerativna bolezen. Diagnoza je klinična, upošteva motorične in nemotorične simptome in znake. Osnova zdravljenja je nadomeščanje dopamina v možganih. Zlati standard zdravljenja je levodopa, prekursor dopamina, ki prehaja krvno-možgansko pregrado. Po večletnem zdravljenju z levodopo se lahko pojavijo diskinezije, ki so neželeni učinki levodope. Poleg zdravljenja z zdravili, lahko bolnike z napredovalo boleznijo zdravimo tudi globoko možgansko stimulacijo ali s črpalkami, ki dovajajo podkožno apomorfin ali pa levodopo po cevki preko perkutane gastrostome v jejunum.

KLJUČNE BESEDE

Parkinsonova bolezen, epidemiologija, patofiziologija, diagnostika, zdravljenje

UVOD

Parkinsonova bolezen (PB) je kronična in progresivna nevrodegenerativna bolezen, za katero je značilen propad dopaminergičnih nevronov v substanci nigri, pars compacta (SNpc). Pomanjkanje dopamina vodi do klasičnih motoričnih znakov in simptomov, kot so počasnost in majhnost gibov, tresenje, povišan mišični tonus in kasneje v poteku bolezni še posturalna nestabilnost (1). Pri PB se pojavijo tudi številni nemotorični simptomi, ki so lahko prisotni že več let pred motoričnimi. Pri nekaterih bolnikih so nemotorični simptomi lahko izrazitejši od motoričnih že na začetku bolezni, pri večini pa ti simptomi stopajo v ospredje pri napredovanju bolezni. Zdravljenje nemotoričnih simptomov je oteženo, ker večinoma niso odzivni na dopaminergična zdravila.

EPIDEMIOLOGIJA IN PATOFIZIOLOGIJA

Incidenca in prevalenca PB se s starostjo povečuje, prisotna je pri 1% populacije, starejših od 65 let (1). PB je redkejša pri ženskah kot pri moških, najverjetneje zaradi zaščitnega učinka ženskih spolnih hormonov (2). Genetske oblike PB predstavljajo 5–10% vseh primerov (3). Glavni patofiziološki mehanizem pri PB je degeneracija dopaminergičnih nevronov v SNpc, kjer se kopičijo Lewyjeva telesca (LT), ki so nenormalni znotrajcelični agregati, ki vsebujejo beljakovine, kot so alfa-sinuklein in ubikvitin (4). Simptomi bolezni se pojavijo, ko propade približno 60–70% nevronov v SNpc (5). Patološko se LT širijo po celotnih možganih, najprej se pojavijo v nevronih olfaktornega sistema ter v možganskem deblu, z napredovanjem bolezni pa se razširijo tudi v limbične in neokortikalne predele možganov (4–6). Izguba dopaminergičnih nevronov v striatumu povzroča okvaro motorične kontrole pri bolnikih s PB. Motorične poti so sestavljene iz kortikostriatalnih povezav, ki izhajajo iz primarne motorične skorje, suplementarne motorične skorje, cingulatne motorične skorje in premotorične skorje, ki se preklapljajo na striatne nevrone (7). Iz striatuma potekata dve poti, direktna in indirektna pot. Direktna pot je neposredna povezava striatuma do globus pallidus, pars interna (GPi), ta pot je inhibitorna, ker zavira GPi. Druga pot iz striatuma do GPi je indirektna, ker vključuje še globus pallidus, pars eksterna (GPe) in subtalamično jedro (STN). Ta pot stimulira GPi. Pomembno je vedeti, da je GPi inhibitorno jedro in da zavira talamus, ki ima povratne povezave z možgansko skorjo. Ko je GPi stimuliran, ta zavira talamus in posledično povezave s skorjo. Dopamin, ki se sprošča iz SNpc aktivira direktno pot preko D1 receptorjev v striatumu ter inhibira indirektno pot preko D2 receptorjev. Pri PB je nivo dopamina nizek, zato direktna pot ni dovolj stimulirana, indirektna pa ni dovolj zavrtá, zaradi česar pride do prekomerne stimulacije GPi, ki je inhibitorno jedro in zavira talamus, možgansko skorjo in posledično gibanje (7).

KINIČNA SLIKA IN DIAGNOZA

PB klinično opredeljuje prisotnost bradikinezije v kombinaciji z vsaj še eno manifestacijo: mišična rigidnost, tremor v mirovanju ali posturalna nestabilnost. Pogosto si pomagamo z akronimom TRAP (Tremor, Rigidnost, Akinezija, Posturalna nestabilnost). Motorični simptomi se začnejo enostransko in asimetrija traja ves čas bolezni (Tabela 1).

Večina bolnikov ima tudi nemotorične simptome. Nekateri od teh nemotoričnih simptomov se lahko pojavijo že več let pred motoričnimi simptomi (8). Nemotorični simptomi vključujejo motnje spanja, motnje avtonomne funkcije, kognitivne motnje, motnje razpoloženja in bolečino. Nemotorični simptomi so slabo odzivni na dopaminergična zdravila (8). Pri bolnikih s PB je šestkrat večje tveganje za razvoj demence (subkortikalni tip), ki se običajno pojavi kasneje med potekom bolezni (9).

Tabela 1: Klinična merila za diagnozo PB (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank) (10).

Diagnoza PB	Izključitveni kriteriji za PB	Podporni kriteriji za PB
bradikinezija z vsaj 1 od naštetega: <ul style="list-style-type: none"> - mišična rigidnost - tremor v mirovanju - postrualna nestabilnost, ki nima drugega vzroka 	<ul style="list-style-type: none"> - ponavljajoče se kapi - kronične poškodbe glave - uživanje drog - prebolel encefalitis - izrazito unilateralna bolezen >3 leta - izpostavljenost znanemu nevrotoksinu - prisoten možganski tumor ali hidrocefalus - negativni odgovor na levodopo 	<ul style="list-style-type: none"> - unilateralni začetek - tremor v mirovanju - progres bolezn - odličen odziv na levodopo - dobro zdravljenje z levodopo > 5 let - progresivni klinični potek bolezni > 10 let

SLIKOVNE PREISKAVE IN DIAGNOZA

S kliničnimi merili za diagnozo (UK Parkinson's Disease Society Brain Bank) (Tabela 1) potrdimo PB pri približno 80% bolnikov (10), pri ostalih je potrebno za potrditev diagnoze funkcionalno slikanje. 123I-ioflupan-SPECT (Single-Photon Emission Computed Tomography) imenovana tudi DaTscan preiskava, je uporabna za oceno gostote presinaptičnih dopaminergičnih končičev v striatumu, saj pomaga razlikovati PB od motenj, kjer ni presinaptičnega dopaminergičnega pomanjkanja (11). Vendar DaTscan preiskava ne loči PB od drugih parkinsonskih sindromov, povezanih z nigrarno degeneracijo, kot je atipični parkinsonizem. Standardno magnetno resonančno slikanje (MRI) pomaga odkriti bolnike s sekundarnim parkinsonizmom, prav tako pomaga pri prikazu specifičnih sprememb v bazalnih ganglijah in infratentorijskih strukturah pri bolnikih z atipičnim parkinsonizmom (12).

LIKVORSKA IN LABORATORIJSKA DIAGNOSTIKA

Za diagnozo PB še trenutno ni klinično uporabnega laboratorijskega ali likvorskega testa. Več študij je ugotavljalo, kakšni so nivoji α -sinukleina v likvorju, vendar je bila občutljivost in specifičnost teh testov nizka (13).

ZDRAVLJENJE

Zdravila, ki so na voljo za lajšanje motoričnih simptomov, vključujejo levodopo/karbidopo, agoniste dopamina, inhibitorje monoamin-oksidge-B (MAO-B), katehol-O-metiltransferazne zaviralce (KOMT), zaviralce receptorjev N-metil-D-aspartata (NMDA) in antiholinergike. Dopaminergično zdravljenje je zelo učinkovito pri bradikineziji in rigidnosti, manj pa pri tremorju in posturalni nestabilnosti. Zlati standard zdravljenja je levodopa (LD); praktično vsi bolniki s PB prejmejo to zdravilo tekom bolezni (14). Dolgotrajna uporaba LD povzroči motorična nihanja in diskinezije. V napredovali fazi lahko PB zdravimo tudi globoko možgansko stimulacijo ali s črpalkami, ki dovajajo podkožno apomorfina ali pa LD po cevki preko perkutane gastrostome v jejunum. Intestinalni gel levodopa-karbidopa (LCIG) se kontinuirano in enakomerno dovaja v jejunum in s tem zmanjšuje nihanja plazemske LD ter posledično motorične zaplete (15, 16). Predvsem da bi odložili zaplete zaradi LD, se lahko kot začetno zdravljenje uvedejo zaviralci MAO-B in agonisti dopamina.

Agonisti dopamina

Dopaminski agonisti delujejo predvsem na D2 receptorje. Lahko se uporabijo kot začetna monoterapija (14, 17). Apomorfina ima tako D1 kot D2 receptorsko aktivnost. Kontinuirana subkutana infuzija apomorfina zmanjša motorična nihanja in diskinezije, ki jih povzroča LD (18). Drug dopaminski agonist, rotigotin, je na voljo v obliki

transdermalnega obliža, in prav tako omogoča kontinuirano sproščanje zdravila. LD in dopaminski agonisti so povezani z navzejo, dnevno zaspanostjo in edemi, neželeni učinki so pogostejši pri dopaminskih agonistih.

MAO B inhibitorji

Zaviranje MAO B vodi do povečane sinaptične koncentracije dopamina in izboljšanja simptomov bolezni. Selegilin, selektivni ireverzibilni zaviralec MAO B, je dokazal svojo učinkovitost kot dodatek LD (19). Razagilin, drugi ireverzibilni zaviralec MAO B, je pokazal dober učinek pri bolnikih z motoričnimi nihanji. Zdravljenje z zaviralci MAO B je povezano z manjšo pogostnostjo diskinezij (20).

Zaviralci katehol-O-metil transferaze (KOMT)

Pripravki z LD vsebujejo karbidopo ali benserazid, ki prepreči periferno presnovo LD. Inhibicija KOMT še dodatno poveča biološko uporabnost in razpolovni čas LD. Trojno zdravljenje z LD/karbidopo/KOMT zaviralcem podaljša čas vklopa, skrajša čas izklopa in izboljša kakovost življenja (21). Uporaba KOMT inhibitorja tolkapona je omejena zaradi stranskih učinkov. Entakapon je varnejša alternativa, vendar je manj učinkovit (21). Simptomi napredovale PB (tako motorični kot nemotorični) so slabo odzivni na dopaminergično terapijo. Razlog je pomanjkanje drugih nedopaminergičnih neurotransmiterjev, kot so acetilholin, glutamat, noradrenalin ali serotonin. Pomanjkanje acetilholina zaradi degeneracije holineričnih nevronov vodi v demenco (22). Rivastigmin, inhibitor holinesteraze, se uporablja za demenco, povezano s PB (23). Depresija pri bolnikih s PB se odziva na vse vrste antidepressivnih zdravil. Psihotične simptome pri PB zdravimo s klozapinom in kvetiapiinom, vsi drugi atipični nevroleptiki poslabšajo parkinsonizem, ker blokirajo striatne dopaminske D2 receptorje (24). Amantidin je antagonist receptorjev N-metil-D-aspartata (NMDA), ki se uporablja v primeru pojava diskinezij, povzročenih z LD (17, 24). Bolniki z napredovalo PB imajo pogosto težave z avtonomno disfunkcijo. Farmakološko zdravljenje vključuje uporabo mineralokortikoida, fludrokortizona, kot tudi adrenergičnih zdravil (kot je midodrin), antimuskarinike (oksibutin, tolterodin, solifenacin, darifenacin,..) za zdravljenje urinske urgence in prokinetična zdravila za izboljšanje simptomov obstipacije (25).

Kirurško zdravljenje

Globoka stimulacija možganov (GMS) bodisi subtalamičnega jedra (STN) ali globus pallidus interna (GPI) je učinkovito zdravljenje za bolnike z motoričnimi zapleti (26). Povprečen čas trajanja bolezni do izvedbe GMS je približno 10–13 let. GMS je reverzibilen in se lahko prilagodi ob napredovanju bolezni. Prisotnost demence, akutne psihoze in velike depresije predstavljajo kontraindikacijo za GMS. Skupni dnevni odmerek dopaminergičnih zdravil se po GMS zmanjša za približno 60%, diskinezije se zmanjšajo za 60–70% (26, 27). Neželeni učinki GMS vključujejo intrakranialne krvavitve in zaplete, povezane z napravo (28).

ZAKLJUČEK

PB je druga najpogostejša, progresivna, nevrodegenerativna bolezen, ki prizadene bazalne ganglije. Vzrok za nastanek bolezni je kombinacija genetskih in okoljskih dejavnikov, najpomembnejši dejavnik tveganja je starost. Pomembno je, da prepoznamo simptome bolezni, bolnike ustrezno zdravimo in preprečimo ali upočasnimo napredovanje poteka bolezni. Zaradi daljšanja življenjske dobe in s tem staranja prebivalstva lahko v prihodnosti pričakujemo več bolnikov z nevrodegenerativnimi boleznimi in s tem tudi bolnikov s PB.

Literatura

1. Goldman SM, Tanner C. Etiology of Parkinson's disease. In: Jankovic J, Tolosa E, editors. *Parkinson's disease and movement disorders*, 3rded. Baltimore, MD: Lippincott-Williams and Wilkins; 1998. p. 133-58.
2. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, et al. Incidence of Parkinson's disease: Variation by age, gender, and race/ethnicity. *Am J Epidemiol*. 2003;157:1015-22.
3. Warner TT, Schapira AH. Genetic and environmental factors in the cause of Parkinson's disease. *Ann Neurol*. 2003;53:S16-S23.
4. Goedert M, Spillantini MG, Del Tredici K, Braak H. 100 years of Lewy pathology. *Nat Rev Neurol*. 2012;9:13-24.
5. Postuma RB, Gagnon JF, Montplaisir J. Clinical prediction of Parkinson's disease: Planning for the age of neuroprotection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;81:1008-13.
6. Dijkstra AA, Voorn P, Berendse HW, Groenewegen HJ, Netherlands Brain Bank, Rozemuller AJ, van de Berg WD. Stage-dependent nigral neuronal loss in incidental Lewy body and Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2014;29:1244-51.
7. Alexander G, Crutcher MD, DeLong MR. Basal ganglia-thalamocortical circuits: Parallel substrates for motor, oculomotor, "prefrontal" and "limbic" functions. *Prog Brain Res*. 1990;85:119-46.
8. Chaudhuri KR, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Dopaminergic pathophysiology and treatment. *Lancet Neurol*. 2009;8:464-74.
9. Aarsland D, Beyer MK, Kurz MW. Dementia in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2008;21:676-82.
10. Rizzo G, Copetti M, Arcuti S, Martino D, Fontana A, Logroscino G. Accuracy of clinical diagnosis of Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2016;86:566-76.
11. Stoessel AJ, Lehericy S, Strafella AP. Imaging insights into basal ganglia function, Parkinson's disease, and dystonia. *Lancet*. 2014;384:532-44.
12. Mählkecht P, Hotter A, Hussl A, Esterhammer R, Schocke M, Seppi K. Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease. *Neurodegener Dis*. 2010;7:300-18.
13. Chen-Plotkin AS. Unbiased approaches to biomarker discovery in neurodegenerative diseases. *Neuron*. 2014;84:594-607.
14. Connolly B, Lang AE. Pharmacological treatment of Parkinson's disease: A review. *JAMA*. 2014;311:1670-83.
15. LeWitt PA, Fahn S. Levodopa therapy for Parkinson's disease: A look backward and forward. *Neurology*. 2016;86:S3-S12.
16. Fernandez HH, Standaert DG, Hauser RA, Lang AE, Fung VS, Klostermann F, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease: Final 12-month, open-label results. *Mov Disord*. 2015;30:500-9.
17. Jankovic J, Poewe W. Therapies in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol*. 2012;25:433-47.
18. Frankel JP, Lees AJ, Kempster PA, Stern GM. Subcutaneous apomorphine in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53:96-101.
19. Birkmayer W, Riederer P, Ambrozi L, Youdim MB. Implications of combined treatment with 'Madopar' and L-deprenil in Parkinson's disease. A long-term study. *Lancet*. 1977;1:439-43.
20. Cereda E, Cilia R, Canesi M, Tesi S, Mariani CB, Zecchinelli AL, et al. Efficacy of rasagiline and selegiline in Parkinson's disease: A head-to-head 3-year retrospective case-control study. *J Neurol*. 2017;264:1254-63.
21. Bonifácio MJ, Palma PN, Almeida L, Soares-da-Silva P. Catechol-O-methyltransferase and its inhibitors in Parkinson's disease. *CNS Drug Reviews*. 2007;13:352-79.
22. Yarnall A, Rochester L, Burn DJ. The interplay of cholinergic function, attention, and falls in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:2496-503.
23. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, et al. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004;351:2509-18.
24. Seppi K, Weintraub D, Coelho M, Perez-Lloret S, Fox SH, Katzenschlager R, et al. The Movement Disorder Society evidence-based medicine review update: Treatments for the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2011;26:S42-S80.
25. Oertel W, Eggert K, Pahwa R, Tanner CM, Hauser RA, Pahwa R, et al. Randomized, placebo-controlled trial of ADS-5102 (amantadine) extended-release capsules for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease (EASE LID 3). *Mov Disord*. 2017;32:1701-9.
26. Kalia SK, Sankar T, Lozano AM. Deep brain stimulation for Parkinson's disease and other movement disorders. *Curr Opin Neurol*. 2013;26:374-80.
27. Bronstein JM, Tagliati M, Alterman RL, Lozano AM, Volkmann J, Stefani A, et al. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: An expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol*. 2011;68:165-71.
28. Voges J, Hilker R, Bötzel K, Kiening KL, Kloss M, Kupsch A, et al. Thirty days complication rate following surgery performed for deep-brain-stimulation. *Mov Disord*. 2007;22: 1486-9.

GENETIKA PARKINSONOVE BOLEZNI

Timotej Petrijan

Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor,
Ljubljanska 5, 2000 Maribor

IZVLEČEK

V zadnjih dveh desetletjih smo priča revoluciji genetike Parkinsonove bolezni (PB). Z odkrivanjem številnih mutacij, ki povzročajo bolezen ali predstavljajo tveganje zanjo, je bil narejen velik napredek na področju razumevanja patogeneze bolezni. Kljub velikemu uspehu pa lahko z genetiko razložimo le majhen delež fenotipske variabilnosti, velik del ostaja neraziskan. Raziskovanje genetske arhitekture ima ključno vlogo pri odkrivanju mehanizmov nastanka bolezni in odkrivanju terapevtskih tarč za terapijo, ki bi lahko vplivala na potek same bolezni.

KLJUČNE BESEDE

Parkinsonova bolezen, genetski dejavniki tveganja, SNCA, GBA, LRRK2

UVOD

Minilo je že več kot 20 let od prve odkrite mutacije, povezane s Parkinsonovo boleznijo (PB), etiologija bolezni pa še zdaleč ni popolnoma pojasnjena (1). PB spada med širok spekter kompleksnih poligenskih motenj. 5-10% bolnikov ima monogensko obliko bolezni z variabilno penetranco po klasičnem Mendelovem tipu dedovanja. Večina primerov je sporadičnih in najverjetneje posledica prepletanja genetskih in okoljskih dejavnikov tveganja (2). Z avtosomno dominantno (AD) ali recesivno (AR) obliko dedovanja je do sedaj bilo povezanih šest genov; SNCA, LRRK2, VPS35, *Parkin*, PINK1 in DJ-1 (3).

Poleg monogenskih oblik, predstavljajo genetski dejavniki tveganja, najverjetneje v kombinaciji z okoljskimi dejavniki, poglaviti vzrok PB. Pri odkrivanju genetskih variant, ki so odgovorne za večjo dovzetnost posameznika za sporadično PB, imajo poglavito vlogo asociacijske raziskave, ki so odkrile številne genetske variante, ki pa naj bi imele le majhen učinek na fenotip bolezni (4). Odkrite variante povečajo tveganje za razvoj PB za 1.2-1.5 krat (5). Tozadevno sta se izoblikovali dve hipotezi; hipoteza o pogosti bolezni in pogosti varianti (Angl. Common Disease Common Variant – CDCV) in hipoteza o pogosti bolezni in redki varianti (Angl. Common Disease Rare Variant- CDRV), prav tako znana kot hipoteza o multiplih redkih variantah (6). CDCV zagovarja, da je PB posledica velikega števila pogostih variant, ki posamično imajo majhen, kumulativno pa pomemben vpliv na razvoj PB. CDRV pa po drugi strani predvideva, da je PB posledica redkejših genetskih variant, ki imajo majhen/zmeren vpliv, so pa visoko funkcionalne in škodljive. Slednji fenomen se lahko še posebej izrazi pri PB z zgodnjim začetkom.

Za odkrivanje zelo redkih mutacij, ki povzročajo monogenske oblike bolezni je najprimernejša metoda sekvenciranja celotnega genoma ali eksona, za odkrivanje pogostih genetskih variant, z majhnih vplivom na genetsko kompleksno motnjo s poznim začetkom, je najprimernejša metoda GWAS (Angl. Genome Wide Association Study) (6).

NAJPOGOSTEJŠE DOKAZANE MUTACIJE

Najbolj trdne in največkrat dokazane povezave so bile povezane z geni *SNCA*, *MAPT*, *LRRK2* in *GBA* (3).

1. SNCA

Mutacije v genu *SNCA*, ki kodira α -sinuklein, dokazano povečajo dovzetnost za sporadično PB, še posebej *Rep1*, kompleksna polimorfna mikrosatelitna podvojitvev, ki se nahaja 10kb od mesta za začetek translacije α -sinukleina (3). V kontekstu tveganja za razvoj PB je *SNCA* pleomorfen, kar pomeni, da lahko tako redke kot pogoste mutacije omenjenega gena povečajo tveganje za razvoj PB. Škodljive točkaste mutacije in podvojitve lahko povzročijo hudo obliko PB z zgodnjim začetkom in AD obliko dedovanja, po drugi strani pa ne-kodirajoče variante tega gena predstavljajo dejavnik tveganja za razvoj genetsko kompleksne PB. Metaanalize so pokazale, da je *SNCA* lokus z nizkim tveganjem za idiopatsko PB, z razmerjem obetov 1.2-1.4 (7).

2. MAPT

MAPT (Angl. Microtubule Associated Protein Tau) ima pomembno vlogo pri t.i. tauopatijah, kot je Alzheimerjeva bolezen, je pa polimorfizem gena dokazano dejavnik tveganja tudi za sinukleinoopatijo, kar kaže na možno prekrivanje patofiziološkega procesa različnih neurodegenerativnih bolezni. Glavna fiziološka funkcija proteina je spodbujanje snovanja in stabilizacije mikrotubularnega omrežja, ki je poglavito za normalen aksonski transport v nevronih (3). Številne raziskave so potrdile, da ima najpogostejši *MAPT* H1 haplotip tveganje za idiopatsko PB z razmerjem obetov 1,5 (8).

3. LRRK2

Podobno kot *SNCA*, je tudi *LRRK2* (Angl. *Leucin Rich Repeat Kinase -2*) pleomorfen. Genetske variante *LRRK2* predstavljajo večino znanih dednih primerov PB. Najpogostejša patološka varianta (*G2019S*), je odgovorna za 1% genetsko kompleksne PB in se pojavlja pri 4% bolnikov s pozitivno družinsko anamnezo. Zanja je značilna nepopolna in na starost vezana penetranca. Verjetnost tveganja za razvoj PB pri nosilcih omenjene variante je 28% pri 59 letih, 51% pri 61 letih in 75% pri 80 letih. Pogostost variante se razlikuje med posameznimi etničnimi skupinami, z najvišjo pojavnostjo 30.2% pri posameznikih Arabskega izvora. Pojavnost pri belcih je 0,71% (9).

