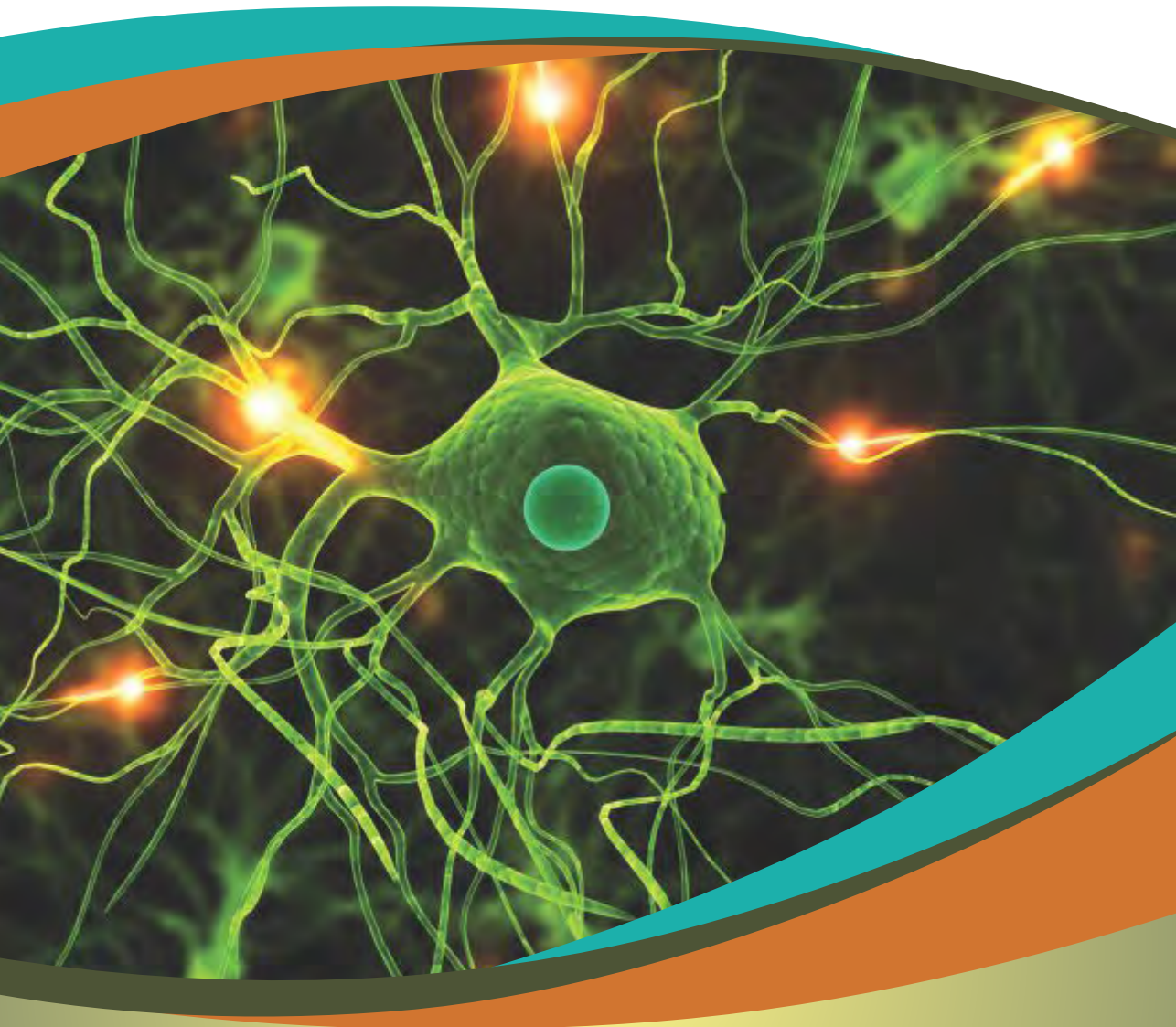


ACTUALITĂȚI
ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL
BOLII PARKINSON

Profesor Doctor Ovidiu Băjenaru
- coordonator științific -



Volum apărut cu sprijinul reprezentanței pentru România a companiei farmaceutice Novartis Pharma Services Inc.

**ACTUALITĂȚI
ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL
BOLII PARKINSON**

Prof. Dr. Băjenaru Ovidiu
(coordonator științific)

Media Med Publicis
- 2010 -

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
Actualități în diagnosticul și tratamentul bolii Parkinson /

coord. științific: prof. dr. Ovidiu Băjenaru. - București :

Media Med Publicis, 2010

ISBN 978-606-92489-4-2

I. Băjenaru, Ovidiu (coord.)

616.858

**ACTUALITĂȚI
ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TRATAMENTUL
BOLII PARKINSON**

CUPRINS

Cuvînt înainte	7
Ovidiu Băjenaru	
1. Etiopatogenia bolii Parkinson	11
Szász József Attila	
2. Complicațiile non-motorii ale bolii Parkinson	29
Ovidiu Băjenaru	
3. Simptomele motorii din boala Parkinson	51
Mihaela Simu	
4. Evaluarea pacientului cu boală Parkinson	67
Cristina Panea	
5. L-DOPA în terapia bolii Parkinson	85
Cristian Dinu Popescu	
6. Tratamentul medicamentos al bolii Parkinson (cu excepția levodopa)	107
Perju-Dumbrava Lăcrămioara, Muntean Maria Lucia, Tohănean Nicoleta	
7. Terapia intervențională în boala Parkinson	131
Amalia Ene	
8. Neuroreabilitarea pacientului cu boala Parkinson	141
Aurora Constantinescu	
9. Recomandări de abordare terapeutică a pacienților cu boala Parkinson	159
Ovidiu Băjenaru	

CUVÂNT ÎNAINTE

Boala Parkinson și afecțiunile înrudite constituie unul dintre domeniile din neurologie care în ultimii 20 ani au înregistrat o dezvoltare în cunoaștere fără precedent, începând cu identificarea formelor monogenice de boala cu transmitere familială și până la “răsturnarea” completă în ultimii 10 ani, prin studiile lui Heikko Braak a concepției exclusiv dopaminergice, monolezionale și motorii privitor la natura acestei afecțiuni neurodegenerative. Pe lângă aceste schimbări conceptuale majore, multe alte date noi privind boala Parkinson au devenit într-un timp extrem de scurt deja noțiuni curente atunci când vorbim despre fiziopatologia, diagnosticul și tratamentul acestei afecțiuni.

Ce știm astăzi despre boala Parkinson ?

Știm că este o boală neurodegenerativă progresivă multilezională care afectează preferențial zone multiple din sistemul nervos central dar și din componenta periferică a sistemului nervos vegetativ, și chiar alte structuri non-neurale din afara SNC, unele dintre aceste leziuni precedând cu mulți ani apariția primelor semne caracteristice sindromului motor de parkinsonism, care încă reprezintă momentul în care diagnosticul de boala Parkinson poate capăta certitudine clinică. Mai știm aproape sigur că, exceptând formele familiale cu defect monogenic identificat și bine caracterizat și cu transmitere mendeliană, marea majoritate a cazurilor care se încadrează în conceptul de boala Parkinson idiopatică reprezintă probabil forme cât se poate de diferite în care unul sau mai mulți factori de susceptibilitate genetică interferează cu diferiți factori de mediu care induc o serie de evenimente patogenice celulare extrem de complexe în care în cele din urmă rezultă o prăbușire energetică prin disfuncție mitocondrială și o alterare a procesării unor proteine intracelulare care duc la apariția unor incluziuni patologice având ca element comun alfa-synucleina (cu structura moleculară normală sau modificată); toate aceste evenimente generează moartea neuronală prin apoptoză în focare multiple și într-o succesiune topografică particulară și încă neexplicată definitiv. Are acest mod de propagare a leziunilor ceva asemănător cu bolile prionice în care anomalii ale unor proteine celulare modifică transmiterea semnalizării intercelulare facilitând astfel extensia la distanță a procesului neurodegenerativ ? Există din ce în ce mai multe argumente care susțin această ipoteză dar acestea sunt încă departe de a fi definitive.

Mai știm că această boală are stadii presimptomatice și clinice premotorii care încă nu ne permit un diagnostic de certitudine în formele precoce de boală în care instituirea unui tratament de modificare a evoluției ar putea ameliora semnificativ calitatea vieții acestor bolnavi, și de aceea încercăm să găsim modalitățile de a pune un diagnostic de certitudine cât mai precoce. Știm de asemenea că în afară tulburărilor motorii clasice, acești pacienți au multe alte tipuri de manifestări unele extrem de severe precum depresia, demența, tulburările psihotice și de control al impulsurilor comportamentale.

Mai știm că deși soluțiile terapeutice actuale sunt uneori de-a dreptul spectaculoase sub aspect simptomatic și al ameliorării calității vieții, ele au în același timp și riscul unor efecte secundare redutabile care uneori crează o nouă patologie inerentă ameliorării bolii în sine. Dar apar și noi întrebări precum ar fi aceea care se referă la modul în care să obținem și ameliorarea bolii și să controlăm și reacțiile secundare (poate cea mai dificilă întrebare din punctul de vedere al medicului practician, dar și al pacientului !).

La toate aceste aspecte precum și la multe altele, Societatea de Neurologie din România a încercat să ofere răspunsurile pe care datele din cercetările și cunoștințele actuale la nivel internațional le permit, colegilor neurologi din România prin intermediul unor cursuri de câte o zi care se desfășoară în principalele centre universitare din țară și a căror informație este sintetizată în acest volum. Desigur că nici în aceste întâlniri cu ceilalți colegi din țară și nici în paginile acestui volum nu pot fi cuprinse toate datele actuale privitoare la acest subiect, având în vedere dinamica noilor informații care provin din cercetările de înaltă performanță care se desfășoară în marile centre medicale ale lumii. Noi am încercat să aducem în discuție ceea ce am crezut prin prisma experienței noastre de clinicieni practicieni, că este mai relevant și mai actual tocmai pentru practica medicală curentă. De aceea ne cerem scuze pentru toate lipsurile pe care cei ce vor citi aceste pagini le vor descoperi cu siguranță.

Este pentru mine o datorie de onoare de a mulțumi în primul rând colegilor mei care cu dăruire, entuziasm și bună credință s-au angajat în această activitate suplimentară folosindu-și energia pentru a realiza în condiții cât mai bune obiectivul propus, și anume acela de a contribui ca și neurologii din România să fie capabili să înțeleagă și să-i îngrijească pe semenii lor bolnavi aproape la fel de bine ca și colegii noștri din țările lumii în care posibilitățile materiale și de organizare ale sistemului medical sunt cu mult mai generoase. Deși numele lor le veți regăsi la fiecare capitol din acest volum, cred că trebuie să le mulțumesc și pe această cale, măcar menționându-i: Prof. Dr. Cristian Dinu Popescu, Prof. Dr. Lăcrămioara Perju-Dumbrava, Prof. Dr. Mihaela Simu, Conf. Dr. Cristina Panea, Conf. Dr. Aurora Constantinescu, Șef lucrări Dr. Josef Szasz, Cercetător pr. Amalia Ene.

Nu în ultimul rând trebuie să mulțumesc colegilor din Reprezentanța pentru România a Companiei Novartis, fără sprijinul căreia toate intențiile noastre bune probabil că nu s-ar fi putut concretiza.

București, 10 mai 2010

Prof. Dr. Ovidiu Băjenaru
Președinte al Societății de Neurologie din România



ETIOPATOGENIA BOLII PARKINSON

ETIOPATOGENIA BOLII PARKINSON

Șef lucr. Dr. Szász József Attila
UMF Târgu-Mureș

Etiologie

1. Vârsta ca factor de risc

Încă la începutul secolului XX, Gowers a presupus ca posibilă cauză a BP procesul de „îmbătrânire precoce”. Debutul bolii între decada a 5-a și a 6-a, cu creșterea semnificativă a frecvenței odată cu avansarea vârstei (frecvența maximă între 60-70 ani) este argumentul principal, din punct de vedere epidemiologic, al rolului vârstei ca factor de risc. La ora actuală însă este dificil de precizat ce poate fi acceptat ca fiziologic și ce este patologic în procesul de îmbătrânire, respectiv dacă procesele fiziopatologice din BP sunt elemente ale unui complex proces de „senilitate precoce”.

SNC nu se schimbă uniform odată cu avansarea vârstei. Este unanim acceptată degradarea mai rapidă a sistemului dopaminergic mesostriatal, în timp ce alte structuri suferă modificări ne semnificative sau rămân neschimbate. Există observații conform cărora degenerarea sistemului dopaminergic legată de vârstă este mai importantă la bărbați (de reținut că raportul bărbați/femei în BP este supraunitar în toate statisticile).

Odată cu avansarea vârstei, și în condiții fiziologice, se remarcă o distrucție mai accentuată a neuronilor substanței negre (SN), iar concentrația dopaminei (DA) poate ajunge la jumătate din valoarea avută la naștere. Este demonstrată de asemenea, în paralel cu vârsta, scăderea activității tirozin-hidroxilazei și a dopa-decarboxilazei (DDC), respectiv accentuarea activității MAO-B (în special la nivelul SN), aspecte care duc toate la un deficit de DA. În accepțiune extremă, am putea deci enunța, că la o vârstă „suficient de avansată”, apariția semnelor parkinsoniene ar fi obligatorii (fapt infirmat însă de practica cotidiană; vârsta avansată nu poate fi privită ca boală). Împotriva acestei teorii amintim și observația conform căreia DA administrată persoanelor vârstnice (îmbătrânire fiziologică) nu duce la ameliorarea performanțelor motorii.¹

La ora actuală se consideră că agravarea semnelor „axiale” (mersul și reflexele posturale) este rezultatul comun atât al bolii cât și al procesului de îmbătrânire. Studii comparative la parkinsonieni cu debutul bolii la vârstă medie respectiv avansată, au raportat în mod constant scoruri UPDRS mai ridicate pen-

tru cei din urmă (considerând durata bolii comparabilă). În mod specific au fost obținute scoruri mai mari pentru rigiditate, bradikinezie, tulburări axiale, dar nu și pentru tremor.²

2. Genetica bolii Parkinson

Însuși James Parkinson (1755-1824) în descrierea originală „An Essay on the Shaking Palsy” a considerat afecțiunea ca fiind una genetică. Ulterior, pentru mai mult de un secol, s-a considerat rolul factorilor de mediu ca fiind determinant în inițierea proceselor fiziopatologice care duc în final la boală. În ultimele decenii au fost identificate 16 gene care cauzează formele cu transmitere monogenică a bolii. Cu toate acestea, mutațiile și locus-urile deocamdată identificate par a fi responsabile doar într-un număr relativ mic de cazuri. Substratul genetic al majorității cazurilor de BP, care nu prezintă un model clar, mendelian, de transmitere, rămâne încă neidentificat.³⁻⁵

Studiile caz-control au indicat o creștere de 2-14 ori a incidenței bolii la rudele apropiate ale bolnavilor cu BP. Un alt aspect important este că deși rata concordanței la gemenii monoziгоți, pentru boala evidentă clinic, este mică, ea este mult mai mare dacă prin tehnici de neuroimagică moderne (tomografie cu emisie de pozitroni - PET, tomografie computerizată cu emisie unică de fotoni - SPECT) se urmărește rata declinului subclinic al funcției dopaminergice striatale.⁶

2.1. Mutații ale genei pentru alfa-synucleină

Piatra de hotar în cercetările geneticii BP este considerată descoperirea unei mutații a genei de pe cromosomul 4q21-q23 care encodează alfa-synucleina (gena Park 1). S-a demonstrat astfel că mutația unei singure gene poate determina BP.

Rolul important al alfa-synucleinei în patogeneza BP este suspectat nu numai datorită acestei mutații în formele de BP familială ci și pentru faptul că aceasta este un constituent de bază al corpurilor Lewy (caracteristici BP idiopatice).⁷

Alfa-synucleina este o proteină solubilă, cu greutate moleculară mică, prezentă în majoritatea regiunilor cerebrale, însă cu localizare preponderentă la nivelul terminațiilor nervoase presinaptice. Forma mutantă a alfa-synucleinei se supune unui proces de auto-agregare care în final duce la formarea unor fibrile de tipul corpurilor Lewy. Nu se cunoaște cauza agregării „spontane” a alfa-synucleinei în BP sporadică și nici care sunt factorii și modul în care aceștia ar putea determina locul de precipitare (fapt ce ar permite diferențierea BP de alte „synucleinopatii”, cum ar fi „demențele cu corpi Lewy”). De asemenea, nu se poate explica selectivitatea relativă a lezării neuronale limitată la celulele dopaminergice, în condițiile prezenței alfa-synucleinei în majoritatea ariilor cerebrale.⁷⁻¹⁰

2.2. Mutații ale genei Parkin

A doua genă descrisă ca având rol în patogenia BP este gena Park 2, (identificată pe brațul lung al cromosomului 6q23-27). S-a demonstrat că mutațiile genei Park 2 sunt responsabile de producerea unei forme autosomal recesive de parkinsonism juvenil. Park 2 este o proteină localizată în citosol, dar asociată și membranelor, ce funcționează ca o ubiquitin-ligază în calea de degradare a proteinelor. Mutațiile Park 2 par să fie cea mai frecventă cauză de BP cu debut precoce (un recent studiu european identificând mutații ale genei parkin la 47% dintre pacienții cu parkinsonism precoce). În condiții normale gena codifică o proteină numită „parkin”, formată din 465 aminoacizi. Un studiu francez efectuat pe un lot de 100 bolnavi parkinsonieni cu debut precoce al bolii (înainte de 45 ani), a arătat mutații ale genei la 77% din cazurile cu debut înainte de 20 ani.²

De remarcat însă faptul că această formă de BP este caracterizată de o degenerare nigrică fără prezența corpilor Lewy (considerați „marca neuropatologică” specifică BP). S-a conturat astfel ipoteza că neurodegenerarea nigrică selectivă este produsă de mai multe perturbări metabolice (deocamdată neidentificate) care implică la un moment dat alfa-synucleina și parkin. În funcție de natura exactă a acestor perturbări, formarea corpilor Lewy poate sau nu să reprezinte o caracteristică a procesului degenerativ.¹¹⁻¹³

2.3. Factori de risc genetici. Alte mutații posibile

A treia genă descoperită este Park 3, având locusul pe 2p13. Mutațiile acesteia ar fi responsabile de anumite forme de parkinsonism autosomal dominant, însă nu a fost încă descoperită proteina codificată de aceasta.

În ultimii 10 ani au mai fost descrise 10 gene și locus-urile acestora, care ar putea fi asociate cu BP cu debut precoce (**Tablelul 1**). Cea mai investigată este gena Park 8. O singură mutație a dardarinei (PARK 8), cunoscută ca LRRK2 (Leucine-Rich Repeat Kinase) pare să fie cea mai frecventă identificată atât în cazurile familiale de BP (2,8-6,6%) cât și în cele sporadice (2-8%). Această mutație nu a fost descrisă în sindroamele parkinsoniene altele decât BP idiopatică respectiv boala Alzheimer. Produce BP cu tablou clinic obișnuit, cu debut la vârste variabile și răspuns bun la L-dopa (și dezvoltare ulterioară de complicații motorii).²

Aceste studii au demonstrat existența unor forme de parkinsonism induse genetic. Este însă o certitudine că numai un număr redus de bolnavi pot fi incluși în această categorie, majoritatea fiind cazuri sporadice. Se presupune că și la aceste cazuri de BP, factorii genetici ar putea fi implicați. Astfel a fost inițiată analiza unor așa-numiți „factori de risc genetici”. Mulți autori consideră că există o relație strânsă între BP și factorii amintiți. Pot fi enumerați în această categorie: anamneza familială pozitivă, polimorfismul genei citocromului P 450, al genei

COMT, al genei pentru receptorii D2, respectiv gena enzimei complex-I a lanțului respirator.

Tabelul 1			
Nume	Cromosomul	Locus	Gena
Park 1	Chr 4	4q21-23	α -synucleina
Park 2	Chr 6	6q23-27	parkin
Park 3	Chr 2	2p13	necunoscută
Park 4	Chr 4	4p15	necunoscută
Park 5	Chr 4	4p14-15	UCH-L1
Park 6	Chr 1	1p35-36	PINK 1
Park 7	Chr 1	1p36	DJ-1
Park 8	Chr 1	12p11	LRRK2
Park 9	Chr 1	1p36	necunoscută
Park 10	Chr 1	1p32	necunoscută
Park 11	Chr 1	2q36-37	necunoscută
Park 12	X		necunoscută
Park 13		2p-13	HTRA2
Park 14		2q21	PLA2G6
Glucocerebrosidase		1q21	GBA
POLG1		15q25	Polg1

Importanța factorilor genetici este subliniată și în cazurile de asociere a semnelor parkinsoniene la alte afecțiuni eredo-degenerative. Astfel, de locusul 17q21 pot fi legate sindroame parkinsoniene în cadrul: complexului demență-parkinsonism-scleroză laterală amiotrofică, degenerare palido-ponto-nigrică respectiv glioză progresivă subcorticală familială. În sindromul demență fronto-temporală-parkinsonism, legat tot de cromosomul 17, a fost demonstrată mutația genei tau.^{4,14}

Pentru cazurile sporadice de BP, care sunt majoritare, se presupune posibilitatea unui fenomen de sumație a mai multor gene, care să inducă o predispoziție pentru boală.

Această predispoziție poate induce riscul degenerării neuronilor dopaminergici, acționând sinergic cu factori de mediu, toxine etc.

În accepțiunea actuală, BP sporadică poate fi „rodul” acțiunii concertate a factorilor genetici și a celor de mediu.²

3. Rolul factorilor de mediu

Studii epidemiologice din ultimele două decenii au evidențiat asocierea unui risc crescut de BP cu expunerea la o gamă variată de substanțe toxice, cum ar

fi ierbicidele, pesticidele (de exemplu paraquat), diverși poluanți industriali și rurali.

Piatra de hotar a acestei recunoașteri este așa-numitul „*MPTP-story*”. În anii '70 a fost recunoscută frecvența mare a diferitelor semne parkinsoniene la consumatorii de droguri (derivați semisintetici de heroină, în special Extasy). Printre aditivii acestora se găsește substanța numită metil-phenil-tetrahydro-piridin (MPTP), care nu este o substanță toxică dar străbate ușor bariera hemato-encefalică. Un metabolit al acesteia, MPP⁺ (metil-phenil-piridin) este o neurotoxină puternică (fiind acumulată la nivel mitochondrial, exercită un puternic efect de inhibare al lanțului respirator, conducând la scăderea producției de ATP și la generarea de specii reactive de oxigen). Transformarea MPTP este un proces dependent de MAO-B. Această neurotoxină afectează cu mare selectivitate celulele SN, provocând astfel un important deficit de DA la nivel nigro-striatal. Un efect asemănător (dar mai redus ca importanță) se presupune în cazul mai multor aditivi alimentari (coloranți, conservanți). De remarcat că structura chimică a paraquatului seamănă cu cea a MPTP și faptul că MPTP se folosește pentru inducerea sindromului parkinsonian la animale de experiență (fiind modelul experimental unanim acceptat).^{1,16}

În ultimii ani au apărut date care sugerează că anumite substanțe toxice ale lanțului respirator pot fi sintetizate endogen (proces care este augmentat de expunerea la factori toxici sau inflamatori).

Rolul toxic al manganului a fost recunoscut încă la începutul secolului XX (angajații minelor de mangan prezentau frecvent un sindrom neurologic dominat de tremor, hipokinezie și rigiditate). Simptomatologia a putut fi reprodusă și la animale de experiență prin expunere la mangan. Examinările histologice ulterioare au pus în evidență degenerarea necrotică a celulelor striatale. S-a demonstrat că nu manganul în sine este citotoxic, ci acesta are efect inhibitor asupra diferitelor mecanisme celulare de apărare, cu rol de „*scavenger*”, cum ar fi catalaza, glutatationul și în mai mică măsură peroxidaza (sunt accentuate astfel stresul oxidativ și peroxidarea lipidică). De altfel, parkinsonismul indus de expunerea la mangan reacționează bine la tratamentul cu levodopa.¹

Rolul intoxicației cu monoxid de carbon în inducerea unor sindroame neurologice care includ și semne parkinsoniene este de asemenea de mult cunoscut. Responsabile de această simptomatologie sunt infarctele cerebrale multiple care se produc (la nivelul hipocampului, al trunchiului cerebral respectiv al ganglionilor bazali), ceea ce explică potențialul relativ ridicat de ameliorare după mai multe luni sau chiar ani (nu este vorba deci despre un proces degenerativ progresiv).¹

Dintre solvenții organici cel mai frecvent amintit este disulfidul de carbon, însă intoxicațiile cu acesta sunt rare (și acesta poate induce parkinsonism la animale de experiență, prin distrugerea neuronilor nigro-striatali).

Studii epidemiologice din China și Taiwan au evidențiat că BP este mult mai rară în China decât în Europa occidentală, totodată incidența și prevalența BP în Taiwan este semnificativ mai mare decât în China (asemănător Europei occidentale). Acest studiu a demonstrat că factorii de mediu (Taiwanul fiind mult mai industrializat în perioada menționată) sunt mai importanți decât cei de rasă în patogenia BP.¹⁶

4. Alți factori

4.1. Fumatul

Relația inversă dintre fumat și BP este o observație veche, sugerând un eventual efect simptomatic sau protector al tutunului.¹⁷

Acest aspect a fost studiat în cazul gemenilor monoziagoți (deci cu factori genetici similari), dintre care unii au suferit de BP, iar alții nu și s-a demonstrat frecvența mai mare a bolii în rândul nefumătorilor.¹⁸ Este interesant că acest efect „protector” se validează la rasa albă respectiv asiatici și lipsește la hispanici și afro-americi. Nu se cunosc mecanismele care stau la baza acestor efecte. Se conturează două ipoteze: nicotina crește eliberarea dopaminei la nivel striatal respectiv dioxidul de carbon ar avea efect de „scavenger” asupra radicalilor liberi produși.²

4.2. Cafeaua și cofeina

Mai multe studii au descris relația inversă dintre consumul de cafea și BP (intens semnificativă la bărbați). S-a studiat de asemenea corelația între cofeină, nivelul estrogenic post-menopauză și riscul de BP. Rezultatele studiului au arătat rolul „protector” al cofeinei la femeile fără substituție hormonală estrogenică și un risc crescut de BP asociat abuzului de cofeină la femei care folosesc preparate estrogenice.^{19,20}

4.3. Antiinflamatoarele nesteroidiene (AINS)

Inflamația și stresul oxidativ sunt implicate în mecanismele patogenice ale BP. Un posibil efect neuroprotector a fost demonstrat *in vitro*, însă studiile efectuate pe loturi mari de subiecți au produs rezultate contradictorii: de la efectul protector al tratamentului cronic cu AINS, altele decât aspirina (mai ales după o perioadă de peste 2 ani) respectiv aspirina administrată cronic (dar numai la femei) până la lipsa efectului protector (două studii recent finalizate în SUA).²

4.4. Alți factori studiați

Există numeroase studii care au căutat legături între regimul alimentar și riscul de BP. Astfel s-a demonstrat că regimul hipocaloric scade riscul atât pentru boala Alzheimer (BA) cât și pentru BP (mai ales dacă este instituit în jurul vârstei

de 20 ani, după maturația sexuală). O corelație și mai strânsă s-a găsit între concentrația plasmatică de homocysteină (normal: 5-15 μM); la o valoare de peste 10 μM crește considerabil riscul pentru BA, ipoteză plauzibilă și pentru BP. Suplimentarea dietei cu 400 μg acid folic duce la o scădere a homocysteinemiei cu 2-5 μM , fapt ce reduce cu 2-4 ori riscul de BA. Nu există încă evidențe care să valideze din punct de vedere terapeutic această ipoteză la boala manifestă.²¹

A fost studiat și efectul suplimentării alimentației cu vitamine (E, C, caroten etc.) și s-a demonstrat că nu par să reducă riscul de boală. Faptul că regimul bogat în vitamina E scade totuși riscul de BP, sugerează că alți factori (componenți) au acest efect.²²

De asemenea, interesantă este observarea unei legături între excesul ponderal și tulburări ale sistemului nigro-striatal și implicit riscul de BP. Concluziile unui studiu au arătat că grosimea țesutului celular subcutanat în regiunea tricipitală este direct proporțională cu riscul de BP.²³

S-a studiat relația dintre sindroamele depresive și BP. Un studiu retrospectiv pe număr mare de pacienți a pus în evidență frecvența semnificativ mai mare a BP la pacienții care au suferit de depresie în antecedente.²⁴

Patofiziologie

1. Dopamina

Sintetizată în special la nivelul neuronilor dopaminergici (dar și în alte structuri) din L-tirozină, via L-3,4-dihidroxi-fenil-alanină (levodopa), dopamina (DA) este concentrată în vezicule intracelulare. În condiții fiziologice DA este eliberată prin mecanisme Ca-dependente în fanta sinaptică unde se leagă fie de receptorii dopaminergici postsinaptici fie de autoreceptorii situați la nivelul membranei presinaptice. Inactivarea DA se produce prin mecanisme multiple:

- Recaptare în terminalele dopaminergice și depozitarea ei în vezicule (posibilitate de reutilizare rapidă),
- Inactivare enzimatică:
 - Monoamino-oxidaza tip B (MAO-B), enzimă prezentă la nivel mitochondrial
 - Catecol-O-metil-transferaza, enzimă activă preponderent la nivelul celulelor gliale

Principalul metabolit al DA este acidul homovanilic.