4. GBA

Gaucherjeva bolezen (GB) je AR motnja shranjevanja lizosomskega glikolipida, povzročena z mutacijo *GBA* gena, ki kodira γ -glukocerebrozidazo; lizosomski encim, ki katalizira razgradnjo glukozilceramida v ceramid in glukozo. Če pride do odpovedi tega procesa, pride do zaviranja pravilne lizosomske razgradnje α -sinukleina, kar bi lahko predstavljalo ključni mehanizem tvorbe Lewyevih teles (10). Pri številnih bolnikih s sporadično GB in njihovih sorodnikih, so ugotavljali znake parkinsonizma, šlo je za heterozigotne nosilce mutacije *GBA*. Nedavna metaanaliza je pokazala, da variante *GBA* predstavljajo najpogostejši genetski dejavnik tveganja za PB. Tveganje za razvoj PB povečajo za 5x (11). 5-10% bolnikov s PB naj bi bilo nosilcev *GBA* mutacije, penetranca in tveganje za razvoj PB je 20% pri 70 letih in 30% pri 80 letih (12). Nosilci imajo zgodnejši začetek bolezni, 6x večje tveganje za razvoj demence in hitrejše napredovanje bolezni v primerjavi z ne-nosilci. Zanje je značilno zgodnejše nalaganje Lewyevih teles v neokortikalnih področjih v primerjavi z drugimi sporadičnimi oblikami PB brez variacije (13). Jesuseva s sod. je ugotavljala večjo pojavnost nevropsihiatričnih simptomov in kognitivnih motenj pri bolnikih z različnimi variantami *GBA* (14).

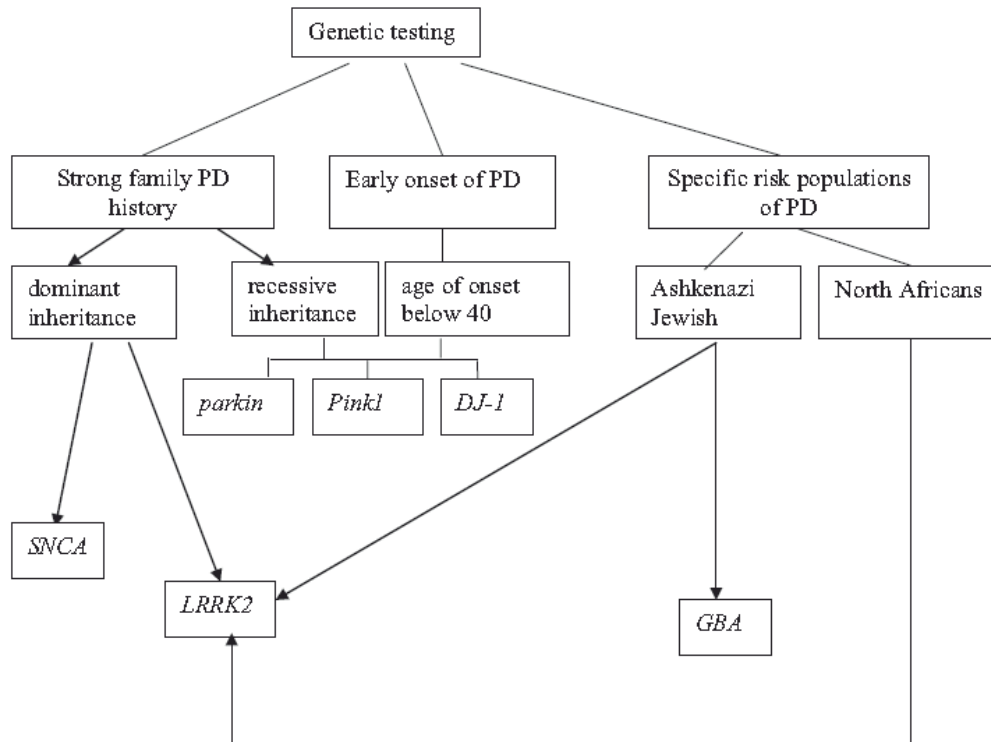
Številne raziskave so analizirale pogostost pojavljanja *GBA* mutacij pri različnih etičnih skupinah (3). *GBA* mutacija je najpogostejša pri populaciji Ashkenazi Judov. Najpogostejša varianta (*N370S*) je prisotna pri Evropejcih, Američanih in posameznikih iz Bližnjega vzhoda (15).

Bili so opravljeni poskusi fenotipizacije bolnikov z najpogostejšima mutacijama *GBA* (*L444P* in *N370S*), vendar pa podatki kažejo na to, da lahko tudi druge variante gena vplivajo na klinično sliko in napredovanje bolezni (16). Nedavna raziskava Berege-Seidla s sod. (17) je pokazala, da bi lahko imela najpomembnejšo vlogo varianta *E326K*. Slednja sama po sebi ne more povzročiti GB, dokazano pa zmanjša aktivnost glukocerebrozidaze in se z manjšim razmerjem obetov kot pri GB pojavlja tudi pri PB.

GENETSKO TESTIRANJE PRI BOLNIKI S PARKINSONOVO BOLEZNIJO

Nove informacije o genomu in njegov vpliv na razvoj bolezni kot je PB, bodo kmalu neizogibno povečale potrebo po genetskem testiranju v vsakodnevni klinični praksi. Po drugi strani pa je lahko genetsko testiranje, dokler nimamo zdravil, ki bi vplivala na potek bolezni, dvorezen meč s pomembnim osebnim in socialno-ekonomskim vplivom. Vseeno pa bi bilo testiranje smiselno pri posameznikih s trdno postavljeno diagnozo, pri načrtovanju družine, še posebej pri tistih z močno pozitivno družinsko obremenjenostjo (3).

Pri bolnikih s tipično PB, pozitivno družinsko anamnezo z recesivnim vzorcem dedovanja in starostjo začetka bolezni pod 50 ali bolnikih s tipično PB in starostjo začetka pod 40, iščemo mutacije v parkinu, *PINK1* in *DJ-1*. Testiranje *LRRK2*, *G2019S* in *GBA* bi zaenkrat moralo biti omejeno na specifične skupine bolnikov (3).



Slika 1: Genetsko testiranje PB (3).

ZAKLJUČEK

V zadnjih letih so genetske raziskave omogočile pomemben vpogled v kliniko, patologijo in patogenezo bolezni. Heterogenost kliničnega in genetskega spektra, kot tudi različne neuro-patološke ugotovitve poudarjajo kompleksnost narave bolezni in bolj kažejo na možnost obstoja skupine povezanih bolezni, kot na edinstveno klinično-patološko entiteto. Znanje o genetiki PB zaenkrat ni pomembneje vplivalo na zdravljenje, v klinični praksi pa se genetsko testiranje bolj uporablja za namene genetskega svetovanja (18). V naslednjih letih pričakujemo, da se bo z razvojem novih, dostopnejših metod genetskega testiranja in tehnologije kot take, to spremenilo.

LITERATURA

1. Polymeropoulos MH, Lavedan C, Leroy E, Ide SE, Dehejia A, Dutra A, et al. Mutation in the α -Synuclein Gene Identified in Families with Parkinson's Disease. *Science*. 1997;276(5321):2045 LP-2047.
2. Lesage S, Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. *Hum Mol Genet*. 2009;18(R1):R48–59.
3. Kalineri K, Bostantjopoulou S, Fidani L. The genetic background of Parkinson's disease: current progress and future prospects. *Acta Neurol Scand*. 2016;134(5):314–26.
4. Simón-Sánchez J, Singleton A. Genome-wide association studies in neurological disorders. *Lancet Neurol*. 2008;7(11):1067–72.
5. Labbé C, Ross OA. Association Studies of Sporadic Parkinson's Disease in the Genomic Era. *Curr Genomics*. 2014;15(1):2–10.
6. Billingsley KJ, Bandres-Ciga S, Saez-Atienzar S, Singleton AB. Genetic risk factors in Parkinson's disease. *Cell Tissue Res*. 2018;373(1):9–20.
7. Lill CM, Roehr JT, McQueen MB, Kavvoura FK, Bagade S, Schjeide B-MM, et al. Comprehensive Research Synopsis and Systematic Meta-Analyses in Parkinson's Disease Genetics: The PDGene Database. Myers AJ, editor. *PLoS Genet*. 2012;8(3):e1002548.
8. Zhang J, Song Y, Chen H, Fan D. The *Tau* Gene Haplotype H1 Confers a Susceptibility to Parkinson's Disease. *Eur Neurol*. 2005;53(1):15–21.
9. Spatola M, Wider C. Genetics of Parkinson's disease: the yield. *Parkinsonism Relat Disord*. 2014;20:S35–8.
10. Siebert M, Sidransky E, Westbroek W. Glucocerebrosidase is shaking up the synucleinopathies. *Brain*. 2014;137(5):1304–22.
11. Sidransky E, Nalls MA, Aasly JO, Aharon-Peretz J, Annesi G, Barbosa ER, et al. Multi-center analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson disease. *N Engl J Med*. 2009;361(17):1651–61.
12. Anheim M, Elbaz A, Lesage S, Durr A, Condroyer C, Viallet F, et al. Penetrance of Parkinson disease in glucocerebrosidase gene mutation carriers. *Neurology*. 2012;78(6):417 LP-420.
13. Neumann J, Bras J, Deas E, O'Sullivan SS, Parkkinen L, Lachmann RH, et al. Glucocerebrosidase mutations in clinical and pathologically proven Parkinson's disease. *Brain*. 2009;132(7):1783–94.
14. Jesús S, Huertas I, Bernal-Bernal I, Bonilla-Toribio M, Cáceres-Redondo MT, Vargas-González L, et al. GBA Variants Influence Motor and Non-Motor Features of Parkinson's Disease. *PLoS One*. 2016;11(12):e0167749.
15. Mitsui J, Mizuta I, Toyoda A, et al. Mutations for gaucher disease confer high susceptibility to parkinson disease. *Arch Neurol*. 2009;66(5):571–6.
16. Brockmann K, Berg D. The significance of GBA for Parkinson's disease. *J Inher Metab Dis*. 2014;37(4):643–8.
17. Berge-Seidl V, Pihlstrøm L, Maple-Grødem J, Forsgren L, Linder J, Larsen JP, et al. The GBA variant E326K is associated with Parkinson's disease and explains a genome-wide association signal. *Neurosci Lett*. 2017;658:48–52.
18. Ferreira M, Massano J. An updated review of Parkinson's disease genetics and clinicopathological correlations. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(3):273–84.

DEMENCA Z LEWYJEVIMI TELESCI

Karmen Vizjak Šterman

Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Lewy body demenca (LBD) je termin, ki zaobjema demenco z Lewyjevim telesci (DLT) in demenco pri Parkinsonovi bolezni (PDD) (1). Leta 2017 so bili sprejeti revidirani kriteriji za diagnozo demence z Lewyjevim telesci z namenom čim boljše celostne obravnave bolnika in postavitve diagnoze (1, 2). Namen prispevka je predstaviti predvsem revidirane diagnostične kriterije in zdravljenje demence z Lewyjevim telesci.

KLJUČNE BESEDE

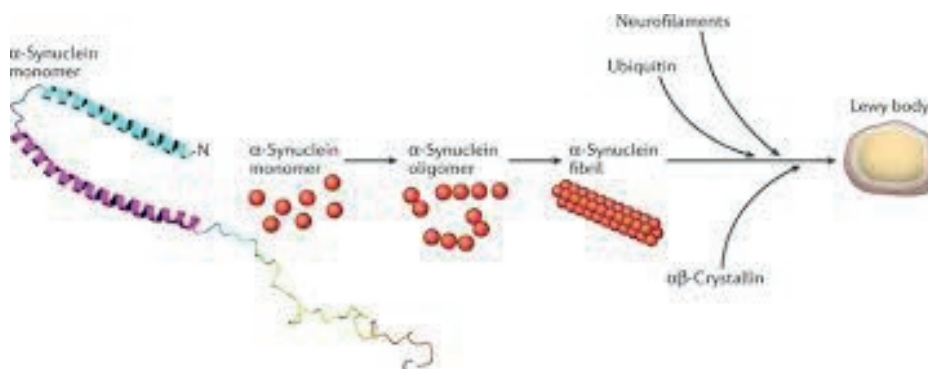
Demenca z Lewyjevim telesci, sinukleopatije, motnja REM faze spanja, parkinsonizem, kognitivne fluktuacije

UVOD

Demenca z Lewyjevim telesci (DLT) je po pogostnosti takoj za demenco Alzheimerjevega tipa in po nekaterih virih tudi za vaskularno demenco (3). Prizadene približno 5 % populacije. Prevalenca DLT narašča s starostjo, povprečna starost bolnikov ob nastanku simptomov in znakov je 75 let. Revidirani diagnostični kriteriji, sprejeti leta 2017, so v pomoč pri postavitvi diagnoze in obsegajo glavne in podporne kriterije, kot tudi glavne in podporne diagnostične preiskave oz. biomarkerje (1, 2). Ključen za postavitvev diagnoze je razvoj kognitivnega upada oz. demence. Na začetku bolezni so motene predvsem vidno- prostorske in izvršilne funkcije. Potrebno je vedeti, da je demenca pogosta tudi pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo (PB) in da se motorični simptomi lahko razvijejo tudi pri DLT (4). Pri razlikovanju obeh je pomemben čas pojava le-teh, kajti, če so motorični simptomi prisotni vsaj eno leto pred pojavom kognitivnega upada, je demenca pri PB verjetnejša diagnoza (5). Zdravljenje je simptomatsko, usmerjeno v obvladovanje posameznih znakov in simptomov bolezni.

PATOLOŠKE SPREMEMBE

Za DLT so značilne intracitoplazemske inkluzije proteina α - sinukleina- Lewyjeva telesca in Lewyjevi nevriti (Slika 1) (6, 7). Protein je sestavljen iz 140 aminokislinskih ostankov. V fiziološko normalnih pogojih je nezvit, na membrano vezan protein. Poleg α - sinukleina, Lewyjeva telesca vsebujejo tudi ubikvitin, neurofilamente ter α - kristalin B, vendar njihova funkcija pri razvoju bolezni še ni znana. Čeprav nekatere raziskave kažejo, da so lahko intracitoplazemske inkluzije pri nekaterih nevrodegenerativnih boleznih nevroprotektivne, pa pri DLT pripomorejo k izgubi strukture in funkcije nevrona in posledično vodijo v celično smrt (8).



Slika 1: 3D struktura α - sinukleina in formacija Lewyjevih telesc.

GENETIKA

Genetske značilnosti Alzheimerjeve demence (AD), demence pri PB in DLT se prepletajo. Večina primerov DLT je sporadičnih (8). Homozigotnost za ϵ 4 alel apolipoproteina E je znan dejavnik tveganja za razvoj AD, večje tveganje je opisano tudi za razvoj DLT. Večja družinska pojavnost DLT je opisana tudi pri nosilcih mutacije v GBA (glukocerebrozidaza) genu (8, 9).

DIAGNOSTIČNI KRITERIJI

Leta 2017 so bili sprejeti revidirani diagnostični kriteriji za diagnozo DLT, ki jasno razlikujejo med kliničnimi značilnostmi in diagnostičnimi preiskavami oz. biomarkerji v namen čim boljše celostne obravnave bolnika in postavitve diagnoze (1). Večji pomen so pripisali motnji REM faze spanja, ki je postala eden izmed glavnih kriterijev za postavitev diagnoze. O verjetni DLT tako lahko govorimo v prisotnosti demence, ki ima značilnosti demence Lewyjevega tipa in v prisotnosti dveh ali več glavnih kriterijev ali enega glavnega kriterija in enega ali več diagnostičnega biomarkerja. O možni DLT pa lahko govorimo v prisotnosti demence ter enega glavnega kriterija ali vsaj enega diagnostičnega biomarkerja (Tabela 1).

Tabela1: Diagnostični kriteriji za postavitev diagnoze DLT.

Prisotnost kognitivnega upada, ki dosega stopnjo demence, je ključna pri postavitvi diagnoze.
Glavni klinični kriteriji
Kognitivne fluktuacije z dnevnim nihanjem razpoloženja in pozornosti; Vidne halucinacije; Motnja REM faze spanja; Ena ali več kliničnih značilnosti parkinsonizma (bradikinezija, tremor v mirovanju, rigidnost).
Podporni klinični kriteriji
Preobčutljivost na antipsihotike; posturalna nestabilnost; padci, sinkope oz. druge prehodne motnje zavesti; avtonomna disfunkcija; prekomerna dnevna zaspanost; hiposmija; blodnje; apatija, anksioznost, depresija
Glavne diagnostične preiskave (biomarkerji)
Zmanjšan privzem dopamina v bazalnih ganglijih (PET, SPECT); Abnormen izvid MIBG- scintigrafije miokarda (zmanjšan privzem radioizotopa); Polisomnografija (motnja REM faze spanja brez atonije).
Podporne diagnostične preiskave (biomarkerji)
Ohranjenost struktur medialnega temporalnega režnja (CT, MRI); Hipoperfuzija oz. hipometabolizem v parietalnih in okcipitalnih režnjih (SPECT, PET); Upočasnjena EEG aktivnost v posteriornih regijah ter paroksizmalna počasna aktivnost.
Verjetna diagnoza DLT
Dva ali več glavnih kliničnih kriterijev z ali brez potrditve z diagnostičnimi preiskavami; En glavni klinični kriterij ter en ali več pozitivnih izvidov slikovne diagnostike.
Možna diagnoza DLT
En glavni klinični kriterij, brez pozitivne slikovne diagnostike; Pozitivna slikovna diagnostika, brez kliničnih značilnosti.
Malo verjetna diagnoza DLT
Diagnoza psihične bolezni ali druge strukturne možganske poškodbe; Pojav parkinsonizma v stadiju napredovale demence.

KLINIČNA SLIKA

Demenca

Prisotnost kognitivnega upada, ki dosega stopnjo demence, je ključna pri postavitvi diagnoze. Za razliko od AD, kjer so na začetku bolezni predvsem v ospredju spominske motnje, so pri DLT vsaj v začetku v ospredju motene vidno- prostorske in izvršilne funkcije (3, 10).

Glavni kriteriji:

Poleg demence morata biti pri bolniku s sumom na DLT prisotna vsaj še dva od naštetih:

- Fluktuacije oz. vedenjska nihanja tekom dneva
- Vidne halucinacije
- Motnja REM faze spanja
- Parkinsonizem

Fluktuacije oz. vedenjska nihanja ter motnje budnosti se pojavijo v zgodnji fazi bolezni pri 60- 80 % bolnikov (11, 12). Klinična slika je podobna deliriju, vendar brez sprožilnega dejavnika. Ferman s sodelavci je leta 2004 ugotavljal, da se prisotnost treh ali štirih od štirih značilnih vedenjskih vzorcev (zastrmitve, motnje govora, somnolenca, prekomerna dnevna zaspanost) pojavlja pri 63% bolnikov z DLT, 12 % bolnikov z AD in pri 0,5 % zdrave populacije (13).

Vidne halucinacije so prisotne pri dveh tretjinah vseh bolnikov in se lahko pojavijo pred razvojem parkinsonizma. Prividi so značilno zelo živi, vsebinsko gre najpogosteje za ljudi ali živali (14). Do prividov so bolniki z DLT ponavadi kritični, prividi jih večinoma ne vznemirijo.

Pri motnji REM faze spanja gre za porušen normalen spanec v REM fazi, za katero je značilna atonija. Bolniki sanje izživijo, pri čemer lahko poškodujejo sebe ali partnerja. Motnja REM faze spanja je prisotna pri 85 % bolnikov z DLT, pogosto zgodaj v poteku bolezni (2, 3). Lahko se pojavi že 20 let pred postavitvijo diagnoze.

Parkinsonizem je prisoten pri približno 50% bolnikov v času postavitve diagnoze (1). Odsotnost parkinsonizma je eden ključnih vzrokov za napačno diagnozo. Simptomi, kot so rigidnost, bradi- in hipokinezija, so pri bolnikih z DLT po navadi blažji in simetrični v primerjavi z idiopatsko PB.

Podporni kriteriji:

Preobčutljivost na antipsihotike je prisotna pri 30- 50 % bolnikov z DLT (15). Gre povečini za hude stranske učinke v obliki pogosto ireverzibilnega parkinsonizma, motenj zavesti, lahko pride tudi do razvoja nevroleptičnega malignega sindroma. Stranski učinki so neodvisni od odmerka, pogostejši so pri uporabi antipsihotikov starejše generacije, kot sta haloperidol in risperidon.

Ponavljajoči se padci so prisotni pri približno tretjini vseh bolnikov in se pojavijo zgodaj v poteku bolezni.

Sinkopa oz. prehodne motnje zavesti- bolniki lahko izgubijo zavest ali pa se pojavljajo motnje zavedanja v obliki zastrmitev (1).

Avtonomna disfunkcija- avtonomni simptomi, npr. ortostatska hipotenzija, urinska inkontinenca, retenca, zaprtje, so pri DLT bolj pogosti in težje potekajoči v primerjavi s PB (1).

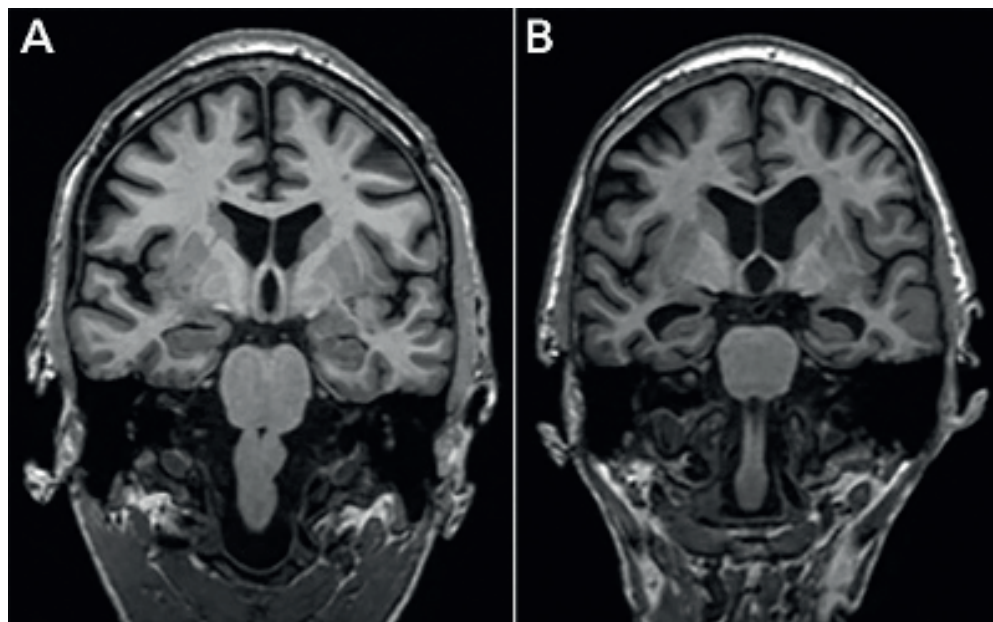
Hipersomnija oz. prekomerna dnevna zaspanost je pogosta pri bolnikih z DLT. Razen motnje REM faze spanja, so pri bolnikih pogoste tudi druge motnje spanja (nespečnost, apneja v spanju, sindrom nemirnih nog,..) (2).

Depresija, apatija, anksioznost- približno 40 % bolnikov z DLT zboli za veliko depresivno epizodo, podobno je pri bolnikih s PB (2).

DIAGNOSTIKA

MRI

Pri bolnikih z DLT je značilna relativna ohranjenost medialnih temporalnih režnjev v primerjavi z AD (1), kljub temu pa atrofija teh struktur ne izključuje DLT (Slika 2).