2. Rolul dopaminei

Elementul patologic caracteristic BP este pierderea neuronilor dopaminergici din substanța neagră, pars compacta (SNc). Se consideră că simptomatologia de-

vine manifestă când această pierdere depășește 70%. Acest proces declanșează o serie de mecanisme de compensare (multe dintre acestea incomplet elucidate):

- Creșterea ratei de sinteză respectiv eliberare a DA de către terminalele dopaminergice încă viabile,
- Scade rata de inactivare a DA,
- Prin scăderea numărului de terminale dopaminergice, scade și numărul locus-urilor de recaptare a DA,
- DA ajunsă în spațiul extracelular difundează la „distanțe” mai mari și persistă pe o perioadă mai lungă (posibilitate de a stimula receptori dopaminergici mai depărtați decât în condiții normale),
- Sintează „extraneuronală” de DA (în special la nivelul celulelor gliale).

3. Leziunea „parkinsoniană”

Neuronii rămași încă funcționali în SNc prezintă corpi Lewy, „marca” anato-mo-patologică specifică BP. Aceste incluziuni citoplasmatiche eozinofilice au o structură filamentoasă, având ca principal constituent α -synucleina (situată predominant la periferia incluziunilor, zona centrală fiind mai bogată în ubiquitină). Cauza apariției și acumulării excesive a acestei „leziuni” rămâne necunoscută (chiar dacă alte 70 de proteine „filamentoase” au fost asociate cu corpii Lewy, α -synucleina este considerată ca având rol cheie în patogeneza BP). BP apare astfel ca o consecință a tulburării de procesare intracelulară a proteinelor.

Nu există un consens cu privire la semnificația patologică a corpurilor Lewy. Ei sunt considerați fie rezultatul final al unui proces defensiv eșuat de „izolare” a proteinelor toxice sau din contră, sunt principalii responsabili pentru clearance-ul ineficient al proteinelor aberante, și prin urmare, principala cauză a morții neuronale. Există și opinii conform cărora sunt doar un epifenomen inofensiv și un marker al afectării celulare. Prezența corpurilor Lewy în regiuni corticale în care nu s-a evidențiat pierdere neuronală (de exemplu, în neocortex) și prezența lor într-un număr relativ mare de pacienți vârstnici care nu au prezentat semne parkinsoniene, sugerează că simpla prezență a acestor incluziuni nu este suficientă pentru a produce moarte celulară.²⁵

Deși corpii Lewy sunt descriși în BP, recent au fost identificați și în alte afecțiuni neurodegenerative mai rare. Prototipul acestora este demența cu corpi Lewy (DLB), care se diferențiază de BP idiopatică prin răspândirea (corticală și subcorticală) a corpurilor Lewy și apariția precoce a demenței.²

În literatura ultimilor ani apare și noțiunea de „corpi Lewy incidentali”, descriși la pacienți decedați în urma unor afecțiuni „extracerebrale” și care nu prezentau simptome neurologice. Semnificația acestor leziuni nu este cunoscută.²⁵

4. Stadializarea Braak

Cercetările ultimilor ani par să revoluționeze cunoștințele noastre despre localizarea și diseminarea în timp a leziunilor caracteristice BP. Astfel Braak și colab. în 2004 au formulat teoria conform căreia BP nu începe în SN cum s-a presupus până atunci, ci la nivelul bulbului olfactiv respectiv nucleul dorsal al nervului vag, apoi urmează diseminarea spre celelate zone afectate: locus coeruleus, nucleii raphe-ului, ganglionii bazali (când simptomatologia devine manifestă). Propagarea procesului patologic spre regiunea frontală este responsabilă pentru declinul cognitiv respectiv demență. Studii ulterioare susțin doar parțial acest „pattern” de propagare a leziunilor (au fost raportate studii în care cazurile care nu se încadrează în acest mod de progresie a bolii atinge 47%!). De altfel, însuși Braak recunoaște că există excepții de la modelul propus (în studiul său de referință 19 cazuri din 301).²⁵

O altă ipoteză, mai controversată, propune ca punct de start pentru BP plexul mesenteric sau altă localizare. Astfel s-ar explica polimorfismul parkinsonismului premotor: pierderea simțului olfactiv, constipația, fragmentarea somnului, tulburările de fază REM etc.²

Patogeneză

1. Stresul oxidativ

Este unanim acceptat faptul că stresul oxidativ are o importanță deosebită în inițierea și menținerea proceselor fiziopatologice care stau la baza BP.^{27,28} Stresul oxidativ (cea mai investigată ipoteză pentru etiologia BP) presupune deplasarea proceselor biochimice intracelulare spre o oxidare excesivă și epuizarea rapidă a mecanismelor reductoare compensatorii, fenomene care duc spre peroxidare lipidică și în final la moarte celulară. Radicalii liberi (specii reactive de oxigen, cum ar fi radicalul superoxid, oxidul nitric și în special radicalul hidroxil) au atât efect citotoxic direct, cât și efect toxic asupra complexului mitochondrial I, deci augmentează peroxidarea lipică.

Există și în condiții fiziologice un declin progresiv care afectează atât neuronii din SNc cât și conținutul de DA al ganglionilor bazali; declin care se accentuează odată cu vârsta. Se consideră că în BP simptomele devin manifeste când se pierd 70-80% din neuronii dopaminergici striatali și 50% din neuronii dopaminergici din SNc.

Analize postmortem au estimat că rata pierderii celulare în SNc este de aproximativ 5% pe decadă. Numărul de celule nigrice în BP sunt reduse cu aproxi-

mativ 50% la instalarea simptomatologiei (comparativ cu martori de aceeași vârstă), și odată cu agravarea bolii apare o progresie exponențială a morții celulare. Investigații moderne de neuroimagică funcțională (PET și SPECT) au arătat o rată mai mare a declinului dopaminergic striatal (până la 12% pe an), dar și aceste studii au estimat că este nevoie de 4-5 ani de evoluție a bolii ca simptomatologia să devină manifestă.²⁸

Cercetările ultimilor ani s-au concentrat asupra stresului oxidativ care interacționează cu disfuncția mitochondrială, disfuncția UPS (ubiquitin-proteasome system), excitotoxicitatea, perturbarea balanței calciului, inflamația și apoptoza. Aceste fenomene se amplifică reciproc într-un cerc vicios al toxicității care duc la disfuncții neuronale și în final la moarte celulară.²

SNC este caracterizat de o vulnerabilitate excesivă în fața stresului oxidativ. Explicațiile acestui fapt ar fi:

- în SNC există cantități mari de lipide polinesaturate (componente membranare, totodată substratul peroxidării lipidice);
- nevoia și utilizarea de oxigen de către SNC este foarte mare;
- SNC are concentrații crescute de ioni de Fe (cu efect catalizator asupra proceselor oxidative);
- SNC dispune de un număr redus de mecanisme „scavenger” împotriva radicalilor liberi;
- capacitatea de regenerare limitată a SNC.

Există totuși mecanisme defensive împotriva radicalilor liberi. Acestea sunt:

- enzime catalizatoare ale produșilor oxidativi: superoxid-dismutaza, glutatation-peroxidaza (GSH) și catalaza;
- substanțe neutralizante de radicali liberi, de exemplu vitamina C;
- oxigenul molecular, care este inactiv;
- depozitarea fierului în forme inactive (ferritina, transferrina).

Creșterea stresului oxidativ în BP este susținută de următoarele evidențe:

- creșterea peroxidării membranare la nivelul SNC; creșterea nivelului carbonil în toate regiunile creierului;
- creșterea nivelului acidului tiobarbituric (rezultatul produșilor secundari ai peroxidării lipidelor) însoțit de scăderea nivelului de acizi grași polinesaturați (substratul peroxidării);
- creșterea 8-hidroxi-2-deoxi-guanozină (indicator al lezării ADN-ului indusă de radicali liberi de oxigen);
- scăderea activității unor enzime ale catabolismului fosfolipidic în SN (sugerând un „turn-over” fosfolipidic încetinit, fiind astfel diminuată capacitatea de reparare rapidă a leziunilor oxidative ale membranei).^{2,29}

2. Disfuncția UPS (ubiquitin-proteasome system)

UPS reprezintă o cale complexă de identificare, „etichetare” și livrare a proteinelor „nedorite” către sistemul proteasomic 26/20S pentru a fi procesate. Recent au fost identificate proteine care inhibă acest sistem. Acestea par a regla activitatea proteasomică și previn distrucția excesivă a proteinelor esențiale. Alterarea capacității UPS de a elimina proteinele „nedorite” este considerată un factor important în patogeneza BP. Studii *in vitro* (pe celule mesencefalice) au demonstrat că inhibarea sistemului UPS duce la degenerarea neuronilor dopaminergici în paralel cu acumularea de incluziuni care conțin α -synucleină și ubiquitină. Un efect sinergic a fost demonstrat în condițiile asocierii stresului oxidativ. Un recent studiu *in vivo* a dovedit relația directă între inhibarea UPS și acumularea α -synucleinei respectiv degenerarea nigro-striatală. După injectarea intrastriatală unilaterală de lactacystin (inhibitor proteasomic selectiv), s-a produs o degenerare progresivă a neuronilor dopaminergici din SNc ipsilateral și apariția incluziunilor de α -synucleină.

În prezent se consideră că declinul activității UPS datorită unor factori de mediu sau genetici ar putea sta la baza pierderii ireversibile a neuronilor dopaminergici.²

3. Disfuncția mitochondrială

Studii anatomo-patologice au demonstrat în creierul pacienților cu BP o scădere importantă a activității complexului I. în SNc. Acest defect nu a fost descris în alte zone cerebrale, a fost însă semnalat la nivelul trombocitelor, fibroblaștilor respectiv fibrelor musculare (importanța acestor modificări nu se cunoaște).

Primele cunoștințe legate de disfuncția mitochondrială s-au decantat în urma studierii efectului MPTP. Metabolitul acestuia, MPP⁺ (metil-fenil-piridin) este o neurotoxină puternică; fiind preluată activ de celulele dopaminergice din SNc și acumulată la nivel mitochondrial, exercită un puternic efect specific de inhibare al lanțului respirator (NADH CoQ1 reductază), conducând la scăderea producției de ATP și la generarea de specii reactive de oxigen.¹

Analiza activității lanțului respirator în creierul parkinsonian arată o diminuare cu 37% a activității complexului I, în timp ce activitatea complexelor II, III și IV nu par a fi afectate. Nu toți pacienții cu BP prezintă totuși această tulburare și nu se cunoaște gradul de afectare necesar pentru producerea acestui defect bioenergetic.²

4. Excitotoxicitatea

În creierul normal, nivelul aminoacizilor excitatori este păstrat la un nivel “subtoxic” (preluare și inactivare rapidă de către neuroni și celulele gliale). Dis-

funcția mitochondrială secundară diminuară activității complexului I duce la un defect bioenergetic al celulelor dopaminergice din SN. Ca urmare scade dramatic capacitatea de a menține potențialul de membrană; canalele ionice voltaj-dependente NMDA sunt mai ușor activate, fenomene care duc în final la moarte celulară.²

5. Inflamația

Examinările imunohistochimice în BP au pus în evidență activarea microgliei și a complementului în zonele cerebrale afectate, fiind astfel dovedită prezența inflamației cronice în BP. Un studiu a demonstrat nivele crescute ale citokinelor inflamatorii și a factorului de necroză tumorală α (TNF- α), iar studiile cu MPTP au arătat că semnele inflamației persistă la mulți ani după expunerea la toxic.

Inflamația poate deopotrivă genera sau contribuie la stresul oxidativ. Cel mai important mecanism studiat este generarea și eliberarea de ioni superoxid.

S-a demonstrat de asemenea activarea microgliei în prezența agregatelor de α -synucleină extracelulară. Suplimentar, activarea microgliei și fagocitarea agregatelor de α -synucleină duce la activarea NADPH oxidazei și la generarea de specii reactive de oxigen (ROS). Aceste studii sugerează că afectarea neuronilor nigrali produce eliberarea (exocitoza) agregatelor de α -synucleină în SN. Acest proces duce la activare microglială și producție de mediatori proinflamatori, fenomene ce concură la persistența și avansarea proceselor neurodegenerative din BP.²

6. Apoptoza

Modalitatea principală prin care se produce moartea neuronilor în afecțiunile neuro-degenerative este procesul de apoptoză, un proces unic de moarte celulară (fundamental diferit de necroză!).

Procesul de necroza presupune o afectare severă și rapidă (traumă termică, fizică sau chimică) în urma căreia se produce edem mitochondrial și celular. Următoarea secvență este fragmentarea citoscheletală iar ultimul episod este afectarea nucleului.

Apoptoza în schimb este un proces secvențial, care începe cu condensarea cromatinei și reducerea volumului celular. Ulterior se formează corpusculi apoptotici (fragmente de nucleu și citoplasmă, acoperite de membrană celulară) care sunt "expulzați" din celulă, fiind fagocitate de celulele indemne din jur. Mitochondriile morfologic nu se schimbă. În fazele avansate de boală, majoritatea celulelor prezintă semne caracteristice de degradare a ADN-ului nuclear.

Apoptoza poate fi indusă în culturi de celule dopaminergice prin suprimarea factorilor trofici.

Rolul apoptozei în afecțiunile neuro-degenerative a fost demonstrat prin expunerea culturilor neuronale la o serie de condiții caracteristice acestor afecțiuni, toate acestea ducând la moarte celulară prin apoptoză:

- depleție GSH
- inhibarea cronică a superoxid-dismutazei
- fragmente de β -amiloid
- ischemia
- dopamina

Concluzii

În ciuda progresului extraordinar al neuroștiințelor, etiopatogenia BP rămâne în continuare un mister. Există multipli factori care interacționează, respectiv multiple procese care influențează sau contribuie la patogeneza BP. Stresul oxidativ, UPS și disfuncția mitochondrială, excitotoxicitatea și inflamația par să joace un rol important în degenerarea progresivă a neuronilor dopaminergici. Factorii genetici și de mediu se presupune că au un impact adițional.^{2,30}

Noi teorii prind contur în literatura ultimului an. Astfel, Hawkes și Braak, pornind de la „pattern”-ul lansat de cel din urmă, susțin ipoteza „double hit”: un agent transmisibil (virus neurotrop?) penetrează în SNC via bulbul olfactiv, respectiv prin intermediul secrețiilor nasale ajunge în stomac, ulterior în plexul Meissner iar în final în măduvă.²⁵

O altă ipoteză revoluționară propune pentru progresia proceselor patologice din BP mecanisme „prion-like” (Olanow și Prusiner). Argumentul principal al acestei teorii este propagarea de tip „host-to-graft” (evidențierea corpiilor Lewy în celulele fetale transplantate care au supraviețuit mai mulți ani).³¹

Bibliografie selectivă

1. Tárchy M, Takáts A. Parkinson-szindróma. Springer Hungarica, Budapest, 1994: 13-142.
2. Cheryl H. Waters Diagnosis and Management of Parkinson's Disease, Professional Communications, Inc. 2008: 11-250.
3. Kobayashi H, Krüger R, Markopoulou K, et al. Haploinsufficiency at the α -synuclein gene underlies phenotypic severity in familial Parkinson's disease. Brain 2003; 126 Part 1: 32-42.
4. Mechler F. A mozgászavarok genetikája. In: Takáts A (ed). Parkinson-kór és egyéb mozgászavarok, Melania Kiadó, Budapest, 2001: 45-57.
5. Mouradian MM. Recent advances in the genetics and pathogenesis of Parkinson disease. Neurology 2002; 58: 179-185.
6. Borbély K. Képkötő vizsgálatok mozgászavarokban. In: Takáts A (ed). Parkinson-kór és egyéb mozgászavarok, Melania Kiadó, Budapest, 2001: 89-108.

7. Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, et al. Alpha-synuclein cortical Lewy- bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000; 54: 1916-1920.
8. Kobayashi H, Krüger R, Markopoulou K, et al. Haploinsufficiency at the α -synuclein gene underlies phenotypic severity in familial Parkinson's disease. *Brain* 2003; 126 Part 1: 32-42.
9. Tan EK, Chai A, Teo YY, et al. Alpha-synuclein haplotypes implicated in risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2004; 62: 128-131.
10. Wszolek ZK, Pfeiffer RF, Tsuboi Y, et al. Autosomal dominant parkinsonism associated with variable synuclein and tau pathology. *Neurology* 2004; 62: 1619-1622.
11. Hedrich K, Marder K, Harris J, et al. Evaluation of 50 probands with early-onset Parkinson's disease for Parkin mutations. *Neurology* 2002; 58: 1239-1246.
12. Nisipeanu P, Inzelberg R, Abo Mouch S, et al. Parkin gene causing benign autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Neurology* 2001; 56: 1573-1575.
13. Portman AT, Giladi N, Leenders KL, et al. The nigrostriatal dopaminergic system in familial early onset parkinsonism with parkin mutations. *Neurology* 2001; 56: 1759-1761.
14. Rawal N, Periquet M, Lohmann E, et al. New parkin mutations and atypical phenotypes in families with autosomal recessive parkinsonism. *Neurology* 2003; 60: 1378-1380.
15. Jenner P. The MPTP-treated primate as a model of motor complications in PD: Primate model of motor complications. *Neurology* 2003; 61 (Suppl. 3): S4-S11.
16. Chen RC, Chang SF, Su CL, et al. Prevalence, incidence, and mortality of PD: A door-to-door survey in Ilan County, Taiwan. *Neurology* 2001; 57: 1679-1686
17. Hernán MA, Checkoway H, O'Brien R, et al. MAOB intron 13 and COMT codon 158 polymorphisms, cigarette smoking, and he risk of PD. *Neurology* 2002; 58: 1381-1387.
18. Borghi R, Giliberto L, Assini A, et al. Smoking and Parkinson's disease in twins. *Neurology* 2002; 58: 581-588.
19. Ascherio A, Chen H, Schwarzschild MA, et al. Caffeine, postmenopausal estrogen, and risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2003; 60: 790-795.
20. Ragonese P, D' Amelio M, Salemi G, et al. Risk of Parkinson disease in women: Effect of reproductive characteristics. *Neurology* 2004; 62: 2010-2014.
21. Mattson MP. Will caloric restriction and folate protect against AD and PD? *Neurology* 2003; 60: 690-695.
22. Zhang SM, Hernán MA, Chen H, et al. Intakes of vitamins E and C, carotenoids, vitamin supplements, and PD risk. *Neurology* 2002; 59: 1161-1169.
23. Abbott RD, Ross GW, White LR, et al. Midlife adiposity and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology* 2002; 59: 1051-1057.
24. Schuurman AG, van den Akker M, Ensink KTJL, et al. Increased risk of Parkinson's disease after depression: A retrospective cohort study. *Neurology* 2002; 58: 1501-1504.
25. Andrew J. Lees. The Parkinson chimera. *Neurology* 2009; 72: S2-S10.
26. Migliore L, Petrozzi L, Lucetti C, et al. Oxidative damage and cytogenetic analysis in leukocytes of Parkinson's disease patients. *Neurology* 2002; 58: 1809-1814.
27. Perju-Dumbravă L. Strategii terapeutice moderne în boala Parkinson. Ed. Medicală Universitară „Iuliu Hațieganu”, Cluj Napoca 2002: 21-200.
28. Marek K, Innis R, van Dyck C, et al. 123 β -CIT SPECT imaging assessment of the rate of Parkinson's disease progression. *Neurology* 2001; 57: 2089-2094.
29. Jenner P, Olanow CW. Oxidative stress and the pathogenesis of Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 47 (Suppl. 3): S161-S170.

30. Băjenaru O. (ed.) Ghiduri de diagnostic și tratament în neurologie. Ed. Amaltea 2005
31. Li JY, Englund E, Holton JL, et al. Lewy bodies in grafted neurons in subjects with Parkinson's disease suggest host-to-graft disease propagation. Nat Med 2008; 14:501-503



**COMPLICAȚIILE NON-MOTORII ALE
BOLII PARKINSON**

COMPLICAȚIILE NON-MOTORII ALE BOLII PARKINSON

Prof. Dr. Ovidiu Băjenaru

UMF „Carol Davila“ București - Spitalul Universitar de Urgență București
Catedra și Clinica de Neurologie

Boala Parkinson idiopatică (cu apariție sporadică) este o afecțiune neurodegenerativă cu etiologie necunoscută, asemănătoare din punct de vedere al manifestărilor clinice și răspunsului la medicația dopaminergică cu o serie de forme de parkinsonism cu determinism genetic bine identificat (cel puțin 13 entități descrise până în prezent). Numitorul comun, sub aspect patologic al acestor afecțiuni îl constituie apariția unor anomalii în procesarea unor diferite proteine celulare, care direct sau indirect duc la apariția unor depozite intracelulare ce conțin alfa-synucleina care se găsesc într-o formă de incluziuni celulare eozinofile descrise în microscopia optică sub denumirea de corpi Lewy (în cele mai multe cazuri, dar nu și în toate formele genetice); aceste acumulări proteice determină un efect citotoxic și disfuncție mitocondrială care antrenează creșterea stresului oxidativ și activarea căilor care duc la moarte neuronală prin apoptoză. Pe baza identificării postmortem în secțiuni groase de creier a depunerilor crescute de alfa-synucleină, corelată cu istoricul clinic al pacienților, neuropatologul german Heiko Braak¹ a demonstrat faptul că boala Parkinson este o afecțiune progresivă multifocală al cărei debut lezional precede cu mulți ani debutul sindromului motor caracteristic, primele leziuni din sistemul nervos central apărând în nucleul dorsal al vagului (din bulbul rahidian) și în tuberculii olfactivi, cu extindere ulterioară (printr-un mecanism încă nu foarte bine precizat, dar există date recente care susțin ipoteza unei transmiteri intercelulare, de la o structură la alta a proteinelor anormale, precum alfa-synucleina modificată patologic) către alte structuri rostrale din trunchiul cerebral, diencefal, sistemul limbic și în cele din urmă neocortex. În momentul de față însă, sunt din ce în ce mai multe date și opinii ale experților care susțin că inițierea procesului patologic are loc în afara sistemului nervos central, și anume în plexurile vegetative de la nivelul peretelui tubului digestiv, extensia făcându-se ulterior spre SNC prin bulbul rahidian, calea de legătură fiind nervul vag. În cadrul acestui proces de extensie lezională, afectarea *pars compacta* din substanța neagră (cu pierderea de neuroni dopaminergici și scăderea cantității de dopamină eliberată la nivelul neostriatului) apare abia către sfârșitul stadiului III evolutiv (Braak), când apar și primele semne clinice caracteristice parkinsonismului motor care permit diagnosticul clinic de boală Parkinson.

O consecință a acestor descoperiri o constituie demonstrarea faptului că boala Parkinson nu se datorează doar disfuncției dopaminergice din circuitul nigro-striat,

ci și leziunilor din alte sisteme dopaminergice din SNC (în particular mezo-limbic și mezocortical) și din sistemul nervos periferic (plexul mienteric din peretele tubului digestiv, structurile dopaminergice de la nivelul sistemului cardiovascular, renal etc.) precum și afectării a numeroase structuri non-dopaminergice (din trunchiul cerebral, paleostriatul ventral, diencefal, neocortex). Pe de altă parte, așa cum deja este cunoscut din neurofiziologie, circuitele nigro-striate nu au doar funcții motorii; ele sunt organizate în „circuite segregate“ atât somatotopic cât și funcțional și în afară de circuitele motorii s-au identificat circuite similare care intervin în realizarea funcțiilor cognitive, vizuo-spațiale și de control al oculomotricității, afective și de control al impulsurilor comportamentale (în special legate de mecanismul de recompensă și învățare prin asociere). Aceste date nu numai că nu vin în contradicție cu datele clinice, dar dimpotrivă explică observațiile clinice mai vechi că pe de o parte nu toate semnele motorii pot fi explicate prin leziuni dopaminergice nigrale (precum tulburările de echilibru, parțial tremorul, s.a.), iar pe de altă parte nu toate manifestările disfuncțiilor dopaminergice sunt de tip motor (ci apar și tulburări cognitive, de dispoziție, psihotice, senzitive, vegetative), și nu în ultimul rând că există și manifestări clinice determinate de disfuncții ale altor structuri cerebrale și sisteme de neurotransmisie (de tip noradrenergic, serotoninergic, glutamatergic, colinergic, s.a), precum tulburările de somn, o parte dintre tulburările cognitive, de dispoziție, vegetative, s.a.

Pe lângă toate acestea, ne confruntăm în ultimii peste 50 ani și cu manifestări ale bolii Parkinson care nu fac parte din istoria naturală a bolii, dar care sunt frecvent întâlnite deoarece ele sunt induse de însuși tratamentul simptomatic al bolii bazat în esență pe o stimulare dopaminergică, care din păcate însă nu poate reproduce modalitățile biologice de stimulare dopaminergică continuă, tonică și adaptată nevoilor funcționale și metabolice normale ale circuitelor neuronale particulare implicate în procesarea la nivel celular și de rețele neuronale a informațiilor pe care le utilizează în mod specific. Abia în ultimii ani, datele cercetărilor în neurobiologie ne ajută să începem să înțelegem rolul normal al dopaminei în menținerea și controlul neuroplasticității normale și să începem să cunoaștem (și mai mult să intuim și să emitem ipoteze de lucru !) alterările fenomenelor de neuroplasticitate la nivelul rețelelor neuronale corticale și din ganglionii bazali supuse fenomenelor patologice de tip neurodegenerativ, induse de înseși tratamentele cu beneficiu simptomatic pe de o parte, dar responsabile pe de altă parte de manifestările clinice generate de aceste perturbări în funcția rețelelor neuronale, uneori redutabile precum fluctuațiile motorii și non-motorii, diskineziile și tulburările de control al impulsurilor comportamentale.

Recent, tulburările non-motorii din boala Parkinson au fost sistematizate², după cum urmează:

1. **Simptome neuropsihiatrice:** depresie, apatie, anxietate, anhedonie, hipoprosexie, halucinații, iluzii, delir, demență, comportament obsesiv (cel mai adesea indus de unele medicamente), comportament stereotip repetitiv („*punding*”), confuzie, delirium (cel mai adesea indus de medicație), atacuri de panică.
2. **Tulburări de somn:** sd. picioarelor neliniștite și de mișcări periodice ale membrelor, tulburarea comportamentală de somn REM, pierderea atoniei somnului REM, tulburări motorii în stadiile NREM, somnolența diurnă excesivă, visele cu un conținut foarte dinamic, insomnia, tulburări respiratorii de somn.
3. **Simptome vegetative (disautonome):** tulburări vezicale urinare (imperioase, frecvente, nicturie), de sudorație, hipotensiune arterială ortostatică, căderi determinate de aceasta din urmă, dureri toracice constrictive, disfuncții sexuale, hipersexualitate (adesea indusă de tratamentul medicamentos), disfuncție erectilă, uscăciunea ochilor.
4. **Simptome gastro-intestinale** (în mare parte, dar nu în exclusivitate fac parte dintre tulburările vegetative): „hipersalivație” (de fapt falsă hipersalivație, deoarece pacientul nu înghite saliva normală), aguesie, disfagie și acumularea alimentelor în cavitatea bucală („*choking*”), reflux alimentar, vărsături, constipație și evacuare intestinală nesatisfăcătoare, incontinență fecală.
5. **Simptome senzitive:** dureri, paretezii, tulburări olfactive.
6. **Alte simptome:** oboseală, diplopie, vedere încețoșată, seboree excesivă, pierdere în greutate, creștere în greutate (de obicei indusă de tratament).

Se observă în această clasificare multe suprapuneri între simptome având o patogenie complexă (în care se intrică tulburări vegetative cu cele de comportament și/sau senzitive, cele legate de evoluția naturală a bolii cu cele induse de medicamente etc.), astfel că în afara unui inventar aproape complet de simptome non-motorii nu considerăm că această clasificare are o bază fiziopatologică și semiologică foarte riguroasă, motiv pentru care nu o vom utiliza în continuare. Mai mult decât atât, unele dintre aceste simptome legate de evoluția naturală a bolii își pot schimba caracteristicile clinice la pacienții tratați cu medicamente dopaminergice, căpătând un caracter fluctuant între stările de „on” și „off”, în particular în cazul manifestărilor non-motorii de wearing-off, categorie alcătuită³ din:

1. Simptome senzitive: durere, paretezii, hipoestezie, akathisie, oboseală
2. Simptome neuro-psihiatrice: anxietate, paranoia, halucinații, depresie, panică, tulburări cognitive
3. Simptome vegetative: paloare, variații ale TA, dispnee, tahicardie, hipersudorație, hiperemie facială, midriază, falsă hipersecreție salivară,

disfagie, eructații, meteorism abdominal, polakiurie și alte tulburări de micțiune.

În acest context, voi încerca în cele ce urmează să fac o trecere în revistă a manifestărilor non-motorii întâlnite în boala Parkinson pornind de la o încadrare a lor semiologică și explicate pe o bază fiziopatologică, în măsura în care datele cunoscute în prezent permit astfel de explicații. De la bun început trebuie făcută precizarea că și aceste tulburări, ca de altfel și tulburările motorii, pot fi încadrate în două categorii:

- manifestări non-motorii în relație cu evoluția naturală a bolii;
- manifestări non-motorii induse de tratamentul specific bolii Parkinson.

A. Tulburările afective

1. Depresia, anxietatea și anhedonia

O cercetare pe Medline ne va arăta date foarte variabile privind prevalența depresiei în boala Parkinson, cu variații între 7 și 70% în funcție de metodologia de studiu și de criteriile de diagnostic folosite. Majoritatea experților în domeniu sunt însă de acord că probabil mai mult de jumătate dintre bolnavii cu această maladie au o tulburare depresivă (mergând de la distimie până la o tulburare severă) apărută mai devreme sau mai târziu în cursul bolii. În particular trebuie subliniat că tulburarea depresivă poate preceda apariția semnelor motorii în până la 43% dintre cazuri, mai ales la tineri cu istoric familial de boală Parkinson⁴. În acest context merită subliniat faptul că nu s-a observat o corelație lineară între stadiul de boală și momentul de apariție și severitatea depresiei.

Un aspect important al apariției depresiei la acești pacienți este acela că alterează semnificativ calitatea vieții cotidiene a acestor bolnavi, mai ales când se asociază și unor disfuncții motorii importante. Momentul apariției depresiei în boala Parkinson poate genera și o serie de „capcane de diagnostic”, deoarece uneori parkinsonismul motor dominat de hipokinezie și cu masca facială tipică bolii poate simula depresia (fără ca în realitate tulburarea depresivă să fie întotdeauna prezentă), în alte situații prezența reală a depresiei la un parkinsonian poate simula o demență, iar în alte cazuri prezența unei depresii primare poate simula tabloul de parkinsonism (fără ca pacientul să aibă boala Parkinson). De aceea se impune ca în toate aceste situații evaluarea clinică neurologică și neuropsihologică să fie foarte riguroasă deoarece fiecare dintre aceste situații înseamnă un alt diagnostic, un alt prognostic (și nu trebuie ignorat riscul suicidar al depresiei primare !) și un alt tratament de care depinde în mod decisiv soarta pacientului. Deși aparent apropiată de depresie, anhedonia – frecvent asociată bolii Parkinson, este o tulburare afectivă distinctă definită ca o incapacitate de a avea experiența normală a plăcerii fizice și/ sau sociale. Pacienții cu anhedonie

Își pierd de aceea în mare măsură motivația pentru o serie de activități normale inclusiv pentru interacțiunile sociale, au o scădere a capacității de concentrare (care se poate adăuga la hipoprosexia indusă direct de disfuncția frontală) și o scădere a inițiativei (care se poate asocia și amplifica disfuncția executivă indusă de alterarea dopaminergică mezocorticală) precum și un interes scăzut pentru activitățile obișnuite care în general fac plăcere omului sănătos (activitate sexuală, o alimentație preferată, etc.). La pacienții cu boala Parkinson, anhedonia interferă cel mai adesea cu manifestări induse de depresie precum pierderea stimei eu-lui, pierderea apetitului, pierderea speranței, pesimism, apariția sentimentelor de devalorizare a sinelui, sentimentului de vinovăție, de gânduri recurente despre moarte și suicid, tulburări de somn (agravate de depresie, care se adăugă adesea la tulburările de somn induse de leziunile caracteristice bolii înseși). O mențiune aparte trebuie făcută cu privire la riscul suicidar; acest risc există și în boala Parkinson dar este mai mic decât frecvența și persistența ideății suicidare în această boală, probabil și datorită coexistenței unei anxietăți marcate care induce în contrabalans frică de moarte. Cu toate acestea, insistăm asupra faptului că la pacientul cu boala Parkinson și depresie, tratamentul antidepressiv trebuie instituit cât mai repede, mai corect și mai susținut deoarece riscul suicidar nu este de neglijat, mai ales în boala cu debut juvenil⁵. Un aspect particular al tulburărilor afective parkinsoniene este acela că în cazul pacienților tratați (cel mai adesea cu levodopa) pot să apară fluctuații ale acestora induse de tratament, de obicei cu depresie accentuată aparent fără motiv, anxietate cu sau fără tulburări de panică, mai frecvent în perioada de *off*, care dispar sau se ameliorează semnificativ la intrarea în stadiul *on* indus de administrarea de levodopa. Nu rareori astfel de fluctuații afective preced în timp apariția fluctuațiilor motorii, dar cel mai adesea le însoțesc pe acestea (în mod particular sunt bine caracterizate astăzi fluctuațiile afective asociate perioadei de *wearing-off*, unde sunt încadrate în așa numitele fenomene de “*wearing-off non-motor*”).

În schimb, deși mai rar decât aceste manifestări de “*off*”, s-au observat uneori în perioadele de “*on*”, manifestări psihiatrice oarecum opuse: episoade maniacale (cu grandoare, impulsivitate, hipersexualitate, insomnie) sau tulburări psihotice, care aproape întodeauna însoțesc diskineziile induse de medicamente. Studiile anatomo-clinice au stabilit în general corelații între prezența depresiei în boala Parkinson și degenerescențe ale căilor ascendente monoaminergice modulatorie ale activității cortexului limbic și orbitofrontal. În particular s-au evidențiat anomalii funcționale în circuitele “de recompensă”, “motivaționale” și de “răspuns la stres”⁶, care implică atât aspectele emoționale cât și pe cele discognitive induse de depresie. Studii de dozare cantitativă a diferiților neurotransmițători implicați în circuitele de modulare a vieții afective în boala Parkinson, au arătat

scăderi semnificative ale activității serotoninergice, noradrenergice dar mai ales dopaminergice în aria tegmentală ventrală din mezencefal, nc. caudat, putamen, nc. accumbens, locus coeruleus, substanța neagră, hipotalamusul lateral și posterior, precum și în cortexul hipocampic, cingulat și orbitofrontal⁷⁻¹². Toate aceste date însumate duc la concluzia că tulburările afective din boala Parkinson nu pot fi explicate printr-o singură leziune ci prin alterarea unor multiple sisteme de modulare a stărilor de dispoziție care interferă între ele la nivele diferite, începând cu trunchiul cerebral și până la nivelul cortexului limbic și neocortexului fronto-temporal; în acest context lezional se pare că disfuncția dopaminergică este majoră și ea conferă și cele mai multe dintre particularitățile clinice ale acestor tulburări. De aceea nu este surprinzător că cele mai multe dintre aceste tulburări se ameliorează semnificativ, până la dispariție în unele cazuri, sub tratament cu agonști dopaminergici și/ sau levodopa, care constituie prima linie de tratament în această situație. Dacă în aceste condiții tulburările afective nu se remit satisfăcător se recomandă asocierea liniei a doua de tratament constituită de medicația antidepressivă (cu mențiunea că în situația utilizării unui antidepressiv din clasa SSRI este posibil ca, datorită unor interferențe farmacodinamice încă neelucidate, în rare cazuri sindromul parkinsonian să se agraveze, situație în care antidepressivul trebuie schimbat cu un altul aparținând altei categorii chimice; de asemenea deși formal asocierea unui SSRI cu un inhibitor de MAO-B este contraindicată datorită riscului de sindrom serotoninergic și în foarte rare cazuri chiar de apariție a unor tulburări severe asemănătoare sindromului neuroleptic malign¹³ care pot avea consecințe severe care să pună în pericol viața pacientului, cel puțin în cazul asocierii rasagilinei cu un antidepressiv SSRI studiile clinice nu au confirmat aceasta supoziție^{14,15}).

Boala Parkinson cu depresie este o contraindicație pentru tratamentul prin stimulare cerebrală profundă (DBS), acesta fiind unul dintre motivele pentru care înainte de a se decide acest tip de intervenție terapeutică trebuie făcută o evaluare neuropsihologică foarte riguroasă. Mai mult decât atât, datele comunicate în literatură sunt contradictorii în ceea ce privește acest tip de tratament și depresia, în multe dintre aceste studii relevându-se faptul că DBS pentru tratamentul bolii Parkinson agravează depresia, tulburările de atenție și disfuncțiile mnestice¹⁶⁻¹⁹.

B. Tulburările cognitive

Este demonstrat astăzi faptul că în boala Parkinson, în general nu de la debutul clinic, tulburările cognitive sunt frecvent prezente, mergând de la tulburări de integrare vizuo-spațială până la disfuncție executivă, tulburări de învățare și demență. Aceste tulburări nu sunt neașteptate având în vedere implicarea profundă a ganglionilor bazali și circuitelor dopaminergice cerebrale în realizarea funcțiilor cognitive. Așa cum arătăm mai sus, între circuitele segregate

care se închid în striat există cel puțin două care implică scoarța prefrontală (unul pentru partea sa dorso-laterală, altul pentru cea medială și bazală) cu rol în funcțiile executive, care sunt esențiale pentru formularea deciziilor pornind de la integrarea diferitelor tipuri de informație. În aceste circuite nc. caudat ocupă un loc central, ca și nc. accumbens. Datorită acestor circuite, ganglionii bazali intervin în păstrarea și integrarea informațiilor, focalizarea atenției, programarea și organizarea comportamentului direcționat către o anumită țintă propusă (circuitul care se închide în scoarța prefrontală dorso-laterală), în decizia și organizarea comportamentului generat de informații din sfera afectivă (circuitul care se închide în scoarța orbito-frontală) și în motivație, focalizarea atenției și sesizarea erorilor determinate de mecanismele de recompensă (circuitul care implică partea anterioară a scoarței girusului cingulat în relație cu nc. accumbens). În plus, date foarte recente au evidențiat rolul fundamental pe care îl are dopamina din sistemele mezo-cortical și mezo-limbic în facilitarea acestor funcții și mai ales în realizarea neuroplasticității corticale și la nivelul tuturor structurilor din ganglionii bazali (prin circuitul nigro-striat) prin stimularea tonică a receptorilor dopaminergici extrasinaptici care determină realizarea echilibrului între fenomenele de LTP („*long-term potentiation*”) și LTD („*long-term depression*”) – condiție obligatorie și necesară pentru normalitatea funcției sistemelor de semnalizare intracelulară. În acest proces complex, la nivelul tuturor acestor structuri activitatea de modulare dopaminergică interacționează cu cea colinergică în controlul funcției normale a sinapselor glutamat-ergice și gaba-ergice – esențiale în realizarea proceselor cognitive (inclusiv procesele mnestice, de învățare și decizionale).

În boala Parkinson, tulburările cognitive apar insidios și la mai mult de 1 an față de apariția parkinsonismului motor (element definitoriu de diferențiere clinică între boala Parkinson și boala difuză cu corpi Lewy^{20,21}), îmbrăcând uneori tabloul clinic de tulburare cognitivă moderată (MCI) de regulă non-amnestică cu profil de tip subcortical (afectare de tip disexecutiv asociată cu tulburări de atenție, disfuncție vizuo-spațială cu tulburări de construcție și tulburări de memorie mai tardive de tip subcortical – *vezi mai jos*). Tulburările de memorie în boala Parkinson, spre deosebire de cele de tip alzheimerian, se caracterizează prin dificultăți de evocare a informațiilor și mai puțin de codare și stocare a lor; este afectată și memoria verbală dar și cea vizuală, dar mai puțin decât în boala Alzheimer. Tulburările de atenție pot avea un caracter fluctuant, mai puțin evident decât în cazul bolii difuze cu corpi Lewy, dar mai evident decât în boala Alzheimer. Disfuncția executivă se manifestă prin dificultăți de a găsi soluțiile optime în rezolvarea de diferite probleme, inclusiv cele care apar în activitatea cotidiană determinată de dificultăți în procesul deciziei care implică scoarța prefrontală

(vezi mai sus), la care se asociază apoi dificultăți în formularea de concepte și care cu timpul fac din ce în ce mai dificilă viața profesională, socială și chiar familială. Se consideră că și tulburările de fluentă verbală (dificultăți de inițiere, perseverarea verbală, alterarea melodicității verbale) sunt de fapt manifestări ale disfuncției executive care interferă cu mecanismele limbajului în planul evocării și utilizării cuvintelor cele mai potrivite în raport cu mesajul exprimării verbale. Disfuncția vizuo-spațială este mai precoce și mai sever afectată în b.Parkinson decât în b.Alzheimer (cu excepția stadiilor avansate ale acesteia din urmă) și este consecința alterării circuitelor cortico-striate implicate esențial în integrarea vizuo-spațială (care determină alterări vizuo-perceptuale care afectează discriminarea vizuală, perceperea mișcării în spațiul înconjurător, percepția formei obiectelor fără să fie atinse), a celor în relație cu activitatea oculomotorie (implicând alterări de orientare vizuo-spațială) la care probabil se asociază și disfuncția executivă (în termenii planificării și alternanței răspunsurilor). În planul evaluării neuropsihologice testul ceasului este sever afectat (ca de altfel și în boala difuză cu corpi Lewy) ca și copierea desenelor.

Toate aceste tulburări cognitive se pot agrava progresiv până în stadiul de demență asociată bolii Parkinson, care din punct de vedere patologic corespunde stadiului VI Braak. În acest stadiu (dar și premergător lui, fiind considerați ca factori de predicție ai apariției acestui tip de demență într-o etapă anterioară) și intricat cu disfuncțiile cognitive, la ceva mai puțin de 50% dintre acești pacienți pot să apară și tulburări psihiatrice propriu-zise sub formă de halucinații - de obicei vizuale²², delir (cel mai adesea de tip paranoid), tulburări afective, apatie. Unele observații clinice au evidențiat o posibilă corelație între riscul de a dezvolta ulterior demență și profilul motor inițial al bolii Parkinson cu declin mai rapid în care apar semnificativ clinic și semne motorii non-dopaminergice asociate celor de tip dopaminergic: căderi mai frecvente, instabilitate posturală, tulburări de mers (așa-numitul fenotip PIDG – „*postural instability gait disorder*”); de asemenea apariția tulburărilor de somn de tip RBD („*REM Behaviour Disorder*” - tulburare comportamentală de somn REM) în stadii mai precoce de boală, pare să fie un factor de predicție pentru apariția ulterioară a demenței asociate bolii Parkinson. Grupul de lucru al MDS (“*Movement Disorders Society*”) a stabilit o serie de criterii operaționale care permit diagnosticul de demență asociată bolii Parkinson (bazate pe caracteristici esențiale, caracteristici clinice asociate, caracteristici care nu exclud diagnosticul dar îl fac mai puțin probabil, caracteristici care sugerează alte condiții sau boli cauzatoare ale sindromului demențial); aplicând aceste criterii pot să apară mai multe eventualități de diagnostic clinic: demența asociată bolii Parkinson probabilă, posibilă sau improbabilă²⁰. Pentru diagnosticul bolii difuze cu corpi Lewy se folosesc Criteriile McKeith 2005²³⁻²⁵.

Neuroimagistica structurală (CT, IRM) nu aduce date specifice în acest stadiu de boală, dar studiile comparative au pus în evidență un grad de atrofiere cerebrală globală mai mare decât la pacienții cu boală Parkinson fără demență.

Studiile de perfuzie cerebrală prin PET au arătat modificări secundare scăderii metabolismului glucozei constând în perfuzie mai diminuată în ariile asociative corticale în timp ce în ganglionii bazali s-a observat o hiperperfuzie reactivă (considerată a fi consecința scăderii stimulării dopaminergice). Mai recent, studiile PET cu un ligand specific beta-amiloidului (PIB - Intermediarul Pittsburg B) au adus date extrem de interesante deoarece au evidențiat *in vivo* în creierul pacienților cu demență asociată bolii Parkinson o încărcare crescută nu numai de alfa-synucleină (vezi studiile lui H. Braak), dar și o încărcare semnificativă cu amiloid care nu se regăsește și la pacienții cu boala Parkinson fără demență, dar nu atât de importantă ca în boala difuză cu corpi Lewy (la care gradul de încărcare cu amiloid este apropiat de cel al bolnavilor cu maladie Alzheimer)²⁶. Aceste date imagistice obținute *in vivo* sunt congruente cu observațiile patologice făcute de-a lungul mai multor ani, prin studiu sistematic la necropsie, al creierelor obținute de la pacienți care fuseseră diagnosticați în viață cu diferite tipuri de demență neurodegenerativă și/ sau vasculară și care au arătat că în realitate leziunile de diferite tipuri (de tip amiloidic, depozite de alfa-synucleină, de tip tau-patie, de tip vascular) sunt prezente împreună în proporții diferite de la bolnav la bolnav și probabil că împreună participă, cu pondere variabilă individual la realizarea disfuncțiilor cerebrale manifestate clinic sub forma unui sindrom demențial.

În plan biochimic și al activității sinaptice, este extrem de interesantă observația că în demența asociată bolii Parkinson (ca de altfel și în boala difuză cu corpi Lewy) deficitul de activitate colinergică este semnificativ mai sever decât în boala Alzheimer (recunoscută ea însăși prin scăderea semnificativă a activității colinergice corticale), ceea ce explică în bună măsură și răspunsul terapeutic favorabil al pacienților cu demență asociată bolii Parkinson și a celor cu boală difuză cu corpi Lewy la inhibitori de colinesterază (în toate ghidurile terapeutice, inclusiv în cel al Societății de Neurologie din România, pe baza recomandărilor experților MDS, rivastigmina are indicație de tip IA în aceste afecțiuni). Alături de deficitul colinergic, de apariția disfuncțiilor cognitive din boala Parkinson, și alte tulburări de neurotransmisie la nivel cerebral sunt responsabile: în primul rând disfuncția dopaminergică (probabil principala cauză a disfuncției executive), dar și un deficit noradrenergic, serotoninergic precum și o perturbare severă a activității glutamat-ergice²⁷.

C. Tulburările psihotice în boala Parkinson

Aceste tulburări sunt relativ comune în maladia Parkinson în care apar însă tardiv în evoluția bolii, de obicei la pacienți cu vârsta mai înaintată. Apariția lor

determină o alterare semnificativă a calității vieții zilnice a acestor pacienți și se asociază cu un prognostic defavorabil; nu rareori sunt un factor de predicție pentru apariția demenței (*vezi mai sus*). Ele apar nu numai ca o consecință a tratamentului antiparkinsonian, așa cum erau interpretate până nu demult, ci rezultă din interferența între modificările lezionale induse de progresia bolii și o serie de factori extrinseci, între care medicația utilizată joacă un rol important (mai ales agoniștii dopaminergici). Din punct de vedere clinic, aceste manifestări apar în contextul lipsei de alterare a senzoriului, progresează în timp și se manifestă cel mai frecvent sub forma halucinațiilor vizuale, adesea cu neliniște sau chiar agitație psihomotorie. Așa cum am arătat sunt mai frecvent asociate cu prezența tulburărilor cognitive / demenței, ca și cu prezența depresiei și a tulburărilor de somn. O serie de raportări preliminare au ridicat problema unei potențiale asocieri între tratamentul prin DBS și dezvoltarea manifestărilor psihotice în boala Parkinson²⁸. Tratamentul presupune ajustarea medicației antiparkinsoniene și utilizarea acelor antipsihotice atipice care nu agravează parkinsonismul (clozapine cu indicație de tip IA și quetiapine cu indicație IIB, în ghidurile terapeutice). Observații recente sugerează că inhibitorii de colinesterază, pe lângă ameliorarea disfuncției cognitive și independent de ea, au și efecte antipsihotice la acești bolnavi²⁹⁻³¹.

D. Tulburările de control al impulsurilor (ICD – „Impulse Control Disorders”) în boala Parkinson

Conform definiției Asociației Americane de Psihiatrie aceste tulburări se referă la incapacitatea unui individ de a rezista unui impuls, unei tendințe imperioase sau unei tentații de a face o activitate ce poate fi periculoasă pentru sine sau pentru ceilalți.

Astfel de tulburări psihopatologice, cunoscute de multă vreme în psihiatrie în diverse circumstanțe etiologice, s-au observat cu precădere în ultimii 10 ani și la un număr considerabil de pacienți cu boala Parkinson aflați sub diferite forme de tratament dopaminergic, mai ales cu doze mari de agoniști dopaminergici. Aspectele clinice particulare cel mai frecvent întâlnite la acești bolnavi, descrise până în prezent în literatură sunt: tendința nestăpânită și excesivă de a participa la jocuri de noroc („*gambling*”), uneori ignorând nevoile de alimentație și de îngrijire proprie, activitatea nestăpânită de a face cumpărături multe, nejustificate și iraționale uneori mult peste posibilitățile financiare ale persoanei în cauză („*compulsive shopping*”), hipersexualitate compulsivă (uneori și la oameni mult înaintați în vârstă), impulsuri de agresivitate, comportament compulsiv de a folosi excesiv și nejustificat computerul, mâncatul compulsiv mult peste nevoile alimentare reale. Unele dintre aceste manifestări se regăsesc și în manifestări

anormale care nu sunt generate de agoniștii dopaminergici, dar care au fost descrise în cadrul Sindromului de Dereglare Dopaminergică (DDS – *Dopamine Dysregulation Syndrome*) și *punding* care a fost descris cel mai frecvent în relație cu tratamentul cu levodopa. Prima observație în acest sens aparține lui Giovannoni G. în anul 2000³² când a descris un comportament de tip addictiv la parkinsonieni care au tendința să își crească singuri doza de levodopa, chiar dacă aceasta generează diskinezii supărătoare, deși necesitățile motorii ale individului nu justifică o astfel de creștere. Ulterior, în lucrările publicate de acest autor ca și în multe alte publicații din diferite centre medicale din lume, în cadrul acestui sindrom s-au mai descris: hipersexualitate anormală, nevoia de a umbla mult dar fără un scop anume, „*gambling*” și „*shopping*” patologice, comportament hipomaniacal și chiar psihoze maniacale, precum și fenomenul de „*punding*”^{33,34} (comportament motor caracterizat prin fascinația intensă de a face în mod repetat, la nesfârșit, tot felul de activități stereotipe, inclusiv de a scrie în detaliu tot ceea ce li se întâmplă sau de a ordona, reordona și cataloga permanent orice, de a sorta fără încetare obiecte de uz comun etc.; din propria experiență, menționez cazul unui pacient cu boala Parkinson veche de peste 10 ani, de profesie medic pe ambulanță de peste 30 ani, care la fiecare control medical vine cu zeci-sute de pagini scrise foarte ordonat în care descrie cu lux de amănunte tot ceea ce i se întâmplă, fără ca până de curând să fi avut un astfel de comportament). Într-o lucrare recentă³⁵ în care se analizează aceste tulburări se consideră că toate aceste manifestări pot fi încadrate într-un spectru mai larg de tulburări impulsiv-compulsive în boala Parkinson care sunt generate de interferența între disfuncția dopaminergică în diferitele sisteme morfo-funcționale ale SNC generată de boala însăși și tratamentul dopaminergic care nu poate respecta modalitatea complexă continuă și modulată, de stimulare fiziologică în raport cu activitatea normală a individului. În cadrul acestui spectru de manifestări clinice, autorii citați identifică patru categorii clinico-patologice: 1. sd. de deficit de dopamină (manifestat prin comportament de căutare imediată a recompensei); 2. sd. de dependența de dopamină (manifestat prin comportament addictiv); 3. sd. de dereglare dopaminergică (manifestat prin comportament addictiv și stereotipii); 4. tulburări de control al impulsurilor (*vezi comportamentul descris mai sus*).

E. Tulburările de somn

Deși sesizate de multă vreme, tulburările de somn în boala Parkinson au început să fie studiate sistematic abia după anul 2000, atunci când noile date despre leziunile caracteristice acestei boli au început să ofere explicații asupra mecanismelor potențiale ale acestor tulburări și totodată atunci când dezvoltarea și accesibilitatea studiilor de polisomnografie însoțite de înregistrarea video

continuă concomitentă au deschis posibilitatea studierii clinice sistematice a acestor manifestări. Ele sunt foarte frecvente și au fost descrise la 70-98% dintre pacienții cu boala Parkinson³⁵⁻⁴².

Astfel, înțelegem faptul că leziunile multiple din trunchiul cerebral care duc la anomalii funcționale ale mai multor sisteme de neurotransmițători (esențiale pentru inducerea și desfășurarea tuturor secvențelor somnului normal) sunt de natură să inducă alterări intrinseci ale mecanismelor somnului: deficitul de dopamină din aria tegmentală ventrală se corelează cu alterări ale somnului REM printr-un mecanism încă neelucidat, scăderea numărului de neuroni serotoninergici din ncc. centrali ai rafeului participă la perturbarea mecanismelor de inducție a somnului NREM, leziunile neuronilor noradrenergici din locus coeruleus și a celor colinergici din nc. pedunculo-pontin și din nc. bazal Meynert se pot corela cu anomaliile funcționale ale somnului REM; studii mai recente par să implice și anomalii în secreția hipocretinei în relație cu apariția somnolenței diurne. Pe lângă acestea, la amplificarea anomaliilor intrinseci ale somnului contribuie nespecific și modificări legate de însăși vârsta de obicei mai înaintată a acestor bolnavi care contribuie la modificarea arhitecturii somnului și a ritmurilor circadiene.

Un al doilea grup de condiții care participă la apariția și amplificarea tulburărilor de somn ale bolnavilor cu maladie Parkinson, pot să inducă alterări extrinseci mecanismelor propriu-zise ale somnului, și sunt generate de simptomele bolii Parkinson înseși (tulburările motorii: rigiditatea, bradikinezia, dificultățile motilității axiale – de natură să nu permită relaxarea fizică și să altereze comportamentul motor în timpul somnului; tulburările senzitive și durerea: durerile musculare nocturne, s.a.; tulburările psihice: depresia, anxietatea; tulburările cognitive și demența), de alte tulburări motorii nocturne asociate bolii Parkinson (distonii musculare, mișcări periodice ale membrelor și sindromul picioarelor neliniștite, tulburarea comportamentală de somn REM), de afecțiuni medicale comorbide (apnee de somn, nicturie, s.a), de efectele secundare ale unor medicamente (între care somnolența diurnă asociată cu agoniștii dopaminergici este mai frecvent documentată, la fel ca și tulburările de control al impulsurilor – *vezi mai sus*).