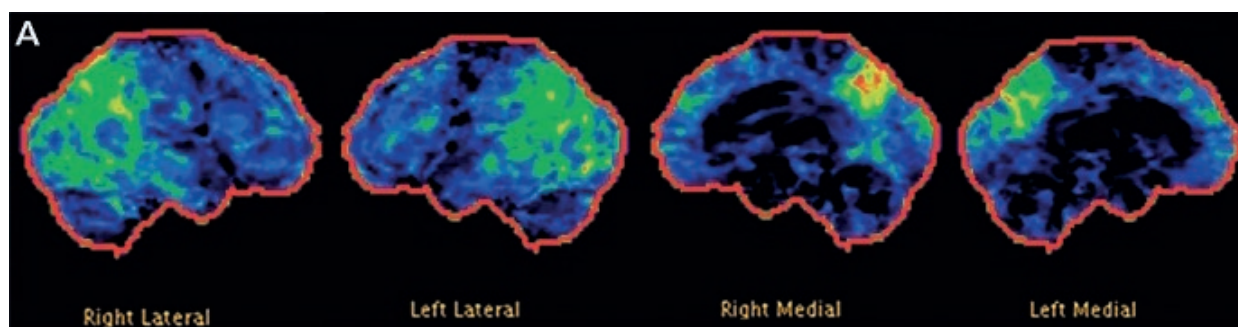
Slika 2: A: Ohranjenost struktur medialnega temporalnega režnja pri DLT v primerjavi z B: Atrofija medialnih temporalnih režnjev pri AD (1).

DAT- scan

Zmanjšan privzem dopamina v bazalnih ganglijah pomaga ločiti DLT od AD, kjer je kopičenje izotopa v bazalnih ganglijah normalno (1).

FDG- PET in SPECT

Značilna sta hipometabolizem in hipoperfuzija v parietalnih in okcipitalnih režnjih (Slika 3) (1).



Slika 3: FDG- PET- hipometabolizem v okcipitalnih in parietalnih režnjih pri bolnikih z DLT (1).

Polisomnografija

Motnja REM faze spanja je parasomnija, za katero je značilno udejanjenje sanj in je pogosta pri DLT (1).

Scintigrafija miokarda

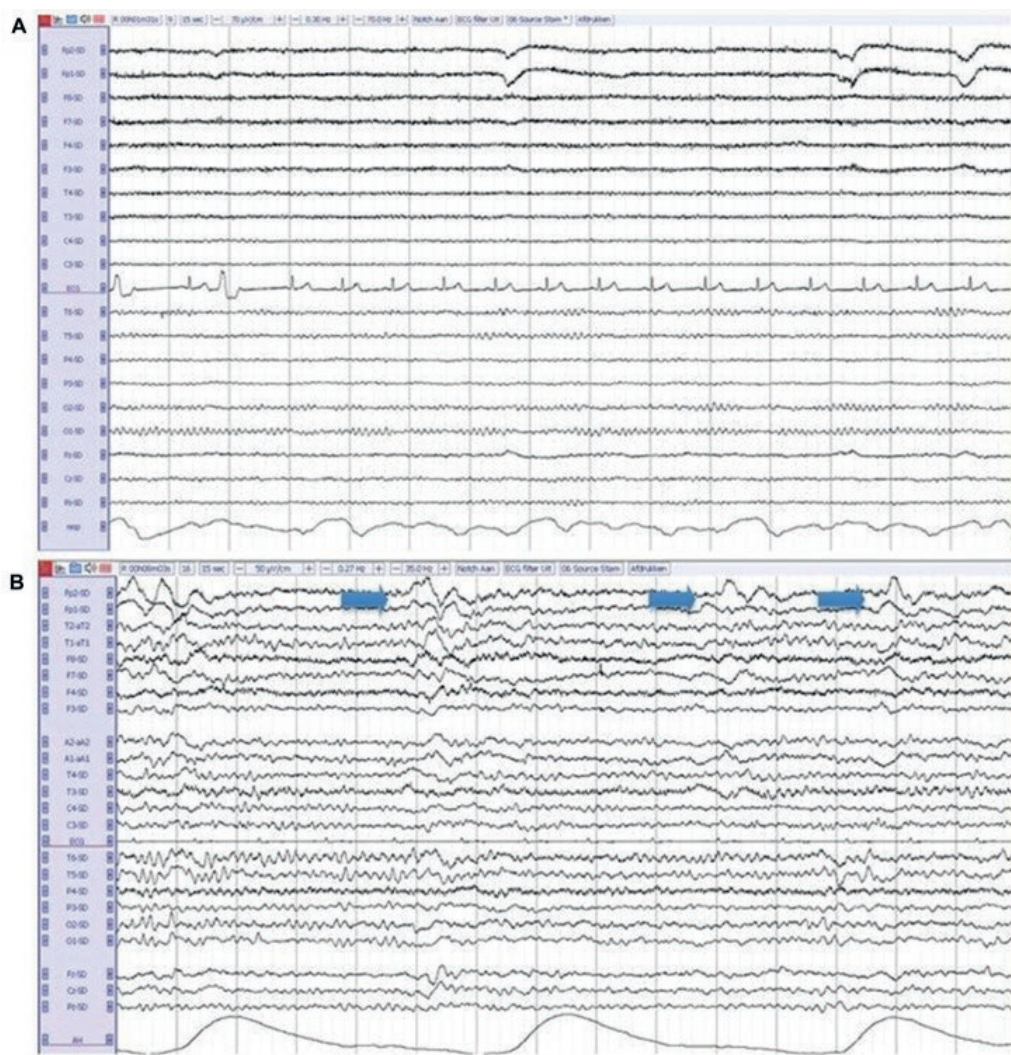
Z MIBG (Iodine-123 metaiodobenzylguanidine) scintigrafijo miokarda je moč razlikovati med DLT in AD (16).

MIBG je označevalec, strukturno podoben noradrenalinu. Veže se na adrenergične živčne končiče postganglijskih simpatičnih živcev, ki oživčujejo srčno mišico. Privzem izotopa je zmanjšan pri bolnikih z DLT, pa tudi pri demenci pri PB in kaže na z α -sinukleinom povzročeno simpatično denervacijo, ki je odgovorna za nekatere avtonomne simptome pri DLT (2, 16).

Pri interpretaciji rezultatov je treba biti pozoren na vpliv zdravil (triciklični antidepresivi, labetalol) in pridružene bolezni (sladkorna bolezen, druge bolezni srca,..), ki lahko dajejo podobne rezultate.

Elektroencefalogram (EEG)

Intermitentna počasna aktivnost spektra theta/delta v posteriornih regijah možganov ter paroksizmalna počasna aktivnost, kot npr. frontalna intermitentna aktivnost spektra delta (FIRDA) (Slika 4) (17).



Slika 4: A- normalen posnetek pri bolnikih z AD
B- abnormen posnetek pri bolnikih z DLT (difuzna počasna aktivnost in FIRDA) (17).

ZDRAVLJENJE

Zdravljenje je simptomatsko, usmerjeno v obvladovanje posameznih znakov in simptomov bolezni (1, 2); dopolnjujejo se nefarmakološki (fizikalna terapija, delovna terapija) in farmakološki ukrepi, pomembna pa je tudi psihološka podpora svojcem oz. skrbnikom.

Farmakološko zdravljenje

Kognitivni simptomi

Inhibitorji acetilholinesteraze

Holinergični deficiti so pri DLT večji kot pri AD. Študije so pokazale, da je pri bolnikih z DLT, ki so prejeli rivastigmin, prišlo do bistvenega izboljšanja kognitivnih funkcij, zmanjšala se je pogostnost blodenj, halucinacij, depresije. Graff- Radford je s sodelavci ugotovil, da se bolniki, pri katerih ni slikovno diagnostičnih kriterijev za AD (npr. hipokampalna atrofija na MRI), bolje odzovejo na zdravljenje z inhibitorji acetilholinesteraze (18).

Vedenjski simptomi

Antidepresivi

Za zdravljenje depresije in anksioznosti se priporočajo predvsem antidepresivi iz skupine SSRI (2). Odsvetujejo se zdravila z antiholinergičnim učinkom (npr. triciklični antidepresivi). Benzodiazepini se odsvetujejo zaradi možnosti slabšanja zmedenosti in paradoksalne agitacije.

Antipsihotiki

Tipični antipsihotiki so pri bolnikih z DLT kontraindicirani zaradi preobčutljivosti in posledično višje smrtnosti. Atipični antipsihotiki (olanzapin, kvetiapin), so prav tako povezani z večjo smrtnostjo pri bolnikih z demenco, zato jih predpišemo le, ko je nujno potrebno in v najmanjšem možnem še učinkovitem odmerku (2).

Parkinsonizem

Parkinsonizem pri DLT je odziven na zdravljenje s preparati levodope v monoterapiji, vendar v manjši meri kot pri bolnikih s PB (1). Dopaminski agonisti se zaradi možnosti poslabšanja halucinacij in vedenjskih simptomov odsvetujejo.

Motnja REM faze spanja

Terapija izbora je melatonin v nizkem odmerku (1). Pri bolnikih, kjer ni zadostnega odgovora na melatonin, pa se priporoča klonazepam. Pomembno je tudi varno spalno okolje z namenom zmanjševanja možnih poškodb bolnika ali svojca.

Ortostatska hipotenzija

Potrebna je ukinitiv zdravil, ki lahko povzročajo ortostatsko hipotenzijo (dopaminski agonisti, antihipertenzivi,..). Priporoča se uporaba fludrokortizona ali midodrina (2).

ZAKLJUČEK

Demenca z Lewyjevim telesci je pogost vzrok demence, po pogostnosti takoj za demenco Alzheimerjevega tipa in po nekaterih virih tudi za vaskularno demenco. Zdravljenje je kompleksno in zahtevno, usmerjeno v lajšanje simptomov in znakov bolezni. Prognoza je, podobno kot pri vseh degenerativnih demencah, slaba, tako kognitivni upad kot ostali simptomi se kljub zdravljenju postopoma slabšajo.

LITERATURA

1. Armstrong MJ. Lewy body dementias. CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology. 2019.
2. McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, Taylor JP, Weintraub D, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Neurology. 2017.
3. Donaghy PC, McKeith IG. The clinical characteristics of dementia with Lewy bodies and a consideration of prodromal diagnosis. Alzheimer's Research and Therapy. 2014.
4. Galasko D. Lewy Body Disorders. Neurologic Clinics. 2017.
5. Mollenhauer B, Förstl H, Deuschl G, Storch A, Oertel W, Trenkwalder C. Lewy body and parkinsonian dementia: common, but often misdiagnosed conditions. Dtsch Arztebl Int. 2010;
6. Kim WS, Kågedal K, Halliday GM. Alpha-synuclein biology in Lewy body diseases. Alzheimers Res Ther [Internet]. 2014;6(5):73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25580161>
7. Spillantini MG, Schmidt ML, Lee VMY, Trojanowski JQ, Jakes R, Goedert M. α -synuclein in Lewy bodies [8]. Nature. 1997.
8. Arnaoutoglou NA, O'Brien JT, Underwood BR. Dementia with Lewy bodies — from scientific knowledge to clinical insights. Nat Rev Neurol. 2019;15(2):103–12.
9. Zarranz JJ, Alegre J, Gómez-Esteban JC, Lezcano E, Ros R, Ampuero I, et al. The New Mutation, E46K, of α -Synuclein Causes Parkinson and Lewy Body Dementia. Ann Neurol. 2004;
10. Goldman JG, Williams-Gray C, Barker RA, Duda JE, Galvin JE. The spectrum of cognitive impairment in Lewy body diseases. Movement Disorders. 2014.
11. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): Report of the consortium on DLB international workshop. Neurology. 1996.
12. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third report of the DLB consortium. Neurology. 2005.
13. Ferman TJ, Smith GE, Boeve BF, Ivnik RJ, Petersen RC, Knopman D, et al. Specific features that reliably differentiate DLB from AD and normal aging. Neurology. 2004;
14. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM. Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. Brain. 2002;
15. Zupancic M, Mahajan A, Handa K. Dementia with lewy bodies: diagnosis and management for primary care providers. Prim Care Companion CNS Disord. 2011;
16. Slaets S, Van Acker F, Versijpt J, Hauth L, Goeman J, Martin JJ, et al. Diagnostic value of MIBG cardiac scintigraphy for differential dementia diagnosis. Int J Geriatr Psychiatry. 2015;
17. van der Zande JJ, Gouw AA, Steenoven I van, Scheltens P, Stam CJ, Lemstra AW. EEG characteristics of dementia with Lewy Bodies, Alzheimer's Disease and mixed pathology. Front Aging Neurosci. 2018;
18. Graff-Radford J, Boeve BF, Pedraza O, Ferman TJ, Przybelski S, Lesnick TG, et al. Imaging and acetylcholinesterase inhibitor response in dementia with Lewy bodies. Brain. 2012;

Z ZDRAVILI POVZROČENE MOTNJE GIBANJA

Katja Karničnik, Gordana Horvat Pinterić

Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Številna zdravila, ki vplivajo na nivoje nevro-prenašalcev, lahko povzročijo motnje gibanja, posebej tista, ki blokirajo specifične D2 receptorje. Z zdravili povzročen parkinsonizem je drugi najpogostejši vzrok motenj gibanja. Ostale motnje vključujejo akatizijo, tardivno dizkinezijo, tremor, distonijo,.. Lahko se pojavijo z akutnim, subakutnim ali kroničnim časovnim potekom. Če se dovolj zgodaj prepoznajo, so večinoma reverzibilne. Ker močno vplivajo na kvaliteto življenja, je njihova zgodnja prepoznavna izjemnega pomena, čim prej je potrebno zmanjšati odmerke zdravil, zdravilo zamenjati ali celo ukiniti.

KLJUČNE BESEDE

nevro-prenašalci, motnje gibanja, D2 receptorji, parkinsonizem

1. UVOD

Motnje gibanja so lahko posledica številnih nevroloških bolezni, lahko se pojavijo kot posledica raznovrstnih degenerativnih, možgansko-žilnih, avtoimunih ali drugih patomorfoloških sprememb. Lahko pa se razvijejo tudi zaradi uporabe določenih zdravil, predvsem tistih, ki vplivajo na nivoje ali razmerja med dopaminskimi in serotoninскими nevrotransmitterji. Najpogostejša z zdravili povzročena motnja gibanja je parkinsonizem, med ostalimi so pogoste še tremor, horea-balizem, distonija, tardivne diskinezije, mioklonus, tiki, akatizija in maligni nevroleptični sindrom (MNS).

Dopamin je glavni nevrotransmitter, ki je vključen v nadzor izvajanja gibov. Deluje hkrati kot zaviralni in vzdražni nevrotransmitter. Ne zadostna produkcija dopamina v možganih vodi do razvoja Parkinsonove bolezni, depresije, shizofrenije. Na delovanje dopaminergične poti pa vplivajo tudi številna zdravila. Najpogostejši mehanizem je strukturna ali funkcionalna blokada D2 dopaminskih receptorjev v striatumu (1, 2).

Zaenkrat ni jasnih podatkov, kako pogosto se razvijejo motnje gibanja kot posledica določenih zdravil. Vpliv na pojav imajo tako genetski kot tudi okoljski dejavniki, odmerki zdravil, trajanje zdravljenja ter interakcije med zdravili. Razvoj ekstrapiramidnih simptomov je pogostejši pri starostnikih in psihiatričnih bolnikih, predvsem na račun polifarmakoterapije (3).

Spekter motenj gibanja je izredno širok, lahko so hipo- ali hiperkinetične, žariščne ali generalizirane. Časovno so običajno jasno povezane s pričetkom zdravljenja z določenimi zdravili oziroma z dvigom ali zmanjšanjem odmerka zdravil. Lahko se razvijejo kot akutni, subakutni ali kronični dogodek. Po spremembi zdravljenja z antipsihotiki se motnje gibanja običajno razvijejo v nekaj tednih, pri centralnih dopaminskih antagonistih se znaki razvijejo v 3 mesecih, v primeru zaviralcev kalcijevih kanalčkov je potrebna izpostavljenost zdravilu do 12 mesecev, pri uporabnikih valproata pa 16 mesecev (4).

2. SKUPINE ZDRAVIL, KI POVZROČAJO MOTNJE GIBANJA

Med blokatorje dopaminskih D2 receptorjev spadajo antipsihotiki prve in druge generacije, ter tudi nekateri antiemetiki in prokinetiki. Ostala zdravila, z manj vpliva na dopaminergični sistem, ki pa še vedno lahko pri določenih posameznikih povzročijo ekstrapiramidno simptomatiko, so tetrabenazin, rezepin, stabilizatorji razpoloženja, anti-epileptiki, antidepresivi in zaviralci kalcijevih kanalčkov, v redkih primerih pa tudi zdravila za zdravljenje bolezni ščitnice, opioidni analgetiki, bronhodilatatorji, antihistaminiki in drugi (2).

2.1. Antipsihotiki

Antipsihotike uporabljamo za zdravljenje psihoz, delimo jih na starejše oz. klasične (haloperidol, flufenazin, ciklopentisol, flupentisol, promazin, levomepromazin, sulpirid, klorpromazin, tiorizadin) in novejši ali atipični (risperidon, paliperidon, olanzapin, klopazin, kvetiapin, amisulpirid, ziprazidon, aripiprazol). Glede na to, da delujejo preko blokade striatnih D2 dopaminergičnih receptorjev, lahko povzročijo ekstrapiramidne motnje gibanja, predvsem tremor in okorelost okončin. Pogosteje se pojavljajo pri uporabi starejših antipsihotikov (1).

2.2. Antiemetiki

Antiemetiki blažijo simptome slabosti in bruhanja pri različnih boleznih. Enako kot antipsihotiki delujejo preko blokade dopaminergičnih receptorjev centralno, na periferiji ali na obeh nivojih. Različni antiemetiki delujejo na različnih receptorjih. Proklorperazin je v osnovi fenotiazinski derivat, zaviralec D1 in D2 dopaminskih receptorjev. Uporablja se za zdravljenje psihoz, deluje tudi antiemetično. Domperidon in metoklopramid spadata prav tako med zaviralce dopaminergičnih receptorjev. Slednji blokira receptorje v centralnem živčnem sistemu in na periferiji. S povečano in dolgotrajno uporabo le teh, se lahko pojavijo motnje gibanja, kot so tardivna diskinezija, distonija, parkinsonizem, akatizija, manj pogosto MNS.

Tietilperazin je dopaminski agonist, uporablja se za zdravljenje slabosti in bruhanja po kirurških posegih, po terapiji z obsevanjem ali po kemoterapiji. Pri dolgotrajni uporabi se lahko pojavijo ekstrapiramidni simptomi kot so tortikolis, okulogirna kriza, akatizija, možna pa je tudi akutna distonična reakcija (1).

2.3. Antihipertenzivi in antiaritmiki

Metildopa je zdravilo izbora za zdravljenje arterijske hipertenzije v nosečnosti. Deluje na dva načina: kot inhibitor encima dopa dekarboksilaze, ki pretvarja L-dopo v dopamin, s čimer povzroči zmanjšan dopaminergični prenos v perifernem živčnem sistemu, deluje pa tudi centralno z blokado simpatikusa. Z delovanjem na centralni živčni sistem lahko povzroči parkinsonizem.

Reserpin je prav tako antihipertenziv, ki deluje preko znižanja nivoja dopamina na periferiji in v centralnem živčevju, kar lahko vodi v parkinsonizem. Zaradi številnih stranskih učinkov se kot antihipertenziv uporablja le še izjemoma.

Med zaviralci kalcijev kanalčkov je najpogostejše zdravilo, ki lahko vodi v motnje gibanja, verapamil. Med antiaritmiki je najbolj problematičen amiodaron, ki lahko povzroča posturalni tremor. Tremor je odvisen od odmerka zdravil, lahko se pojavi kadarkoli med zdravljenjem in se običajno izboljša v nekaj tednih po zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja (1, 5).

2.4. Druga zdravila z delovanjem na živčevje

Tetrabenazin, zdravilo za zdravljenje Huntingtonove horee, je prav tako blokator D2 receptorjev. Kot zelo pogost stranski učinek zdravila je opisana akatizija in parkinsonizem, občasno tudi akutna distonična reakcija.

Flunarizin in cinarizin, sta periferna vazodilatatorja, ki se uporabljata za zdravljenje vrtoglavice, omotice, slabosti in bruhanja pri Ménièreovi bolezni. Kot stranski učinek pri uporabi se prav tako lahko pojavijo znaki parkinsonizma (5).

2.5. Stabilizatorji razpoloženja in antiepileptiki

Litij spada med zdravila iz skupine stabilizatorjev razpoloženja. V klinični praksi vidimo, da je eden izmed zdravil, ki zaradi ozkega terapevtskega okna najpogosteje povzroči tremor, po različnih študijah od 4 - 64 %. Mehanizem nastanka tremorja ni znan, domneva se, da je podoben kot pri uporabi SSRI in povezan z učinki na serotonergični sistem.

Antiepileptiki se razen za preprečevanje epileptičnih napadov uporabljajo v visokih odmerkih kot stabilizatorji razpoloženja, v nižjih pa za profilakso kroničnih migrenskih glavobolov in lajšanje nevropatske bolečine. Dolgo časa je bil eden najpogosteje uporabljenih antiepileptikov karbamazepin, ki v višjih odmerkih lahko povzroči ne-epileptični mioklonus in tike. Simptomi se zmanjšajo ali ponehajo ob zmanjšanju odmerka. Valproat tako kot karbamazepin spadata med starejše antiepileptike. Valproat je med antiepileptiki zdravilo z največjim pojavom motenj gibanja. Pogosto se pri uporabi pojavi tremor v mirovanju, ki je odvisen od odmerka zdravil. Od drugih motenj gibanja je možen razvoj parkinsonizma (6).

2.6. Antidepresivi iz skupine SSRI in triciklični antidepresivi

Zdravila iz teh dveh skupin se v osnovi uporabljajo za zdravljenje depresije, pogosto pa tudi nevropatske bolečine, glavobolov in anksioznosti.

Pri tricikličnih antidepresivih je bilo že pred leti ugotovljeno, da povzročajo posturalni in akcijski tremor. Pri nekaterih bolnikih tremor postopoma izgine ob prekinitvi zdravljenja, pri nekaterih se sčasoma izboljša kljub jemanju zdravil.

Antidepresivi iz skupine SSRI prav tako najpogosteje povzročajo posturalni tremor, od drugih motenj gibanja pa mioklonus. Po prekinitvi zdravljenja tremor običajno postopno izzveni (1, 7).

2.7. Imunosupresivi

Ciklosporin in takrolimus se uporabljata v procesu presaditve jeter in ledvic. Obe zdravili pogosto povzročata tremor, ciklosporin kar pri 20 – 40 % bolnikov, ta je večinoma posturalni.

Obstajajo številni možni mehanizmi za nastanek tremorja, med ostalimi vpliv na dopaminergični neurotransmiterski sistem (1, 7).

2.8. Bronhodilatatorji

Teofilin in aminofilin se uporabljata za zdravljenje astme in KOPB. Njuna uporaba se je v zadnjem desetletju močno zmanjšala zaradi ozkega terapevtskega območja, relativno nizke učinkovitosti, neželenih stranskih učinkov in ob prihodu novih, učinkovitejših in varnejših bronhodilatatorjev. Najpogostejši nevrološki stranski učinek je tremor (1, 7).

2.9. Anestetiki

Propofol je opisan kot anestetik, ki lahko v redkih primerih povzroči akutno distonično reakcijo (ADR). Možni mehanizem ADR zaradi anestetikov je mogoče razložiti z neravnovesjem med dopaminergičnimi in holinergičnimi prenašalci v bazalnih ganglijah. Stranske učinke anestetikov je možno odpraviti z uporabo antiholinergikov ter benzodiazepinov (8).

3. MOTNJE GIBANJA, KI JIH POVZROČIJO ZDRAVILA

3.1. Z zdravili povzročen parkinsonizem

S tem izrazom opisujemo hipokinetično motnjo gibanja, ki vključuje tremor, rigidnost, bradikinezijo in manj pogosto posturalno nestabilnost. Včasih ga je težko klinično ločiti od idiopatske Parkinsonove bolezni. Na tovrstno motnjo moramo posumiti po začetku zdravljenja ali povečanju odmerka zdravila, za katerega je znano, da povzroča parkinsonizem. Simptomi se ponavadi razvijejo v prvih treh mesecih po začetku zdravljenja, so simetrični, ni značilnega tremorja v mirovanju, in tudi ne odziva na zdravljenje z levodopo (1, 9).