Consecințele clinice ale acestor anomalii mai frecvent asociate cu boala Parkinson sunt: reducerea duratei somnului cu unde lente (stadiile III – IV NREM) și creșterea duratei stadiilor I – II NREM (somnul superficial), reducerea duratei somnului REM, alterarea arhitecturii somnului cu fragmentarea sa, care devine din ce în ce mai ineficient și neodihnitor și are drept principală consecință somnolența diurnă și uneori nevoia imperioasă de a adormi (așa-numitele „atacuri de somn”- termen însă ce trebuie evitat deoarece este incorect din punct de vedere fiziopatologic, fiind înlocuit ca terminologie cu „somnolență diurnă

excesivă și adormiri bruște”), fenomene ce par a fi uneori, în cazuri individuale, accentuate de utilizarea agoniștilor dopaminergici. Subiectiv pacienții acuză foarte adesea dificultăți de adormire, treziri frecvente în cursul nopții, neliniștea membrelor – mai ales a celor inferioare, dureri și crampe musculare nocturne, dificultatea de a se întoarce în pat, nicturie și incontinență urinară; se mai pot observa de asemenea, episoade de confuzie nocturnă și halucinații nocturne, mai frecvent vizuale. Într-o proporție de 15-40% bolnavii cu maladia Parkinson manifestă o parasomnie severă (necaracteristică doar acestei maladii, ea fiind întâlnită și în narcolepsie și alte boli neurodegenerative de tip alfa-synucleinopatie, la unele chiar mai frecvent, cum este cazul atrofiei multisistem în care apare la cca. 70% dintre cazuri și al bolii difuze cu corpi Lewy în care este întâlnită în practic toate cazurile) cunoscută sub denumirea de *tulburare comportamentală de somn REM* („*REM Behaviour Disorder*”, RBD). De aceea se consideră că RBD este o caracteristică precoce a alfa-synucleinopatiilor care ar putea anticipa diagnosticul uneia dintre aceste maladii, când apare asociată și cu alte semne neurologice, fără însă că în acest moment să dispunem de cunoștințele necesare unui diagnostic de certitudine de boala Parkinson înainte de manifestarea parkinsonismului motor. Această anomalie care apare în cursul somnului REM, fiind determinată de ineficiența mecanismelor care în mod normal decuplează total sistemele motorii de comenzi din sistemul nervos central în timpul acestei secvențe de somn, se manifestă prin pierderea atoniei musculare normale din somnul REM însoțită de activitate tonică și fazică la nivelul mușchilor, bărbiei și extremităților (obiectivată prin EMG), asociată cu tresăriri sau uneori mișcări violente ale membrelor sau întregului corp care par legate de conținutul viselor; datorită violenței acestor mișcări, uneori pot să apară traumatisme însoțite de răniri mai mult sau mai puțin importante atât ale bolnavului cât și ale partenerului de somn al acestuia. Diagnosticul de certitudine se face prin polisomnografie cu înregistrare video continuă concomitentă în cursul somnului de noapte.

F. Tulburări senzoriale și senzitive

O manifestare prezentă în aproape toate cazurile de boală Parkinson idiopatică este disfuncția olfactivă care evoluează până la anosmie. Această anomalie este foarte precoce, în marea majoritate a cazurilor precedând cu mulți ani apariția primelor semne motorii caracteristice, dar în același timp prin lipsa ei de specificitate nu poate permite un diagnostic de certitudine în stadiul premotor al bolii. Astăzi știm că acest fenomen se explică prin precocitatea leziunilor în stadiul I Braak, la nivelul bulbilor olfactivi. Într-un studiu *in vivo*⁴³ care a folosit metode imagistice radioizotopice de evidențiere a anomaliilor funcționale ale căilor olfactive atât la pacienții cunoscuți cu boala Parkinson, dar

și la rudele apropiate ale acestora, asociate cu examen clinic și examen DaT-scan (pentru evidențierea anomaliilor dopaminergice precoce la nivelul putamenului, specifice bolii Parkinson) și urmăriți sistematic timp de 2 ani s-a observat că hiposmia la rudele de gradul I ale bolnavilor cunoscuți cu maladie Parkinson, s-a asociat cu un risc crescut semnificativ al acestora, între 11% și 22% de a dezvolta ulterior boala Parkinson. Într-un alt studiu mai recent⁴⁴ s-a evidențiat faptul că disfuncția olfactivă la pacienții parkinsonieni afectează semnificativ atât capacitatea de identificare cât și pe cea de discriminare a mirosurilor; mai mult, în aceeași serie de studiu s-a observat că alterarea pragului de percepție a mirosurilor este cel mai sever afectată în boala Parkinson, semnificativ mai mult decât în atrofia multisistem și în paralizia supranucleară progresivă (care au de asemenea frecvent disfuncție olfactivă).

Alte tulburări senzitive care sunt frecvent și relativ nespecific întâlnite în boala Parkinson sunt durerea (cu diferite forme clinice: dureri de tip nevralgic, dureri cu aspect de arsură, crampe musculare, dureri difuze nesistematizate s.a), senzația de constricție, parestezii sub formă de furnicături, s.a. O caracteristică cvasispecifică a acestor manifestări senzitive care sugerează o patogenie legată de mecanismele intrinseci bolii, este aceea că la bolnavii tratați cu medicație dopaminergică aceste fenomene senzitive au adesea un caracter fluctuant între perioadele *on* și *off* (de obicei sunt mai frecvente și mai severe în perioada *off*).

În această situație, pe lângă manifestările de mai sus, se pot asocia senzația de dispnee fără o suferință respiratorie propriu-zisă, senzația de tremor interior, dureri sugerând o nevralgie trigeminală, s.a. Prezența acestor fluctuații senzitive în fenomenul de *wearing-off*, precede nu rareori fenomenele fluctuante motorii, ceea ce ne-ar putea permite la o anamneză atentă (mai ales dacă folosim și un chestionar specific depistării acestui tip de fluctuație) un diagnostic mai precoce al fenomenului de *wearing-off* care ne obligă la modificări terapeutice corespunzătoare. În ceea ce privește durerea prezentă la bolnavii cu maladie Parkinson, se sugerează astăzi mai mult pe baza datelor mai recent cunoscute cu privire la intervenția unor circuite dopaminergice care implică neuronii din aria tegmentală ventrală și nc. accumbens în mecanismul de reacție comportamentală la durere, că aceasta este o formă de durere neuropatică de tip central (fără să avem deocamdată dovezi certe în acest sens demonstrate la bolnavii cu maladie Parkinson).

G. Tulburările vegetative

Acestea pot îmbrăca aspecte diferite și extrem de complexe (*vezi clasificarea de mai sus*), deoarece aproape că nu există componentă a sistemului nervos vegetativ ai cărei centri din sistemul nervos central să nu fie afectați, uneori foarte

precoce de modificările lezionale specifice bolii; mai mult decât atât recent au apărut o serie de publicații care demonstrează faptul că în boala Parkinson apar modificări și la nivel periferic, aproape în toate organele și țesuturile (inclusiv în celulele sanguine).

Din tot acest complex de tulburări vegetative, probabil că cele cu impactul cel mai mare asupra calității vieții bolnavului sunt: constipația, hipotensiunea arterială ortostatică (care însă nu este întotdeauna simptomatică și niciodată de severitatea și cu frecvența întâlnită în atrofia multisistem), disfuncția sexuală, disfuncția urinară și sudorația anormală. Ca și în cazul tulburărilor senzitive unele dintre manifestările vegetative pot avea și ele fluctuații între stările „on” și „off” (mai frecvent transpirații, disfuncții vezicale urinare, dureri abdominale și genitale, paloare, hiperemie facială, tuse, senzație de foame, senzație de cald/ rece, distensie abdominală, s.a.), dar mai puțin pregnant decât în cazul simptomelor senzitive, de dispoziție și cognitive. Recunoașterea acestora ca manifestări ale bolii este importantă pe de o parte, pentru că trebuie identificate metodele de îngrijire care să limiteze consecințele negative ale acestor tulburări asupra calității vieții bolnavului - *vezi recentul Ghid al American Academy of Neurology publicat în acest an*, pentru tratamentul simptomelor non-motorii din boala Parkinson⁴⁵, iar pe de altă parte pentru că pornind de la existența lor în diferite combinații (în special tulburări vegetative asociate cu tulburări de somn și/ sau disfuncție olfactivă) se poate ridica suspiciunea de diagnostic premotor de boală Parkinson, ceea ce poate duce la indicația de utilizare a unor investigații particulare care să ne apropie de un diagnostic de boală Parkinson posibilă sau probabilă: teste genetice, PET cerebrală cu fluorodopa, DaTscan-SPECT cerebrală, SPECT cardiacă cu MIBG (metaiodobenzilguanidine) care evidențiază denervarea cardiacă precoce⁴⁶.

În concluzie, putem spune că știm astăzi că în maladia Parkinson, leziunile neuronilor dopaminergici nu se referă doar la cei din substanța neagră *pars compacta*, dar cel puțin și la cei din aria tegmentală ventrală din mezencefal și din sistemul nervos vegetativ periferic; în afara pierderii de neuroni dopaminergici, în sistemul nervos central al acestor pacienți mai sunt afectate și multiple alte rețele neuronale (cel puțin noradrenergice, serotoninergice, colinergice), boala Parkinson fiind o maladie progresivă, multilezională și extensivă. În plus, pe fondul modificărilor continue ale substratului neuronal, specifice procesului neurodegenerativ al bolii, alterarea neuroplasticității agravată și de tratamentele simptomatice bazate pe stimularea dopaminergică farmacologică, dar nefiziologică, de tip pulsatil, amplifică anomaliile de organizare a rețelelor neuronale complexe având drept consecință anomalii funcționale și structurale (la nivel subcelular, legate de mecanismele enzimatic de semnalizare intracelulară,

și urmate de anomalii în sintezele proteice) progresive atât la nivelul ganglionilor bazali, dar și la nivel cortical și în trunchiul cerebral precum și la nivelul structurilor vegetative din sistemul nervos central și periferic. Toate aceste date sunt de natură să ne explice atât manifestările motorii (dopaminergice și non-dopaminergice) cât și pe cele non-motorii (dopaminergice și non-dopaminergice), legate de istoria naturală a bolii și modificate sau apărute ca o consecință a tratamentului simptomatic cronic, dopaminergic, dar necorespunzător mecanismelor de funcționare normale, fiziologice ale neuronilor și rețelelor neuronale.

Cunoașterea cât mai completă a acestor manifestări se impune pe de o parte pentru a ameliora terapeutic condiția și calitatea vieții bolnavilor cu maladie Parkinson, iar pe de altă parte pentru a identifica modalitățile de contracarare a mecanismelor bolii care să permită o modificare favorabilă a evoluției acesteia (ideal oprirea evoluției) pornind de la un diagnostic pozitiv cât mai precoce, când leziunile acumulate sunt mai puține și nu atât de severe.

Bibliografie

1. Braak H, Ghebremedhin E, Rüb U, Bratzke H, Del Tredici K. Stages in the development of Parkinson's disease-related pathology. *Cell Tissue Res.* 2004; 318(1):121-34.
2. Chaudhuri KR, Healy DG, Schapira AH. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol.* 2006;5(3):235-45.
3. Blanchet PJ. The fluctuating Parkinsonian patient--clinical and pathophysiological aspects. *Can J Neurol Sci.* 2003; 30 Suppl 1:S19-26.
4. Santamaría J, Tolosa E, Valles A. Parkinson's disease with depression: a possible subgroup of idiopathic parkinsonism. *Neurology.* 1986;36(8):1130-3.
5. Thanvi BR, Munshi SK, Vijaykumar N, Lo TC. Neuropsychiatric non-motor aspects of Parkinson's disease. *Postgrad Med J.* 2003 Oct;79(936):561-5.
6. Cummings JL. Depression and Parkinson's disease: a review. *Am J Psychiatry.* 1992; 149(4):443-54.
7. Hornykiewicz O, Kish SJ. Biochemical pathophysiology of Parkinson's disease. *Adv Neurol* 1986; 45: 19-34.
8. Barbeau A, Roy M, Cloutier T. Smoking, cancer, and Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 1986; 20(1):105-6.
9. Lewis SJG, Dove A, Robbins TW, Barker RA, Owen AM. Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *J Neurosci* 2003;23:6351-6356.
10. Javoy-Agid F, Taquet H., Ploska A., Cherif-Zahar C., Ruberg M., Agid Y. Distribution of Catecholamines in the Ventral Mesencephalon of Human Brain, with Special Reference to Parkinson's Disease. *Journal of Neurochemistry* 1981; 36 (6):2101-5
11. Mayeux R. Depression in the patient with Parkinson's disease. *J Clin Psychiatry* 1990; 51 (Suppl.): 20-23.
12. Torack MR, Morris JC. The Association of Ventral Tegmental Area Histopathology With Adult Dementia. *Arch Neurol.* 1988;45(5):497-501.
13. Odagaki Y. Atypical neuroleptic malignant syndrome or serotonin toxicity associated with atypical antipsychotics? *Curr Drug Saf.* 2009;4(1):84-93.

14. Chen JJ, Swope DM, Dashtipour K. Comprehensive review of rasagiline, a second-generation monoamine oxidase inhibitor, for the treatment of Parkinson's Disease. *Clinical Therapeutics* 2007; 29 (9): 1825-1849
15. Gerber PE, Lynd LD. Selective serotonin-reuptake inhibitor-induced movement disorders. *Ann Pharmacother*. 1998; 32(6):692-8.
16. Berney A, Vingerhoets F, Perrin A, Guex P, Villemure J.-G, Burkhard PR, Benkelfat C, Ghika J. Effect on mood of subthalamic DBS for Parkinson's disease A consecutive series of 24 patients. *Neurology* 2002; 59: 1427 - 1429.
17. Wood MF, Nguyen FN, Okun MS, Rodriguez RL, Foote KD, Fernandez HH. The effect of deep brain stimulation surgery on repetitive behavior in Parkinson patients: A case series. *Neurocase* 2010;16(1):31-6.
18. Woods SP, Rippeth JD, Conover E, Carey CL, Parsons TD, Tröster AI. Statistical power of studies examining the cognitive effects of subthalamic nucleus deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Clin Neuropsychol*. 2006; 20(1):27-38
19. Lemke MR, Fuchs G, Gemende I, Herting B, Oehlwein C, Reichmann H, Rieke J, Volkman J. Depression and Parkinson's disease. *J Neurol*. 2004; 251 Suppl 6:VI/24-7.
20. Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, Duyckaerts C, Mizuno Y, Broe GA, Cummings J, Dickson DW, Gauthier S, Goldman J, Goetz C, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, McKeith I, Olanow W, Poewe W, Quinn N, Sampaio C, Tolosa E, Dubois B. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2007; 22(12):1689-707.
21. Dubois B, Burn D, Goetz C, Aarsland D, Brown RG, Broe GA, Dickson D, Duyckaerts C, Cummings J, Gauthier S, Korczyn A, Lees A, Levy R, Litvan I, Mizuno Y, McKeith IG, Olanow CW, Poewe W, Sampaio C, Tolosa E, Emre M. Diagnostic procedures for Parkinson's disease dementia: recommendations from the movement disorder society task force. *Mov Disord*. 2007; 22(16):2314-24.
22. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2004 Dec 9;351(24):2509-18.
23. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, O'Brien JT, Feldman H, Cummings J, Duda E, Lippa C, Perry EK, Aarsland D. et al. for the Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology* 2005;65:1863-1872
24. McKeith IG, Burn DJ, Ballard CG, Collerton D, Jaros E, Morris CM, McLaren A, Perry EK, Perry R, Piggott M, O'Brien JT. Dementia with Lewy bodies. *Semin Clin Neuropsychiatry*. 2003; 8(1):46-57.
25. Weisman D, McKeith I. Dementia with Lewy bodies. *Semin Neurol*. 2007; 27(1):42-7.
26. Gomperts SN, Rentz DM, Moran E, Becker JA, Locascio JJ, Klunk WE, Mathis C, Elmaleh DR, Shoup T, Fischman AJ, Hyman BT, Growdon JH, Johnson KA. Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases. *Neurology*. 2008; 71(12): 903-910.
27. Pillon B, Czernecki V, Dubois B. Dopamine and cognitive function. *Current Opinion in Neurology* 2003; 16: S17-S22.
28. Zahodne LB, Fernandez HH. - Pathophysiology and treatment of psychosis in Parkinson's disease: a review., *Drugs Aging*. 2008;25(8):665-82.
29. Bergman J, Lerner V. Successful Use of Donepezil for the Treatment of Psychotic Symptoms in Patients With Parkinson's Disease. *Clinical Neuropharmacology* 2002; 25 (2): 107-110

30. Bullock R., Cameron A. Rivastigmine for the Treatment of Dementia and Visual Hallucinations Associated with Parkinson's Disease: A Case Series. *Current Medical Research and Opinion* 2002; 18 (5): 258-264
31. Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, Deuschl G, De Deyn PP, Durif F, Kulisevsky J, van Laar T, Lees A, Poewe W, Robillard A, Rosa MM, Wolters E, Quarg P, Tekin S, Lane R. Rivastigmine for Dementia Associated with Parkinson's Disease. *NEJM* 2004; 351:2509-2518.
32. Giovannoni G, O'Sullivan JD, Turner K, Manson AJ, Lees AJ. Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with Parkinson's disease on dopamine replacement therapies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68(4):423-8.
33. Wolters ECh. Non-motor extranigral signs and symptoms in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15 Suppl 3:S6-12.
34. Mamikonyan E, Siderow AD, Duda JE, Potenza MN, Horn S, Stern MB, Weintraub D. Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008; 23(1):75-80.
35. Wolters E Ch, van der Werf YD, van den Heuvel OA. Parkinson's disease-related disorders in the impulsive-compulsive spectrum. *Journal of Neurology* 2008; 255 Suppl 5: 48 – 56.
36. Factor SA, McAlarney T, Sanchez-Ramos JR, Weiner WJ. Sleep disorders and sleep effect in Parkinson's disease. *Movement Disord.* 1990;5:280-285.
37. Tandberg E, Larsen JP, Karlsen K. A community-based study of sleep disorders in patients with Parkinson's disease. *Movement Disord.* 1998;13:895-899.
38. Arnulf I, Konofal E, Merino-Andreu M, et al. Parkinson's disease and sleepiness: an integral part of PD. *Neurology.* 2002;58:1019-1024.
39. Comella CL, Tanner CM, Ristanovic RK. Polysomnographic sleep measures in Parkinson's disease patients with treatment-induced hallucinations. *Ann Neurol.* 1993; 34:710-714.
40. Ondo WG, Dat Vuong K, Khan H, Atassi F, Kwak C, Jankovic J. Daytime sleepiness and other sleep disorders in Parkinson's disease. *Neurology.* 2001;57:1392-1396.
41. Lees AJ, Blackburn NA, Campbell VL. The nighttime problems of Parkinson's disease. *Clin.Neuropsychopharmacol* 1988;11: 512–519,
42. Markku Partinen. Sleep disorder related to Parkinson's disease. *Journal of Neurology* 1997; 244 Suppl.1: S3 –S6
43. Stiasny-Kolster K, Doerr Y, Möller JC, Höffken H, Behr TM, Oertel WH, Mayer G. Combination of 'idiopathic' REM sleep behaviour disorder and olfactory dysfunction as a possible indicator for alpha-synucleinopathy demonstrated by dopamine transporter FP-CIT-SPECT. *Brain.* 2005; 128(1):126-37.
44. Haehner A., Hummel T., Reichmann H. Olfactory dysfunction as a diagnostic marker for Parkinson's disease.- *Expert Rev Neurother.* 2009;9(12):1773-1779
45. Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, Chaudhuri KR, Morgan JC, Gronseth GS, Miyasaki J, Iverson DJ, Weiner WJ. Practice Parameter: Treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2010;74:924-931
46. Truong DD, Wolters EC. Recognition and management of Parkinson's disease during the premotor (prodromal) phase. *Expert Rev Neurother.* 2009;9(6):847-857.



SIMPTOMELE MOTORII DIN BOALA PARKINSON

SIMPTOMELE MOTORII DIN BOALA PARKINSON

Mihaela Simu

Boala Parkinson (BP) are în prezent statutul de boală neurodegenerativă al cărei diagnostic este clinic și care beneficiază de tratament simptomatic. Diagnosticul clinic are ca și corespondent neuro-patologic pierderea neuronilor dopaminergici pigmentați (60-70%) din trunchiul cerebral în special substanța neagră (SN) și prezența corpiilor Lewy) – stadiul III după clasificarea lui Braak.

Astfel, elementul de definire și identificare clinică al BP îl constituie simptomatologia motorie - parkinsonismul, cu consecințe funcționale multiple și devastatoare.

Terapia de substituție cu levodopa, care aduce inițial (și pentru o perioadă variabilă de timp) - un control eficient al simptomelor motorii ale bolii, induce prin ea însăși (din motive complexe) simptome motorii suprapuse.

Astfel în BP analizăm 2 tipuri de simptome motorii:

1. Simptome motorii care aparțin bolii în sine și evoluției naturale a acesteia.
2. Simptome motorii care reprezintă complicații ale terapiei de substituție.

1. Simptome motorii care aparțin bolii în sine

Diagnosticul de BP înseamnă identificarea parkinsonismului (și sub acest aspect tabloul clinic este neschimbat de la descrierea lui de către James Parkinson în 1817 și apoi Charcot și contemporanii la sfârșitul secolului XIX).

Astfel, parkinsonismul (ansamblu de simptome motorii) devine un element de referință în evoluția naturală a bolii în raport atât cu faza premotorie a bolii (tot mai mult cercetată, înțeleasă și definită) cât și cu faza avansată a bolii (faza de declin cognitiv asociată bolii).

Simptomele motorii care definesc BP au debut focal (de obicei într-unul dintre membre), fiind expresia clinică a scăderii peste 70% a concentrației de dopamină în striatul controlateral, mai precis cu pierderea dopaminei în putamenul posterior. Tomografia prin emisie de pozitroni (PET) cu 18 Florodopa arată captare asimetrică în faza precoce de boală mai ales în putamenul posterior (regiune care corespunde cu regiunea motorie a striatului), putamenul anterior și nucleul caudat fiind interesați pe măsura progresiei bolii.

Akinezia, bradikinezia, rigiditatea și tremorul sunt în principal legate de disfuncția “buclei motorii” identificată la nivelul circuitelor ganglionilor bazali, bucla care are rol în controlul mișcărilor.

Simptomele cardinale ale parkinsonismului sunt reprezentate de un grup de simptome (considerate prin convenție ca “pozitive” sau “negative”) care se regăsesc exprimate individual în diferite combinații:

1. Tremorul de repaus (+)
2. Rigiditatea (+)
3. Bradikinezia (-)
4. Hipokinezia (-)
5. Postura în flexie (+)
6. Pierdere reflexe posturale (-)
7. Fenomenul de “freezing” (-)

Pentru parkinsonismul clinic definit, conform criteriilor de diagnostic curente ale UK Brain Bank este necesară prezența a cel puțin 2 din aceste simptome cu un simptom obligatoriu și anume bradikinezia.

1. Tremorul (+)

Tremorul, simptom pozitiv, reprezintă în general primul simptom observat în repaus de pacient, deși poate fi absent la până la 30% din pacienți.

Tremorul parkinsonian este regulat cu frecvența de 4-6 Hz și are distribuție topografică caracteristică:

- frecvent- interesează membrele predominant distal și în repaus; astfel se observă mai ales la nivelul degetelor (policele are o mișcare ritmică în raport cu indexul, mișcare asociată cu “număratul de bani”-“*pill rolling*”, iar la picior mișcarea e descrisă ca o “pedalare”);
- ocazional interesează mandibula și limba;
- rar interesează mușchii axiali (abdomen, spate, șold), gâtul;

Tremorul poate crește în amplitudine sau poate fi declanșat de manevre ca mișcările voluntare ale altor părți ale corpului, de calculul aritmetic, de stresul mental și emoțional. De asemenea este cel mai vizibil când pacientul merge (semn precoce când încă alte semne nu sunt prezente), nu dispăre în postură sau acțiune deși în aceste circumstanțe este mult atenuat față de repaus. În combinație cu rigiditatea dă senzația de “sacadă” (semnul “roții dințate”) în examinarea pasivă prin mobilizarea unei articulații. Din păcate tremorul este un simptom pe care terapia cu levodopa și/sau medicația cu agoniști dopaminergici are o eficacitate limitată.

2. Rigiditatea (+)

Rigiditatea reprezintă un semn pozitiv și definește creșterea tonusului muscular asociat bolii.

Această creștere de tonus este evidențiable la palpare și în repaus, pentru că există o reducere a distensiei la mișcări pasive (membre, gât, trunchi), o rezis-

tență crescută la întindere, cu o facilitare a reacției de scurtare și o rezistență la mișcările pasive egală în toate direcțiile.

Hipertonia musculară interesează astfel musculatura global, atât grupele musculare flexoare cât și cele extensoare (flexorii membrelor mai afectați în fazele precoce de boală clinică) și se accentuează în timpul unei mișcări voluntare active controlaterale.

Examinarea rigidității, care se face prin manevre de mobilizare pasivă a unor articulații, este descrisă ca “plastică”, asemănată cu senzația resimțită la îndoirea unei “țevi de plumb” și cu “semnul roții dințate” datorită sacadelor percepute la aceste mobilizări (prin contribuția tremorului, chiar dacă este subclinic). Rigiditatea este din punct de vedere topografic sistematic detectabilă la nivelul articulațiilor distale (ex. articulația mâinii). Dacă este prezentă la articulații proximale, (gât și/sau trunchi) are semnificație prognostică mai proastă, pentru că rigiditatea axială nu răspunde așa bine la tratamentul dopaminergic sau indică un sindrom Parkinson plus.

Din punct de vedere practic, pentru acuratețea examinării merită amintit că rezistența la mobilizarea pasivă este dependentă de viteza mobilizării astfel că rigiditatea va fi evidentă la mobilizarea lentă a articulației pentru că poate fi omisă, fiind absentă sau minimă la mobilizarea rapidă a unei articulații.

3. Akinezia (-)

Akinezia, strict definită ca “absența mișcării” este varianta extremă a hipokineziei descrisă de către Wilson în 1925 în Lancet ca “sărăcirea mișcărilor” și reprezintă un parametru motor de tip negativ (-). Akinezia/hipokinezia reprezintă și inabilitatea/dificultatea de a iniția mișcări (măsurată prin creșterea timpului de reacție). În BP se datorează dificultății de selecție și/sau activare a programelor motorii dorite. Astfel mișcările secvențiale sunt afectate (de exemplu, băutul unui pahar de apă care asociază prinderea paharului și flectarea cotului) și de asemenea mișcările asociate (de exemplu, absența balansului membrelor în timpul mersului). Hipokinezia reprezintă însă un simptom complex, mai mult decât motor, pentru că poate fi influențat și de scăderea motivației și a dispoziției (apărând astfel și în afara BP ca de exemplu în boli mentale sau în unele boli care dau inactivitate prelungită). De aceea, definitiv pentru BP este doar hipokinezia asociată bradikineziei. Multe dintre manifestările motorii ale BP sunt rezultanta combinației dintre hipokinezie și bradikinezie.

4. Bradikinezia (-)

Bradikinezia, simptom negativ (-) reprezintă “lentoarea” în execuția mișcărilor.

Se caracterizează prin reducerea în frecvență și amplitudine a mișcărilor spontane, fapt observabil mai ales în mișcărilor automate repetitive (când apare așa numitul decrement). Astfel la execuția mișcărilor simple, repetitive, există o reducere progresivă în amplitudine până la oprire (decrementul/oboseala).

Frecvent, în fazele incipiente de boală pacienții interpretează consecințele clinice ale bradikineziei ca “deficit motor” sau “oboseală”.

Prezența bradikineziei este obligatorie pentru definirea clinică a BP și de aceea trebuie obiectivată prin examinarea clinică.