Motnja je ponavadi reverzibilna, zato jo je potrebno čimprej prepoznati, zmanjšati odmerek ali zdravilo celo ukiniti, druga možnost je prehod na drugo zdravilo z manj stranskimi učinki. V primeru, da motnje gibanja ne odpravimo, je potrebno opraviti določene preiskave za postavitev prave diagnoze, predvsem uporabljamo DAT-scan kot diagnostično metodo, s katero lahko ločimo Parkinsonovo bolezen od sekundarnega parkinsonizma (10).

Najpogostejši povzročitelj sekundarnega parkinsonizma so antipsihotiki, predvsem klasični. Atipični antipsihotiki lahko povzročijo znake parkinsonizma predvsem, če jih apliciramo v večjih odmerkih. V teh primerih levodopa, dopaminski agonisti in tudi antiholinergiki običajno nimajo učinka (11-14).

3.2. Z zdravili povzročen tremor

Tremor, ki nastopi zaradi jemanja določenih zdravil, je običajno časovno povezan z začetkom zdravljenja in uporabljeni odmerek korelira z obsegom tremorja (13).

Lahko se pojavi v mirovanju ali med aktivnim gibanjem. Pred postavitvijo diagnoze je potrebno izključiti druge morebitne bolezni. Med zdravila, ki povzročajo tremor, spadajo zdravila iz skupine antiaritmikov, protimikrobnih zdravil, antidepresivi iz skupine SSRI, litij, antiepileptiki, bronhodilatatorji, kemoterapevtiki, zdravila za zdravljenje gastrointestinalnih težav, hormoni, imunosupresivi, nevroleptiki, psihostimulansi (7).

3.3. Z zdravili povzročena horea in balizem

Omenjeni hiperkinetični motnji gibanja je med seboj težko ločiti, prepoznamo ju glede na hitrost in lokacijo nenormalnega gibanja. Te motnje najpogosteje povzročajo levodopa in antipsihotiki. Pomembni dejavniki tveganja za razvoj so trajanje bolezni in odmerek levodope.

Horeo lahko prav tako povzročajo številne vrste antiepileptikov (npr. fenitoin), triciklični antidepresivi in SSRI ter kontraceptivi, ki vsebujejo kombinacijo estrogena in progesterona (15, 16).

3.4. Z zdravili povzročena tardivna diskinezija

Tardivna diskinezija (TD) je motnja gibanja, za katero so značilni nekontrolirani, ponavljajoči se gibi telesa. Najpogosteje se pojavlja pri bolnikih, ki so na dolgotrajni terapiji z antipsihotiki, vendar podobne motnje gibanja

lahko povzročijo tudi druga zdravila, kot so antiholinergiki, antidepresivi, antiepileptiki, antiemetiki, stabilizatorji razpoloženja, antimalariki in drugi. Ta sindrom se pojavi v vseh starostnih skupinah, jasnega patofiziološkega mehanizma nastanka TD ne poznamo. Obstaja več različnih hipotez, ki vključujejo podaljšano blokado postsinaptičnih dopaminergičnih receptorjev, ki povzročajo povečano občutljivost dopaminergičnih receptorjev, zmanjšanje gama-aminobutirne kisline (GABA), holinergično pomanjkanje, oksidativni stres in druge. Vpliv bi naj imela tudi genetska predispozicija.

Pojav TD je ocenjen na 2 - 5% letno, stanje pa se pojavi pri 15 % do 30 % tistih, ki se dolgotrajno zdravijo z antipsihotiki. Pojav TD je lahko odvisen od tipa antipsihotikov, prevalenca pri klasičnih antipsihotikih (32,4 %) je izrazito višja kot pri atipičnih (13,1 %) (17).

3.5. Z zdravili povzročena akutna distonična reakcija

Za ADR je značilno nenamerno krčenje mišic okončin, obraza, vratu, trebuha, medenice ali grla, kar povzroči nenormalne gibe ali položaje določenih delov telesa. Simptomi so lahko reverzibilni ali ireverzibilni in se lahko pojavijo po zaužitju kakršnih koli zaviralcev dopaminergičnih receptorjev. Etiologija ADR naj bi bila posledica dopaminergično-holinergičnega neravnovesja v bazalnih ganglijah. Antipsihotiki in antiemetiki spadajo med najpogostejše povzročitelje akutnih distoničnih reakcij. Antiholinergiki in benzodiazepini so najpogosteje uporabljena zdravila za prekinitev ali zmanjšanje simptomov akutne distonične reakcije (18).

3.6. Z zdravili povzročena akatizija

Akatizija je subjektivni občutek mišične napetosti, ki povzroči motorični nemir in potrebo po stalnem gibanju. Pojavi se pri bolnikih zdravljenih z antipsihotiki.

Najbolj zanesljivo zdravljenje akatizije je zmanjšanje ali ukinitve antipsihotičnih zdravil, vendar to pogosto ni mogoče, ker lahko poslabša duševno stanje bolnika. Za zdravljenje tega stanja se priporoča uporaba različnih farmakoloških sredstev, ta vključujejo antiholinergike, (npr. biperidin), benzodiazepine, zaviralce adrenergičnih receptorjev beta (npr. propranolol) (19).

3.7. Z zdravili povzročeni tiki

Mnogi bolniki v določenem trenutku doživijo tike, to je gibanje določenih mišic v obliki krčev. Ti gibi mišic so kratki, hitri, nenadni in nekontrolirani, lahko se pojavijo kjerkoli po telesu. Najpogosteje se pojavijo v področju mišic obraza, predvsem vek. V večini primerov so tiki neškodljivi in prehodni.

Tiki in druga stereotipna krčenja mišic se lahko pojavijo kot neželeni učinki nekaterih zdravil. Med temi zdravili so antipsihotiki, predvsem tipični, ki po kronični izpostavljenosti lahko izzovejo tike. Psihostimulansi, predvsem metilfenidat je prav tako povezan s pojavom tikov zaradi povečane aktivnosti dopamina. V zadnjih letih so številne študije ugotovile, da metilfenidat ne poslabša ali reaktivira tikov, temveč jih lahko izboljša. Antiepileptična zdravila, predvsem karbamazepin in lamotrigin, čeprav redko, so prav tako opisani kot sprožilci tikov. Drugi antiepileptiki, vključno z levetiracetamom in topiramatom, so bili predlagani kot potencialno zdravilo za zdravljenje tikov (20).

3.8. Maligni nevroleptični sindrom

MNS je redka, vendar življenjsko nevarna reakcija na nevroleptična zdravila, za katero je značilna vročina, mišična togost, spremenjeno duševno stanje in avtonomna disfunkcija. MNS se pogosto pojavi kmalu po začetku nevroleptičnega zdravljenja ali po zvišanju odmerka. Pri uporabi klasičnih antipsihotikov (npr. haloperidola) je sindrom pogostejši kot pri atipičnih. V povprečju nastopi 4 - 14 dni po začetku zdravljenja, v 90 % primerov se pojavi v 10 dneh. Od začetka prvih simptomov se sindrom razvije v 24-72 urah.

Redko je lahko MNS povezan z ukinitvijo ali zmanjšanjem odmerka agonistov dopamina, kot so levodopa, amantadin in bromokriptin.

Prognoza MNS je odvisna predvsem od postavitve zgodnje diagnoze ter zdravljenja v enoti za intenzivno nego. Čeprav je v večini primerov izhod uspešen, je smrtnost še vedno okrog 10%, ne glede na zgodnjo diagnozo in zdravljenje (21, 22).

4. ZAKLJUČEK

Motnje gibanja, ki jih povzročijo različna zdravila, pogosto vidimo v nevroloških ambulantah, neredko pa tudi v času hospitalne obravnave bolnikov. Potrebno je pridobiti čim natančnejše podatke glede nastanka motenj gibanja, uvedbe eventualnih novih zdravil ali zvišanja odmerka že obstoječih. Če sumimo, da je motnja povezana z uvedbo novega zdravila, je tega potrebno ukiniti. Kadar to ni možno, pa je smiselno vsaj zmanjšati odmerek zdravila ali ga zamenjati za drugo z manj stranskimi učinki.

LITERATURA

1. López-Sendón J, Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism. *Expert Opin Drug Saf.* 2013;12:487–96.
2. de la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Kuramoto L, Cragg J, Ramachandiran N, Au WL, et al. Age-specific progression of nigrostriatal dysfunction in Parkinson's disease. *Ann neurol.* 2011;69:803–10.
3. Bondon-Guitton E, Perez-Lloret S, Bagheri H, Brefel C, Rascol O, Montastruc JL. Drug-induced parkinsonism: a review of 17 years' experience in a regional pharmacovigilance center in France. *Mov Disord.* 2011;26(12):2226–31.
4. Silver M, Factor SA. Valproic acid-induced parkinsonism: levodopa responsiveness with dyskinesia. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(8):758–60.
5. Orr CF, Ahlskog JE. Frequency, characteristics, and risk factors for amiodarone neurotoxicity. *Arch Neurol.* 2009;66:865–9.
6. Zadikoff C, Munhoz RP, Asante AN, Politzer N, Wennberg R, Carlen P, et al. Movement disorders in patients taking anticonvulsants. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2007;78:147-51.
7. Morgan JC, Kurek JA, Davis JL, Sethi KD. Insights into Pathophysiology from Medication-induced Tremor. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2017;22(7):442.
8. Jitrapaikulsan J, Srivanitchapoom P. Acute Dystonic Reaction Following General Anesthetic Agent Use. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2017;7:514.
9. Lopez-Sendon JL, Mena MA, de Yébenes JG. Drug-induced parkinsonism in the elderly: incidence, management and prevention. *Drugs Aging.* 2012;29:105-18.
10. Kägi G, Bhatia KP, Tolosa E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:5–12.
11. Noyes K, Liu H, Holloway RG. What is the risk of developing parkinsonism following neuroleptic use? *Neurology.* 2006;66:941-3.
12. Rochon PA, Stukel TA, Sykora K, Gill S, Garfinkel S, Anderson GM, et al. Atypical antipsychotics and parkinsonism. *Arch Intern Med.* 2005;165:1882-8.
13. Avorn J, Bohn RL, Mogun H, Gurwitz JH, Monane M, Everitt D, et al. Neuroleptic drug exposure and treatment of parkinsonism in the elderly: a case-control study. *Am J Med.* 1995;99:48.
14. Capellà D, Laporte JR, Castel JM, Tristan C, Cos A, Morales-Olicas FJ. Parkinsonism, tremor, and depression induced by cinnarizine and flunarizine. *BMJ.* 1988;297:722.
15. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain.* 2000;123:2297-305.
16. Robottom BJ, Weiner WJ. Chorea gravidarum. *Handb Clin Neurol.* 2011;100:231-5.
17. Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, Kata V, Kaye AM. Medication-Induced Tardive Dyskinesia: A Review and Update. *Ochsner J.* 2017;17(2):162-74.
18. Lewis K, O'Day CS. Dystonic Reactions. Prebrano 20.3.2019 na URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531466/>.
19. Inada T. Drug-Induced Akathisia. *Brain Nerve.* 2017;69(12):1417-24.
20. Madruga-Garrido M, Mir P. Tics and other stereotyped movements as side effects of pharmacological treatment. *Int Rev Neurobiol.* 2013;112:481-94.
21. Benzer TI. Neuroleptic Malignant Syndrome. Prebrano 20.3.2019 na URL: <https://emedicine.medscape.com/article/816018-overview>.
22. Oruch R, Pryme IF, Engelsens BA, Lund A. Neuroleptic malignant syndrome: an easily overlooked neurologic emergency. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:161-75.

HIPERKINETIČNE MOTNJE GIBANJA PRI PARKINSONOVI BOLEZNI

Dejan Krajnc, Nuša Čoh

Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Hiperkinetične motnje se pri Parkinsonovi bolezni pojavljajo kot del bolezni same ali kot zaplet zdravljenja z levodopo. Med prvimi sta predstavnika tremor in distonija, med drugimi pa različne oblike hiperkinezij, ki jih imenujemo tudi z levodopo povzročene diskinezije. Tremor pri Parkinsonovi bolezni se značilno pojavlja v mirovanju, lahko pa se pojavijo tudi druge oblike tremorja. Distonija se lahko pojavi kot komponenta same bolezni ali kot zaplet zdravljenja z levodopo, in kaže, da gre za dve različni entiteti. Z levodopo povzročene diskinezije se značilno pojavljajo ob najvišji koncentraciji levodope, ki doseže možgane. Najpogostejši motnji sta horea in distonija, najpogosteje se pojavljata v zgornjem delu telesa. Dvofazna horea in distonija se pojavita na začetku in koncu odmerka zdravila. Te diskinezije so značilno prisotne na spodnjih okončinah. Diskinezije ob koncu dneva so zadnje diskinezije ob zadnjem odmerku levodope ta dan. Distonija v izklopu je tehnično gledano fenomen izklopa, ampak v primerjavi s parkinsonskim stanjem gre za boleče distonično stanje. Mioklonus se ponavadi pojavi ob predoziranju z dopaminergikom (tudi amantadinom), predvsem takrat, ko je dodatno prisotna še zmedenost bolnika. Istočasne diskinezije in parkinsonizem se pojavijo, ko so nekateri deli telesa lahko bolj občutljivi na levodopo kot drugi. Patofiziološki mehanizem nobene od hiperkinezij ni natančno poznan, najverjetneje pa je različen od patogeneze Parkinsonove bolezni. Zdravljenje oziroma obvladovanje vključuje številne farmakološke pristope, kot so frakcioniranje dnevnega odmerka levodope, krajšanje intervala med posameznimi odmerki, uporaba preparatov s podaljšanim sproščanjem ter disperzibilnih oblik levodope, dodajanje ali povečevanje odmerka dopaminskih agonistov (predvsem s prirejenim sproščanjem in transdermalne oblike), amantadin, botulinum toksin, klopazipin. Ko farmakološki ukrepi odpovedo, pride v poštev subkutani apomorfina, levodopa/karbidopa intestinalni gel in globoka možganska stimulacija.

KLJUČNE BESEDE

Parkinsonova bolezen, hiperkinezija, z levodopo povzročene diskinezije, tremor, distonija

1 UVOD

Motnje gibanja so po definiciji tradicionalno razdeljene na tiste s premalo gibanja (hipokinetične) in tiste s preveč gibanja (hiperkinetične) (1). Parkinsonova bolezen (v nadaljevanju PB) je prototip hipokinetične motnje z bradikinezijo in rigorjem, pogosto pa tudi s tremorjem v mirovanju. Ravno ta posrečena kombinacija, na eni strani zmanjšane sposobnosti gibanja in na drugi tremorja kot preveč gibanja, je leta 1817 vzpodbudila Jamesa Parkinsona k poimenovanju bolezni kot tresoča paraliza (ang. shaking palsy) (2). Hiperkinetične značilnosti te prednostno hipokinetične motnje lahko uvrstimo v dve kategoriji. Prve so posledica bolezni same. Predstavnika sta tremor in distonija. Druge pa so posledica dolgoročnega dopaminergičnega zdravljenja, predvsem z levodopo.

Velikokrat se za opis hiperkinetičnih motenj uporablja termin diskinezija, ki je v splošnem širši pojem in lahko pomeni katerokoli hiperkinezijo. V praksi pogosto z njim opišemo mešane, nenavadne ali zapletene motnje gibanja (npr. mešanica balizma, horee in atetozes se pogosto opiše kot horeatična diskinezija) (3,4). Lahko pa se termin diskinezija uporablja tudi bolj specifično in z njim označimo bolj določene motnje gibanja, kot so npr. z levodopo povzročene diskinezije (zaradi kronične izpostavljenosti levodopi pri bolnikih s PB) ali tardivna diskinezija (zaradi kronične izpostavljenosti zdravilom z dopaminergično blokado) (5).

2 TREMOR PRI PARKINSONOVI BOLEZNI

Tremor je eden glavnih značilnosti PB, sploh pri tremor-dominantnem fenotipu bolezni in predstavlja obremenjujoč simptom bolezni. Nekateri avtorji so mnenja, da je najbolj značilen znak PB in mora njegova odsotnost vzbuditi sum na druge vzroke parkinsonizma (6). Po nekaterih raziskavah je prisoten pri 76-100% posmrtno potrjenih primerih PB (7-9). Pri istem bolniku se lahko pojavi šele v teku bolezni in v končnih fazah bolezni tudi izgine (9). Čeprav je najpogostejši in značilen tremor v mirovanju, se lahko pri PB bolnikih pojavljajo tudi druge oblike, npr. akcijski tremor, ki se pojavi po nekaj sekundnem zamiku po prehodu iz mirovanja v

posturalni položaj in je podobne frekvence kot tremor v mirovanju (ang. re-emergent tremor), esencialni tremor, distonični tremor, poudarjen fiziološki tremor (10). Včasih je lahko akcijski tremor celo bolj obremenjujoč od tistega v mirovanju in če je izoliran, lahko predstavlja prvi simptom bolezni (6). Za razlikovanje med posturalnim esencialnim tremorjem in posturalnim tremorjem pri PB nam je lahko v pomoč časovni zamik s katerim se tremor pojavi, ko roke zavzamejo vodoravni položaj. Pri tremorju pri PB je ta zamik daljši (nekaj sekund do minute) kot pri esencialnem (6). Če se tremor pojavi kot prvi in najbolj očiten znak PB, to napoveduje ugodnejšo prognozo s počasnejšim napredovanjem in nekateri avtorji so predlagali poimenovanje »benigni tresoči parkinsonizem« za podskupino bolnikov z minimalnim napredovanjem, pogosto družinsko obremenjenostjo s tremorjem in slabo odzivnostjo na levodopo (11).

Za tremor v mirovanju je značilno, da je asimetričen, epizodičen, zmerne amplitude, srednje frekvence (4-6 Hz) in vzorca izmenjevanja agonistov in antagonistov. Skoraj vedno je poudarjen na distalnih delih okončin in značilno zajema dlan, kjer se manifestira kot »pill-rolling« (gibi so podobni ročnemu oblikovanju tablet), manj pogosto podlaket v vzorcu pronacije-supinacije, nogo v vzorcu abdukcije-addukcije. Če je prisoten na glavi je najpogosteje na ustnicah in čeljusti. Sam tremor glave, ki je pogost pri esencialnem tremorju, je pri PB redek (12). Lahko se ojača ali omili pri motorični in kognitivni aktivnosti, npr. hoji ali štetju nazaj (7,13). Lahko je bolj izražen na nasprotni strani kot je izražena bradikinezija in rigidnost. Amplituda tremorja ni povezana s pomanjkanjem dopamina in velikokrat ne reagira na dopaminergično zdravljenje (14).

Patofiziologija tremorja v mirovanju ni natančno poznana, vendar se očitno razlikuje od bradikinezije in rigidnosti tako v vzorcu denegeneracije dopaminergičnih nevronov kot v nevronski aktivnosti znotraj povezav bazalnih ganglijev (7). Kje je točna lokacija oscilatorja pri pojavu tremorja, ni znano. Morda talamus, bazalni gangliji, druge strukture izven bazalnih ganglijev (7). Lokacija bi lahko bila tudi nekje v poteku zanke bazalni gangliji-talamus-možganska skorja. Morda niti ne samo v določenih delih, ampak kar v celotni zanki, kar potrjuje dejstvo, da pride do supresije tremorja ob kirurško ustvarjenih lezijah na različnih mestih znotraj te zanke (14). Pomembno vlogo se pripisuje tudi malim možganom, saj lezija v ventralnem intermediarnem jedru talamusa (Vim), ki prejema cerebelarne signale, povzroči izginotje tremorja, stimulacija malih možganov pa spremeni časovni potek tremorja (10). Možen model patofiziologije tremorja je: povezava Gpe¹-STN deluje kot ritmovnik, BG-talamokortikalna zanka sproža epizode tremorja in cerebelarna-talamokortikalna zanka vzdržuje in modulira njegovo amplitudo (10). Kljub vsemu pa še vedno ni jasno, kako se tremor generira (14).

Zdravljenje tremorja največkrat sovпада z zdravljenjem PB. Antiholinergiki in dopaminergična zdravila so najučinkovitejši. Če na omenjena zdravila ni učinka, sta se v raziskavah za učinkovita izkazala tudi klopazapin in mirtazapin. Uporabni so tudi benzodiazepini, saj je znano, da anksioznost poslabša tremor. (6)

Če tremor kljub zdravilom še vedno predstavlja nevzdržno breme, pride v poštev globoka možganska stimulacija (v nadaljevanju GMS) talamusa (ventralno intermediarno jedro – Vim), vendar je treba poudariti, da z omenjeno metodo ne izboljšamo bradikinezije, rigorja in drugih motoričnih zapletov, zato je v tem oziru boljša tarča STN (15).

3 DISTONIJA PRI PARKINSONOVI BOLEZNI

Distonija v sklopu PB se lahko pojavlja kot prvi znak, priključen fenomen PB ali v povezavi z zdravljenjem z levodopo. V slednji obliki nastopa najpogosteje in bo opisana v poglavju zapletov zdravljenja z levodopo.

Obliko distonije pri nezdravljeni PB lahko razdelimo v tipično (blefarospazem, anterokolis, tortikolis), atipično (parkinsonska distonija roke (ang. writer's cramp), kamptokormija, plevrotonus, anizem (sindrom krčev medeničnega dna), bruksizem) ali kot zgodnji znak PB (t.i. kineziogena distonija stopala - zvijanje palca ali inverzija stopala) (16,17). Zgodnja in očitna distonija pri nezdravljenih bolnikih s parkinsonizmom narekuje tudi sum na katero od multisistemskih degeneracij (progresivna supranuklearna paraliza (PSP), multisistemska atrofija (MSA) ali kortikobazalna degeneracija (CBD)) (16,17). Vse našteje oblike distonije so najverjetneje posledica nevrodegenerativne bolezni, lahko pa je dodatno prisoten tudi sekundarni vzrok. Na slednjega moramo pomisliti predvsem, če pride do nenadnega pojava. Izključujemo metabolne, strukturne in vaskularne vzroke ter okužbe (17).

Pri zdravljenju distonije se lahko poslužujemo fizikalne terapije, injiciranja botulinum toksina, GMS (17). Z uvedbo GMS, kot ene od naprednih oblik zdravljenja PB, se je pojavila tudi nova oblike distonije, t.i. distonija povezana s kirurškim zdravljenjem. Pri bolnikih z GMS se namreč lahko kot posledica stimulacije pojavljajo tudi distonične reakcije (večinoma okulomotornih možganskih živcev in okončin) (16).

¹ Gpe- zunanji segment globus palidusa, STN-subtalamično jedro, BG-bazalni gangliji

4 Z LEVODOPO POVZROČENE DISKINEZIJE (PREKOMERNI, NEHOTENI GIBI)

Če zdravljenje z levodopo, najučinkovitejšim zdravilom za PB, ne bi imelo omejitev, bi bilo zdravljenje te motnje zelo uspešno in skrajno enostavno. Vendar po t.i. obdobju »medenih tednov« dopaminergičnega zdravljenja, ki traja nekaj let in je odziv na zdravljenje dober ter brez nihanj, pride pri večini bolnikov do motoričnih zapletov. Motorične zaplete bo znotraj 5-10 let zdravljenja z levodopo razvilo 50-80% bolnikov (18).

Ko zaradi zdravljenja z levodopo pride do pojava zapletov in ti postanejo bistvo nadaljnjega terapevtskega ukrepanja, govorimo o napredovali fazi PB (19). Med motorične zaplete spadajo motorična nihanja in diskinezije (zhibki), in slednji so predmet tega poglavja. Razdelimo jih glede na časovno odvisnost od odmerka levodope in klinične značilnosti (Tabela 1). Zajemajo kakršnokoli obliko distonične drže ali horeoatetičnega gibanja in so lahko identične primarnim ali drugim sekundarnim hiperkinetičnim motnjam. To prekrivanje od primarno hipokinetične motnje do hiperkinetičnih motenj je zabrisalo tradicionalno mejo med posameznimi motnjami gibanja (20).

Tabela 1: Diskinezije glede na časovno odvisnost od odmerka levodope in klinične značilnosti (19).

Z levodopo povzročene diskinezije (zhibki)
Horea, balizem in distonija na vrhuncu delovanja levodope (ang. peak-dose)
Dvofazna horea in distonija (na začetku in koncu delovanja levodope)
Diskinezije ob koncu dneva (ang. end-of-day dyskinesia)
Distonija v »izklopu« (ang. »off« dystonia)
Mioklonus
Istočasne diskinezije in parkinsonizem

Patofiziologija pojava diskinezij ni natančno poznana. Verjetno igrajo vlogo tako centralni kot periferni mehanizmi. Diskinezije težko povzročimo pri zdravih ljudeh ali živalih, čeprav so z dovolj visokim odmerkom to pri opicah dokazali (21,22). Raziskava s PET je pokazala, da je ponovni privzem dopamina pri bolnikih, ki so razvili diskinezije, zmanjšan (23). Vlogo igra tudi stopnja preobčutljivosti dopaminskih receptorjev, predvsem D1 receptorjev, in s tem povečan dopaminergičen prenos preko direktne poti (24). Hipoteze so še fazična stimulacija dopaminskih receptorjev, nefiziološka pretvorba levodope v dopamin v serotonergičnih nevronih, hiperaktivnost kortikostriatnega glutamatergičnega prenosa in prekomerna stimulacija nikotinskih acetilholinskih receptorjev na aksonih, ki sproščajo dopamin (25). V novejših raziskavah so odkrili tudi vlogo holinergičnih interneuronov (26). Periferni mehanizmi vključujejo upočasnjeno praznjenje želodca ter tekmovanje levodope za prenašalec nevtralnih aminokislin v prebavilih in krvno-možganski pregradi (27).

Diskinezije se najprej pojavijo in so hujše na strani večje prizadetosti s strani PB. Pojav diskinezij lahko smatramo kot ugoden napovedni dejavnik odzivnosti dopaminskih receptorjev in s tem ugoden odgovor parkinsonskih znakov na terapijo z levodopo. Same diskinezije za večino bolnikov niso moteče oziroma bistveno ne vplivajo na kakovost življenja bolnika s PB (28).

4.1 Dejavniki tveganja za razvoj motoričnih zapletov

Dolgo se je predvidevalo, da je kumulativni odmerek levodope glavni dejavnik razvoja diskinezij (27,29). Novejše raziskave pa tega niso uspele dokazati. Na populaciji bolnikov s PB v subsaharski Afriki, kjer je dostop do zdravil omejen in populacija v bistvu predstavlja vzorec bolnikov pred dobo levodope, so odkrili, da motorični zapleti niso povezani s trajanjem zdravljenja z levodopo, temveč s trajanjem bolezni in višjim dnevno odmerkom levodope (30). Dejavniki tveganja za razvoj diskinezij na vrhuncu delovanja levodope so še teža bolezni in starost bolnika. V raziskavi na različno starih bolnikih z začetkom PB se je izkazalo, da je 5-letno tveganje za razvoj diskinezij 50% pri tistih, ki so zboleli s 40-59 leti, 26% pri tistih, ki so zboleli s 60-69 leti, in 16% pri tistih, ki so zboleli šele v 70. letih življenja (31). Odmerek levodope, ki privede do diskinezij, je precej nižji pri bolnikih s sočasnimi motoričnimi nihanji, kot pri tistih s stabilnim odzivom ali tistih, ki še niso zdravljeni z levodopo (32). Tudi zaradi teh spoznanj se ustaljena praksa zakasnitve zdravljenja z levodopo na račun zgodnje uvedbe dopaminskih agonistov s strani nekaterih strokovnjakov več ne priporoča (25,30). Prav tako se je domnevalo, da je pulzno odmerjanje levodope dejavnik tveganja za razvoj diskinezij, a se je izkazalo, da ravno težnja k bolj sploščeni krivulji koncentracije levodope v krvi hitreje privede do razvoja diskinezij (33).

4.2 Diskinezije na vrhuncu delovanja levodope (ang. peak-dose dyskinesia)

Horeatični zgbki se lahko pojavijo že zgodaj v poteku zdravljenja z levodopo, vendar incidenca narašča s trajanjem bolezni oz. zdravljenja. Predvsem na začetku zdravljenja z levodopo je horea pogostejša manifestacija motnje, kasneje v poteku zdravljenja pa lahko nekateri bolniki razvijejo več distonije kot horee (34). Še več, številni bolniki na koncu trpijo za kombinacijo distonije in horee. Pri tem velja opomniti, da je distonija resnejši zaplet, ker bolj vpliva na funkcionalno stanje, medtem ko se blagih horeatičnih zgbkov veliko bolnikov niti ne zaveda, a je precej očitno za okolico (19). Z napredovanjem bolezni in vedno večjo denervacijo, ki ima za posledico vedno večjo občutljivost dopaminskih receptorjev, se tudi nehoteni zgbki pojavljajo pri vedno nižjih odmerkih levodope (19).

Diskinezije na vrhuncu delovanja levodope predstavljajo stanje prevelike koncentracije zdravila. Za njihovo obvladovanje lahko uporabimo dva pristopa. Lahko jih ublažimo s pogostejšim dajanjem nižjih odmerkov levodope. Pogostejše dajanje je potrebno, ker nižji odmerki prinašajo tudi krajši učinek. Drugi pristop pa je odmerjanje višjih odmerkov dopaminskih agonistov z namenom zmanjšanja odmerkov levodope. Dopaminski agonisti namreč redko povzročajo diskinezije (19). Tudi preparati levodope s podaljšanim sproščanjem so lahko učinkoviti, vendar obstaja nevarnost hujših diskinezij ob koncu dneva. Prav tako diskinezije ob levodopi s podaljšanim sproščanjem trajajo precej dlje, saj koncentracija zdravila v krvi počasneje pada. Edino zdravilo z dokazanim antidiskinetičnim učinkom je amantadin. Antidiskinetični učinek se pripisuje antiglutamatergičnemu učinku, kar potrjuje glutamatergično hipotezo razvoja diskinezij. Odvisen je od odmerka zdravila in se pojavi nekje pri 400 mg zdravila dnevno. Pričakovati je okrog 50% izboljšanje diskinezij brez poslabšanja parkinsonizma (35). Na žalost antidiskinetični učinek traja le nekaj mesecev (36). Druga zdravila, ki v raziskavah in kliničnih izkušnjah obetajo zmanjševanje diskinezij so dekstrometorfan, riluzol, klozapin, propranolol, mirtazapin (37–41). Le okrog 10% diskinezij ne moremo obvladati s prilagoditvijo zdravil (42) in takrat pridejo v poštev napredne oblike zdravljenja kot je kontinuirana infuzija levodope, apomorfinska črpalka in globoka možganska stimulacija.

Upanje, da bomo s kontinuirano infuzijo levodope ali dopaminskega agonista dosegli dobro stanje maksimalnega antiparkinsonskega učinka brez diskinezij, se velikokrat izkaže za lažno. Diskinezije se namreč ponavadi pojavijo v napredovali fazi bolezni, v kateri je znižanje odmerka levodope ali vpeljava kontinuiranih načinov zdravljenja nemalokrat kontraproduktivno. Pri napredovanju bolezni se namreč terapevtsko okno oži. Prag za razvoj diskinezij se niža in približuje tistemu za maksimalni antiparkinsonski učinek. V nadaljevanju bi torej za izogib diskinezijam morali dovesti suboptimalne odmerke zdravil. Torej kontinuirano zdravljenje izboljša le farmakokinetične vzroke za diskinezije (zgladi vrhunec), farmakodinamični vzrok (opisan zgoraj) pa ostane. To je vzrok, da so včasih diskinezije prisotne že v optimalnem stanju vklopa in v tem primeru tudi kontinuirani načini ne bodo pomagali (35).

Dve tarči GMS sta se izkazali za učinkoviti v zmanjševanju diskinezij pri PB. Stimulacija Gpi² ima neposredni antidiskinetični učinek, medtem ko stimulacija STN, poleg blagega neposrednega antidiskinetičnega učinka, omogoča predvsem zmanjšanje dnevnega odmerka levodope in s tem učinkovito obvladovanje diskinezij. Stimulacija STN ugodno vpliva tudi na distonijo v izklopu (35).

4.3 Dvofazne diskinezije

Prve jih je opisal Muentner s kolegi leta 1977 in jih označil kot »D-I-D fenomen« (ang. dystonia-improvement-dystonia). Večinoma gre torej za distonične zgbke, vendar se pri nekaterih bolnikih pojavlja tudi horea ali kombinacija obeh. Dvofazne diskinezije se pojavijo na začetku in koncu odmerka, takrat ko koncentracija levodope v krvi narašča ali pada. Klinično so najpogosteje prizadete noge (43).

Pri bolnikih z dvofaznimi diskinezijami so posebej hude diskinezije na koncu odmerka, ki se pojavijo na koncu dneva (ang. end-of-day dyskinesia). Gre torej za zadnje diskinezije ob zadnjem odmerku levodope ta dan.

Mehanizem nastanka je težko razložljiv. Najverjetneje gre za različno občutljivost vsaj dveh dopaminskih receptorjev. Bolj občutljiv receptor se odzove na nižje koncentracije levodope in s tem povzroči diskinezijo. Drugi se odzove na višje koncentracije in zavre diskinezijo. (19)

Zdravljenje je težavno. Medtem ko bi višji odmerki levodope pripomogli k zmanjšanju dvofaznih diskinezij, pa bi povzročili tiste na vrhuncu delovanja levodope in imeli dodatno še druge stranske učinke s strani centralnega živčevja. Tudi znižanje odmerka ne prinaša ugodnosti, saj poslabša parkinsonizem (19). Najučinkovitejši medikamentozni pristop je uvedba dopaminskega agonista kot glavnega zdravila in levodope kot pomožne učinkovine (19). Učinkovito je zdravljenje z GMS subtalamičnega jedra (16).

2 Gpi- notranji segment globus palidusa

4.4 Distonija v izklopu in boleči krči v izklopu (ang. »off« dystonia)

Distonični krči se ne pojavljajo le pri prekomernem delovanju levodope. Distonija v izklopu se pojavi, ko je koncentracija levodope v krvi nizka. Tehnično gledano je fenomen izklopa, a ker gre za nehoteno, prekomerno gibanje, ga uvrščamo med diskinezije (19). Načeloma se lahko pojavi kadarkoli ob izklopu, najpogostejša pa je jutranja distonija in predstavlja obliko distonije v izklopu. V neki raziskavi je kar 16% bolnikov imelo težave z jutranjo distonijo (44). Pri distoniji v izklopu gre za farmakokinetično težavo. Zakaj se ob nizki koncentraciji levodope pojavljajo boleči distonični krči namesto ali celo s pojavom parkinsonizma, ni znano. V izklopu se lahko ojačata tudi tremor in bolečina (predvsem zaradi rigidnosti) in se izboljšata, ko se izboljša motorično stanje (35). Posebej obremenjujoč za bolnika pa je t.i. jo-jo fenomen in pomeni, da bolnik prehaja iz faze izklopa neposredno v fazo vklopa z diskinezijami in nazaj v fazo izklopa. Tako praktično nikoli ni v funkcionalnem stanju vklopa brez diskinezij. Kot je že omenjeno v prispevku, se lahko distonija pojavi tudi kot komponenta same PB in ne zdi se, da je distonija v izklopu le oblika distonije pri PB (19).

Najboljše ukrepanje ob pojavu distonije v izklopu je preprečevanje izklopov. Za učinkovito se je izkazala tudi levodopa s podaljšanim sproščanjem (45).

4.5 Istočasne diskinezije in parkinsonizem

Pri številnih bolnikih so različni deli telesa različno občutljivi na levodopo, npr. vrat in zgornje okončine bolj kot spodnje okončine. V tem primeru se zgornji del telesa odzove na odmerek levodope, spodnji del pa ostane parkinsonističen in bolnik ne more hoditi. Če v nadaljevanju bolnik poveča odmerek levodope, se sicer motorično stanje nog izboljša, zg. del telesa pa postane diskinetičen. Do tega pride zaradi različne občutljivosti striatnih dopaminskih receptorjev na somatotopični osnovi (npr. receptorji za roke so bolj občutljivi od tistih za noge). Pri zdravljenju takih zapletov želimo s titriranjem odmerka čim bolj ujeti zlato sredino med obema skrajnostima (19).

4.6 Mioklonus

Mioklonični zgibki se lahko pojavljajo pri nezdravljenih bolnikih s PB, vendar so ponavadi blagi in jih bolniki redko izpostavijo. Opisani pa so tudi kot zaplet dolgoročnega zdravljenja z levodopo. V tem okviru se najpogosteje pojavljajo med spanjem eno ali obojestransko v okončinah. Lahko se pojavljajo tudi čez dan. Mioklonus je slab napovedni dejavnik in pomeni kognitivne zaplete, ki so lahko posledica toksičnosti levodope pri PB ali drugih oblikah parkinsonizma, npr. difuzne bolezni Lewyjevih teles (19).

5 ZAKLJUČEK

Parkinsonova bolezen ni samo hipokinetična motnja gibanja. Pri PB se namreč pojavljajo tudi različne hiperkinetične motnje. Motorične zaplete bo znotraj 5-10 let zdravljenja z levodopo razvilo 50-80% bolnikov. Zdravljenje in obvladovanje vsake od njih predstavlja za klinika poseben izziv in lahko tekom trajanja bolezni postane temelj nadaljnjega terapevtskega ukrepanja. Potrebna so nenehna individualna prilagajanja in usklajevanja, na drugi strani pa razumna in realna pričakovanja, saj težnja po popolnosti nemalokrat privede do poslabšanja stanja in dodatnega bolnikovega nezadovoljstva. Za bolnike, kjer ukrepi z zdravili niso učinkoviti v obvladovanju motoričnih zapletov, pridejo v poštev napredni načini, kot so globoka možganska stimulacija, kontinuirana infuzija intestinalnega gela levodopa/karbidopa preko gastrojeunalnega katetra preko črpalke in kontinuirana subkutana aplikacija apomorfina preko črpalke. Razen tremorja - neodzivnega na zdravljenje, je za uvedbo omenjenih naprednih načinov zdravljenja, še vedno potrebna dobra odzivnost na levodopo, saj nobena od teh načinov ne izboljša simptomov, ki niso odzivne na levodopo.

6 LITERATURA

1. Fahn S. Classification of movement disorders. *Mov Disord.* 2011;26(6):947–57.
2. Parkinson J. An Essay on the Shaking Palsy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002 May;14(2):223–36.
3. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Clinical overview and phenomenology of movement disorders. In: *Principles and Practice of Movement Disorders.* 2nd ed. W.B. Saunders; 2011. p. 1–35.
4. Nakawah MO, Lai EC. Post-stroke dyskinesias. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;Volume 12:2885–93.
5. Walker RH. Thoughts on selected movement disorder terminology and a plea for clarity. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y).* 2013;3.
6. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Parkinsonism: Clinical features and differential diagnosis. In: *Principles and practice of movement disorders.* 2nd ed. Elsevier Saunders; 2011. p. 66–118.
7. Dovzhenok A, Rubchinsky LL. On the Origin of Tremor in Parkinson's Disease. Cymbalyuk G, editor. *PLoS One.* 2012 Jul 27;7(7).
8. Rajput AH, Rozdilsky B, Ang L. Occurrence of resting tremor in Parkinson's disease. *Neurology.* 1991 Aug;41(8):1298–9.
9. Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol.* 1993 Feb;50(2):140–8.
10. Magrinelli F, Picelli A, Tocco P, Federico A, Roncari L, Smania N, et al. Pathophysiology of Motor Dysfunction in Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation. *Parkinsons Dis.* 2016 Jun 6;2016:1–18.
11. O'Suilleabhain PE. Parkinson disease with severe tremor but otherwise mild deterioration. *Arch Neurol.* 2006 Mar 1;63(3):321–2.
12. Gan J, Xie-Brustolin J, Gervais-Bernard H, Vallet AE, Broussolle E, Thobois S. Possible Parkinson's disease revealed by a pure head resting tremor. *J Neurol Sci.* 2009 Apr 15;279(1–2):121–3.
13. Raethjen J, Austermann K, Witt K, Zeuner KE, Papengut F, Deuschl G. Provocation of Parkinsonian tremor. *Mov Disord.* 2008 May 15;23(7):1019–23.
14. Deuschl G, Raethjen J, Baron R, Lindemann M, Wilms H, Krack P. The pathophysiology of parkinsonian tremor: a review. *J Neurol.* 2000 Sep;247 Suppl:V33-48.
15. Fishman PS. Paradoxical aspects of parkinsonian tremor. *Mov Disord.* 2008 Jan 30;23(2):168–73.
16. Tolosa E, Compta Y. Dystonia in Parkinson's disease. *J Neurol.* 2006 Dec;253(S7):vii7-vii13.
17. Dolhun R. Dystonia and Parkinson's disease [Internet]. The Michael J. Fox Foundation for Parkinson's Research. [cited 2019 Mar 25]. Available from: <https://www.michaeljfox.org/files/foundation/DystoniaAndParkinsonsDisease.pdf>
18. Stocchi F, Marconi S. Factors Associated With Motor Fluctuations and Dyskinesia in Parkinson Disease. *Clin Neuropharmacol.* 2010 Jul;33(4):198–203.
19. Fahn S, Jankovic J, Hallett M. Medical treatment of Parkinson disease. In: *Principles and practice of movement disorders.* 2nd ed. Elsevier Saunders; 2011. p. 119–56.
20. Turner DA. *Modern neurosurgery : clinical translation of neuroscience advances.* CRC Press; 2005. 323 p.
21. Togasaki DM, Tan L, Protell P, Di Monte DA, Quik M, Langston JW. Levodopa induces dyskinesias in normal squirrel monkeys. *Ann Neurol.* 2001 Aug;50(2):254–7.
22. Pearce RK, Heikkilä M, Lindén IB, Jenner P. L-dopa induces dyskinesia in normal monkeys: behavioural and pharmacokinetic observations. *Psychopharmacology (Berl).* 2001 Aug;156(4):402–9.
23. Troiano AR, de la Fuente-Fernandez R, Sossi V, Schulzer M, Mak E, Ruth TJ, et al. PET demonstrates reduced dopamine transporter expression in PD with dyskinesias. *Neurology.* 2009 Apr 7;72(14):1211–6.
24. Aubert I, Guigoni C, Håkansson K, Li Q, Dovero S, Barthe N, et al. Increased D 1 dopamine receptor signaling in levodopa-induced dyskinesia. *Ann Neurol.* 2005 Jan;57(1):17–26.
25. Espay AJ, Morgante F, Merola A, Fasano A, Marsili L, Fox SH, et al. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: Current and evolving concepts. *Ann Neurol.* 2018 Dec;84(6):797–811.
26. Conti MM, Chambers N, Bishop C. A new outlook on cholinergic interneurons in Parkinson's disease and L-DOPA-induced dyskinesia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2018 Sep;92:67–82.
27. Melamed E, Ziv I, Djaldetti R. Management of motor complications in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2007 Jan 1;22(S17):S379–84.
28. Marras C, Lang A, Krahn M, Tomlinson G, Naglie G, Parkinson Study Group. Quality of life in early Parkinson's disease: Impact of dyskinesias and motor fluctuations. *Mov Disord.* 2004 Jan;19(1):22–8.
29. Bastide MF, Meissner WG, Picconi B, Fasano S, Fernagut P-O, Feyder M, et al. Pathophysiology of L-dopa-induced motor and non-motor complications in Parkinson's disease. *Prog Neurobiol.* 2015 Sep 1;132:96–168.
30. Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Amboni M, Cereda E, et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain.* 2014 Oct 1;137(10):2731–42.
31. Kumar N, Van Gerpen JA, Bower JH, Ahlskog JE. Levodopa-dyskinesia incidence by age of Parkinson's disease onset. *Mov Disord.* 2005 Mar;20(3):342–4.
32. Mouradian MM, Heuser IJE, Baronti F, Fabbrini G, Juncos JL, Chase TN. Pathogenesis of dyskinesias in parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1989 May;25(5):523–6.
33. Stocchi F, Rascol O, Kiebertz K, Poewe W, Jankovic J, Tolosa E, et al. Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: The STRIDE-PD study. *Ann Neurol.* 2010 Apr 23;68(1):18–27.
34. Fahn S. The spectrum of levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol.* 2000 Apr;47(4 Suppl 1):S2-9; discussion S9-11.
35. Sorbo F, Albanese A. Levodopa-induced dyskinesias and their management. *J Neurol.* 2008 Aug 30;255(S4):32–41.
36. Thomas A, Iacono D, Luciano AL, Armellino K, Di Iorio A, Onofri M. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2004 Jan;75(1):141–3.
37. Verhagen Metman L, Del Dotto P, Natté R, van den Munckhof P, Chase TN. Dextromethorphan improves levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *Neurology.* 1998 Jul;51(1):203–6.
38. Merims D, Ziv I, Djaldetti R, Melamed E. Riluzole for levodopa-induced dyskinesias in advanced Parkinson's disease. *Lancet (London, England).* 1999 May 22;353(9166):1764–5.
39. Durif F, Debilly B, Galitzky M, Morand D, Viallet F, Borg M, et al. Clozapine improves dyskinesias in Parkinson disease: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 2004 Feb 10;62(3):381–8.
40. Carpentier AF, Bonnet AM, Vidailhet M, Agid Y. Improvement of levodopa-induced dyskinesia by propranolol in Parkinson's disease. *Neurology.* 1996 Jun;46(6):1548–51.
41. Meco G, Fabrizio E, Di Rezza S, Alessandri A, Pratesi L. Mirtazapine in L-dopa-induced dyskinesias. *Clin Neuropharmacol.* 26(4):179–81.
42. Van Gerpen JA, Kumar N, Bower JH, Weigand S, Ahlskog JE. Levodopa-Associated Dyskinesia Risk Among Parkinson Disease Patients in Olmsted County, Minnesota, 1976–1990. *Arch Neurol.* 2006 Feb 1;63(2):205.
43. Luquin MR, Scipioni O, Vaamonde J, Gershanik O, Obeso JA. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: Clinical and pharmacological classification. *Mov Disord.* 1992;7(2):117–24.
44. Currie LJ, Harrison MB, Trugman JM, Bennett JP, Wooten GF. Early morning dystonia in Parkinson's disease. *Neurology.* 1998 Jul;51(1):283–5.
45. Pahwa R, Busenbark K, Huber SJ, Michalek D, Hubble JP, Koller WC. Clinical experience with controlled-release carbidopa/levodopa in Parkinson's disease. *Neurology.* 1993 Apr;43(4):677–81.

TREMOR

Saša Gselman

Oddelek za nevrološke bolezni, Univerzitetni klinični center Maribor, Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

IZVLEČEK

Tremor je neprostovoljno ritmično nihajoče premikanje dela telesa in je najpogostejša motnja gibanja. Povzročja ga izmenično ali sinhrono krčenje recipročno oživčenih antagonističnih mišic. Opredelimo ga lahko glede na prizadet del telesa, frekvenco, aktivacijsko stanje, prizadet del možganov, pridruženo nevrološko ali drugo bolezensko stanje. Ta raznolikost delitve povzročata tudi raznolikost pri poimenovanju tremorjev, kar vodi do nereda in zmede pri kliničnem delu. Z namenom sistematičnega zbiranja kliničnih podatkov in posledično olajšane postavitve ustrezne diagnoze je Mednarodna zveza za Parkinsonovo bolezen in motnje gibanja (*angl. International Parkinson and Movement Disorder Society*) predlagala klasifikacijo tremorja glede na dve osi. Prva os predstavlja klasifikacijo kliničnih značilnosti tremorja, druga pa klasifikacijo etiologije. Na koncu opredelitve po prvi osi vsakemu bolniku pripišemo en sindrom. Vsak sindrom ima lahko več etiologij, prav tako lahko ena etiologija izraža več sindromov. Osrednjega pomena pa ostaja delitev glede na aktivacijsko stanje, po kateri tremorje razdelimo na tremorje v mirovanju in akcijske tremorje, ki so največja skupina tremorjev. Najpogostejši vzrok za akcijski tremor je esencialni tremor, kjer je tremor edina nevrološka manifestacija. Med akcijske tremorje sodijo še fiziološki tremor, primarni tremor med pisanjem, ortostatski tremor, intencijski, cerebelarni, rubralni, nevropatski, distonični, akcijski, povzročen z zdravili in funkcionalni (psihogeni) tremor. Pri postavitvi diagnoze je ključna natančna klinična opredelitev tremorja, lahko pa si pomagamo tudi z laboratorijskimi preiskavami in slikovno diagnostiko. Pri kombiniranih sindromih zdravimo osnovno bolezen, sicer pa je zdravljenje simptomatsko, učinek pa dostikrat le delen.