Asocierea dintre bradikinezie și hipokinezie se reflectă în simptome cu expresie topografică:

- la extremitatea cefalică
 - clipitul redus
 - inexpressivitatea expresiei faciale spontane (hipomimie sau “*poker face*”)
 - sialoree prin lipsa de înghițire spontană și nu prin hiperproducție de salivă
- la nivelul membrelor
 - gesticularea spontană redusă /tendința de a sta nemișcat
 - absența mișcărilor asociate în timpul activităților zilnice (salut etc.)
 - dificultate la execuția mișcărilor fine (de exemplu, scoaterea unei monede din buzunar)
 - hipometria (sau mișcarea incompletă) – evidențiată de exemplu prin mișcări alternante ale extremităților și observată la mers care este lent cu ridicarea insuficientă a picioarelor;
- la nivelul trunchiului
 - dificultatea în ridicarea dintr-un scaun sau fotoliu
 - coborârea dintr-o mașină
 - întoarcerea în pat

Programele motorii învățate și automatizate, sunt reduse în amplitudine și încetinite în execuție.

Astfel vorbirea se va modifica progresiv sub aspectul scăderii volumului (hipofonie), devenind monotonă fără inflexiuni (aprozodie) cu neclaritatea enunțului (dizartrie) cu perioade de incapacitatea separării silabelor, cu accelerare și suprapunere (tahifemie).

La nivelul mersului se remarcă reducerea lungimii pasului, a ridicării tălpii de pe sol (mersul cu “pași mici și târâți”), cu balans redus/absent al membrelor și predominanța posturii în flexie .

Activitățile zilnice sunt de asemenea afectate din aceleași motive, anamneza și/sau examinarea pacienților relevând dificultate la bărbierit, la spălarea dinți-

lor, la pieptănat, la îmbrăcat, încheierea nasturilor, alimentare (în faze avansate tulburări de deglutiție și aspirație) etc.

La fel se instalează modificări ale grafiei (micrografia), folosirea unui instrument muzical este afectată la fel ca și condusul unei mașini (trecerea promptă de pe accelerație pe frână și viceversa).

5. Postura în flexie (+)

Postura în flexie (+) fenomen pozitiv, este caracteristică BP. Aspectul global în flexie al întregului corp începe la membrele superioare pentru a cuprinde tot corpul. Capul este aplecat, la fel și trunchiul care devine aplecat înainte, cu spatele cifotic. Brațele sunt ținute în fața corpului cu flexia coatelor, a articulațiilor coxofemorale și a genunchilor. În faze avansate ale bolii, pacienții prezintă deformări ale mâinilor, cu deviere ulnară ale degetelor, flexia articulațiilor metacarpo-falangiene și extensia articulațiilor interfalangiene, iar la nivelul piciorului pot apare deformări cu inversie plantară și dorsiflexia degetului mare.

6. Instabilitatea posturală (-)

Instabilitatea posturală (-) fenomen negativ, apare în fazele mai avansate de boală (fiind absentă în faza precoce a bolii, mai ales la pacienții tineri) și reprezintă consecința pierderii reflexelor de posturale (reflexe subținse de afectarea unor căi nondopaminergice). Prezența precoce a instabilității posturale poate reprezenta un indiciu de sindrom parkinson plus. Instabilitatea posturală se examinează prin testul de retropulsie. Examinatorul se plasează în spatele pacientului pe care îl trage brusc și ferm de umeri. Un pacient avertizat are testul negativ (normal) dacă își redresează trunchiul fie fără nicio deplasare a picioarelor, fie printr-un pas înapoi. Pacienții cu reflexe posturale pierdute (test pozitiv, patologic) cad în spate dacă nu sunt sprijiniți.

Pierderea reflexului postural duce în viața zilnică la tendința de cădere și în final la imposibilitatea ortostatismului neasistat, la “prăbușirea” pacientului la așezarea pe un scaun (“*sitting en bloc*”) etc. De asemenea, modificarea reflexelor posturale este responsabilă și de mersul “festinat” (din ce în ce mai rapid) al pacientului, în încercarea de a aduce piciorul în față pentru a rămâne în centrul de gravitație al corpului flectat și a preveni căderea. În stadializarea Hoen și Yahr pierderea reflexelor posturale reprezintă un prag de evoluție al bolii, stadiul III marcând pierderea acestor reflexe.

7. Fenomenul de blocaj (freezing, blocaj motor) (-)

Fenomenul de blocaj (freezing, blocaj motor) reprezintă un fenomen negativ (-) și este definit de inabilitatea tranzitorie de a efectua mișcările active propuse. Acest blocaj motor se instalează brusc și este tranzitor (de ordinul secundelor).

Acest fenomen poate interesa mișcările voluntare (pe care le suspendă tranzitor) cu distribuție topografică predominant la nivelul membrelor inferioare. La acest nivel interferează mai ales cu mersul (act motor voluntar dar în mare măsură automatizat) în circumstanțe diverse. Astfel blocajul poate apare la inițierea mersului (ezitarea la pornire), la întoarcere, la schimbarea direcției mersului, la apropierea de destinație (ezitarea la destinație), pe teren plat mai mult decât la urcatul scărilor. Blocajul motor este accentuat de diverse bariere sau activități cu timp restricționat (de ex. trecerea prin uși rotative, uși de ascensor, traversat o stradă cu trafic etc.). Acest fenomen poate fi anihilat dacă se găsesc “clue”-uri vizuale de tip trecere peste un marcaj vizibil, efectuarea primului pas cu piciorul întins ca la o pardă militară sau concomitent cu un cântat ritmic sau numărat etc .

Fenomenul de blocaj care implică membrele inferioare duce la cădere și risc de fractură atunci când se combină cu pierderea reflexelor posturale, pentru că picioarele se opresc brusc și porțiunea superioară a corpului continuă să se miște în lipsa capacității de redresare la postura verticală. Asocierea în fazele avansate de boală a blocajului cu pierderea reflexelor posturale reprezintă cauza majoră de complicații traumatice mai ales ortopedice cu prognostic vital infaust în contextul vârstei și comorbidităților.

Alte distribuții topografice pentru fenomenul de blocaj (*freezing*) pot interesa mușchiul ridicător al pleoapelor cu incapacitatea deschiderii acestora (apraxia deschiderii pleoapelor sau inhibiția levatorului pleoapelor), vorbirea cu fenomenul de palilalie (repetarea aceluiași cuvânt, silabă sau literă), scrierea.

De asemenea, probabil legat tot de fenomenul de “freezing” există inabilitatea de a efectua 2 acte motorii simultan.

În prezent, pentru diagnosticul clinic al BP se folosesc criteriile *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank*, un set de criterii bine validate care ajută la acuratețea diagnosticului clinic cu o specificitate de 98,1% și o sensibilitate de 90,4%.

Aceste criterii reunesc aspecte de anamneză și examinare clinică de mare utilitate, pentru că diagnosticul BP fiind clinic are o rată de eroare de 10-20%.

Astfel, conform cu *UK Parkinson's Disease Society Brain Bank* diagnosticul de BP se face în 3 pași de evaluare:

Primul pas constă în diagnosticul sindromului parkinsonian și anume pacientul trebuie să aibă BRADIKINEZIE plus cel puțin unul dintre următoarele simptome: RIGIDITATE musculară, TREMOR de repaus de 4-6 Hz, INSTABILITATE POSTURALĂ pentru care se exclude cauzalitatea primar vizuală, vestibulară, cerebeloasă sau proprioceptivă.

Al doilea pas constă în evaluarea criteriilor de excludere a BP, ceea ce înseamnă că pacientul nu are nici una din următoarele:

- istoric de AVC repetate cu progresiune în trepte a parkinsonismului
- istoric de traumatisme cerebrale repetate

- istoric cert de encefalită
- crize oculogire
- tratament neuroleptic concomitent cu debutul simptomelor
- mai mult de o rudă afectată
- remisiune susținută
- simptome care se mențin strict unilateral după 3 ani de evoluție clinică
- paralizia supranucleară a privirii
- semne cerebeloase
- simptome autonome precoce și severe
- demență severă precoce cu afectare memorie, limbaj și praxie
- semnul Babinski prezent
- prezența unei tumori cerebrale sau a hidrocefaliei comunicante
- răspuns negativ la doze mari de levodopa în absența malabsorbției
- expunere la MPTP

Al treilea pas constă în evaluarea prezenței de criterii suportive BP care au valoare în combinație cu pasul 1 și anume:

- debutul unilateral
- prezența tremorului de repaus
- evoluție progresivă
- persistența asimetriei simptomelor cu afectarea mai importantă a hemicorpului unde au debutat
- răspuns excelent la levodopa (în quantum de 70-100%)
- coree severă indusă de levodopa
- răspuns terapeutic la levodopa de 5 sau mai mulți ani
- evoluție clinică de 10 sau mai mulți ani

De asemenea, enunțul diagnostic de BP se face în termeni de posibil, probabil sau cert.

Pentru diagnosticul clinic posibil pacientul trebuie să aibă una dintre:

- tremor de repaus asimetric (4-6 Hz; 70% dintre pacienții cu BP)
- rigiditate asimetrică (distribuție)
- bradikinezie asimetrică (distribuție)

Pentru diagnosticul clinic probabil pacientul trebuie să prezinte 2 simptome dintre care bradikinezia obligatorie:

- tremor de repaus asimetric
- rigiditate asimetrică (distribuție)
- bradikinezie asimetrică (distribuție)

Pentru diagnosticul clinic cert (clinic definit) pacientul prezintă criteriile de la clinic probabil plus un răspuns consistent și susținut la medicația antiparkinsoniană.

Când există dubii de diagnostic 4 teste pot contribui la diagnostic și anume:

- examinarea neuropsihologică
- înregistrarea mișcărilor oculare
- cistomanometrie
- IRM cerebral

2. Simptome motorii care reprezintă complicații ale terapiei substituție

Introducerea terapiei de substituție cu levodopa a îmbunătățit semnificativ simptomatologia BP cu impact atât pe calitatea vieții cât și pe speranța de viață a acestor pacienți.

Totuși experiența de peste 40 de ani cu această terapie a dovedit diminuarea progresivă a eficacității terapiei în timp precum și apariția de simptome motorii în relație cu această terapie de tip diskinetic și/sau distonic, denumite generic „fluctuații motorii”.

Aceste fluctuații motorii fac tot mai dificilă optimizarea formulei terapeutice individuale la un moment dat pe parcursul bolii (fazele avansate de boală) și duc la invalidarea semnificativă a pacientului sub aspect funcțional.

Aceste complicații motorii rezultă din complexitatea bolii, nivelul actual de înțelegere a acesteia și limitele terapiei în interrelația cu boala.

În prezent sunt identificate următoarele motive care induc fluctuații motorii:

- tratamentul este simptomatic, nu etiologic și /sau neuroprotector și prin suprapunerea peste o boală care nu este “statică”, ci progresivă (moartea neuronală devine clinic evidentă sub aspect motor când rezerva de neuroni în SNc este 20%-30%) se ajunge la dependența exclusivă de nivelul seric al medicației de substituție (îngustarea ferestrei terapeutice) și indirect de calitățile farmacologice ale preparatelor de levodopa disponibile;

- timpul scurt de înjumătățire al preparatelor curențe de levodopa stimulează discontinuu (nefiziologic) versantul striatal, inducând în timp modificări adaptative ale receptorilor dopaminergici postsinaptici denervați cu favorizarea apariției de mișcări involuntare (diskinezii) în special la vârful de concentrație serică și pierderea eficacității și/sau apariția de distonii la nivelul minim seric;

- eficacitatea unei administrări de levodopa depinde de cantitatea care ajunge intracerebral, deci trece bariera hematoencefalică, iar nivelul seric al unei administrări de levodopa depinde de trecerea barierei digestive intestinale unde de absoarbe (depinde de motilitatea gastrică și rapiditatea evacuării gastrice precum și de conținutul proteic al mesei pentru competitivitatea cu alți aminoacizi pentru absorbție); astfel elemente de farmacocinetică, biodisponibilitate și diverse

interferențe predictibile sau nu, pot modifica eficacitatea terapeutică anticipată sau uzuală la un pacient.

Fluctuații motorii asociate și /sau induse de terapia cu levodopa

Fenomenul „*wearing-off*” (fenomenul de epuizare a răspunsului la levodopa).

Acest fenomen care are ca sinonim „akinezia de sfârșit de doză” („*end of dose akinesia*”) și reprezintă scurtarea duratei beneficiului terapeutic după o doză de levodopa administrată (sub 4 ore), cu reapariția simptomelor bolii înainte de următoarea administrare de medicație. Acest fenomen reprezintă cea mai frecventă complicație motorie legată de terapie și de asemenea este adesea și cea mai precoce instalată. Simptomele din perioada de „*wearing-off*” sunt fie cele ale parkinsonismului motor (tremor, bradikinezie, rigiditate) poate mai ușor de recunoscut dar pot fi și simptome nonmotorii (autonome, senzitive, psihice, cognitive) uneori mai greu de identificat ca legate de epuizarea efectului terapeutic.

Distonia perioadei „off”

Reprezintă apariția în perioada „off” a unor posturi distonice dureroase. Distonia apare cel mai frecvent dimineața, la trezire (ultima doză din seara precedentă nu are eficacitatea până dimineața) dar poate apare și între dozele diurne. Cel mai frecvent apar crampe în picior cu dorsiflexia halucelui și a celorlalte degete, dar sunt descrise și posturi distonice ale brațelor sau a membrilor inferioare. Aceste posturi distonice sunt dureroase, și dispar în perioada „on” de instalare a efectului terapeutic al următoarei doze.

Fenomenul „on-off” reprezintă alternanța bruscă și impredictibilă a episoadelor de mobilitate „on” cu a celor akinetice „off” (oscilații aleatorii sau cu dispariția bruscă, impredictibilă a efectului dozei de levodopa) cu durată de la minute la ore. Apomorfina reprezintă terapia de salvare a episoadelor „off” din această conjunctură.

Fenomenul „no-on” (de doză ineficace) reprezintă circumstanța în care administrarea unei doze de levodopa nu este urmată de eficiență terapeutică. Este legată de interferența medicației cu tractul digestiv (evacuare gastrică întârziată, absorbție insuficientă, eratică etc.). În general pacienții cu terapie de durată descriu acest fenomen.

Fenomenul de „*freezing*” (blocaj) care poate apare atât în fazele de „off”, dar și de „on” (mai ușor de tratat *freezing*-ul din faza „off” prin optimizarea terapiei). Are toate caracteristicile descrise la blocajul motor ca simptom al parkinsonismului (foarte frecvent se manifestă ca blocaj de pornire).

Diskineziile reprezintă apariția de mișcări involuntare cel mai frecvent de tip coreic sau balistic în perioada de efect al terapiei de substituție (eficacitatea

motorie se face cu prețul acestor mișcări parazitare excesive). În general încep la membrele inferioare și vor fi mai accentuate la nivelul hemicorpului de debut clinic al bolii. Diskineziile pot fi ușoare sau moderate și de multe ori sunt mai mult supărătoare pentru anturaj decât pentru pacient (le acceptă și le preferă perioadelor de „off”), dar pot deveni și severe și invalidante uneori afectând chiar mușchii respiratori.

Se descriu două forme de diskinezie:

- diskinezia de vârf de doză apariția diskineziilor coincide cu momentul concentrației serice maxime a medicației
- diskineziile bifazice (diskinezie-îmbunătățire-diskinezie) (D-I-D) în care diskineziile apar rapid după ingestia medicației, apoi se ameliorează corespunzător cu efectul terapeutic maxim pentru a reapărea pe măsură ce beneficiul terapeutic dispare

Distoniile reprezintă o altă complicație legată de terapia de substituție, mai legate de fenomenul de wearing-off, dar pot să apară pe parcursul creșterii sau scăderii nivelului seric al levodopei. Posturile distonice dureroase ale piciorului sunt cele mai frecvent descrise.

Pentru analiza fluctuațiilor motorii există diferite clasificări cu utilitate practică, operațională.

Astfel se descriu 4 tipuri de oscilații ale performanțelor motorii în funcție de severitate:

Tipul I care cuprinde diminuarea progresivă a motilității (*wearing-off*) cu următoarele variante:

- „*wearing off*” după unele doze de levodopa
- „*wearing off*” după fiecare doză de levodopa
- faze „on” cu minime diskinezii
- forme mixte între tipul I și II

Tipul II care cuprinde:

- prezența de fenomene „on-off” fără diskinezii de fază „on”:
- fenomene „off” înaintea unor doze de levodopa
- fenomen „off” înaintea fiecărei doze de levodopa
- forme mixte între tipurile I și II

Tipul III care cuprinde prezența de fenomene „on-off” cu diskinezii de fază „on”:

- mișcări coreice de „vârf de doză” (*peak dose chorea*)
- mișcări distonice de „vârf de doză” (*peak dose dystonia*)
- diskinezii paroxistice
- diskinezii bifazice (D-I-D)

Tipul IV care cuprinde prezența de fenomen „on-off” clasic, oscilații aleatorii ale performanțelor motorii, independente de medicație.

De asemenea, se pot clasifica fluctuațiile motorii în funcție de componentele motorii elementare ca hipokinetice, hiperkinetice sau distonice.

Manifestări hipokinetice sunt reprezentate de:

- akinezia de sfârșit de doză (*wearing off, end of dose akinesia*)
- fenomen de „off” paroxistic (*sudden off*)
- fenomen de „on” întârziat (*delayed on*)
- absență a perioadei „on”
- akinezia matinală (*early morning akinesia*)
- akinezia de vârf de doză (*peak-dose akinesia, peak-dose dysphonia*)
- fenomenul de „freezing”

Manifestări hiperkinetice sunt reprezentate de:

- mișcări coreice de vârf de doză (*peak-dose chorea*)
- hiperkinezia paroxistică
- diskinezia bifazică (D-I-D)

Manifestări distonice sunt reprezentate de:

- distonia matinală (*early morning dystonia*)
- distonia de sfârșit de doză (*end of dose dystonia*)
- distonia de vârf de doză (*peak-dose dystonia*)

Între 28%-84% dintre pacienții cu BP vor dezvolta complicații motorii legate de terapia dopaminergică la 4-6 ani de la inițierea acesteia, cu impact negativ adițional asupra calității vieții acestora. Optimizarea terapiei la acești bolnavi reprezintă o provocare iar rata de succes depinde în mare măsură de corectitudinea anamnezei, examinării bolnavului și urmării acestuia.

Simptomatologia motorie se menține ca un pivot central în BP (pentru evaluare, terapie, aprecierea evoluției) chiar dacă extinderea permanentă a înțelegerii bolii sub aspectul mecanismelor patogenice, al semiologiei (simptomele nonmotorii, tulburările cognitive particulare etc.) arată complexitatea acestei patologii.

Bibliografie

1. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ (1992). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's Disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 55. 181-4
2. Samii A, et al. *Lancet* 2004; 363:1783-94;
3. CalneDB et al *Ann Neurol* 1992; (Suppl): S125-7; Ward CD, Gibb WR. *Adv Neurol* 1990;53:245-9
4. J.J Jankovic, E Tolosa Parkinson's disease and movement disorders Fourth Edition Lippincott, Williams and Wilkins 2008
5. C.W Olanow, MB Stern, K Sethi The Scientific and Clinical Basis for the Treatment of Parkinson Disease (2009) *Neurology* vol 72, Nr 21 Maz 26 2009, Suppl 4 (s1-s134)

6. H.H. Fernandez, R.L. Rodriguez, F.M. Skidmore, M.S Okun Movement Disorders Diagnosis and surgical and medical management (A practical Approach) 2007 Ed.Demos
7. M.Edwards, N. Quinn, K. Bathia Parkinson's disease and other movement disorders; Oxford University Press 2008
8. E. Tolosa, G Wenning, W. Poewe. The diagnosis of Parkinson's disease The Lancet neurologz, Vol 5 Jan 2006 p 75-86
9. W. Poewe. Clinical measures of progression in Parkinson's disease Mov Dis vol 24, Nr S2, 2009, pg S671-S 677.
10. E Tolosa, W. Poewe, Premotor Parkinson's disease. Neurology, Vol 72, Nr. 7, Feb 17, 2009,Suppl 2, pg S1-S73;
11. M. C. Rodriguez –Oroz, M. Jahanshahi, P.Krack, I. Litvian, R. Macias, E. Bezard, J. Obeso Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms; The Lancet Neurology, Vol 8, Issue 12. Dec 2009 pg 1128-1138
12. V.Voon, P-O. Fernagut, J. Wickens, Ch.Brauney, M.Rodriguez, N.Pavon, J.L. Juncos, J. Obeso, E. Bezard. The Lancet Neurology, Vol 8, Issue 12. Dec 2009 pg 1140-1149.
13. C. Gaig, E Tolosa; When does Parkinson's disease begin? Mov Dis vol 24, Nr S2, 2009, pg S656-S 665.
14. A.H.V. Shapira, A.Hartmann, Y. Agid; Parkinsonian disorders in clinical practice. Ed. Wiley-Blackwell, 2009.



EVALUAREA PACIENTULUI CU BOALĂ PARKINSON

EVALUAREA PACIENTULUI CU BOALĂ PARKINSON

Cristina Panea

Evaluarea pacientului cu boala Parkinson este un proces continuu, care începe cu diagnosticul afecțiunii și continuă cu monitorizarea evoluției clinice și a răspunsului terapeutic pe toată durata acesteia.

Evaluarea inițială implică diagnosticul bolii: după identificarea semnelor și simptomelor sugestive pentru sindromul parkinsonian, analiza caracteristicilor acestuia în contextul istoricului familial, modului de debut permite – în acord cu criteriile bine definite de ghidul de specialitate – stabilirea diagnosticului.

Evaluarea ulterioară poate fi defalcată, cronologic, în:

- **precoce:** în primii 3 ani după stabilirea diagnosticului. În această perioadă atenția specialistului trebuie să fie axată pe examinarea clinică pentru confirmarea diagnosticului și identificarea tendințelor evolutive. Ajustarea tratamentului este necesară inițial, ulterior însă răspunsul terapeutic favorabil, specific etapelor inițiale ale bolii, nu impune modificări semnificative sau frecvente;
- **tardivă:** după 3 ani de evoluție și tratament. În această etapă evaluarea pacientului la un interval variabil (aproximativ 6 luni), dar individualizat este reclamată de progresia procesului neurodegenerativ, mult mai evidentă clinic și care implică apariția complicațiilor bolii dar și a celor asociate tratamentului. Răspunsul terapeutic este modificat, iar disabilitățile progresive impun măsuri terapeutice și de nursing individualizate.

I. Evaluarea inițială a pacientului cu Boala Parkinson

I.1. Identificarea sindromului parkinsonian

Suspiciunea că ne aflăm în fața unui pacient cu boala Parkinson (BP) apare odată cu identificarea manifestărilor sugestive pentru sindromul parkinsonian. Din păcate, nu există nici un semn patognomonic care să servească diagnosticului de certitudine, așa încât asocierea semnelor relevatoare de sindrom parkinsonian, cu anumite caracteristici ce vor fi enunțate, constituie baza diagnosticului.

a. **Bradikinezia și hipokinezia (Figura 1)** – se caracterizează prin mișcări inițiate cu dificultate și desfășurate simplist (hipokinezie) și lent (bradikinezie). Afectează toate mișcărilor, dar este mai evidentă în cazul:

- mersului – care este mai lent, cu pași mai mici. Este indicată examinarea prin inspectarea directă și evidențierea diminuării balansului brațelor, dificultăților de întoarcere (prin pași adăugați și nu prin pivotare normală) și de pornire, ca și blocajul în timpul mersului;
- mișcărilor alternative rapide (proba marionetelor, deschiderea și închiderea pumnilor, menținerea ritmului cu piciorul) – inițiate cu dificultate, lente și cu amplitudine redusă;
- scrisului – care devine mai mic (micrografie)

Bradikinezia afectează activitățile profesionale, sociale și de autoîngrijire (dificultăți în efectuarea toaletei, mâncat, îmbrăcare) și este sesizată încă din stadiile incipiente de pacient sau de familia acestuia, însă poate fi ignorată la vârste mai înaintate fiind atribuită, de cele mai multe ori senescenței.

- Bradikinezia
= mișcări inițiate cu dificultate și desfășurate minimal (hipokinezie) și lent (bradikinezie)
- Afectează
 - mersul – mai lent
 - scrisul – micrografie
 - activitățile profesionale, sociale
 - de autoîngrijire – dificultăți în efectuarea toaletei, mâncat, îmbrăcare

Figura 1

b. **Tremorul (Figura 2)** este probabil semnul cel mai frecvent asociat bolii Parkinson, deși nu apare decât în 70-80% dintre cazuri, fiind cauza multor erori de diagnostic. Analiză corectă a aspectului tremorului prin observarea pacientului în repaus, în mers (tremor evident al mâinii din fazele precece ale bolii) și în timpul mișcărilor voluntare (probe indicație, coordonare), ținând cont de datele anamnestice privind modul de debut și evoluție, permit identificarea elementelor specifice tremorului parkinsonian ce servesc diagnosticului.

Tremorul

- membre
 - mâna: “numărat bani”
 - Picior: “pedalare”
 - +/- bărbie, buze, limbă
- de repaos
 - Dispare în timpul mișcărilor și în somn (!stadii tardive: și postural / continuu)

Se accentuează la emoții

Figura 2

c. **Rigiditatea (Figura 3)**, caracterizată de creșterea globală a tonusului muscular, este sugestivă pentru boala Parkinson în asociere cu bradikinezia, nu singură, deși este prezentă în 100% dintre cazuri. Ceea ce este specific bolii Parkinson este apariția unilaterală (pe un hemicorp) și menținerea acestei dispoziții asimetrice și după ce semnele devin bilaterale. În plus, rigiditatea contribuie la postura caracteristică a membrelor și trunchiului.

Rigiditate musculară = musculatura cu tonus crescut (agoniști și antagoniști), opune rezistență la mobilizarea pasivă, plastică

- Asociată bradikineziei (topografie, apariție), instabilității posturale
- Aspect caracteristic:
 - Trunchi anteflectat (postura “cifotică”)
 - Genunchi - flexie
 - Mâna – flexie și deviere ulnară

Figura 3

Asocierea celor trei semne descrise – bradikinezie, rigiditate și tremor – cu apariție și ulterior menținerea predominanței unilaterale **crează baza diagnosticului bolii Parkinson (Figura 4)**.

El este întărit de semne sugestive – facies hipomimic, voce voalată – și posibile semne premonitorii: hiposmie, constipație, tulburări de somn, depresie.

1. Bradikinezie
2. Rigiditate
3. Tremor repaos
4. Debut unilateral / asimetric

Figura 4

I.2. Stabilirea diagnosticului de Boală Parkinson

Corelațiile clinico-necropsice au evidențiat un procent semnificativ de eroare a diagnosticului clinic bazat pe criteriile anterior menționate: 35% diagnostic fals pozitiv și între 20% și 50% diagnostice fals negative^{1,2}.

În lipsa unei investigații paraclinice accesibile (imagistica convențională fiind utilă doar pentru excluderea altor patologii cerebrale) *UK Brain Bank* a elaborat, pe baza corelației clinico-patologice, Criteriile de Diagnostic Clinic³ cu sensibilitate și specificitate crescute (peste 80%). Aceste criterii presupun stabilirea diagnosticului în 3 etape:

Etapa 1: Criterii de diagnostic al sindromului parkinsonian (**Figura 5**).

Confirmă importanța recunoașterii caracterelor clinice caracteristice bolii Parkinson, punând un accent deosebit pe bradikinezie ca și criteriu obligatoriu.

Criterii de diagnostic al sindromului parkinsonian

- Bradikinesia
- Cel puțin 1 din:
 - Rigiditate musculară
 - Tremor repaos de 4-6 Hz
 - Instabilitate posturală

Figura 5

Instabilitatea posturală, deși nu apare în stadiile inițiale ale bolii, face parte dintre semnele cu mare sugestivitate pentru boala Parkinson în asociere cu bradikinezia. Ea poate face obiectul diagnosticului inițial, dacă acesta surprinde boala într-un stadiu avansat, sau poate fi asociat ulterior diagnosticului, ca o reconfirmare a acestuia.

Etapa a 2-a: Criterii ce sugerează alt diagnostic decât boala Parkinson (**Figura 6**).

Trebuie inventariate încă din faza evaluării inițiale, dar pot fi precizate pe tot parcursul evaluării ulterioare precoce (adică primii 3 ani de la stabilirea diagnosticului).

Criterii ce sugerează alt dg decât BP:

- Istoric de AVC repetată cu progresie în trepte a sindromului parkinsonian, TC repetate, encefalită
- Crize oculogire
- Tratament neuroleptic anterior parkinsonismului
- Remisiune persistentă
- Paralizie oculomotricitate supranucleară
- Manifestare strict unilaterală după 3 ani
- Semne cerebeloase
- Babinski
- CT: tumoră cerebrală, hidrocefalie
- Expunere MPTP
- Răspuns slab la doze mari de L-Dopa

Figura 6

Practic, aceste criterii sugerează afecțiuni manifestate prin sindrom parkinsonian dar de altă etiologie decât boala Parkinson sau manifestări clinice asemănătoare parkinsonismului. Aceste criterii includ și argumente paraclinice, evolutive și terapeutice, ceea ce susține necesitatea ca diagnosticul să fie un proces deschis pentru cel puțin 3 ani.

Etapa a 3-a: Argumente suportive (**Figura 7**).

În favoarea sindromului parkinsonian – sunt reprezentate de semne clinice, dar mai ales evolutive și de răspuns terapeutic caracteristice bolii Parkinson

Argumente suportive (≥ 3):

- Debut unilateral
- Tremor repaos
- Evoluție progresivă a semnelor și simptomelor
- Persistența asimetriei cu dominanța topografică de la debut
- Răspuns prompt și f bun la L-Dopa, persistent >5 ani
- Diskinezii induse de L-Dopa
- Evoluție clinică >10 ani

Figura 7

Rezultatul evaluării inițiale se concretizează în stabilirea diagnosticului pe baza criteriilor prezentate. Este util, pentru aprecierea evoluției ulterioare a bolii,

că încă din această etapă să se evalueze stadiul de boală pe scală Hoehn și Yahr precizând dacă:

- manifestarea este unilaterală – stadiul I
- manifestarea este bilaterală – stadiul II
- semnele parkinsoniene se asociază cu instabilitate posturală – stadiul III
- boala determină invaliditate importantă, dar permite încă mersul independent – stadiul IV
- invaliditate severă cu imobilizare sau mers numai cu sprijin – stadiul V

Urmarea firească a stabilirii diagnosticului este inițierea tratamentului. Opțiunea terapeutică este dirijată de recomandările ghidului și particularitățile cazului.

Tratamentul dopaminergic, introdus după evaluarea inițială, poate reprezenta un veritabil test diagnostic pentru cazurile cu diagnostic nesigur. Validitatea testului depinde de metodologia și durata lui. Pentru clarificare, precizăm pe scurt testul la levodopa:

- inițiere cu trei prize pe zi a 50 mg; răspunsul favorabil – reprezentat de dispariția simptomelor și semnelor parkinsoniene – este consistent și susținut (și deci poate fi corect apreciat) după min 1 săptămâna de tratament. În lipsa acestuia se crește:
- se crește doza conform recomandărilor de ghid
- escaladarea dozelor la 3 prize a 100 mg/zi
- răspunsul nefavorabil, evaluat după min 1-2 săptămâni de tratament cu o doză, impune creșterea în trepte a cantității de levodopa administrate zilnic, atât prin creșterea dozelor cât și a numărului de administrări.
- se apreciază lipsa de răspuns că fiind persistența sindromului parkinsonian dizabilitant în ciuda a 6 luni de tratament cu doze zilnice de levodopa de cel puțin 1200 mg/zi.

Încărcarea lentă cu agoniști dopaminergici nu-i recomandă pentru testul terapeutic. Ei vor fi administrați ca terapie în conformitate cu recomandările ghidului sau/și specificul cazului dar este preferabil ca în cazul unui răspuns insuficient să se continue cu administrarea de levodopa după principiul mai sus enunțat.

Alături de tabloul clinic, testul terapeutic poate susține diagnosticul unor forme particulare de boala Parkinson care trebuie avute în vedere chiar de la prima suspiciune a sindromului parkinsonian, dar e posibil să fie confirmate abia ulterior (**Figura 8**):

- forma cu debut senzitiv – în care acuzele dureroase sau parestezice sunt pe primul plan, dar o examinare neurologică atentă identifică semnele sugestive de boală
- forma cu debut crural bilateral – acuzele sunt concentrate asupra membrului inferior, bradikinezia și distonia fiind însoțite de simptome senzitive.

- forma pseudo-paretică – în care rigiditatea domina tabloul clinic și induce aspectul de deficit funcțional ce poate estompa, la o examinare superficială, semnele bolii Parkinson la nivelul hemicorpului.

Debut senzitiv

- Diagnostic diferențial cu radiculopatie, neuropatie focală, artrită, fibromialgie
- Crampe, distonie dureroasă a piciorului
- Durere: membre, axial, genital, oral
- Parestezii, disestezii
- Akatisie
- Sindromul picioarelor neliniștite
- Senzație de tremor interior
- Dispnee

Debut crural unilateral

- Tremor repaos, bradikinezie, distonie dureroasă
- Interpretat ca deficit motor, artropatie

Pseudo-paretică

- Rigiditate
- Fatigabilitate, greutate în membre
- Micrografie, inabilitate pentru mișcări fine

Figura 8

Încă din etapa inițială a diagnosticului se impune diferențierea de două entități distincte: parkinsonismul medicamentos și tremorul esențial.

Parkinsonismul medicamentos poate fi foarte ușor identificat pornind de la istoricul de consum de medicamente implicate (**Tabelul 1**) și aspectul simetric bilateral al semnelor parkinsoniene. În raport cu momentul tratamentului cauzator, parkinsonismul are un debut acut sau subacut, de obicei cu distonie au akatisie. Evoluția ulterioară este caracterizată de bradikinezie dar și rigiditate și tremor postural și de repaos, iar răspunsul terapeutic este favorabil după administrarea de anticolinergice. Evoluția spre remisiune este lentă dar evidentă în decurs de 1 an, ceea ce susține o dată în plus importanța evaluării ulterioare (uneori diagnosticul fiind realizat abia în această etapă, dacă factorul cauzator nu a fost identificat inițial). Dacă sindromul parkinsonian este persistent e mai probabil că ne aflăm în fața unei boli Parkinson al carei debut a fost precipitat de aportul medicamentelor prezentate în **Tabelul 1**.

Tabelul 1**Medicamente ce pot produce sindrom parkinsonian****Neuroleptice**

- Fenotiazine: proclorperazina, clorpromazin, tioridazin
- Butirofenone: haloperidol, droperidol
- Benzamide: metoclopramid
- Dibenzodiazepine: clozapine, quetiapine
- Benzisoxazole: risperidone
- Tienobenzodiazepine: olanzapine
- Alte: ondansetron

Altele

- Rezerpina
- Tetrabenazina
- Alfa-metildopa
- Blocanți can Ca: cinarizina, flunarizina
- Amiodarona
- Piridostigmina
- Litiu
- Diazepam
- SSRI: fluoxetina, paroxetina, sertralina
- Amfotericina
- Doxorubicina
- Ac valproic
- ecstasy

Dincolo de caracterul ereditar, ce poate fi identificat la peste 50% dintre pacienți, tremorul esențial (**Figura 9**) se remarcă prin debutul la vârstă tânără, evoluție foarte lentă a tremorului cu caracter intențional și neinfluențat de medicația antiparkinsoniană.

Tremor esențial

- Istoric familial 50%
- Debut copilărie, adulți, vârstnici (ani până la dg)
- Tremor prezent 100%
- Frecvență 6-12 cicli, amplitudine redusă
- Postural, mișcare
- Membre, cap, voce
- Aspect de flexie - extensie
- Lent progresiv
- Bradikinezie –, rigiditate discretă
- Tratament: Propranolol, Primidonă, testat la ALCOOL pozitiv

Figura 9

Evaluarea ulterioară precoce

Începe din prima lună după stabilirea diagnosticului, odată cu evaluarea răspunsului la tratamentul recomandat. Lipsa răspunsului așteptat impune creșterea dozelor și a numărului zilnic de administrări, în conformitate cu recomandările de ghid. De cele mai multe ori tratamentul nu reprezintă o problemă în această etapă, dat fiind răspunsul favorabil caracteristic fazelor inițiale de boală.

Monitorizarea răspunsului terapeutic se realizează în raport cu semnele clinice apreciate global (examenul neurologic uzual) sau cantitativ (cu ajutorul scalei UPDRS) atunci când se dorește o evaluare mai exactă de la o vizită la alta.

Evaluarea precoce (**Figura 10**) se derulează pe parcursul primilor trei ani de la stabilirea diagnosticului și are trei obiective principale:

1. confirmarea diagnosticului de boală Parkinson
2. excluderea altor afecțiuni ce fac obiectul diagnosticului diferențial
3. tratament adaptat etapei de boală

- 1 lună – răspunsul la L-Dopa
- 3 luni – 3 ani
 - Examinare clinică:
 - Uzuală (apreciere clinică globală calitativă)
 - Standardizată (cantitativă): UPDRS
 - Identificarea semnelor de excludere
 - Aprecierea progresiei bolii (stadiu H+Y)
 - Răspunsul terapeutic

Figura 10

Probabil că cea mai mare provocare pentru specialist, în această etapă, este monitorizarea atentă și identificarea cât mai precoce a sindroamelor parkinsoniene cu altă etiologie. Deși această confuzie pare improbabilă, ea este în realitate foarte frecventă chiar și în centrele de specialitate. Răspunsul terapeutic nesatisfacător sau nesuștinut în timp precum și dominanța sau apariția altor semne neurologice (**Figura 11**) orientează diagnosticul.

Identificarea parkinsonismului non-BP

- Răspuns pozitiv la L-Dopa: BP
- Fără răspuns la L-Dopa
 - Demența precoce: DCL, DCB, PSP, vascular
 - Instabilitate posturală precoce: PSP, AMS, vascular
 - Alte sindroame (cerebelos, piramidal, vegetativ): AMS, vascular, DCB
 - Factori risc vasculari / AVC: vascular

Figura 11

Fără a intra în amănunțele fiecărei afecțiuni în parte, iată câteva dintre elementele definitorii ale acestora:

- Boala difuză cu corpi Lewy (DCL): are ca manifestare dominantă, asociată sindromului parkinsonian, deficitul cognitiv ce se dezvoltă concomitent său anterior acestuia; halucinațiile vizuale precoce și recurente ca și sincopel completează tabloul clinic
- Paralizia supranucleară progresivă (PSP): este caracterizată de paralizii de oculomotricitate progresive și instabilitate posturală (**Figura 12**)

PSP

- Contractura musculaturii faciale
- Precoce: **sacade verticale lente, atenuarea nistagmusului optokinetic**
- **Paralizie oculomotricitate** verticală: inițial în jos, apoi în sus; paralizie orizontală cu blocarea mișcărilor oculare reflexe
- Posturi distonice ale gâtului și umerilor
- **Instabilitate posturală precoce** (retropulsie) - căderi frecvente
- Răspuns inadecvat la L-Dopa: posibil discret, dar epuizabil (2 ani)

Figura 12

- Atrofia multisistemică (AMS): pondere variabilă, funcție de forma, a sindromului parkinsonian, cerebelos sau disautonom dar care conduc spre imobilizare precoce (**Figura 13**)

Degenerescenta strio-nigrică

- 90%
- Dominanța sd parkinsonian
- Sindromul Shy-Drager
 - Dominanța disautonomiei
- Atrofie olivo-ponto-cerebeloasă
 - 50%
 - Dominanța sd cerebelos
- Impotența, incontinența sfincteriană (denervare sfincteriană), stridor inspirator, extremități reci
- Mioclonii ale degetelor
- Imobilizare precoce în scaun rulant
- Răspuns slab și epuizabil la L-Dopa + distonie frecv cranio-cervicală

Figura 13

- Parkinsonismul asociat bolii vasculare cerebrale: este sugerat de existența factorilor de risc vasculari sau chiar evenimentelor vasculare, ce imprimă evoluției un aspect în trepte. Manifestarea clinică este dominată de tulburarea de mers și echilibru, dar și de deficit cognitiv.

Parkinsonism asociat bolii vasculare cerebrale

- Parkinsonism: mers lent, pași mici, abazie – **pred membre inferioare**
- Deficit cognitiv
- Labilitate emoțională
- **Semne corticospinale/nucleare**
- Factori de risc vasculari
- Existența leziunilor structurale (**lacune, leucoaraioza**)
- **Debut brusc, evoluție în trepte**

Figura 14

Un tablou clinic oarecum asemănător este atribuit senescenței fiziologice în care, mai ales la vârste de peste 80 ani, dificultatea de mers (bradikinezie, baza largă de susținere, căderi frecvente) poate crea confuzia cu „hemiparkinsonismul inferior“, dar lipsa de răspuns la levodopa tranșează diagnosticul (**Figura 15**).

- Vârsta > 70-75 ani: 29,5% 75-84 ani; **>50% peste 85 ani**
- Manifestare în **jumătatea inferioară a corpului**
- **Bradikinezie:** dificultăți de mers
 - inițiat greu, cu pași mici și târșâiți, freezing, balans redus al brațelor
- Baza largă de susținere, căderi
- Rigiditate – minim
- Tremor – ocazional, de acțiune
- Facies – expresiv
- Voce – normală
- **Fără răspuns la L-Dopa**
- Diagnostic diferențial cu:
 - Hidrocefalie normotensivă
 - PSP
 - Vascular
 - Mielopatie cervicală

Figura 15

Confuzia mai frecventă este în sens invers, punând pe seama vârstei semnele incipiente de boală Parkinson ceea ce duce la neglijarea terapeutică a multor cazuri reale de Boala Parkinson.

Dincolo de confirmarea diagnosticului de boala Parkinson, ce ar trebui să nu creeze probleme specialistului neurolog, în această etapă a bolii se stabilește schema terapeutică ce ar trebui să fie eficientă pentru o lungă perioadă de timp. Evaluările clinice și ajustările terapeutice nu sunt necesare, de regulă, la intervale mai mici de 6 luni. Excepția este constituită de formele de boală diagnosticate tardiv, cu complicații motorii și non-motorii ce impun ajustarea frecventă a terapiei.

Evaluarea ulterioară tardivă

Se referă la identificarea particularităților tabloului clinic și individualizarea consecutivă a tratamentului după 3 ani de la stabilirea diagnosticului (**Figura 16**). Această limită temporală a fost propusă de grupurile de specialiști pe baza observațiilor clinice asupra unor serii mari de pacienți la care se remarcă, din al patrulea an de evoluție clinică, apariția variațiilor de răspuns terapeutic, a complicațiilor induse de boala, dar și de tratament.

Evaluarea clinică se poate realiza prin:

- aprecierea clinică globală în care numai o notificare amănunțită a fiecărui semn neurologic poate servi aprecierii evolutive ulterioare sau unei alte opinii de specialitate

- evaluarea standardizată – cu ajutorul scalelor binecunoscute (UPDRS și Hoehn & Yahr).

Evaluarea ulterioară tardivă: din anul al 4-lea de boală

- Evoluția clinică
 - Apreciere globală sau/și standardizată (UPDRS)
 - Stadializare H+Y
- Identificarea complicațiilor motorii și non-motorii
 - Anamneza
 - Chestionare
 - Monitorizare + scale
- Identificarea deficitului cognitiv
- Răspunsul terapeutic – ajustarea tratamentului

Figura 16

Evaluarea clinică, însă, nu se poate rezuma numai la aprecierea stadiului sindromului parkinsonian motor. O anamneză atentă a pacientului dar și a familiei apropiate poate identifica apariția:

- semnelor non-motorii ale bolii: tulburările de somn, afective, cognitive, vegetative – pentru a căror confirmare și tratament este nevoie de o explorare mai amănunțită și poate fi necesară colaborarea și cu alte specialități (psihologie, psihiatrie etc.)
- complicațiilor motorii – confirmate de declarația pacientului, observația clinică prelungită și eventual chestionare cu ajutorul cărora pacientul identifica punctual natura, momentul apariției și intensitatea acestora.

Deci, esențial pentru îngrijirea pacientului în acest stadiu de boală este comunicarea permanentă cu acesta, familia și, dacă este posibil și cu medicul de familie.

Frecvența vizitelor este mai mare, impusă nu de specialist ci de nevoia pacientului de a controla simptomele motorii și non-motorii.

Schema terapeutică poate necesita ajustări repetate, trimestrial sau chiar mai frecvent, adaptată fiecărui caz în parte. Este importantă și cunoașterea opțiunilor terapeutice ce implică fie modalități speciale de administrare a medicației fie tratament chirurgical (stimulare cerebrală profundă) – pornind de la analiza cazului în raport cu indicațiile și contraindicațiile metodei.

Pentru această etapă de boală nu există reguli de evaluare și îngrijire a pacientului datorită variabilității mari a formelor și evoluției posibile.

Din păcate, etapele finale de boală – în care pacientul își pierde independența motorie și capacitatea de autoîngrijire, iar tulburările cognitive crează dificultăți de comunicare și integrare în familie – uniformizează aspectul clinic și limitează posibilitățile terapeutice.

În concluzie, evaluarea pacientului cu boala Parkinson presupune confirmarea diagnosticului, urmărirea evoluției și instituirea tratamentului adaptat fiecărei etape și pacient. Pentru aceasta sunt necesare o bună pregătire de specialitate și o comunicare cu pacientul și familia acestuia care să depășească rutina profesională. Din aceste motive, recomandările de evaluare prezentate nu urmăresc decât să traseze liniile generale, subliniind complexitatea și individualizarea demersului

Bibliografie selectivă

1. Rajput AH, Rozdilsky B, Rajput AH. Accuracy of clinical diagnosis in parkinsonism: a prospective study. *Can J Neurol Sci* 1991; 18: 275–278.
2. A J Hughes, S E Daniel, L Kilford, and A J Lees Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992 March; 55(3): 181–184.
3. Rajesh Pahwa, MD; and Kelly E. Lyons, PhD. Early Diagnosis of Parkinson's Disease: Recommendations From Diagnostic Clinical Guidelines. *The Am. J. of Managed Care*: Published Online: March 17, 2010
4. Ahlskog JE. Approach to the Patient with a Movement Disorder: Basic Principles of Neurologic Diagnosis. In: Adler CH, Ahlskog JE, eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders: Diagnosis and Treatment Guidelines for the Practicing Physician*. Totowa, NJ: Humana Press, 2000:3-34.
5. Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, Dreetz GM, Larsen JP. Epidemiology of Parkinson's disease. *J Neurol*. 2008;255 (Suppl 5):18-32.
6. Biskup S, Gerlach M, Kupsch A, et al. Genes associated with Parkinson syndrome. *J Neurol*. 2008;255 (Suppl 5):8-17.
7. Braak H, Del TK, Bratzke H, Hamm-Clement J, Sandmann-Keil D, Rub U. Staging of the intracerebral inclusion body pathology associated with idiopathic Parkinson's disease (preclinical and clinical stages). *J Neurol*. 2002;249 Suppl 3:III/1-III/5.
8. Chan DK, Cordato DJ, O'Rourke F. Management for motor and non-motor complications in late Parkinson's disease. *Geriatrics*. 2008;63(5):22-27.
9. Dewey RB, Jr. Clinical Features of Parkinson's Disease. In: Adler CH, Ahlskog JE, eds. *Parkinson's Disease and Movement Disorders: Diagnosis and Treatment Guidelines for the Practicing Physician*. Totowa, NJ: Humana Press, 2000:71-84.
10. Grosset D, Taurah L, Burn DJ, et al. A multicentre longitudinal observational study of changes in self reported health status in people with Parkinson's disease left untreated at diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78(5):465-469.
11. Hauser RA, Rascol O, Korczyn AD, et al. Ten-year follow-up of Parkinson's disease patients randomized to initial therapy with ropinirole or levodopa. *Mov Disord*. 2007;22(16):2409-2417.
12. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurolo-

- gical Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol*. 2006;13(11):1186-1202.
13. Huse DM, Schulman K, Orsini L, Castelli-Haley J, Kennedy S, Lenhart G. Burden of illness in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2005;20(11):1449-1454.
 14. Mamikonyan E, Siderowf AD, Duda JE, et al. Long-term follow-up of impulse control disorders in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2008;23(1):75-80
 15. Miyasaki JM, Shannon K, Voon V, et al. Practice Parameter: evaluation and treatment of depression, psychosis, and dementia in Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66(7):996-1002.
 16. Montgomery EB, Jr. Practice parameter: diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;67(12):2266.
 17. Muzerengi S, Contrafatto D, Chaudhuri KR. Non-motor symptoms: identification and management. *Parkinsonism Relat Disord*. 2007;13(Suppl 3):S450-S456.
 18. Pahwa R, Factor SA, Lyons KE, et al. Practice Parameter: treatment of Parkinson disease with motor fluctuations and dyskinesia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006;66(7):983-995.
 19. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. How valid is the clinical diagnosis of Parkinson's disease in the community? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;73(5):529-534.
 20. Jankovic J, Rajput AH, McDermott MP, Perl DP. The evolution of diagnosis in early Parkinson disease. Parkinson Study Group. *Arch Neurol*. 2000; 57(3):369-372.
 21. Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology*. 2009;72(suppl 4):S1-S136.



L-DOPA ÎN TERAPIA BOLII PARKINSON

L-DOPA ÎN TERAPIA BOLII PARKINSON

Cristian Dinu Popescu

Istoric

Descoperirea deficitului de dopamină în sistemul nigrostriat și introducerea tratamentului cu L-Dopa (LD) au reprezentat momentele cruciale care au condus pe de o parte la înțelegerea fiziopatologiei bolii Parkinson (BP), iar pe de altă parte la dezvoltarea unor scheme terapeutice adecvate.

Una din primele descrieri ale bolii se pare că a fost făcută de Leonardo da Vinci în jurul anului 1500. Acesta a remarcat la unii pacienți prezența unor mișcări involuntare asociată cu dificultatea efectuării unor contracții voluntare. La același tip de patologie se referă și cunoscutul chirurg englez, J. Hunter descriind existența unor bolnavi care prezentau la trezire tremor sever al extremităților fără a acuza oboseală. Printre participanții la una din comunicările lui Hunter în 1776 la Londra s-a aflat și un tânăr student la medicină, cu numele James Parkinson¹. Acesta a publicat în 1817 lucrarea „*An essay on the shaking palsy*”, care a fost considerată prima descriere clinică edificatoare asupra afecțiunii. Mai târziu în 1867 cel care a făcut prima clasificare clinică și a prescris primul tratament eficient al BP bazat pe scopolamină, J. M. Charcot, a confirmat observațiile lui J. Parkinson propunând denumirea actuală a bolii^{1,2}.

De la prima descriere a BP și până la găsirea unei variante terapeutice bazată pe LD au trecut aproximativ 143 de ani. Această „întârziere” s-a datorat parcurgerii etapelor de cercetare finalizate cu clarificarea rolului de neuromodulator al dopaminei și implicării deficitului acesteia în inducerea unor simptome caracteristice BP.

Identificarea sediului anatomic al leziunilor din BP aparține lui Edouard Brissaud în 1894² care a corelat simptomele de tip parkinsonian ale unui pacient cu prezența unui tuberculom localizat în substanța neagră. Observațiile lui Brissaud au fost confirmate în 1919 de Tretiakoff care asociază simptomele parkinsoniene cu o pierdere a neuronilor pigmentați din substanța neagră „pars compactă”.

LD a fost izolată pentru prima dată din semințe de *Vicia faba* (specie înrudită cu fasolea) de către Marcus Guggenheim în 1913. Acesta credea că LD este un precursor al adrenalinei și pentru a demonstra teoria și-a autoadministrat 2,5 g notând doar efectul emetic al acesteia³. După alte câteva studii pe animale de experiență s-a ajuns la concluzia că această substanță este inactivă biologic, opinie care a persistat timp de 15 ani⁴. În 1927 studiile altor biochimisti au arătat că LD este biologic activă, determinând scăderea tensiunii arteriale și creșterea glicemiei la iepuri. Interesul pentru activitatea biologică a LD a crescut după anul 1938 când Peter Holz a descoperit enzima L-dopa-decarboxilaza și a demonstrat

convertirea variantei LD la dopamină în țesuturile umane și ale mamiferelor^{3,4}. În anii următori numeroase studii s-au concentrat asupra efectelor vasopresoare ale dopaminei și ale LD și ale LD. Printre acestea s-a numărat și cel al lui Hornykiewicz care a arătat în 1956 că atât LD cât și dopamina induc scăderea tensiunii arteriale la animale⁴.

Rolul de neurotransmițător al dopaminei în creier a fost demonstrat de Montagu în 1957. În același an CARLSSON a susținut importanța catecolaminelor pentru realizarea mișcărilor demonstrând că dopamina este un neurotransmițător și nu doar un precursor al norepinefrinei. În anul următor, grupul de cercetători condus de CARLSSON a publicat o teorie conform căreia dopamina poate fi un neurotransmițător implicat în controlul motor. Pentru cercetările prin care s-a dovedit implicarea dopaminei în controlul motor și efectul acesteia în BP, Carlsson a primit în anul 2000 Premiul Nobel pentru Fiziologie și Medicină^{2,5}.

Hornykiewicz, în 1959, studiind creierul pacienților decedați cu boala Parkinson, a constatat o scădere cu 80-90% a dopaminei în striat, putamen și nucleul caudat. Simptomatologia caracteristică BP apare atunci când se pierde între 80 și 90% din cantitatea de dopamină secretată. Această pierdere presupune degenerarea a cel puțin 70% din neuronii dopaminergici din substanța neagră „pars compactă”⁷.

În 1972, Dahlom și Fuxe au demonstrat existența unei conexiuni între striat și substanța neagră, stabilind astfel o concordanță între observațiile anatomice ale lui Brissaud și Tretiakoff și cele biochimice ale lui Carlsson și Hornykiewicz.

Prima administrare a LD pentru tratarea simptomelor parkinsoniene aparține lui Birkmayer și Hornykiewicz, în 1960. Aceștia au administrat LD intravenos la 20 de pacienți cu BP pretratați cu inhibitori de monoaminoxidaza B (MAO-B). Unii pacienți au prezentat o îmbunătățire importantă a simptomelor dar aceasta a fost acompaniata de efecte adverse severe cum ar fi greață, vărsături și hipotensiune ortostatică².

George Cotzias, în 1967 a avut ideea administrării orale a LD, în doze crescătoare și a reușit să ajungă la concentrații terapeutice fără apariția efectelor adverse constatate la administrarea intravenoasă, stabilind astfel principiile tratamentului cu LD în BP^{2,5}.

Date generale

Din punct de vedere a structurii chimice LD este un aminoacid aromatic, cu greutatea moleculară de 192,7 kDa, a cărui denumire chimică este *acid (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoic*. Formula moleculară este C₉H₁₁NO₄. În ceea ce privește proprietățile fizice, LD se prezintă sub forma unei pulberi cristaline de culoare albă, insolubilă în alcool sau eter și puțin solubilă în apă. Este sensibilă la lumină și la oxigen⁸.

LD, precursorul dopaminei, poate trece bariera hematoencefalică fiind un aminoacid ca și tirozina, fenilalanina, triptofanul, leucina etc. LD este transformată în dopamină în celulele care conțin enzima LD-decarboxilaza. LD este metabolizată în dopamină, noradrenalină și acid homovalinic, substanțe care sunt eliminate în special prin urină.

După traversarea barierei hematoencefalice LD ajunge la nivelul nucleului caudat și putamenului unde este transformată în dopamină. Inițial este stocată și apoi eliberată în spațiul sinaptic urmând a acționa asupra receptorilor din familia D2. În prezent LD fără inhibitor de dopa decarboxilază (IDD) se folosește doar la cazuri speciale. Asocierile LD cu IDD și anume benserazida și carbidopa, sunt frecvent utilizate, folosindu-se preparate standard sau cu eliberare controlată adaptate unor scheme terapeutice care să se apropie de stimularea dopaminergică continuă. Benserazida și carbidopa nu trec bariera hematoencefalică.