KLJUČNE BESEDE

Klasifikacija tremorja glede na dve osi, tremor v mirovanju in akcijski tremor, esencialni tremor, diagnoza, zdravljenje

DEFINICIJA IN RAZDELITEV

Ljudje se "tresemo" že tisočletja iz takšnih ali drugačnih razlogov in prav toliko so stari prvi primitivni zapisi o "tresenju oz. tremorju". Leta 1817 je James Parkinson postavil mejnik v nevrologiji, ko je prvič jasno opredelil tremor pri Parkinsonovi bolezni in jo ločil od ostalih vrst tremorja (1). Raba izraza "esencialni" se je začela proti koncu 19. stoletja. Z njim so opisovali tremor, ki se je pojavljal v družinah in mu ni bila pridružena druga nevrološka simptomatika (2). Danes vemo, da je esencialni tremor najpogostejša vrsta tremorja. Po tem je sledilo več poskusov sistematične ureditve in klasifikacije tremorjev. Leta 2018 je Mednarodna zveza za Parkinsonovo bolezen in motnje gibanja (*angl. International Parkinson and Movement Disorder Society*) objavila zadnjo osvežitev definicije in predlagala dve osi v klasifikaciji (3).

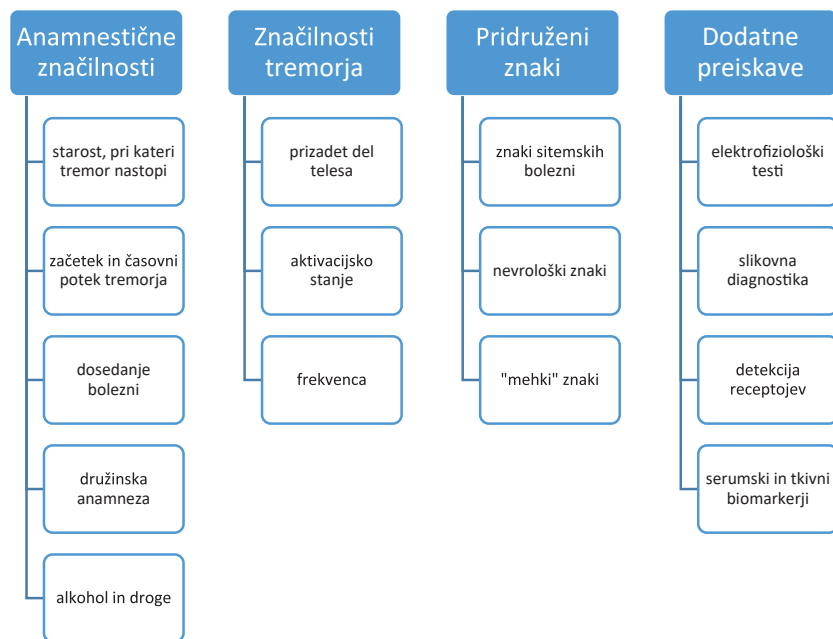
Tremor je neprostovoljno ritmično nihajoče premikanje dela telesa in je najpogostejša motnja gibanja. Povzročja ga izmenično ali sinhrono krčenje recipročno oživčenih antagonističnih mišic. V osnovi ločimo fiziološki in patološki tremor. Fiziološki tremor izražajo okončine in glava, posebej če so nepodprte. S prostim očesom ga ne zaznamo, razen če je okrepljen zaradi utrujenosti ali tesnobe. Patološki tremor je viden in vztraja tudi, ko utrujenost ali tesnoba nista prisotni (3, 4).

Tremor lahko opredelimo glede na:

- prizadeti del telesa (npr. roka, noga, brada, glas),
- frekvenco,
- aktivacijsko stanje (v mirovanju ali med gibanjem),
- prizadeti del možganov (npr. mali možgani),
- pridruženo nevrološko bolezen (npr. distonija, Parkinsonova bolezen) ali
- pridruženo drugo bolezensko stanje (npr. hipertiroidizem) (5).

Različne opredelitve vodijo do različnih poimenovanj tremorja in povzročajo nered in zmedo pri kliničnem delu. Mednarodna zveza za Parkinsonovo bolezen in motnje gibanja je predlagala klasifikacijo tremorja glede na dve osi. Prva os predstavlja klasifikacijo kliničnih značilnosti tremorja, druga pa klasifikacijo etiologije. Delitev na dve osi olajša zbiranje pomembnih kliničnih podatkov in je dober pripomoček za postavitve ustrezne diagnoze, uporabna pa je tudi pri raziskovalnem delu.

Klinične lastnosti tremorja opredelimo po osi 1 glede na anamnestične značilnosti, značilnosti tremorja in pridružene znake, kot je predstavljeno na Shemi 1. Včasih je potrebno uporabiti dodatne preiskave, kot so laboratorijski in elektrofiziološki testi ali slikovna diagnostika.

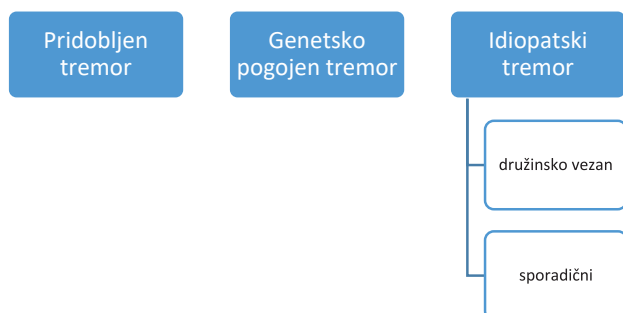


Shema 1: Os 1 – opredelitev tremorja glede na klinične značilnosti, ki jih pridobimo s pomočjo anamneze in nevrološkega ter ostalega telesnega pregleda.

Čimbolj natančno moramo določiti starost, pri kateri je tremor nastopil, če nimamo natančnega podatka o tem pa vsaj približno življenjsko obdobje, ko ga je bolnik prvič opazil. Glede na anatomsko porazdelitev lahko tremor razdelimo na fokalni (prizadet samo en del telesa), segmentni (prizadeta dva sosednja dela zgornje ali spodnje polovice telesa), hemitremor (prizadeta polovica telesa) in generalizirani tremor (prizadeta zgornja in spodnja polovica telesa). Delitev glede na aktivacijsko stanje ima posebno mesto pri opredelitvi tremorja in ga tako razdelimo na tremor v mirovanju in akcijski tremor. Opredelitev tremorja glede na frekvenco se opušča, saj ima večina patoloških tremorjev frekvenco od 4 do 8 Hz. Natančna opredelitev frekvence je možna s pomočjo elektromiografije.

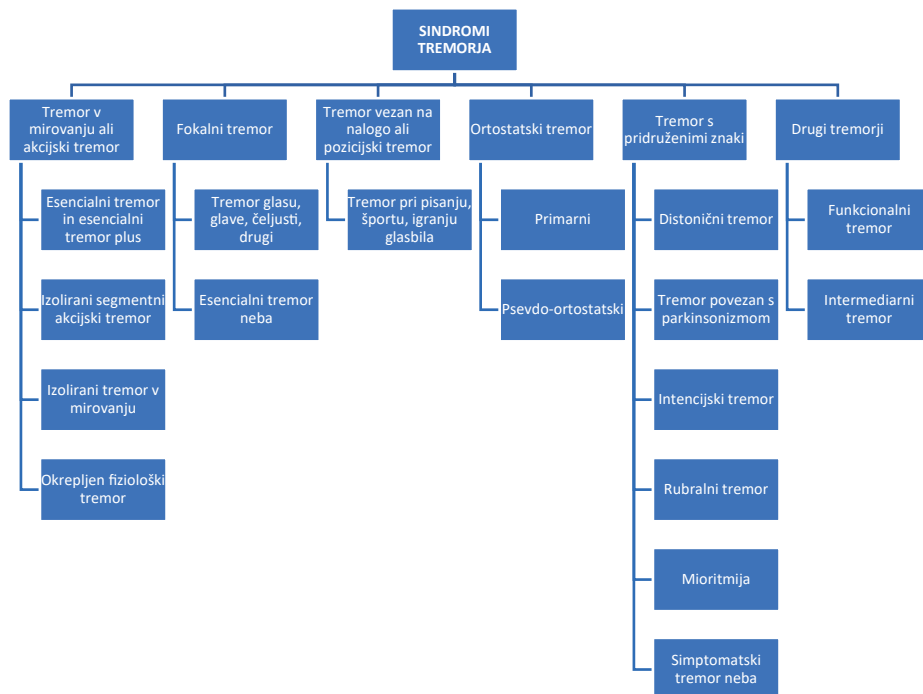
Ob kliničnem pregledu opredelimo še druge pridružene znake, ki bi lahko pripomogli k postavitvi diagnoze. Iz tega vidika lahko tremor delimo na izolirani (tremor je edini nenormalen znak) ali kombinirani (pridruženi so še drugi nevrološki ali sistemski znaki).

Etiološko opredelitev tremorja ponazarja os 2 (Shema 2). Tremor glede na etiologijo opredelimo kot pridobljen, genetsko pogojen ali idiopatski (družinsko vezan ali sporadični). Etiološko gre za razne nevrodegenerativne bolezni, kromosomske motnje, mitohondrijske bolezni, infekcijske bolezni, vnetne bolezni, endokrine in metabolne motnje, nevropatije, zastrupitve, itd. (3).



Shema 2: Os 2 – etiološka razdelitev tremorja.

Na koncu opredelitve po osi 1 vsakemu bolniku pripišemo enega od sindromov, ki jih prikazuje Shema 3. Če bolniku ne moremo pripisati nobenega sindroma (intermediarni tremor), se postavlja vprašanje ali gre za nov sindrom ali pa je potrebno počakati na polno izraženost obstoječega sindroma. Vsak sindrom ima lahko več etiologij, prav tako lahko ena etiologija izraža več sindromov (3).



Shema 3: Sindromi tremorja, ki jih pripišemo bolniku po opredelitvi po osi 1.

Kljub predlogu razdelitve na osi, je razdelitev tremorja glede na aktivacijsko stanje (tremor v mirovanju in akcijski tremor) trenutno splošno bolj znana in sprejeta, zato bodo tremorji v nadaljevanju predstavljeni po tej razdelitvi.

TREMOR V MIROVANJU

Tremor v mirovanju je prisoten ob popolni razbremenitvi dela telesa, izgine pa med gibanjem. Ponavadi ni tako moteč kot akcijski tremor. Lahko se ponovno pojavi, ko del telesa zavzame novi položaj (*angl. "re-emergent tremor"*). Najpogostejša vzroka tremorja v mirovanju sta Parkinsonova bolezen oz. parkinsonski sindromi ter z zdravili povzročeni tremor (ta je lahko tudi akcijski). Tremor pri Parkinsonovi bolezni je ponavadi asimetričen, unilateralen in prizadene en del telesa ali polovico telesa (roka, spodnja okončina, brada, jezik). Tremor roke je najpogostejši, prizadene bolj distalne sklepe in se kaže z značilnimi gibi ("štetje denarja"), pogosto bolniki slabo spremljajo hojo s prizadeto okončino. Ponavadi ima frekvenco 4-7 Hz. Možne so tudi atipične oblike tremorja kot sta posturalni ali kinetični tremor, višje frekvence, itd. Tremorju so lahko pridruženi še drugi znaki parkinsonizma (bradikinezija, rigidnost) (3, 5).

AKCIJSKI TREMORJI

Akcijski tremorji so največja skupina tremorjev. Razdelimo jih na:

- kinetični tremor, ki ga naprej delimo na preprost kinetični tremor (med gibom ves čas približno enak), intencijski tremor (okrepi se, ko se gib približuje cilju) ter tremor vezan na nalogo (npr. tremor med pisanjem),
- posturalni tremor (odvisen ali neodvisen od položaja) in
- izometrični tremor (skrčenje mišice ob stacionarnem predmetu, npr. bolnik stisne preiskovančeve prste) (3).

Med akcijske tremorje sodijo fiziološki, esencialni, primarni tremor med pisanjem, ortostatski, intencijski, cerebelarni, rubralni, nevropatski, distonični, akcijski, povzročeni z zdravili in funkcionalni (psihogeni) tremor. V nadaljevanju bo podrobneje predstavljen esencialni tremor, ostali pa le pregledno (3, 5).

ESENCIALNI TREMOR

Esencialni tremor je najpogostejši nevrološki vzrok za akcijski tremor. Prisoten bi naj bil pri približno 1 % celotne populacije in pri 5 % odraslih starih nad 60 let (incidenca narašča s starostjo) (6). Patogeneza ni popolnoma razjasnjena, gre za multifaktorsko bolezen pri kateri je močno izražena genetska komponenta, saj je v 30-70 % prisotna pozitivna družinska anamneza (v 80 % pri mlajših od 40 let). Najverjetneje gre avtosomno dominantni vzorec dedovanja z zmanjšano penetranco (7, 8). Prav tako ni popolnoma dognano, za kakšne nevropatološke spremembe gre, najverjetneje pa so prisotne spremembe v možganskem deblu (locus ceruleus) in v malih možganih, vsekakor pa so potrebne še nadaljnje raziskave na tem področju (9).

Pri esencialnem tremorju je tremor edina nevrološka manifestacija. Značilno je, da ga ublažijo majhne količine alkohola, kava pa ga ne poslabša. Najpogosteje prizadene zgornje okončine, je ponavadi bilateralen in je lahko rahlo asimetričen. Ponavadi ima frekvenco 6-12 Hz, lahko prizadene tudi glavo in glas, redkeje pa so prizadeti drugi deli telesa (10). Pojavi se takoj ob predročenju in se okrepi ob bližanju cilju, tik preden ga bolnik doseže (11). Tremor glave, ki se pojavlja pri esencialnem tremorju je lahko vertikalni ("ja-ja") ali horizontalni ("ne-ne") in mu je ponavadi pridružen tremor roke ali glasu. Če je prisoten samo tremor glave, je potrebno izključiti distonični tremor glave (12).

Mednarodna zveza za Parkinsonovo bolezen in motnje gibanja je definirala esencialni tremor kot je prikazano v Tabeli 1. Iz prejšnje definicije sta bila odstranjena alkohol in pozitivna družinska anamneza, ki sta bila prej sekundarna kriterija, saj nista dovolj dosledna. Uvedena je bila tudi entiteta "esencialni tremor plus", ki pomeni tremor z značilnostmi esencialnega tremorja in dodatnimi nevrološkimi znaki, ki so nespecifični, kot so npr. okvara ravnotežja, vprašljiva distonična drža, motnja spomina in drugi "mehki" nevrološki znaki. Sem sodi tudi esencialni tremor v mirovanju (3). Definirali so tudi izključitvene kriterije za esencialni tremor in esencialni tremor plus, ki so prikazani v Tabeli 2.

Pristop k postavitvi diagnoze je enak kot pri vseh ostalih tremorjih. Pri jemanju anamneze moramo pridobiti podatke o faktorjih, ki tremor poslabšajo ali izboljšajo, pomembna pa je tudi družinska anamneza in podatki o jemanju zdravil. Pri nevrološkem pregledu moramo oceniti značilnosti tremorja, v pomoč pri postavitvi diagnoze pa so nam lahko tudi določene laboratorijske preiskave (npr. določitev ščitničnih hormonov, težkih kovin) in slikovna diagnostika (magnetna resonanca, DaTscan).

Tabela 1: Definicija esencialnega tremorja.

Esencialni tremor
Izoliran sindrom tremorja, ki je bilateralen, lociran v zgornjih okončinah in akcijski
Traja vsaj 3 leta
Z ali brez tremorja v drugih delih telesa (glava, glas, noge)
Ni drugih nevroloških znakov kot so distonija, ataksija ali parkinsonizem

Tabela 2: Izključitveni kriteriji za esencialni tremor in esencialni tremor plus.

Izključitveni kriteriji za esencialni tremor in esencialni tremor plus
Izolirani fokalni tremor (glasu, glave)
Ortostatski tremor s frekvenco > 12 Hz
Pozicijski tremor in tremor vezan na določeno opravilo
Nenaden začetek in stopenjsko slabšanje

Diagnostična dilema je lahko ločevanje esencialnega tremorja od tremorja pri Parkinsonovi bolezni. Najpogostejše klinične značilnosti obeh so predstavljene v Tabeli 3 (13). Včasih je tudi težko ločiti cerebelarni tremor od esencialnega. Pri cerebelarnem tremorju so pogosto pridruženi še drugi cerebelarni znaki in se pojavi kar hitro med gibom, medtem ko se esencialni tremor pojavi tik pred dosegom cilja.

Tabela 3: Primerjava kliničnih značilnosti tremorja pri Parkinsonovi bolezni in esencialnega tremorja.

KLINIČNE ZNAČILNOSTI	TREMOR PRI PB	ESENCIALNI TREMOR
Starost ob pojavu simptomov	>50 let	Druga in šesta dekada (bimodalna porazdelitev)
Spol	M>Ž	M=Ž
Družinska anamneza	10-15 %	≈ 50 %
Asimetrija	+++	+
Frekvenca	4 – 6 HZ	6 – 12 HZ
Značilnosti	V mirovanju, supinacija-pronacija	Posturalni, kinetični, fleksija-ekstenzija
Distribucija	Roke, noge, brada, jezik	Roke, glava, glas
Pridružene značilnosti	Bradikinezija, rigidnost, posturalna nestabilnost, mikrografija	Zelo redko blage motnje ravnotežja ali cerebelarni znaki

Zdravljenje esencialnega tremorja je lahko trajno ali občasno. Trajno zdravljenje potrebujejo bolniki, ki imajo stalno funkcionalno ali psihološko onesposobljenost, občasno pa zdravimo bolnike, katerim se tremor poslabša ob stresnih situacijah ali javnih nastopih. Najbolj uporabljena skupina zdravil so beta blokatorji. Za občasno zdravljenje so primerni nizki odmerki propranolola (10-20 mg) ali majhna količina alkohola (previdnost zaradi poslabšanja tremorja, ko izzveni učinek alkohola in zaradi možnosti razvoja odvisnosti). Za začetno trajno zdravljenje se lahko uporabljata propranolol (60-320 mg/dan) ali primidon (25-750 mg/dan), ki sta najbolj potentni zdravili za esencialni tremor. Oba v monoterapiji zmanjšata amplitudo tremorja za približno 50 %. Če monoterapija ne pomaga, ju lahko uporabimo tudi v kombinaciji. Povzročata lahko številne stranske učinke. Propranolol najpogosteje povzroča omotico, utrujenost, impotenco in bradikardijo in ima več kontraindikacij (srčni blok, astma, sladkorna bolezen tipa 1, nestabilno srčno popuščanje). Zaradi učinkov na srce bi naj vsakega bolnika z znano srčno boleznijo pred uvedbo terapije pregledal kardiolog. Primidon povzroča stranske učinke predvsem na začetku zdravljenja (najpogosteje sedacijo, omotico, depresijo, utrujenost, bruhanje in zmedenost), zato ti stranski učinki niso kontraindikacija za ponovno uvedbo zdravila. Učinek zdravljenja se sčasoma manjša (razvoj tolerance ali napredovanje bolezni), bi pa naj oba delovala vsaj eno leto pri večini bolnikov. Poskusimo lahko tudi zdravljenje z gabapentinom, topiramatom, nimodipinom, ostalimi beta blokatorji in antikonvulzivi, ki pa naj ne bi bili tako učinkoviti kot propranolol in primidon (14, 15).

Če farmakološko zdravljenje ni učinkovito ali je nesprejemljivo zaradi stranskih učinkov, sta naslednji možnosti za zdravljenje hudega tremorja okončin globoka možganska stimulacija (DBS – *angl. Deep Brain Stimulation*) in talamotomija, za zdravljenje tremorja glave in glasilk pa botulin toksin. DBS v ventralnem intermediarnem jedru talamusa ima manj stranskih učinkov kot klasična unilateralna talamotomija in je zato trenutno najbolj priporočena kirurška metoda zdravljenja. Ultrazvočna talamotomija je novejša metoda (vodena preko magnetne resonance) in je prav tako invaziven postopek, saj povzroča uničenje tkiva, kljub temu da ni operativne rane ali vstavljenih elektrod.

Pri DBS se s stereotaksijo vstavijo štiri elektrode v ventralno intermediarno jedro talamusa, pulzni generator pa se vstavi pod ključnico. S tem se zmanjša tremor kontralateralno (15, 16). Od zapletov se najpogosteje pojavi nedelovanje stimulatorja ali premaknitev elektrod. Od ostalih stranskih učinkov se lahko pojavijo dizartrija, motnje ravnotežja, parestezije, glavoboli, hemoragične ali ishemične kapi, epileptični napadi, itd. (17, 18). V UKC Maribor ima šest bolnikov z esencialnim tremorjem vstavljen DBS.

DRUGE OBLIKE AKCIJSKIH TREMORJEV

Poleg esencialnega tremorja sodijo med akcijske tremorje še:

- Primarni tremor med pisanjem (prisoten izključno med pisanjem in ne ob drugih motoričnih aktivnostih, omejen je na roko in ima velike amplitude supinacije in pronacije);
- Ortostatski tremor (posturalni tremor omejen na noge in trup in se pojavi izključno med stoji);
- Intencijski tremor (kinetični tremor, ki se poslabša ob približevanju giba tarči in so mu vedno pridruženi drugi nevrološki znaki);
- Cerebelarni tremor (tremor ob prizadetosti malih možganov, ki je lahko posturalni, preprosti kinetični ali intencijski in sta mu pridruženi ataksija in dizmetrija);
- Rubralni oz. Holmsov tremor (tremor v mirovanju, ki ima nižjo frekvenco kot tremor pri Parkinsonovi bolezni, ne spremeni se ob gibanju ali predročanju);
- Nevropatski tremor (posturalni ali kinetični, lahko se pojavi pri dednih nevropatijah, Guillian-Barré sindromu in kronični vnetni demielinizacijski polinevropatiji);
- Distonični tremor (tremor dela telesa, ki ga prizadene distonija);
- Akcijski tremor povzročen z zdravili (povzročajo ga litij, bronhodilatatorji, valproat, prednizolon, itd.);
- Funkcionalni oz. psihogeni tremor (različne značilnosti, začne se nenadoma, spreminja se amplituda in frekvenca, je rezistenten za terapijo in se ponavadi pojavi v zapetju) (5).

ANAMNEZA IN NEVROLOŠKI PREGLED PRI BOLNIKU S TREMORJEM

S pomočjo natančne anamneze moramo najprej poskušati opredeliti, ali gre za tremor v mirovanju ali akcijski tremor, kateri del telesa se trese, se bolnik tega zaveda, ga sproži ali zavre kakšen položaj, manever ali drugi dejavniki (npr. kava, alkohol, zdravila, utrujenost, vadba, stres). Zanimajo nas tudi pridruženi gibi, občutki, bolečina in drugi nevrološki ali sistemski (driske, izguba telesne teže itd.) simptomi. Čimbolj natančno moramo določiti začetek tremorja ter pridobiti družinsko anamnezo (predvsem prvo in drugo koleno) ter anamnezo o jemanju zdravil.

Tudi pri nevrološkem pregledu je najpomembnejše določiti, ali gre za tremor v mirovanju ali akcijski tremor. Bolnika opazujemo sede, leže in ko hodi. Ocenimo tudi posturalne reflekse. Pri tremorju opazujemo prizadete dele telesa, frekvenco, amplitudo, aktivacijske znake in pridružene nevrološke simptome. Najprej ocenimo posturalni tremor v rokah. Zanima nas, kakšni so gibi, ali so nihajoči, sinhroni, se prekinajo in ponovno pojavijo, prenehajo ob distrakciji, je prisoten kakšen poseben položaj kot je npr. distonija itd. Nato ocenimo še kinetični tremor. Bolnik naj izvede test prst-nos, nariše spiralo, nekaj napiše, prikaže akt pitja iz kozarca, preliva vodo med dvema kozarcema, itd. Na koncu še ocenimo, katera vrsta tremorja prevladuje (v mirovanju, posturalni ali kinetični) (5).

DIAGNOSTIKA IN ZDRAVLJENJE

Najbolj pomembna je klinična opredelitev tremorja. V nekaterih primerih si pri postavitvi diagnoze lahko pomagamo tudi z laboratorijsko diagnostiko (npr. določitev osnovnih laboratorijskih preiskav, ščitničnih hormonov, bakra in drugih težkih kovin, včasih moramo izključiti tudi feokromocitom). Od slikovne diagnostike imata pri opredelitvi tremorja pomen predvsem magnetna resonanca in DatScan.

Pri kombiniranih sindromih zdravimo osnovno bolezen, sicer pa je zdravljenje simptomatsko, učinek pa dostikrat le delen. Zdravljenje esencialnega tremorja je bilo predstavljeno v prejšnjem poglavju. Pri povečanem fiziološkem tremorju poskusimo odstraniti vzrok, v kolikor pa gre za tremor ob javnem nastopanju pa lahko uporabimo nizke odmerke propranolola (10-20 mg) (19). Pri ortostatskem tremorju je najbolj učinkovit klonazepam (20), pri rubralnem pa včasih pomaga levodopa (21). Za zdravljenje distoničnega tremorja uporabljamo botulin toksin (19), za cereberalni tremor pa zaenkrat ni učinkovite farmakološke terapije, pri hudih oblikah včasih pomaga DBS (19).

ZAKLJUČEK

Pristop k opredelitvi tremorja mora biti sistematičen, zato je predlagana opredelitev kliničnih značilnosti po osi 1 še posebej pomembna, saj omogoča razvrstitev tremorjev v sindrome in etiološko opredelitev po osi 2. V osnovi je najbolj pomembno ločevanje tremorja v mirovanju in akcijskih tremorjev, razmišljanje o tremorju v smislu sindromov pa je bolj kompleksno. Esencialni tremor je najpogostejši vzrok akcijskega tremorja in ga je potrebno ločiti od drugih vrst tremorja, predvsem od tremorja pri Parkinsonovi bolezni. Diagnostični pristop je pri vseh tremorjih enak, najpomembnejša je natančna klinična opredelitev. Zdravljenje kombiniranih sindromov je vezano na zdravljenje osnovnega stanja, zdravljenje ostalih tremorjev pa je simptomatsko, pri čemer je učinek velikokrat le delen.

LITERATURA

1. Goetz CG. The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. Cold Spring Harb. Perspect. Med. Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2011 Sep;1(1):a008862.
2. Louis ED, Palmer CC. Tremble and tremor. *Neurology*. 2017;88(7):706–10.
3. Bhatia KP, Bain P, Bajaj N, Elble RJ, Hallett M, Louis ED, et al. Consensus Statement on the classification of tremors. from the task force on tremor of the International Parkinson and Movement Disorder Society. *Mov. Disord.* 2018 Jan;33(1):75–87.
4. Robert B. Daroff, Joseph Jankovic, John C. Mazzota SLP. *Diagnosis and Assessment of Parkinson Disease and Other Movement Disorders*. Bradley's Neurol. Clin. Pract. Seventh Ed. Elsevier; 2016. p. 230–7.
5. E.D. L. Diagnosis and Management of Tremor. *Contin. Lifelong Learn. Neurol.* 2016;22(4,MovementDisorders):1143–58.
6. Louis ED, Ferreira JJ. How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Mov. Disord.* 2010 Apr 15;25(5):534–41.
7. Clark LN, Louis ED. Challenges in essential tremor genetics. *Rev. Neurol. (Paris)*. 2015 Jun;171(6–7):466–74.
8. Louis ED, Dogu O. Does age of onset in essential tremor have a bimodal distribution? Data from a tertiary referral setting and a population-based study. *Neuroepidemiology*. 2007;29(3–4):208–12.
9. Louis ED, Faust PL, Vonsattel J-PG, Honig LS, Rajput A, Robinson CA, et al. Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*. 2007 Dec 3;130(Pt 12):3297–307.
10. Jankovic J. Essential tremor: a heterogeneous disorder. *Mov. Disord.* 2002 Jul;17(4):638–44.
11. Louis ED. Essential tremors: a family of neurodegenerative disorders? *Arch. Neurol. NIH Public Access*; 2009 Oct;66(10):1202–8.
12. Louis ED, Dogu O. Isolated head tremor: part of the clinical spectrum of essential tremor? Data from population-based and clinic-based case samples. *Mov. Disord.* 2009 Nov 15;24(15):2281–5.
13. Jankovic J. Essential tremor: clinical characteristics. *Neurology*. 2000;54(11 Suppl 4):S21-5.
14. Rajput AH, Rajput A. Medical treatment of essential tremor. *J. Cent. Nerv. Syst. Dis. SAGE Publications*; 2014;6:29–39.
15. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB, et al. Evidence-based guideline update: treatment of essential tremor: report of the Quality Standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2011 Nov 8;77(19):1752–5.
16. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RB, et al. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2005 Jun 28;64(12):2008–20.
17. Baizabal Carvallo JF, Simpson R, Jankovic J. Diagnosis and treatment of complications related to deep brain stimulation hardware. *Mov. Disord.* 2011 Jul;26(8):1398–406.
18. Fenoy AJ, Simpson RK. Risks of common complications in deep brain stimulation surgery: management and avoidance. *J. Neurosurg.* 2014 Jan;120(1):132–9.
19. Evidente VGH, Fernandez HH, LeDoux MS, Brashear A, Grafe S, Hanschmann A, et al. A randomized, double-blind study of repeated incobotulinumtoxinA (Xeomin®) in cervical dystonia. *J. Neural Transm.* 2013 Dec 19;120(12):1699–707.
20. Hassan A, Ahlskog JE, Matsumoto JY, Milber JM, Bower JH, Wilkinson JR. Orthostatic tremor: Clinical, electrophysiologic, and treatment findings in 184 patients. *Neurology*. 2016 Feb 2;86(5):458–64.
21. Boelmans K, Gerloff C, Münchau A. Long-lasting effect of levodopa on holmes' tremor. *Mov. Disord.* 2012 Aug;27(9):1097–8.

L-DOPA ODZIVNA DISTONIJA

Alenka Turk

Psihiatrična bolnišnica Ormož, Ptujška cesta 33, 2270 Ormož

IZVLEČEK

L-dopa odzivna distonija je redka bolezen, ki jo povzroči avtosomno dominantna mutacija gena za GTP ciklohidrolazo 1, kar privede do pomanjkanja tirozin hidroksilaze v nigrostriatnih dopaminergičnih nevronih. Klinična slika je odvisna od starosti in stopnje encimske prizadetosti. Manj pogosti sta avtosomno recesivni mutaciji gena za tirozin hidroksilazo in sepiapterin reduktazo. Ker pri vseh bolnikih ne dokažemo mutacije gena, so pri postavitvi diagnoze pomembni dobra anamneza, klinični pregled in testiranje z levodopo. Dodatno nam je v pomoč analiza likvorja. Klinični primer prikazuje tipično klinično sliko L-dopa odzivne distonije pri moškem srednjih let.

KLJUČNE BESEDE

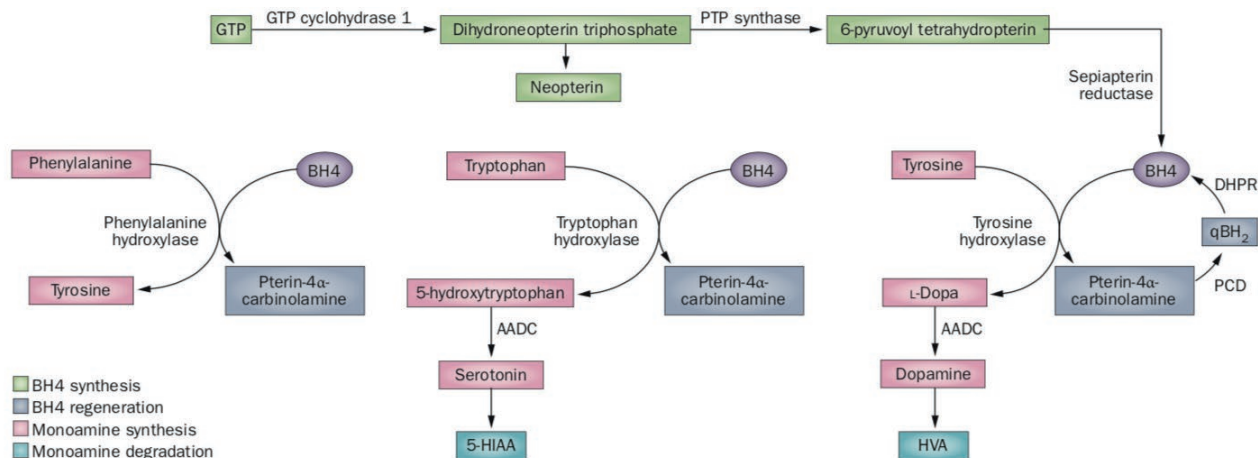
L-dopa odzivna distonija, posturalna distonija, akcijska distonija, GTP ciklohidrolaza 1, tirozin hidroksilaza, tetrahidrobiopterin

UVOD

Na levodopo (L-dopa) odzivna distonija (ang. dopa-responsive dystonia, DRD) je sindrom selektivnega pomanjkanja dopamina v nigrostriatih dopaminergičnih nevronih zaradi napak v genih, ki so udeleženi pri sintezi dopamina brez degeneracije črne substance (1). Sindrom je prvič opisal Segawa leta 1972, po katerem se je tudi poimenoval, čeprav so bili opisi podobnih primerov že prej (2, 3). Izraz DRD je kasneje predlagal Nygaard s sod., danes pa, ko govorimo o Segawa bolezni, mislimo na avtosomno dominantno obliko pomanjkanja GTP ciklohidrolaze I oz. DYT GCH1 (4, 5). DRD je lahko posledica pomanjkanja tudi drugih encimov, ki sodelujejo pri biosintezi dopamina, to so tirozin hidroksilaza (TH), sepiapterin reduktaza ali 6-piruvil tetrahidrobiopterin (PTP) sintetaza. Mutacija istega gena lahko povzroči tipični DRD ali DRD-plus sindrom (6). Napredek na področju genetskih tehnik, vključno s sekvenciranjem celotnega eksoma, je razkril, da se lahko tudi druge nevrološke bolezni kažejo kot DRD, to so hereditarna spastična paraplegija tipa 11 (HSP11), ki jo povzročajo mutacije v SPG11, spinocerebelarna ataksija tip 3 (SCA3) in ataksija-telangiektazija (7-9). Gre torej za multiplo genetsko etiologijo. Glede na etiologijo upoštevamo najprimernejše pristope za postavitve točne in zgodnje diagnoze, ki omogoča zelo dobro obvladovanje bolezni (6). Prevalenca avtosomno dominantne oblike bolezni v Evropi je 1/200 000-1/1 000 000 (10). Pogosteje zbolijo ženske (11).

PATOGENEZA

Prirojena napredujoča distonija z dnevno fluktuacijo oz. strogo definirana L-dopa odzivna distonija, je avtosomno dominantna oblika distonije z mutacijo gena za GTP ciklohidrolazo 1 (GCH1), ki se nahaja na 14q22.1-q22.2. Klasificira se kot DYT-GCH1 ali DYT5a oz. Segawa bolezen. Mutacija povzroči delno pomanjkanje tetrahidrobiopterina (BH4), ki je kofaktor encima TH. Le-ta pretvarja tirozin v levodopo, ki je predhodnik dopamina. Posledično pride do pomanjkanja dopamina (Shema 1). BH4 je tudi kofaktor fenilalanin hidroksilaze, vendar selektivno pomanjkanje GCH1 v možganih, ne pa tudi v jetrih, ne povzroča hiperfenilalaninemije (Shema 1, Tabela 1) (6, 12, 13).



Shema 1: Pot sinteze dopamina in drugih neurotransmitorjev (6).

Patološka analiza, razen zmanjšane količine melanina, ni pokazala degeneracije črne substance (14). Patološke ugotovitve sta potrdili fluorodopa [18-F] pozitronska emisijska tomografija (PET) in ioflupan [123I] enofotonska pozitronska emisijska tomografija (SPECT) oz. DaTSCAN, ki pokažeta enakomerno kopičenje radiofarmaka v dopaminergičnem sistemu brez izpadov (15). Histološko-kemična analiza je pokazala pomanjkanje dopamina v striatumu in delno v črni substanci. Podobno kot pri Parkinsonovi bolezni (PB), je pomanjkanje dopamina večje v putamnu kot v kavdatnem jedru in subregionalno v rostralnem delu kavdalnega jedra in kavdalnem delu putamna. Nasprotno kot pri PB je pomanjkanje večje v ventralnem kot dorzalnem delu rostralnega kavdatnega jedra. Aktivnost TH je zmanjšana samo v striatumu, ne pa tudi v črni substanci. Pomembno je zmanjšana vrednost celokupnega biopterina in neopterina v putamnu (Tabela 1) (16).

Pomanjkanje dopamina na D1 receptorjih povzroči posturalno distonijo že v otroštvu preko dezinhibicije descendentnih poti iz bazalnih ganglijev do retikularne formacije v možganskem deblu. Hipofunkcija dopamina na subtalamično jedro (STN) povzroči posturalni tremor in akcijsko distonijo pozno v otroštvu preko zmanjšane vzdražnosti ascendentnih poti do ventro-lateralnega jedra talamusa. Ker se ascendentne poti razvijejo kasneje, se tremor pojavi kasneje kot posturalna distonija. Fokalna in segmentna distonija pri bolnikih z akcijsko distonijo je posledica disfunkcije motorične skorje zaradi dezinhibicije talamo-kortikalne poti. Starostno odvisen klinični potek bolezni in dnevne fluktuacije korelirajo s starostno in cirkadiano odvisno aktivnostjo TH v sinapsah nigrostriatnih dopaminergičnih nevronih (12, 17). Posturalna distonija je hipokinetična motnja, medtem ko spadajo akcijska distonija in drugi simptomi, povezani s STN, med hiperkinetične motnje (17). Dopaminski D2 receptorji, ki predstavljajo indirektno striatne poti, niso vključeni v patogenezo DRD, kar tudi priča o tem, da ni tremorja v mirovanju, fenomena zobatega kolesa ali zgibkov povzročenih z levodopo. D4 receptorji v tuberoinfundibularnih dopaminergičnih nevronih povzročijo zaostanek v rasti (5).

Avtosomno recesivna oblika mutacije gena za GCH1, ki se izrazi precej zgodaj, povzroči pomanjkanje dopamina in serotonina. Pomanjkanje le-tega povzroči hipotonijo in zaostanek v gibalnem razvoju. To je t. i. DRD-plus sindrom, za katerega je značilna hiperfenilalaninemija. Obstajajo še fenotipi med tema dvema skrajnostima. Poleg že opisanih mutacij gena za GCH1, obstajajo še mutacije drugih encimov, ki se prav tako kažejo s tipično klinično sliko DRD ali DRD-plus sindroma. To sta avtosomno recesivna oblika mutacije gena za TH (DYT-TH oz. DYT5b) ali v ožjem pomenu avtosomno recesivna oblika Segawa bolezni ter avtosomno recesivna mutacija gena za sepiapterin reduktazo (DYT-SPR). Selektivno pomanjkanje TH povzroči pomanjkanje dopamina in noradrenalina, medtem ko ima mutacija SPR za posledico pomanjkanje dopamina in serotonina ob normalnem fenilalaninu (Shema 1, Tabela 1) (6, 12, 13).

Pomanjkanje vseh encimov, ki sodelujejo pri biosintezi dopamina, ne vodi v DRD. PTP sintetaza, ki je vključena v sintezo BH4, redko povzroči DRD, saj so te mutacije povezane s hiperfenilalaninemijo, ki pa se običajno odkrije že med presejanjem ob rojstvu otroka (Tabela 1). Zdravljenje z nadomeščanjem dopamina in/ali BH4 se tako začne zgodaj in prepreči pojav DRD. Tudi pterin-4- α -karbinolamin dehidrataza (PCD) in dihidropteridin reduktaza (DHPR) sta udeleženi pri tvorbi BH4, vendar njuno pomanjkanje ne vodi v DRD. Bolniki s pomanjkanjem PCD imajo ob rojstvu povišane vrednosti fenilalanina v krvi, vendar se le-te v nekaj mesecih normalizirajo. Najverjetneje drugi encimi kompenzirajo pomanjkanje PCD. Pomanjkanje DHPR prav tako vodi v hiperfenilalaninemijo, ki se lahko kaže z distonijo in parkinsonizmom, čeprav tipičen DRD še ni bil opisan (6).

Tabela 1: Značilnosti likvorja in krvnih preiskav različnih oblik DRD (6).

Tip DRD	Raven v likvorju				Raven v krvi
	Neopterin	Bioterin	5-HIAA	HVA	Fenilalanin
AD GCH1	Nizka	Nizka	Nizka	Nizka ali normalna	Normalna
AR GCH1	Nizka	Nizka	Nizka	Nizka	Normalna ali visoka
Pomanjkanje SPR	Normalna	Visoka	Nizka	Nizka	Normalna
Pomanjkanje TH	Normalna	Normalna	Normalna	Nizka	Normalna
Pomanjkanje PTP sintetaze	Visoka	Nizka	Nizka	Nizka	Visoka

KLINIČNA SLIKA

Klinična slika je odvisna predvsem od starosti in ne od napredovanja bolezni ali distonije (12). Tipična oblika DRD obsega distonijo z začetkom v otroštvu okoli 6. leta ali v adolescenci, dnevne fluktuacije klinične slike, izboljšanje klinične slike preko noči oz. po počitku ter popoln odziv na nizke odmerke levodope brez neželenih učinkov v smislu motoričnih nihanj in diskinezij (14). Izrazit in trajen odziv na levodopo brez motoričnih nihanj ali diskinezij je najpomembnejša značilnost, ki omogoča razlikovanje DRD od drugih distonij in parkinsonizma (13). Čeprav se bolezen običajno prične v otroštvu, so primeri s poznim začetkom (50-60 let) (5).

Pri otrocih se najprej pojavi posturalna distonija, tj. nenormalna (distonična) drža v spodnjem (ekvinovarus stopala) ali nekoliko kasneje v zgornjem udu (addukcija palca in pronacija komolca). Ekvinovarus med hojo ali stojo povzroči hiperekstenzijo v kolenu, fleksijo v kolku in lumbalno lordozo. Med sedenjem je bolj izražena kifoza. Posturalna distonija se z leti razširi na ostale okončine in postane generalizirana nekje v adolescenci (10-15 let). Napredovanje distonije s starostjo upada in postane skoraj stabilno v četrtem desetletju. Do 20. leta narašča tudi rigidnost. Distonični gibi ali akcijska distonija v obliki retrokolisa in okulogirne krize se pojavijo okoli 8. leta starosti, fokalne distonije vratu (tortikolis) ali pisanja (writer's cramp) pa kasneje v odrasli dobi. Z nastopom motoričnih simptomov se pojavi zastoj rasti. Nespretnost in disdiahokineza je vidna že v otroštvu in je asimetrična. Otrok ima živahne reflekse, lahko tudi nožni klonus, vendar je plantarni odgovor značilno v fleksiji. Otroci se normalno plazijo, saj je koordinacija med udi ohranjena, pri hoji pa opazimo slabo koordinacijo zgornjih udov. Kognitivne funkcije so v večini ohranjene, lahko pa pomanjkanje serotonina povzroči depresijo, migrene ali avtizem (5, 12, 14, 15).

Posturalni tremor s frekvenco 8-10 Hz se pojavi nekje pri 10. letu starosti običajno v eni zgornji okončini in se postopoma razširi na ostale okončine. Okrog 40. leta starosti je prisoten v vseh okončinah in tudi v vratnih mišicah (5, 12, 14, 15).

Za distonijo in tremor so značilne dnevne fluktuacije. Dnevne fluktuacije simptomov s širjenjem distonije počasi izginjajo in v tretjem desetletju niso več klinično zaznavne, medtem ko je asimetričnost simptomov opazna v celotnem poteku bolezni (5, 12, 14, 15).

Pri bolnikih z začetkom bolezni v drugem desetletju se navadno pojavi distonija v zgornji okončini z ali brez posturalnega tremorja. Pri bolnikih s poznim začetkom (odrasli med 50. ali 60. letom) se lahko pojavi posturalni tremor roke, generalizirana rigidnost brez posturalne distonije in dnevni fluktuacij. Klinična slika s poznim začetkom je lahko podobna parkinsonizmu ali pa se bolezen prične s fokalno ali segmentno distonijo (5, 12, 13-15).

Z nevrološkim pregledom ugotovimo rigidno zvišan tonus, ki se med ponavljanjem testa spreminja. Prisoten je visokofrekventen posturalni tremor, tremorja v mirovanju pa ni. Pri bolnikih s poznim začetkom je lahko prisoten tremor v mirovanju nizke frekvence (4-5 Hz). Tremor izgine z refleksom na nateg, zato ni fenomena zobatega kolesa. Asimetričnost je ena glavnih značilnosti bolezni in jo opazimo pri distoniji, rigidnosti in tremorju ne glede na starost. Pri mlajših bolnikih je rigidnost mišice obračalke glave (lat. m. sternocleidomastoideus, SCM) ipsilateralna tremorju in kontralateralna rigidnosti okončin, kar povzroči rahel nagib glave proti dominantni strani rigidnih okončin, medtem ko pri bolnikih s poznim začetkom opažamo ipsilateralno rigidnost SCM in okončin, kar pomeni, da je glava obrnjena v stran od dominantne strani rigidnih okončin. Hrbtenica je nagnjena oz. konkavna

proti manj prizadeti strani. Spastični tortikolis ali aksialna torzija za bolezen nista značilna. Proprioceptivni refleksi so živahni, pojavi se lahko nožni klonus. Bradikinezija in posturalna nestabilnost se pojavita v napredovali fazi distonije. Zamrznitev ni. Hoja je motena zaradi distoničnih mišičnih kontrakcij. V napredovali fazi bolezni, ko so prizadete vse okončine, se pojavijo nekoordinirani gibi zgornjih okončin. Razdalja med koraki kljub temu ostane primerna. Prisotna je lahko dizartrija ali spazmodična disfonija. Plantarni odgovor je v fleksiji. Nekateri bolniki imajo znak »striatnega prsta«, ki pomeni distonično ekstenzijo palca na nogi in je znak ekstrapiramidne okvare. Pojavi se spontano ali pa jo povzroči napetost in gibi v zgornjih okončinah. Znakov za cerebelarno okvaro ni, sensorika je ohranjena (5, 6, 15).

Študije sicer niso pokazale povezane med različnimi mutacijami GCH1 gena in začetkom bolezni, so pa nekatere mutacije povezane z večjim tveganjem za pojav PB. Pri bolnikih z mutacijo gena GCH1 in parkinsonizmom so našli zmanjšano kopičenje radiofarmaka v dopaminergičnem sistemu. Nasprotno, pri bolnikih s parkinsonizmom in normalnim kopičenju radiofarmaka v dopaminergičnem sistem niso našli mutacij gena GCH1 (16, 17). Po nekaterih podatkih so pri bolnikih z DRD pogostejše motnje spanja, anksioznost, depresija in obsesivno-kompulzivna motnja. Opisani so primeri bolnikov s tiki, čeprav le-ti niso kazali dnevnih fluktuacij in izboljšanja. Najdena je bila tudi cerebelarna disfunkcija (nistagmus, ataksija hoje in motnje koordinacije udov) pri bolnikih s potrjeno genetsko motnjo (6, 13).