LD poate fi administrată pe cale orală, intravenoasă, subcutanată, sublinguală, intramusculară și intrajejunală. Nu poate fi administrată pe cale rectală sau transdermală⁴. Concentrația plasmatică eficace este de 8 nmol/ml. După administrarea orală LD are o biodisponibilitate de aproximativ 41%. Timpul de înjumătățire este de 1,4 ore⁸. În sistemul nervos central soarta dopaminei depinde de degradarea enzimatică, recaptarea neuronală și stocare.

Date despre absorbție și degradare periferică

După pasajul oro-esofagian LD ajunge în stomac unde poate fi metabolizată de enzima dopa-decarboxilază aflată la nivelul mucoasei. Evacuarea gastrică cât mai rapidă a LD asigură absorbția duodenală și intrarea în funcție a sistemului de transport concurențial format din aminoacizii aromatici. Aciditatea secreției gastrice este importantă⁹. Administrarea unui medicament antiacid poate conduce la reducerea cantității de levodopa disponibile cu 68%¹⁰. Conform altor studii combinația LD și carbidopa nu ar fi influențată de administrarea medicației antiacide¹¹.

După administrarea orală, LD este absorbită rapid și complet la nivelul intestinului subțire. LD este un compus hidrofilic cu o difuzie membranară redusă. LD nu se absoarbe la nivel gastric. Rata de absorbție intestinală depinde de motilitatea gastrică. Cu cât durata de staționare în stomac sau intestin este mai mare, cu atât LD este mai mult metabolizată și mai puțin disponibilă pentru absorbție. S-a demonstrat că evacuarea gastrică este un factor important care contribuie la variabilitatea mare intraindividuală a profilului concentrației plasmatică la pacienții care primesc tratament oral cu LD. Variabilitatea intraindividuală a fost semnificativ mai mică după administrarea duodenală comparativ cu administrarea orală. LD se absoarbe printr-un mecanism de transport activ specific amino-

acizilor aromatici⁹. Sistemul intră în competiție cu fragmentele proteice alimentare (aminoacizi neutri) care pot inhiba absorbția LD. Se apreciază că prin acest mecanism se absoarbe o cantitate reprezentând 20-30% din doză administrată. Conținutul redus în proteine al alimentelor poate crește absorbția de LD¹².

Absorbția medicamentului este favorizată de prezentarea sub formă de soluție apoasă, de concentrația mare, de circulația locală și suprafața de absorbție. Intestinul îndeplinește aceste calități având suprafață mare, vascularizație importantă și pH apropiat de neutralitate. După absorbție urmează intrarea în acțiune a mecanismelor periferice de degradare a dopaminei. Aceste transformări constau în decarboxilare și metabolizare pe calea COMT. Doar 1% din dozele administrate oral se absorb în sânge. Combinarea cu un inhibitor de dopadecarboxilază (IDD) care reduce metabolizarea periferică crește absorbția la 10% diminuând și efectele secundare¹³.

Primul proces, decarboxilarea, are loc la nivel intestinal și hepatic rezultând dopamina care nu poate trece bariera hematoencefalică. Împiedicarea metabolizării LD poate fi realizată cu IDD și anume carbidopa și benserazida¹⁴.

Carbidopa este un inhibitor competitiv al aminoacid decarboxilazei și este coadministrat cu LD pentru a reduce metabolizarea periferică a acesteia. Distribuția carbidopa la nivel cerebral este redusă. Absorbția intestinală a carbidopa este variabilă și se realizează prin intermediul unui sistem de transport diferit de cel al LD. Diferențele interindividuale privind biodisponibilitatea carbidopa nu afectează timpul de înjumătățire al LD, dar s-a constatat că pacienții cu nivele plasmatiche mai mari ale carbidopa au și concentrații mai mari ale LD în țesutul cerebral.

Atunci când este administrată împreună cu carbidopa, LD are un clearance de 0,3 l/oră/kg și un volum de distribuție de 0,9-1,6 l/kg. Legarea de proteinele plasmatiche este neglijabilă, ceea ce determină ca raportul de distribuție între plasmă și eritrocite să fie de 1:1.

Benserazida și carbidopa au mecanisme de acțiune comune dar cu farmacocinetică diferită. Benserazida este mai puternică având un efect mai rapid. Deși există doar o mică diferență în ceea ce privește eficacitatea, unii pacienți preferă doar una dintre aceste substanțe.

Sulfatul feros (Fe^{++}) poate descrește absorbția LD motiv pentru care trebuie asigurat un interval de 2-3 ore între administrarea fiecăruia. La fel medicația anticolinergică întârzie evacuarea gastrică și scade absorbția de LD¹⁵. Întârzierea evacuării gastrice poate fi o sursă a fluctuațiilor motorii prin influențarea negativă a procesului de absorbție. Asocierea administrării LD cu un agent prokinetic 5HT₄ agonist (Mosapride) accelerează evacuarea gastrică și ameliorează răspunsul motor¹⁶. Domperidonul, care accelerează evacuarea gastrică nu are efecte semnificative asupra simptomelor BP probabil prin impactul minor asupra kine-

ticii LD¹⁷. Metoclopramidul, un 5 HT₄ agonist chiar dacă amplifică biodisponibilitatea LD are și alte acțiuni asupra SNC motiv pentru care nu este recomandat a fi administrat pacienților cu boala Parkinson. Unul dintre studii¹⁸ susține că eradicarea *Helicobacter pylori* prin omeprazol, claritromicină și amoxicilină conduce la creșterea cu 20% a biodisponibilității LD.

Farmacocinetica LD, eficacitatea clinică și complicațiile tratamentului

Farmacocinetica este o parte a farmacologiei care studiază absorbția medicamentelor, transportul, distribuirea, trecerea prin membrane, biotransformările și eliminarea acestora¹⁹.

Printre principalii indicatori farmacocinetici ai preparatului LD administrat oral se număra biodisponibilitatea, concentrația plasmatică minimă și maximă, timpul de înjumătățire și timpul până se ajunge la concentrația plasmatică maximă (T_{max}).

Biodisponibilitatea se referă la proporția din substanța administrată disponibilă pentru acțiune. Biodisponibilitatea poate fi calculată folosind aria de sub curba conturată prin variația concentrației plasmatice în funcție de timp. Una din cauzele biodisponibilității reduse o reprezintă inactivarea LD în tubul digestiv sau la trecerea inițială prin ficat.

Timpul de înjumătățire este definit ca intervalul (ore, minute) scurs până la scăderea la jumătate a concentrației plasmatice. El este util pentru stabilirea dozelor și a intervalului dintre acestea.

Concentrația plasmatică reprezintă cantitatea de medicament disponibilă pentru a acționa și poate avea valori maxime și minime (C_{max} și C_{min}).

T_{max} este timpul în care se ajunge la concentrația plasmatică maximă.

În stadiile precoce ale bolii, administrarea LD este urmată de un răspuns susținut și eficace. Efectele favorabile se mențin o perioadă lungă de timp, chiar dacă medicamentul este administrat la intervale neregulate. Efectele adverse care pot să apară sunt greață, vărsături și hipotensiune ortostatică. Această perioadă este denumită și „luna de miere” datorită efectelor terapeutice aproape complete și a reacțiilor adverse minore. LD este încă standardul de aur și cel mai eficace medicament utilizat în terapia bolii Parkinson²⁰.

Odată administrată oral LD atinge concentrația plasmatică maximă după 45-125 minute. C_{max} este influențată de tipul de condiționare a substanței LD. Absorbția LD este rapidă și completă fără a depăși o biodisponibilitate de aproximativ 30%. După asocierea cu sistemul de transport, LD depășește bariera hematoencefalică pentru a-și exercita rolul de terapie de suplere.

Efectul clinic inițial al LD este foarte bun, conducând la obținerea unei mobilități normale care durează mai multe ore fiind determinat de păstrarea unor

capacități bune de stocare a dopaminei în terminațiile neuronale și de eliberare în funcție de necesități.

Un alt fenomen important îl constituie plasticitatea sistemului dopaminergic. Plasticitatea acestui sistem face ca o lungă perioadă de timp simptomele clinice să nu fie prezente, fapt care corespunde așa numitului stadiu compensat când pierderile de dopamină sunt sub 80%. În stadiul de decompensare neuroplasticitatea acționează modificând atât funcționalitatea presinaptică cât și pe cea post-sinaptică. Presinaptic apare o supraactivare a neuronilor (dopaminergici) restanți cu o creștere a turnoverului dopaminei. Se mai produc o serie de modificări post-sinaptice în sensul unor posibilități de legare membranară multiplă echivalentă cu creșterea numărului de receptori dopaminergici⁶.

Parametrii farmacocinetici se modifică la pacienții cu BP care urmează terapie cu LD mai mult de 5 ani. Timpul de înjumătățire ($T_{1/2}$) și T_{max} sunt mai scurți, iar aria de sub curbă se mărește. Aceste schimbări farmacocinetice se corelează cu durata terapiei și doza de LD administrată. La pacienții la care a apărut fenomenul *wearing-off*, C_{max} a fost semnificativ mai mare asociindu-se cu creșterea ariei de sub curbă și scurtarea $T_{1/2}$ și T_{max} . Aceste schimbări par a fi legate fie de influențarea absorbției fie de modificarea metabolismului. Creșterea absorbției poate explica amplificarea ariei de sub curbă, a C_{max} și scurtarea $T_{1/2}$. Mai mult, administrarea de LD intravenos nu determină modificări de distribuție și eliminare la pacienții care urmează de mult acest tip de terapie. Activitatea sistemelor MAO și COMT rămâne nemodificată după terapia îndelungată cu LD. Terapia îndelungată cu LD alterează propria farmacocinetică crescând absorbția care la rândul ei modifică T_{max} , $T_{1/2}$ și C_{max} (20).

Modificările farmacocinetice plasmatice suntacompaniate de apariția unor reacții ale căilor nigrostriate. Una din principalele modificări constă în scăderea treptată a capacității de stocare a dopaminei în terminațiile dopaminergice, fapt care predispune la complicații motorii.

Complicațiile motorii pot fi împărțite în două categorii: fluctuații (faze off) și diskinezii¹⁴. Faza off constă din reapariția simptomelor parkinsoniene cum ar fi bradikinezia, rigiditatea, tremorul, imobilitatea. Distonia off înseamnă prezența unor contracții susținute și a unor spasme, deseori dureroase, care apar mai frecvent dimineața la trezire și care afectează de obicei unul sau ambele membre inferioare. Alte simptome non-motorii care devin mai evidente în faza off sunt anxietatea, depresia, akatisia, durerea, disforia, panica. Acestea pot fi prezente și în absența semnelor motorii de off. Factorii de risc majori pentru apariția complicațiilor motorii sunt durata terapiei și doza. Un alt factor care poate contribui la apariția complicațiilor motorii este administrarea intermitentă a LD. Din acest motiv s-au utilizat preparate de LD cu eliberare prelungită și inhibitori de catecol-orto-metil-transferază (COMT) pentru a extinde timpul de înjumătățire al

LD. Trialurile clinice care au comparat rata de apariție a complicațiilor motorii după administrarea de preparate cu eliberare prelungită față de preparatele cu eliberare standard nu au arătat însă diferențe semnificative între cele două forme de prezentare. Nu există încă trialuri clinice pentru inhibitorii COMT.

Momentul introducerii terapiei cu LD la un pacient diagnosticat cu BP trebuie ales cu atenție. Având în vedere costurile și efectele adverse ale medicamentelor utilizate în tratamentul BP și incertitudinea dovezilor privind efectele neuroprotectoare ale acestora, este de preferat ca administrarea oricărui medicament antiparkinsonian să fie inițiată doar atunci când apare dizabilitatea funcțională. Această dizabilitate funcțională este specifică fiecărui pacient și poate însemna afectarea mersului, a echilibrului, scăderea abilității de efectuare a activităților zilnice sau scăderea performanțelor profesionale etc. După ce s-a luat decizia intervenției terapeutice trebuie stabilit dacă LD se introduce de la început sau mai târziu în cursul evoluției bolii. Luând în considerare efectele adverse LD și riscul de apariție al complicațiilor motorii, se recomandă ca strategia terapeutică să fie adaptată în funcție de necesitățile fiecărui pacient. La pacienții în vârstă (peste 70 de ani), la cei cu demență sau cu alte comorbidități medicale severe, se recomandă utilizarea LD¹⁴. Se poate recomanda începerea terapiei BP cu un agonist dopaminergic dacă pacientul este tânăr și nu are demență²¹. Alte categorii de pacienți la care se recomandă tratamentul precoce cu LD sunt indivizii tineri care au afectare severă a mersului, a echilibrului și care au riscul de a cădea. Aceeași indicație o au pacienții cu dizabilitate funcțională severă care le afectează independența sau capacitatea de a trăi fără ajutor din partea altor persoane. Este importantă păstrarea unei implicări sociale și profesionale chiar dacă există riscul unor complicații motorii odată cu înaintarea în vârstă²². La acești pacienți, eficacitatea redusă și titrarea lentă a agoniștilor dopaminergici îi fac de neacceptat ca terapie de prima linie. Se începe terapia cu LD și ulterior, după stabilizarea simptomelor se poate încerca suplimentarea sau înlocuirea cu agonist dopaminergic.

Pacienții relativ tineri (sub 60 de ani), cu dizabilitate medie sau ușoară, sunt predispuși să dezvolte fluctuații motorii și diskinezii. La acești pacienți, unii medici prefera să întârzie introducerea tratamentului cu LD, utilizând ca terapie inițială agoniștii dopaminergici pentru a evita sau amâna apariția complicațiilor motorii. În anumite situații agoniștii dopaminergici au un rol important în terapia BP recent diagnosticate²².

Conceptul de stimulare dopaminergică continuă

Modelul perfect al stimulării dopaminergice continue se întâlnește în condiții de normalitate atunci când funcțiile și numărul neuronilor căilor nigrostriate sunt

păstrate. BP este o afecțiune neurodegenerativă progresivă ceea ce presupune scăderea în timp a cantităților de dopamină secretate și dispariția unor neuroni.

Printre funcțiile importante ale neuronilor se află și stocarea presinaptică care poate compensa cel puțin până la un timp deficitul secreției. Pierderea neuronilor din substanța neagră conduce la perturbarea comunicării dintre nucleii bazali, talamus și cortex având drept consecințe vizibile deteriorarea funcțiilor motorii²³.

Se ajunge la un moment dat la un punct critic în care simptomele caracteristice BP sunt evidente chiar dacă sunt identificate inițial unilateral. În acest moment trebuie luată o decizie privind terapia care se poate baza pe vârsta pacientului sau pe necesitatea unor corecții rapide și cât mai complete a disfuncțiilor. Terapia trebuie să ajute pacientul să-și mențină impactul profesional, familial și social.

În raport cu progresia bolii se definesc două tipuri de răspuns farmacodinamic la administrarea LD și anume *Long Duration Response* (LDR) și *Short Duration Response* (SDR). LDR înseamnă un răspuns favorabil în care beneficiul terapeutic reflectă doza administrată și se menține mai multe zile²⁴. Acest tip de răspuns înseamnă și o capacitate de stocare eficientă. În cazul SDR, beneficiul durează puține ore după administrarea substanțelor active. Din punct de vedere farmacodinamic se trece de la un răspuns liniar la unul de tip curbă sigmoidă cu un nivel maxim și minim al concentrației plasmatică sub care se instalează perioada „off”. Concentrația plasmatică peste o anumită valoare înseamnă „on” sau/și diskinezii. Calea de administrare cea mai facilă este cea orală. Utilizarea acestei căi în condițiile accentuării dezechilibrelor neuromodulatorului (dopamina) conduce la stimularea pulsatilă care se asociază cu disfuncții clinice din ce în ce mai supărătoare. Soluția terapeutică ține de alegerea unei medicații sau a unor combinații care să se apropie de stimularea dopaminergică continuă. Astfel de efecte se pot obține utilizând preparate cu T_{1/2} lung, cu eliberare prelungită la care se poate adăuga împiedicarea metabolizării dopaminei și formarea de compuși inerți metabolic. Alte strategii recurg la administrarea continuă cum ar fi cea intravenoasă, digestivă sau transdermală²⁵. Având în vedere faptul că LD rămâne principalul medicament utilizat în terapia bolii Parkinson, un număr important de strategii s-au dezvoltat în jurul acestei substanțe care are un timp de înjumătățire scurt (60-90 min). Astfel se pot crește dozele, se pot scurta intervalele dintre acestea și se pot utiliza și preparate cu eliberare controlată. Asocierea de inhibitori COMT la combinația LD cu IDD crește absorbția intestinală de LD și îi ameliorează farmacocinetica. Astfel, inhibitorii de COMT cresc timpul de înjumătățire al LD asigurând o ameliorare paralelă a controlului motor. Se obțin nivele plasmatică mai stabile ale LD după administrarea orală asigurând o stimulare dopaminergică centrală mai prelungită. Sunt disponibile două produse care realizează inhibiția COMT și anume Entacapone și Tolcapone. Entacapone este

un inhibitor COMT selectiv și reversibil, care acționează la nivelul intestinului împiedicând transformarea LD în 3-O-metil Dopa (un metabolit inert). Adăugarea unui inhibitor COMT periferic prelungeste cu 30-50% T_{1/2} astfel încât cantitățile disponibile de LD după trecerea barierei hematoencefalice sunt mai mari²⁶. Entacapone nu trece bariera hematoencefalică administrându-se o dată cu LD, în doze de 200 mg. Celălalt produs inhibitor COMT este tolcapone care poate trece bariera hematoencefalică realizând inhibiția centrală având însă un efect clinic minim. Are ca efecte adverse supărătoare diareea și hepatotoxicitatea¹³.

Din anul 2003 este disponibil în România un produs numit Stalevo care conține carbidopa, LD și entacapone¹⁴. Această asociere are ca avantaj simplificarea tratamentului, micșorarea numărului de capsule pe zi și creșterea aderenței la terapie a pacienților. Adăugarea entacapone la combinația LD-carbidopa prelungeste timpul de înjumătățire al LD la 2-2,5 ore²³. Aceasta presupune concentrații plasmatice mai mari extinse în timp. La pacienții cu fluctuații *wearing off* trecerea pe Stalevo reduce perioada de off. Efectele se constată rapid, iar persistența unor concentrații plasmatice potrivite se apropie de stimularea de tip continuu. Stalevo nu schimbă C_{max} și T_{max}. În plus crește utilizarea LD cu 35%. Studiile au arătat că Stalevo crește timpul "on" mediu cu 1,4-1,6 ore, ameliorează scorul motor UPDRS cu 1,9-3,2 și reduce dozajul zilnic de LD cu 42-112 mg în comparație cu grupul placebo. Se comercializează sub 3 variante de dozare²⁷.

Din schemele de tratament care vizează stimularea dopaminergică continuă fac parte LD, inhibitori COMT, inhibitorii MAO-B, agoniștii dopaminergici. Antagoniștii NMDA (amantadina) sunt mai puțin importanți în realizarea stimulării dopaminergice continue.

Inhibitorii MAO-B au ca acțiune stabilizarea nivelului dopaminei în spațiul sinaptic. Ultimele medicamente din această clasă utilizate în terapia BP au fost rasagilina și safinamida. Rasagilina este mai activă de 3-15 ori față de selegilina (în studiile experimentale) și este eficace asupra simptomelor motorii, fluctuațiilor motorii și întârzie progresivitatea BP. Safinamida are efecte asupra simptomelor motorii în doze de 50-100 mg așa cum s-a dovedit în studiul de faza III recent încheiat²⁸.

Antagoniștii de NMDA au ca reprezentanți amantadina și budipina (acceptată doar în Germania). Aceste medicamente au un mecanism de stimulare indirectă a efectului dopaminei, ameliorând simptomele motorii.

Agoniștii dopaminergici sunt utilizați adesea în tratamentul inițial al BP. Timpii de înjumătățire mai lungi și acțiunea asupra receptorilor se apropie de noțiunea de stimulare dopaminergică continuă mai ales după lansarea preparatelor cu eliberare prelungită. Care ar fi etapele (pașii) și medicamentele utilizabile în viziunea asigurării unei stimulări dopaminergice continue (Muller 2007).

Medicament	Etape	Modul de acțiune în sistemul dopaminergic	Tolerabilitate	Efecte adverse relevante clinic	Eficacitate
MAO-B-1	I	Stabilizează nivelele dopaminei în fanta sinaptică prin inhibarea metabolizării	+++		+
NMDA-A	I	Modulare dopaminergică indirectă	+	Edeme	+
Agoniști	II	Stimulează direct receptorii post-sinaptici ai controlului motor	+	Sindrom ortostatic, edeme, greață, titrare lentă	++
LDI/DD/I-COMT	III	Precursor al dopaminei, IDD și I-COMT inhibă metabolismul LD	+++	Sindrom ortostatic creșterea homocisteinei complicații motorii	
Sisteme de infuzie (LD, apomorfină)	IV	Gel intrajejunal de LD Apomorfină s.c.	+	Reacții inflamatorii locale subcutanate	+++
DBS	V	Stimulare electrică a nucleilor subtalamici	+	Depresie, disfuncții cognitive, probleme de inserție socială	+++

Efecte particulare ale terapiei cu LD

Implicațiile terapiei cu LD asupra metabolismului în general nu sunt încă foarte bine cunoscute. Având în vedere creșterea valorilor sanguine ale homocisteinei la pacienții cu BP tratați cu LD se poate presupune că și riscul de a dezvolta o patologie cardiacă sau cerebro-vasculară crește. Hiperhomocisteinemia este un factor de risc independent care adăugat celorlalte ar conduce la favorizarea aterogenezei. La pacienții parkinsonieni hipertensivi tratați cu LD s-a constatat scăderea valorilor tensionale fără a se ști despre influența medicației asupra metabolismului lipidic și glucidic.

Efectele constatate după aproximativ un an de terapie cu LD au sugerat impactul corectiv asupra valorilor colesterolului și trigliceridelor serice. Nu s-au constatat diferențe semnificative ale glicemiei, lipidelor totale și valorilor sistolice sau diastolice ale tensiunii arteriale. Se pare că efectul asupra colesterolului și trigliceridelor s-a datorat dopaminei derivate din LD care a acționat în principal la nivelul unor structuri centrale. În mod sigur a acționat și dopamina extracelulară care s-a format prin imposibilitatea blocării complete a transformării LD în DA.

Receptorii dopaminergici D2 sunt prezenți la nivelul terminațiilor simpatice și celulelor cromafine adrenergice medulosuprenale. Activarea receptorilor din familia D2 duce la reducerea eliberării de norepinefrină și epinefrină cu efecte asupra valorilor TA. Astfel terapia cu LD care duce la creșterea valorilor homocisteiniei are și efecte corective prin reducerea valorilor colesterolului

și trigliceridelor plasmatică²⁹. Creșterea concentrației plasmatică de homocisteină este consecința alterării proceselor de metilare care poate fi contracarată prin administrarea acidului folic sau a asocierii LD cu un COMT inhibitor central²⁷. Menținerea concentrației plasmatică a homocisteinei este dependentă de influența vitaminelor din grupul B.

La pacienții cu BP tulburările din sfera impulsiv-compulsivă devin evidente și se amplifică ca rezultat al agravării simptomatologiei sau influenței medicamentelor administrate³⁰. Se conturează următoarele sindroame:

- sindromul de deficit al dopaminei
- sindromul de dependență la dopamină
- sindromul de dereglare dopaminergică
- perturbarea controlului impulsurilor

Sindromul de deficit al dopaminei se caracterizează prin prezența semnelor motorii și nonmotorii care sub tratament cu dopamină se ameliorează crescând independența pacientului și prelungind durata de supraviețuire. Unele manifestări comportamentale de tip căutare a recompenselor, la pacienții cu BP la debut dar netratați, pot fi consecința unui sindrom de deficit al dopaminei.

Sindromul de dependență la dopamină este legat de faptul că acest neuro-modulator este implicat în sistemul de recompensă a creierului. Sindromul este asemănător cu dependența de substanțe psihostimulante și se manifestă cu agitație, euforie și rezistentă la scăderea dozelor de dopamină. Pot apare și simptome ca de sevraj manifestate prin depresie, iritabilitate, anxietate, afectarea relațiilor sociale și ocupaționale. Chiar dacă suferă de diskinezii invalidante pacienții declară că “doresc” LD.

Sindromul de dereglare dopaminergică asociază comportamente stereotipe patologice la pacienții cu BP tratați cu doze mari de LD. Sindromul poate apărea la 14% din cazuri. Este caracterizat de prezența unui comportament stereotip (punding) printre care colecționarea, sortarea obiectelor comune, repararea, grădinaritul, utilizarea în exces a calculatorului.

Perturbarea controlului impulsurilor se manifestă prin imposibilitatea reprimării acestora sau prin inabilitatea de a rezista unor tentații. Pasiunea irezistibilă spre jocuri de noroc, hipersexualitate manifestată prin nimfomanie sau satiriazis, cumpărături excesive fără a fi legate de necesitate, consum alimentar în exces, utilizarea fără limite a internetului^{30,31}.

Creșterea compulsivă a creativității artistice se poate întâlni și în BP ca răspuns al apariției hipomaniei indusă de terapia dopaminergică.

Un caz aparte îl reprezintă un pacient cu BP cu debut pe stânga care își amplifică pasiunea pentru pictură după ce începe terapia specifică. Înainte de a fi diagnosticat cu BP finaliza o pictură în câteva luni într-un stil detaliat și figurativ.

Se începe tratamentul cu LD 475 mg/zi care îi ameliorează remarcabil simptomele motorii. După alți doi ani în care pasiunea pentru pictură nu se amplifică se adăugă un agonist dopaminergic, cabergolină 4 mg/zi. La o lună după începerea terapiei cu agonistul dopaminergic pacientul finalizează câte o pictură pe săptămână iar stilul se schimbă devenind impresionistic. La 4 luni de la introducerea terapiei LD pictează mai mult de o lucrare pe săptămână într-un stil impresionistic subliniind lumina și culoarea. După alte 8 luni „talentul” se consolidează, iar picturile expuse se bucură de succes comercial. În al doilea an de tratament cu aceeași medicație pictura devine singurul interes fiind practică și noaptea la concurență cu somnul. Oprirea cabergolinei pentru 6 săptămâni determină diminuarea activității artistice, instalarea apatiei și accentuarea depresiei. Creșterea dozei de LD la 750 mg/zi nu conduce la reluarea picturii. Revenirea la 4 mg de cabergolină determină redeșteptarea rapidă a interesului pentru pictura căreia îi dedică ziua și noaptea. Reducerea dozei de cabergolină la 2 mg/zi determină stoparea picturii pe timpul nopții. Trecerea de la 2 mg cabergolina pe zi la 3 × 0,7 pramipexol nu atenuează pasiunea pentru pictură. Un oarecare echilibru între activitățile diurne și somn a fost obținut utilizând doze de 3 × 0,35 mg pramipexol asociate cu 3 × 250 mg LD pe zi³².

Activitatea artistică compulsivă nu este legată de utilizarea LD ci de administrarea agonștilor dopaminergici. Evoluția sub terapie a acestui caz sugerează că schimbările de creativitate și stil artistic se datorează dezechilibrului dopaminergic din sistemul limbic.

Variante de prezentare a medicației care conține LD

LD este aproape întodeauna administrată împreună cu un IDD cum ar fi carbidopa sau benserazida pentru a preveni formarea dopaminei în periferie. Combinația carbidopa/levodopa este comercializată atât sub forma preparatelor cu eliberare standard (Sinemet, Atamet, Sindopa, Parcopa, Cronomet) cât și cu eliberare controlată (Sinemet CR). Asocierea levodopa/benserazida este deosemeni disponibilă pe piața sub forma preparatelor cu eliberare standard (Madopar, Prolopa) și cu eliberare controlată (Madopar CR, Madopar HBS, Prolopa HBS).

Preparatele cu eliberare standard prezintă un timp de înjumătățire mai scurt, o instalare mai rapidă a efectului și un pattern de absorbție mai predicibil. Preparatele cu eliberare controlată au un timp de înjumătățire plasmatică ușor mai lung, o apariție mai tardivă a efectului clinic și o absorbție mai neregulată (o cantitate variabilă de medicament este absorbită în intestinul subțire înainte de a trece în colon). Biodisponibilitatea preparatelor cu eliberare controlată este mai redusă, reprezentând cantități variind între 2/3 la 3/4 din cea a preparatelor standard.