Poleg že omenjenih atipičnih slik pri odraslih velja omeniti še atipično sliko DRD v infantilnem obdobju, ki ima poleg motoričnih (težave s požiranjem, sesanjem, generalizirana hipotonija), tudi nemotorične oz. ekstranigrostriatne značilnosti (generalizirani tonično-klonični ali mioklonični epileptični napadi, psihomotorična upočasnenost, mentalna zaostalost, razdražljivost, hipertermija in ptoza vek). V literaturi se omenja kot DRD-plus sindrom (Tabela 2). Z začetkom v neonatalnem obdobju lahko spominja na cerebralno paralizo. Praktično mutacije vseh genov lahko povzročijo DRD ali DRD-plus sindrom, klinična slika pa je odvisna od stopnje encimske prizadetosti (13).

Tabela 2: Klinične značilnosti DRD in DRD-plus sindromov (6).

Vzrok za distonijo	Dedovanje	Starost	Mesto začetka distonije	Razporeditev distonije	Dnevne fluktuacije	Odziv na levodopo	Dodatne klinične značilnosti
GCH1	Avtosomalno-dominantno	Povprečno 8,5 let; od 0,2-48 let	Spodnji udi	Generalizirana	Da	Dober in trajen odziv na nizke vrednosti levodope, minimalno izginjanje učinka ali z levodopo povzročene diskinezije	Normalen začetni motorični razvoj, parkinsonizem, živahni refleksi, skolioza, anksioznost, depresija, motnje spanja in obsesivno kompulzivna motnja
GCH1	Avtosomalno-recesivno	< 6 mesecev	Spodnji udi	Generalizirana	Da, ampak ni očitna	Odličen in trajen odziv, vendar so potrebni višji odmerki	Spastičnost, prekomerno slinjenje, okulogirne krize, motnje spanja, hiperfenilalaninemija
TH	Avtosomalno-recesivno	Od 5 tednov do 5 let	Spodnji udi	Segmentna ali generalizirana	Da	Dober, vendar zapozneli ali deleni; pogoste diskinezije	Progresiven hipokinetično-rigidni sindrom z distonijo (tip A), encefalopatija (tip B), tremor, ptoza, avtonomna disfunkcija, spastičnost, hipotonija, zastoj v psihomotoričnem razvoju
SPR	Avtosomalno-recesivno	Od rojstva do 6 let	Spodnji udi in trup	Generalizirana	Da	Dober, vendar deleni, možne diskinezije	Okulogrična kriza, disavtonomije (hipersalivacija), zaostanek v razvoju, mikrocefalija, hipotonija, motnje v duševnem razvoju, motnje spanja, parkinsonizem, hiperrefleksija
PTP sintetaza	Avtosomalno-recesivno	Od rojstva do zgodnjega otroštva	Spodnji udi	Generalizirana	Da	Odličen in trajen odziv; brez diskinezij	Epileptični napadi, spastičnost, blagi kognitivni deficit

DIAGNOSTIKA

Diagnozo DRD lahko postavimo samo s pomočjo tipične anamneze, klinične slike in dobrega odziva na levodopo. Obstajajo tudi primeri delnega odziva na levodopo ob potrjeni mutaciji. Fokalne distonije, ki se ne odzovejo povsem na levodopo, ni nujno, da so povezane z DRD in je odkrita genetska napaka lahko le naključna. Genetska analiza lahko daje lažno pozitivne ali negativne rezultate. Penetranca mutacije gena za GCH1 je le 30 %, zato prisotnost mutacije ne zagotavlja diagnoze. Do sedaj je znanih že več kot 100 mutacij gena, lokus mutacije pa se med posameznimi družinami razlikuje. Poleg tega je v metabolizmu biopterina vključenih mnogo več encimov, od katerih je vsak posebej lahko okvarjen, po drugi strani pa so lahko okvarjeni geni, ki so klinično asimptomatski. Določanje aktivnosti encima GCH1 v perifernih mononuklearnih celicah je tehnično izjemno zapleteno. Še največ nam pove analiza likvorja, ki v primeru pomanjkanja encima GCH1 pokaže znižane vrednosti biopterina in neopterina. Neopterin je znižan na manj kot 20 % normalne vrednosti, kar je nižje kot pri PB in drugih boleznih bazalnih ganglijev. Pri asimptomatskih prenašalcih je vrednost neopterina nekje med 30-40 % normalne vrednosti. V primeru pomanjkanja SPR je vrednost neopterina normalna, vrednost celokupnega biopterina pa zvišana. V likvorju lahko določamo vrednosti metabolitov kateholaminov HVA, 5-HIAA in MHPG (Tabela 1) (5, 6, 13).

V pomoč nam je lahko oralni obremenitveni test s fenilalaninom. Kljub temu, da se dominantne oblike bolezni klinično ne kažejo kot hiperfenilalaninemija, lahko obremenitveni test pokaže povišanje fenilalanina in razmerja

fenilalanin/tirozin v plazmi. Tudi ta test je lahko lažno pozitiven ali negativen, omogoča pa nam ločevanje med pomanjkanjem GCH1 in izoliranim pomanjkanjem TH. Pri slednjem je fenilalanin normalen. Kombinacija vseh zgoraj naštetih testov poveča skupno občutljivost (6, 18).

Slikovna diagnostika je značilno normalna. [18-F] PET in [123I] SPECT ločita med DRD in juvenilnim parkinsonizmom (JP). Pri JP je kopičenje fluorodope ali vezava ioflupana na dopaminske prenašalce zmanjšano (19, 20). Fluorodeoksiglukoza (FDG) PET pri bolnikih z DRD pokaže povečano presnovo glukoze v dorzalnem delu mezencefalona, malih možganih in suplementarni motorični skorji ter zmanjšano aktivnost v motorični skorji, lateralni premotorični skorji in bazalnih ganglijah (21).

Avtorji predlagajo naslednjo klinično pot: v kolikor klinično potrdimo diagnozo DRD, opravimo genetsko testiranje za najpogostejše mutacije. V primeru, da je le-to negativno, določimo vrednosti neopterina in biopterina v likvorju. Te nas bodo vodile v preiskavo določenih encimov v sintezi bioterina. Če je neopterin nizek, je potrebno iskanje mutacije GCH1, medtem ko normalna raven neopterina kaže na napako genov v presnovi biopterina in TH. V kolikor kljub temu ne moremo postaviti diagnoze, se lahko odločimo za sekvenciranje celotnega genoma. Včasih je pri tem potrebna dodatna analiza, da ugotovimo ali so najdene mutacije klinično pomembne, zlasti kadar najdemo večkratne nepravilnosti v genih ali nove mutacije. PET in SPECT nam bosta pomagala ločiti DRD od JP (6, 13).

DIFERENCIALNA DIAGNOZA

Diferencialno diagnostično moramo pomisliti na JP. Pojavi se v otroštvu in na začetku ima podoben odziv na levodopo kot DRD. Za razliko od DRD, je JP nevrodegenerativno obolenje, zato so v nadaljnjem poteku bolezni potrebni večji odmerki levodope in razvijejo se diskinezije, ki jih pri DRD načeloma kljub dolgotrajni uporabi zdravila ne vidimo. Za končno diagnozo je potrebna analiza gena za parkin (PARK2). Diferencialno diagnostično pridejo v poštev Wilsonova bolezen, nevrodegeneracija, povezana s pantotenat kinazo (Hallervorden-Spatz bolezen), hereditarne spastične paraplegije, spinocerebelarna ataksija tip 3, ataksija-telangiektazija in cerebralna paraliza. Primarna zgodnja torzijska distonija (DYT-TOR1A oz. DYT1) se od zgodnje DRD razlikuje po tem, da je pri DYT1 dominantna stran med SCM in okončinami ipsilateralna. Poleg biokemičnih in molekularnih preiskav je za razlikovanje teh bolnikov priporočljivo testiranje z levodopo. Odrasli bolniki z DRD lahko imajo le znake parkinsonizma (generalizirana rigidnost, bradikinezija) brez distonije in dnevni fluktuacij. V tem primeru jo od idiopatske PB in JP ločimo po tem, da je pri DRD s poznim začetkom rigidnost SCM in okončin ipsilateralna. Recessivne oblike GCH1, PTP sintetaze in DHPR vodijo v razvoj distonije odzivne na levodopo, vendar se ob tem pojavijo tudi drugi simptomi in znaki, kot sta hipotonija in duševna zaostalost, na katere pa levodopa nima vpliva in so posledica pomanjkanja serotonina. Spremlja jih hiperfenilalaninemija. Recessivna oblika DYT5b oz. DYT-TH se lahko kaže s tipično klinično sliko DRD, lahko pa gre za progresivno infantilno encefalopatijo z zaostankom v motoričnem razvoju, ekstrapiramidnimi simptomi, ptozo vek in potenjem zaradi pomanjkanja noradrenalina. Za končno diagnozo določimo nivo metabolitov pteridina in kateholaminov HVA, 5-HIAA in MHPG v likvorju (Tabela 1). Nedavno nazaj so prvič opisali sindrom pomanjkanja dopaminskega prenašalca (DAT) in vezikularnega monoaminskega prenašalca 2 (VMAT2). Te redke avtosomno recesivne bolezni se kažejo kot DRD-plus sindrom s hipo- ali hiperkinetično motnjo, očesnimi znaki in zgodnjim začetkom. Pri pomanjkanju DAT je v likvorju izrazito povišano razmerje med HVA in 5-HIAA, [123I] SPECT pa pokaže popoln izpad kopičenja radiofarmaka v bazalnih ganglijah. Pri pomanjkanju VMAT2 sta HVA in 5-HIAA v urinu povišana, v likvorju pa normalna (6, 12, 13).

ZDRAVLJENJE IN PROGNOZA

Zdravljenje DRD je učinkovito, zato je potrebno vsem otrokom z distonijo opraviti preizkus zdravljenja z levodopo. Pri otrocih s klasično distonijo v okončini, starih < 6 let, se priporoča 1–10 mg/kg levodope dnevno, razdeljene v več odmerkov, v kombinaciji z inhibitorjem periferne dekarboksilaze. Za otroke, stare > 6 let, adolescente in odrasle, se priporoča 1. teden 50 mg levodope in 12,5 mg karbidope enkrat do trikrat na dan, 2. teden 50 mg levodope in 25 mg karbidope trikrat na dan ter nato 200 mg levodope in 50 mg karbidope trikrat na dan. Če po mesecu ni odziva, je treba zdravljenje prekiniti. Pri dojenčkih in otrocih z okulogirno krizo, fokalno ali generalizirano distonijo, parkinsonizmom in encefalopatijo, se priporoča testiranje z 0,5–10,0 mg/kg levodope na dan, razdeljene v več odmerkov in v kombinaciji z inhibitorjem periferne dekarboksilaze vsaj 2–3 mesece. Če se ugotovi odzivnost na levodopo, se lotimo dodatnih testov (6). V večini primerov zadostuje 20 mg/kg levodope brez inhibitorja dekarboksilaze. Nekateri bolniki, ki začnejo z jemanjem levodope pred 10. letom starosti, lahko po

13. letu začnejo opazati slabši učinek zdravila zaradi pospešene dekarboksilacije, zato levodopi dodamo inhibitor dekarboksilaze. Odmerek levodope je lahko zato nižji. Prevelik odmerek levodope lahko povzroči diskinezije, v nekaterih primerih tudi poslabšanje distonije, zato je potrebno odmerek postopno titrirati. Levodopa je učinkovita ne glede na starost, dolžino trajanja bolezni ali klinični potek. Včasih je lahko slabši učinek levodope na akcijsko distonijo pri odraslih. Kadar levopodo damo pred začetkom pubertete, vpliva na primanjkljaj rasti. Amantadin ima dokazan učinek na horeo. Antiholinergiki lahko imajo dober in trajen učinek, vendar so manj učinkoviti kot levodopa. Monoterapija z BH4 ni priporočljiva, pač pa se priporoča kot dodatek k levodopi in pri bolnikih z DRD-plus sindromom (5, 12, 21). Prognoza bolnikov z DRD je dobra in dosežejo enako pričakovano življenjsko dobo kot zdrava populacija (12).

PRIKAZ KLINIČNEGA PRIMERA

38-letni bolnik je bil sprejet zaradi distonije vratu. Navajal je zategovanje mišic vratu in težave z govorom, ki trajajo približno eno leto. Tremor rok je imel prisoten že celo življenje. Do sedaj se je vodil pri psihiatrih zaradi obsesivno-kompulzivne motnje. Zaradi zgibkov je bil v preteklosti postavljen sum na Tourettov sindrom. Od zdravil je jemal duloksetin, valproat kot stabilizator razpoloženja in nitrazepam. Zaradi zdravstvenih težav v zadnjem letu ni delal, sicer je bil poklicni varilec. Je kadilec. V družini do sedaj ni bilo nevroloških obolenj. Ob pregledu smo opazili disfonijo, obrazno hipomimijo in distonijo vratu z glavo obrnjeno rahlo v levo. V vseh okončinah smo opazili bradikinezijo. Na zgornjih okončinah je bil prisoten tremor v mirovanju, ki se je ojačal v posturalnem položaju in ob gibih prst-nos, izraziteje desno. Tonus v okončinah, predvsem levih, je bil rigidno zvišan. Gibljivost in groba mišična moč sta bili primerni. Miotatični refleksi so bili obojestransko živahni. Plantarna odgovora sta bila v fleksiji. Prisotna je bila disdiadohokineza. Pri poskusu vstajanja je potreboval pomoč rok, posturalno je bil nestabilen. Hoja je bila samostojno izvedljiva, šepajoča z levo nogo, slabše jo je spremljal z levo roko, vendar je bila razdalja med koraki primerna. Po Združeni ocenjevalni lestvici za PB (UPDRS) je dosegel 66/132 točk. V razširjeni laboratorijski diagnostiki ni bilo posebnosti. EEG je bil normalen. Magnetna resonanca (MR) možganov ni pokazala posebnosti. MR vratne hrbtenice je pokazala blago protruzijo diska na nivoju C6-C7, nekoliko zožen spinalni kanal z ohranjeno intenziteto hrtenjače. Zaradi rigidnosti smo se odločili za testiranje z levodopo v kombinaciji z inhibitorjem dekarboksilaze benzerazidom v odmerku 100/25 mg, po katerem je prišlo do izrazitega izboljšanja klinične slike in padca UPDRS na 16/132 točk. Disfonija, tremor, bradikinezija, in distonični zgibki vratu so praktično izzveneli, tonus je postal normalen. Ker je bil učinek testiranja zelo dober, smo nadaljevali zdravljenje z 200 mg levodope in 50 mg benzerazida štirikrat dnevno. Z usmerjeno anamnezo smo izvedeli, da je bil bolnik že v otroštvu nespreten, imel je težave z govorom in krči v levi nogi, ki so izgledali kot ekstenzija palca z notranjo rotacijo gležnja. Imel je pogoste nočne more. Odločili smo se za gensko analizo, ki pa je do objave tega prispevka še nismo prejeli.

Glede na anamnezo, klinično sliko in pozitiven odziv na levodopo lahko z veliko verjetnostjo govorimo, da gre pri bolniku za distonijo odzivno na levodopo. S pregledom smo ugotavljali tipično razporejenost rigidnosti in tremorja med SCM in okončinami. Tipični so bili tudi ostali znaki in sicer disfonija, distonija vratu, bradikinezija in živahni refleksi. Še najbolj značilen je bil terapevtski odziv na levodopo v kombinaciji z zaviralcem dekarboksilaze. Glede odmerka zdravila še ni jasnih smernic, odmerki se v različni literaturi razlikujejo. Zdravljenje naj bi začeli z levodopo/karbidopo v odmerku 100/25 mg enkrat dnevno in odmerek povečevali vsakih 3-5 dni po eno tableto. Pri večini otrok zadostuje 25-100 mg levodope, čeprav nekateri potrebujejo odmerke tudi višje od 1200 mg dnevno (20 mg/kg telesne teže pri otrocih). Diskinezije se kljub visokim odmerkom in dolgotrajnemu zdravljenju ne razvijejo. Psihotični simptomi so redkejši kot pri PB (22). Neželenih učinkov pri našem bolniku nismo opazili. Naša diagnostična pot je ustrezala zgoraj predlagani. V kolikor bo genetsko testiranje negativno, nam ostaja še analiza likvorja, ki je tudi najbolj invazivna diagnostična metoda.

Kasneje smo bolnika zaradi poslabšanja tremorja, motoričnih zamrznitev in izginjanja učinka peroralne levodope ponovno sprejeli. Ob tem je navajal težave pri govoru in požiranju. Še vedno je bilo prisotno okoli 40 % izboljšanje klinične slike po terapiji. V nevrološkem statusu smo na novo ugotavljali levostransko hemiparezo in senzibilitetni izpad po hemitipu levo. V vmesnem času je opravil DaTSCAN, ki je pokazal enakomerno kopičenje radiofarmaka v dopaminergičnem sistemu brez izpadov. Ponovna MR možganov ni pokazala patoloških sprememb možganovine. Zaradi izginjanja učinka zdravila smo se odločili za neprekinjeno intestinalno infundiranje levodope in karbidope v gelu. Po vstavitvi nazogastričnega testnega sistema za infundiranje Duodope je prišlo do precejšnjega dodatnega izboljšanja kliničnega stanja. Bolnik je bil ves čas dobro gibljiv in brez motoričnih blokad. Distoničnih krčev v področju okončin in vratu praktično ni več imel. Tudi govorica, ki je imela blago spazmodičen značaj, se je

izboljšala. Amplituda tremorja se je bistveno zmanjšala, vendar je tremor kljub zdravljenju še vztrajal. Na podlagi testnega odziva smo se odločili za zdravljenje z Duodopo preko perkutane gastroenterostome (PEG) in sicer jutranji odmerek 140 mg (7 ml) ter stalni pretok 90 mg/h (4,5 ml/h).

Podoben primer 48-letne bolnice s progresivnimi simptomi L-dopa odzivne distonije od 14. leta je bil objavljen leta 2012. Bolnica je prejela levodopo skoraj celoten potek bolezni z zmernim učinkom. V zadnjih nekaj letih so se njeni simptomi, podobni PB, bistveno poslabšali. Visokega peroralnega odmerka levodope ni prenašala, zato so se odločili za testiranje z Duodopo. Odmerek 80 mg/h (4 ml/h) je povzročil dober klinični odziv brez pomembnih stranskih učinkov in diskinezij. To je prvi objavljeni primer zdravljenja L-dopa odzivne distonije s črpalko Duodopa in visokim odmerkom levodope (> 1800 mg/dan) (23).

ZAKLJUČEK

L-dopa odzivna distonija je redka bolezen in je največkrat posledica mutacije gena za GTP ciklohidrolazo 1, ki povzroči pomanjkanje tirozin hidroksilaze v nigrostriatnih dopaminergičnih nevronih. Gre za motnjo na encimskem nivoju in ne za nevrodegenerativno obolenje, zaradi česar je SPECT značilno normalen. S kliničnim primerom smo želeli prikazati, kako enostavno lahko pri bolniku z distonijo s pomočjo natančne anamneze, klinične slike, nevrološkega pregleda in terapevtskega poskusa z levodopo, ugotovimo, ali gre za distonijo odzivno na levodopo. Dodatno nam je v pomoč analiza likvorja in genetska analiza. Terapija izbora je levodopa. Izginevanje učinka levodope ni značilno, lahko pa neprekinjeno intestinalno infundiranje levodope in karbidope v gelu zmanjša motorične fluktuacije. Do sedaj je bil objavljen le en primer zdravljenja L-dopa odzivne distonije z Duodopo.

LITERATURA

1. Jeon BS, Jeong JM, Park SS, Lee MC. Dopa-responsive dystonia: a syndrome of selective nigrostriatal dopamine deficiency. In: Fahn S, Marsden CD, DeLong M, editors. *Dystonia 3: advances in neurology*, vol. 78. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. p. 309–17.
2. Segawa M, Ohmi K, Itoh S, Aoyama M, Hayakawa H. Childhood basal ganglia disease with marked response to L-Dopa: hereditary progressive basal ganglia disease with marked diurnal fluctuation. *Shinryo*. 1972;24:667–72.
3. Beck D. Dystonia musculorum deformans with another case in the same family. *Proc R Soc Med*. 1947;40:551–2.
4. Nygaard TG, Marsden CD, Duvoisin RC. Dopa-responsive dystonia. *Adv Neurol*. 1988;50:377–84.
5. Segawa M. Autosomal Dominant GTP Cyclohydrolase I (AD GCH 1) Deficiency (Segawa Disease, Dystonia 5; DYT 5). *Chang Gung Med J*. 2009;32:1–11.
6. Wijemanne S, Jankovic J. Dopa-responsive dystonia - Clinical and genetic heterogeneity. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:414–24.
7. Wijemanne S, Shulman JM, Jimenez-Shahed J, Curry D, Jankovic J. *SPG11* mutations associated with a complex phenotype resembling dopa-responsive dystonia. *Mov Disord Clin Pract*. 2015;2:149–54.
8. Wilder-Smith E, Tan EK, Law HY, Zhao Y, Ng I, Wong MC. Spinocerebellar ataxia type 3 presenting as an L-DOPA responsive dystonia phenotype in a Chinese family. *J Neurol Sci*. 2013;213:25–8.
9. Charlesworth G, Mohire MD, Schneider SA, Stamelou M, Wood NW, Bhatia KP. Ataxia telangiectasia presenting as dopa-responsive cervical dystonia. *Neurology*. 2013;81(13):1148–51.
10. Kamm C. 2013. Autosomal dominant dopa-responsive dystonia. [internet] Dostopno na: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=EN&Expert=98808.
11. Furukawa Y, Lang AE, Trugman JM, Bird TD, Hunter A, Sadeh M. Gender-related penetrance and de novo GTP-cyclohydrolase I gene mutations in dopa-responsive dystonia. *Neurology*. 1998;50(4):1015–20.
12. Segawa M, Nomura Y, Nishiyama N. Autosomal dominant guanosine triphosphate cyclohydrolase I deficiency (Segawa disease). *Ann. Neurol*. 2003;54(6):32–45.
13. Woong-Woo L, Beom Seok J. Clinical Spectrum of Dopa-Responsive Dystonia and Related Disorders. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2014;14(7):461–74.
14. Segawa M. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain Dev*. 2000;22(1):65–80.
15. Segawa M. Hereditary progressive dystonia with marked diurnal fluctuation. *Brain Dev*. 2011;33(3):195–201.
16. Mencacci NE, Isaias IU, Reich MM, Ganos C, Plagnol V, Polke JM, et al. Parkinson's disease in GTP cyclohydrolase 1 mutation carriers. *Brain*. 2014;137:2480–92.
17. De Rosa A, Carducci C, Peluso S, Lieto M, Mattella A, Saccà, et al. Screening for dopa-responsive dystonia in patients with scans without evidence of dopaminergic deficiency (SWEDD). *J. Neurol*. 2014;261:2204–8.
18. Hyland K, Nygaard TG, Trugman JM, Swoboda KJ, Arnold LA, Sparagana SP. Oral phenylalanine loading profiles in symptomatic and asymptomatic gene carriers with dopa-responsive dystonia due to dominantly inherited GTP cyclohydrolase deficiency. *J Inher Metab Dis*. 1999;22(3):213–5.
19. Sawle GV, Leenders KL, Brooks GH, Lees AJ, Frackowiak RSJ, Marsden CD, et al. Dopa-responsive dystonia: [18F]dopa positron emission tomography. *Ann. Neurol*. 1991;30:24–30.
20. Turjanski N, Bhatia K, Burn DJ, Sawle GV, Marsden CD, Brooks DJ. Comparison of striatal 18F-dopa uptake in adult-onset dystonia-parkinsonism, Parkinson's disease, and dopa-responsive dystonia. *Neurology*. 1993;43:1563–8.
21. Hornykiewicz O. Striatal dopamine in dopa-responsive dystonia: comparison with idiopathic Parkinson's disease and other dopamine-dependent disorders. In: Segawa M, Nomura Y, eds. *Age-related Dopamine-Dependent Disorders. Monographs in Neural Sciences*. Vol. 14. Basel: Karger; 1995. pp. 101–8.
22. Cloud JL, Jinnah HA. Treatment strategies for dystonia. *Expert Opin Pharmacother*. 2010;11(1):5–15.
23. Wolfgang J. Treatment of dopa-responsive dystonia with Duodopa. *Basal Ganglia*. 2012;2:159–61.