Preparatele carbidopa/levodopa cu eliberare standard (SR) sunt disponibile sub formă de tablete ce conțin 10/100 mg, 25/100 mg și 25/250 mg, primul număr indicând doza de carbidopa și al doilea doză de LD.

Combi-nația levodopa/benserazidă cu eliberare standard este comercializată sub formă de tablete sau capsule cu concentrații de 50/12,5 mg, 100/25 mg sau 200/50 mg. Prima cifră arată cantitatea de levodopa și a doua cantitatea de benserazidă.

Tabletele cu eliberare standard pot fi rupte în jumătate atunci când este necesară o titrare mai lentă sau mai precisă. Pot fi deasemeni pisate sau dizolvate atunci când se impune o absorbție mai rapidă.

Preparatele carbidopa/levodopa cu eliberare prelungită sunt disponibile în două concentrații, 25/100 mg și 50/200 mg. Tabletele 25/100 mg nu pot fi împărțite în jumătatea deoarece ruperea lor ar altera proprietățile matricei care asigură eliberarea controlată. În schimb, tabletele 50/200 mg pot fi împărțite în jumătate în cazul în care este necesară titrarea dozei.

Levodopa/benserazida cu eliberare prelungită este disponibilă sub formă de capsule cu concentrația 100/25 mg (Madopar CR 125, Madopar HBS, Prolopa HBS). Capsulele trebuie administrate intacte pentru a-și păstra proprietățile de eliberare prelungită.

Pentru a amplifica efectele tratamentului cu levodopa/IDD pot fi utilizați inhibitori COMT. Asocierea unui inhibitor de COMT asigură expunerea prelungită și fără fluctuații a creierului la levodopa. Astfel, răspunsul la fiecare doză de LD este mai intens și mai prelungit, ceea ce duce la prelungirea intervalului de timp în care simptomele de BP sunt bine controlate.

Există pe piața doi inhibitori COMT: tolcapona (Tasmar) și entacapona (Comtan). Tolcapona este primul inhibitor COMT care a intrat în uzul clinic fiind și cel mai puternic. Inhibă 3-O-metilarea dopaminei atât la nivel central cât și periferic dar numai efectul central are semnificație clinică.

Entacapona este inhibitorul COMT de elecție. Acționează doar în periferie deoarece nu penetrează bariera hematoencefalică. Este disponibilă doar sub forma tabletelor de 200 mg, dozele mai mari nu oferă beneficii clinice suplimentare. Timpul de înjumătățire relativ scurt impune administrarea entacaponei împreună cu fiecare doză de levodopa-DDI. Când este administrată împreună cu carbidopa/levodopa, timpul de înjumătățire al fiecărei doze de LD crește cu aproximativ 30-60 de minute iar timpul total pe parcursul zilei al fazei „on” crește cu aproximativ 1-2 ore.

Preparatul comercial sub denumirea Stalevo grupează carbidopa, levodopa și entacapone într-o singură tabletă. Combi-nația carbidopa/levodopa/entacapone este disponibilă în 3 concentrații: 12,5/50/200 mg, 25/100/200 mg și 37,5/150/200 mg. Marele avantaj al acestui produs este simplificarea regimului

medicamentos prin reducerea numărului de tablete pe care pacientul trebuie să le primească iar marele dezavantaj este imposibilitatea titrării individuale a LD și entacaponei.

Carbidopa/levodopa în formă lichidă poate fi folosită în cazuri în care deficitul de LD trebuie urgent compensat. Există unele preparate dizolvabile, dar și medicație cu eliberare standard care poate fi transformată în formă lichidă administrabilă per os.

La pacienții cu boală Parkinson avansată menținerea unor concentrații plasmatice constante ale L-Dopa este extrem de importantă pentru reducerea complicațiilor motorii. Una din metodele prin care concentrația levodopa poate fi menținută constantă sau cu variații mici este administrarea la intervale regulate de doze mici de levodopa sub formă lichidă. Forma de prezentare lichidă nu există pe piață, dar poate fi preparată foarte ușor în casă. Într-un recipient gradat se dizolvă 4 tablete carbidopa/levodopa cu concentrația 25/250 într-un litru de lichid. Un mililitru de soluție va conține 1 mg de levodopa. Soluția se prepară zilnic iar lichidul în care se dizolvă tabletele trebuie să aibă un pH acid pentru a prelungi stabilitatea levodopa (suc de portocale, apă minerală carbogazoasă). După preparare se păstrează la frigider. Există și tablete solubile (Madopar LT) la care efectul se face simțit după 10-20 minute de la administrarea suspensiei lichide și durează 30-60 minute³³.

Urmărindu-se combaterea fluctuațiilor motorii severe și a diskineziilor pentru care toate celelalte opțiuni terapeutice au fost depășite a fost conceput un sistem de administrare continuă a levodopa direct în intestinul subțire al pacientului (Duodopa). Levodopa, asociată cu carbidopa, este condiționată sub forma unui gel care conține 5/20 mg/ml carbidopa/levodopa. Acest gel este încărcat în casete conectate la o pompă care asigură livrarea sa continuă prin intermediul unui tub duodenal montat prin gastrostomie endoscopică percutană.

Evitarea pasajului gastric prin administrarea directă în duoden sau jejun elimină fluctuațiile de absorbție cauzate de variabilitatea evacuării gastrice. Condiționarea sub formă de gel favorizează o absorbție rapidă, reducând metabolizarea intestinală și inhibiția competitivă. Absorbția rapidă și viteza constantă de administrare asigură un nivel plasmatic constant al levodopa. Absența variabilității concentrațiilor plasmatice se traduce clinic prin lipsa fluctuațiilor motorii și a diskineziilor de vârf de doză. Astfel, se poate obține un control optim al simptomelor parkinsoniene.

Conținutul unei casete este suficient pentru o zi (administrare continuă timp de 16 ore). Rata de administrare a gelului poate fi programată și ajustată în trepte a câte 0,1 ml/h (= 2 mg levodopa/h). Pacienții își pot ajusta deasemeni cantitatea necesară pentru o extradoză în concordanță cu nevoile lor. De regulă, dimineața se dă o doză matinală (bolus) de maximum 20 ml ceea ce înseamnă 400 mg LD.

În funcție de solicitările fizice se pot adăuga alte 4-5 extradoze care conțin de la 0,1 ml la 10 ml ceea ce presupune 2 mg până 200 mg de LD. Dacă numărul de extradoze trece de 5 se va crește rata curentă.

Tratamentul cu Duodopa este indicat la pacienții cu boală Parkinson avansată care îndeplinesc următoarele criterii:

- sunt L-Dopa responsivi
- au primit tratament oral optimizat cu levodopa (cele mai bune forme de prezentare, doze și intervale de dozare)
- au primit tratament cu levodopa asociată cu inhibitor COMT și agonist dopaminergic în doze corespunzătoare
- în ciuda acestor tratamente prezintă în continuare fluctuații motorii severe, debilitante (*wearing off*, on-off imprevizibil, *freezing*) cu sau fără diskinezii
- au o funcție cognitivă bună, fiind capabili să-și regleze singuri dispozitivele tehnice (tuburi intestinale, pompă portabilă)

Doze și recomandări de administrare

La inițierea terapiei cu LD se folosesc tablete 25/100 cu scopul de a furniza suficientă carbidopa pentru a bloca efectele periferice ale dopaminei. Doza standard de începere este de o tabletă pe zi, după masă. Administrarea tabletelor împreună cu alimentele reduce riscul de apariție a vărsăturilor sau a grețurilor, iar scăderea concomitentă a absorbției nu are relevanță clinică. Doza se crește săptămânal, cu câte o tabletă pe zi, până se ajunge la 3 tablete pe zi, care reprezintă în majoritatea cazurilor doza terapeutică eficientă pentru pacienții cu BP în stadiu incipient. Dacă simptomele persistă, doza poate fi crescută până la 2 tablete a 25/100 mg de 3 ori pe zi. Peste această doză trebuie avută în vedere adăugarea unui agonist dopaminergic înainte de a crește doza și mai mult. Atunci când sunt necesare mai mult de 600 mg levodopa, pot fi utilizate tabletele cu concentrația 25/250. Majoritatea pacienților prezintă o îmbunătățire a simptomelor la doze mici de LD, dar un număr redus pot necesita cantități de LD de până la 2000 mg/zi. Un pacient cu BP nu poate fi considerat „neresponsiv” la LD până nu se atinge doză de cel puțin 1000 mg/zi.

Tabletele 10/100 mg sunt folosite rar deoarece doza de 10 mg de carbidopa favorizează apariția efectelor adverse periferice și nu asigură un aport adecvat al LD la nivel SNC. Această concentrație este folosită la pacienți cu BP în stadii tardive, când sunt necesare doze mici de levodopa pentru a ameliora diskineziile sau alte complicații motorii. O altă situație în care pot fi folosite tabletele 10/100 mg se conturează atunci când sunt necesare mai mult de 600 mg LD /zi. Tabletele cu concentrația 10/100 mg înlocuiesc tabletele 25/100 pentru a limita

aportul de carbidopa, care la concentrații sanguine mari poate traversa bariera hematoencefalică și blochează conversia LD la dopamină.

Preparatele cu eliberare prelungită pot fi utilizate ca terapie inițială sau pot fi adăugate ca terapie adjuvantă la pacienții care primesc deja alte medicamente (agoniști dopaminergici sau preparate cu eliberare standard). Absorbția mai lentă a produselor cu eliberare prelungită determină concentrații plasmatice de vârf ale levodopa mai mici iar efectele adverse de vârf de doză cum ar fi confuzia, halucinațiile, amețeaua apar mai rar. Din acest motiv, tabletele cu eliberare prelungită sunt utile uneori ca terapie inițială la pacienți cu vârste peste 70 de ani. Pacienții de orice vârstă la care somnul sau mobilitatea nocturnă sunt sever afectate pot primi câte o tabletă cu eliberare prelungită seara la culcare.

Absorbția neregulată și impredictibilitatea momentului instalării efectului clinic perturbă monitorizarea și ajustarea corespunzătoare a dozelor, limitând astfel utilizarea preparatelor cu eliberare prelungită.

Atunci când se inițiază tratamentul cu carbidopa/levodopa cu eliberare prelungită, doza recomandată este 25/100 mg de 3 ori pe zi. În timp, doza poate fi crescută gradual dacă este necesar până la 50/200 de 3-4 ori pe zi. Doza zilnică maximă poate atinge 2000 mg levodopa.

Pentru un confort cât mai ridicat al pacienților se vor avea în vedere câteva principii de administrare și spațiere a dozelor:

- Orarul diurn va fi fixat în funcție de ritmul biologic
- Prima doză va fi administrată dimineața la trezirea spontană a pacientului
- Ultimă doză va fi seara înainte de adormirea spontană a pacientului
- Intervalul minim între prize va fi de cel puțin 2,5 ore
- Se poate asocia la LD orice clasă de medicamente antiparkinsoniene

În terapia bolii Parkinson avem de a face cu o lună de miere și mai mulți ani de complicații. Arta medicului neurolog constă în compensarea deficitului de dopamină în funcție de stadiul bolii, având la dispoziție o gamă diversă de medicamente, care asociate corespunzător se pot apropia de conceptul de stimulare dopaminergică continuă. Pe măsură ce deficitul de dopamină endogenă se accentuează dozele de LD trebuie crescute și administrate la intervale mai scurte de timp. Se constituie o concentrație maximă eficientă și o concentrație minimă eficientă a LD. O dată cu evoluția bolii ambele tipuri de concentrații eficiente trebuie pe de o parte să crească, iar pe de altă parte diferențele dintre ele să scadă, fenomen superpozabil pe micșorarea așa numitei ferestre terapeutice. Dacă se depășește concentrația maximă eficientă apar diskineziile. Statusul de on este asigurat de diferența dintre cele 2 concentrații maxime și minime eficiente. Sub concentrația minimă eficientă apare starea de off. Creșterea celor 2 tipuri de concentrații se datorează diminuării sau chiar imposibilității de stocare a dopaminei din terminațiile circuitului nigro-striat.

Concluzii

1. LD reprezintă încă standardul de aur al terapiei BP.
2. LD este substituentul dopaminei fiind capabil să treacă bariera hematoencefalică.
3. De obicei este introdusă după 1-3 ani de la diagnosticarea BP.
4. Simptomele motorii răspund mai prompt la terapia cu LD.
5. Tratamentul cronic cu LD este asociat cu riscul crescut al complicațiilor motorii (*wearing off*, diskinezii).
6. În cele din urmă toți pacienții cu BP tratați inițial cu alte medicamente vor ajunge la LD.
7. LD crește calitatea vieții și durata de supraviețuire la bolnavii cu BP.
8. Dozele maxime zilnice de LD și entacapone sunt de 2000 mg.

Bibliografie

1. Anthony HV Schapira, Matthias Lemke: Curent concepts and perspectives in Parkinson's disease, LMS Group, EKNS, Boehringer Ingelheim 2005
2. Fariello R. G., Lieberman A.: Present and future approaches to Parkinson disease, from molecular insights to new therapeutic avenues, Supplement to Neurology, vol 67, nr 7, Supplement 2, October 10 2006
3. The Top Pharmaceuticals That Changed The World – L-Dopa, Chemical & Engineering News Vol. 83, Issue 25 (6/20/05)
4. O. Hornykiewicz: L-Dopa: From a biologically inactive amino acid to a successful therapeutic agent, Amino Acids (2002) 23:65-70
5. D. Nyholm: Pharmacotherapy for Parkinson's Disease – Observations and Innovations, Comprehensive summaries of Uppsala dissertations from the Faculty of Medicine 1236 – Acta Universitatis Upsaliensis Uppsala 2003
6. Hornykiewicz O, Kish JS: Biochemical pathophysiology of Parkinson disease, Advances in neurology, vol 45 pag 19-34, Raven Press, New York 1986
7. Silbernagz S, Despopoulos A: Color atlas of Physiology, 6th edition, Thieme Stuttgart – New York 2009
8. Stroescu V.: Bazele farmacologice ale practicii medicale, ediția a VII-a, Editura Medicală București, 2001
9. M. Miho Murata: Pharmacokinetics of L-Dopa. Special references to food and aging, J Neurol (2006) 253 (Suppl 3); III/47-III/52
10. Malcolm ŞL, Allen JC, Bird H, Guinn NP, Marion MH, Marsden CD, O'Leary CG: Single dose pharmacokinetics of Madopar HBS în patients and effect of food and antacid on the absorbtion of Madopar HBS în volunteers, Eur Neurol 27 (Suppl 1) 28-35 1987
11. Lau E, Watermann K, Glover R, Schulzer M, Calne DB: Effect of antacid on L-Dopa therapy, Clin Neuropharmacol 9 477-479 1986
12. M. Nomoto, M. Nagai, A. Nakatsuka, N. Nishikawa, H. yabe, H. Moritoyo, T. Moritoyo, T. Nomura: Pharmacokinetic characteristics of agents applied în the treatment of Parkinson s disease, Journal of Neurology, Vol 253, Supplement 3, August 2006
13. Schapira A, Hartmann A, Agid Y: Parkinsonian Disorders in clinical practice, Wiley - Blackwell 2008

14. A.H.V. Schapira, C.W. Olanow: Principles of treatment în Parkinson disease, Butterworth Heinemann Elsevier 2006
15. Haefeli WE: Drug- Drug interaction with levodopa modulating treatment response în Parkinson disease, *J Neurol* 254 (Suppl 4) 29-36 2007
16. Asai H, Udaka F, Hirano M, Minami T, Oda M, Kubor T, Nishinaka K, Kameyama M, Ueno S: Increased gastric motility during 5HT4 agonist therapy reduces response fluctuations în Parkinson's disease, *Parkinson relat disord* 11 499-502 2005
17. Shindler JS, Finnerty GT, Towlson K, Dolan AL, Davies CL, Parkes JD: Domperidone and levodopa în Parkinson's disease, *Br J Clin Pharmacol* 18 959-962 1984
18. Piernatozzi M, Pietroinst A, Galante A, Sancesario G, Lunardi G, Fedele G, Giacomini P, Stanzione P: Helicobacter pylori induced reduction of acute levodopa absorption în Parkinson's disease patients, *ANN Neurol* 50 686-687 2001
19. Dicționar Medical vol. 1 Editura Medicală, București 1961
20. Murata M, Kanazawa S: Effects of chronic levodopa therapy on dopa pharmacokinetics, *Eur Neurol* 38, Suppl 2 50-55 1997
21. Kazuro Hasegawa: Parkinson's disease treatment guidelines 2002 issued by Societas neurologică Japonica, *J Neurol* 254 (Suppl 5) 8-12 2007
22. Nirit Lewi Ruth Djaldetti, Eldad Melamed: Initiation of symptomatic therapy în Parkinson's disease: Dopamine agonist versus levodopa, *J Neurol* 254 (Suppl 5) 8-12 2007
23. Hauser R.A.: Parkinson's disease Questions and Answers, 5th Edition Mert Publishing Internațional 2006
24. F. Del Sorbo, A. Albanese: Levodopa - induced dyskinesias and their management, *Journal of Neurology*, Vol 255, Supplement 4, 32-41, August 2008
25. D. Nyholm, P. Odin: Continuous Intra-intestinal Infusion of Levodopa/ Carbidopa în Advanced Parkinson's disease, *European Neurological Disease* 2007, issue 1
26. G Leader and Lucillk Leader: Parkinson's disease the way forward, Denor Press 2001
27. DJ Brooks, Y. Agid, K. Eggert, H. Widner, K Østergaard, A. Holopainen și Grupul de Studiu TC-INIT, Treatment of End-of-Dose Wearing-Off în Parkinson's disease: Stalevo (Levodopa/Carbidopa/ Entacapone) and Levodopa/ DDCI Given în Combination with Comtess/Comtan (Entacapone) Provide Equivalent Improvements în Symptom Control Superior to That of Tradițional Levodopa/ DDCI Treatment), *Eur Neurol* 2005; 53:197-202
28. T. Muller: Treatment options for motor and non-motor symptoms în Parkinson's disease, *Neuroscience Touch Briefings* 2007
29. G. Scigliano, G. Ronchetti, F. Girotti, M. Musicco: Levodopa reduces risk factors for vascular disease în parkinsonian patients, *Journal of Neurology*, Vol 255, Nr 8, August 2008
30. E. C. Wolters, Y. D. van der Werf, O. A. van den Heuvel: Parkinson's disease-related disorders în the impulsive-compulsive spectrum, *Journal of Neurology*, Vol 255, Supplement 5, September 2008
31. T. Kondo: Dopamine dysregulation syndrome, Hypothetical application of reward system stimulation for the treatment of anhedonia în Parkinson's disease patients, *Journal of Neurology*, Vol 255, Supplement 4, 14-18, August 2008
32. Jaime Kulisevsky, Javier Pagonabarra, Merce Martinez Corral: Changes în artistic style and behaviour în Parkinson s disease: dopamine and creativity, *Journal of Neurology*, Vol 256, nr 5, May 2009
33. Lemke R.M., Raethjen J.: Depression and Parkinson's disease- Pathophysiology, Diagnosis, Treatment, *Uni-Med* 2007



**TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL
BOLII PARKINSON (CU EXCEPȚIA LEVODOPA)**

TRATAMENTUL MEDICAMENTOS AL BOLII PARKINSON (CU EXCEPȚIA LEVODOPA)

Perju-Dumbrava Lăcrămioara, Muntean Maria Lucia, Tohanean Nicoleta
Universitatea de Medicină și Farmacie „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca

Rezumat

În ultimii ani, spectrul terapeutic al Bolii Parkinson s-a îmbogățit cu noi clase de medicamente și cu noi modalități de administrare a acestora, în scopul unui control cât mai bun al simptomatologiei pe parcursul evoluției bolii. Dacă în faza precoce a bolii, efectul benefic al medicației poate fi considerabil, pe măsură ce boala avansează, medicația influențează în tot mai mică măsură simptomatologia. De asemenea, ea poate determina la rândul său o serie de simptome cu efect devastator asupra calității vieții pacientului.

Lucrarea prezintă sistematic agenții antiparkinsonieni, cu excepția levodopei, individualizându-i în lumina beneficiilor și limitelor pe care le au în managementul Bolii Parkinson.

I. Agoniștii dopaminergici

Introducere

Agoniștii dopaminergici (AD) sunt agenți medicamentoși ce acționează prin stimularea directă a receptorilor dopaminergici postsinaptici fiind inițial produși pentru a fi utilizați în asociere cu levodopa la pacienți cu forme avansate de boala Parkinson (BP). Introducerea lor ca și medicație de primă intenție a rezultat ca și consecință a eficacității acestora în ameliorarea simptomelor motorii precum și datorită faptului că pot întârzia introducerea terapiei cu levodopa și consecutiv pot întârzia dezvoltarea complicațiilor motorii induse de această terapie.¹

Au fost efectuate mai multe studii clinice pentru a se observa efectele monoterapiei cu AD comparativ cu levodopa în asociere cu AD. Unul dintre primele studii din 1980, a utilizat Bromocriptina arătând o întârziere în debutul dischineziilor la pacienții tratați în monoterapie cu bromocriptină comparativ cu cei aflați pe terapie cu levodopa, dar fără a fi influențat debutul fluctuațiilor motorii. Ulterior studiile efectuate cu AD de generație mai recentă au arătat o reducere semnificativă în ce privește dezvoltarea complicațiilor motorii la pacienții la care s-a inițiat terapia cu un AD comparativ cu cei tratați de la început cu levodopa.^{1,2}

În terapia de inițiere în BP precoce, trebuie să ținem cont de faptul că AD produc mai puține complicații motorii și scoruri de calitate a vieții (QoL) simi-

lare cu levodopa dar dezavantajul acestei medicații e reprezentat de o incidență mai mare a efectelor adverse și de o eficacitate mai redusă în cuantificare pe scala UPDRS. Deși studii recente cu AD noi arată că această medicație este bine tolerată și la pacienții vârstnici de peste 75 ani, se recomandă precauție și o supraveghere atentă la această categorie de vârstă.¹

Decizia de a alege un anume AD este empirică întrucât există puține studii comparative în acest sens. Pentru AD tip ergot, în special cabergolina și pergolide au fost raportate efecte adverse de tipul degenerării fibrotice noninflamatorii a valvelor cardiace motiv pentru care în prezent aceștia nu sunt recomandați ca terapie de primă linie. Pentru pacienții aflați pe terapie cu AD de tip ergot se recomandă monitorizare periodică prin determinarea VSH-lui și prin evaluarea radiografiei pulmonare și a ecocardiografiei la 6 luni. Un efect advers neobișnuit dar important și cel mai frecvent raportat în legătură cu terapia cu Pramipexol este reprezentat de o creștere a riscului de „*pathological gambling*”.¹

Mecanism de acțiune

Clasa AD cuprinde nouă agenți terapeutici dintre care cinci sunt derivați de ergot (bromocriptine, cabergoline, dihydroergocryptine, lisuride și pergolide) și patru sunt derivați non-ergot (apomorfina, piribedil, pramipexole și ropinirole).³

Acțiunea simptomatică antiparkinsoniană este dată de efectul pe receptorii D2-like care este responsabil și de efectele adverse periferice (gastrointestinale: greață și vărsături), efectele cardiovasculare (hipotensiune ortostatică) și efectele neuropsihiatrice (somniațență, psihoză și halucinații). În plus, AD au și alte proprietăți de tip antiapoptotic și au fost testați ca și posibili agenți neuroprotectori. Majoritatea AD se administrează oral dar există și agenți cu administrare parenterală (apomorfina ce poate fi utilizată pe cale subcutanată sau intravenoasă) și preparate cu posibilitate de administrare transdermică sub formă de patch (lisuride și rotigotine).³

Siguranța

AD au un profil comun de siguranță care reflectă stimularea terminațiilor dopaminergice. Astfel, efecte adverse de tipul: greață, vărsătură, hipotensiune ortostatică, confuzie, psihoză și somnolență pot apărea după administrarea oricăruia dintre acești agenți (efecte comune clasei). De asemenea, edemele gambiere periferice sunt frecvent observate la majoritatea AD. Halucinațiile și somnolența sunt însă mai frecvente la unii AD decât la levodopa.³⁻⁵

Nu sunt date convingătoare care să susțină că un anume AD este mai bine tolerat decât bromocriptina. Există însă un risc rar, dar sever, de fibroza pleuropulmonară sau retroperitoneală determinată de AD de tip ergot față de cei non-ergot. Același lucru este valabil și pentru valvulopatiile cardiace, deși pergolide a fost cel mai frecvent asociat cu apariția acestora.⁶ Din acest motiv, pergolide este

utilizat doar ca opțiune de linia a doua în situația în care alți AD nu au dovedit un răspuns adecvat.³

I.1. Agoniștii dopaminergici administrați pe cale orală

Derivații non-ergot

Pramipexol este un AD nonergot cu specificitate pentru receptorii dopaminergici D2, care se leagă și de receptorii D3 și D4. Este repede absorbit din tractul gastrointestinal având o biodisponibilitate de peste 90%, cu metabolizare minimă la nivelul ficatului și cu un timp de înjumătățire de 8-12 h, fiind excretat în urină.⁷⁻⁹

Este indicat ca monoterapie în stadiile precoce ale BP și ca terapie de asociere la pacienții cu BP avansată.

Administrarea concomitentă a cimetidinei poate să crească toxicitatea pramipexolului și poate de asemenea crește nivelul de levodopa.

Efectele adverse ale pramipexolului sunt greața, halucinațiile și somnolența. Somnolența poate să fie prezentă și după câteva luni de administrare, unii pacienți putând experimenta chiar episoade de somnolență irezistibilă. Din acest motiv pacienții care prezintă somnolență trebuie sfătuiți să evite condusul automobilelor. Somnolența dispare de obicei la reducerea sau la întreruperea dozelor. Pramipexolul trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală și la cei cu diskinezii preexistente.⁷⁻⁹

Studiul CALM-PD a comparat evoluția pe termen lung a pacienților tratați inițial cu Pramipexol față de cei tratați de la debut cu levodopa și a înrolat 301 pacienți ce au fost randomizați în mod egal pe cele două brațe de medicație. După o perioadă de urmărire medie de 6 ani scorurile de activitate zilnică cotidiană Schwab and England au fost similare în grupul tratat inițial cu Pramipexol (79,9) și cei aflați pe levodopa (82,5). Complicațiile motorii dopaminergice (*wearing off*, fluctuații on-off, diskinezii) au fost mai frecvente la cei tratați cu levodopa (68,4%) față de cei cu pramipexol (50,0%) iar diskineziile severe au fost rare în ambele grupuri. Scorul mediu la scala de somn Epworth a fost semnificativ mai mare la cei cu pramipexole față de cei cu levodopa. Modificările medii față de baseline ale scalei UPDRS nu au diferit semnificativ între cele două grupuri.¹⁰

Diferențele menționate susțin ideea inițierii terapiei cu pramipexol la pacienții cu boala Parkinson mai ales în ce privește rata complicațiilor motorii dopaminergice.

Pramipexol cu eliberare prelungită

Noi date prezentate la „*Movement Disorder Society's 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders (MDS)*” sugerează că formula de Pramipexol cu eliberare prelungită (PP), în doză unică este com-

parabilă cu formula de pramipexol cu eliberare imediată (PI) la pacienți cu BP avansată și BP precoce.^{11,12}

Aceste date se bazează pe rezultatele unui trial randomizat, placebo controlat, dublu orb, ce a evaluat eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea pramipexole retard în terapia BP precoce după 18 săptămâni de tratament și nicio diferență nu a fost observată între cele două forme de administrare după 18, respectiv 33 săptămâni.

Un număr de 253 pacienți au fost incluși în studiul pe 18 săptămâni iar modificările medii ajustate ale scorului UPDRS II+III față de baseline în săptămâna 18 au fost de -5,1 puncte în grupul placebo, -8,1 puncte la cei cu PP ($p=0,0282$ vs. placebo) și -8,4 puncte la cei la care s-a administrat PI ($p=0,0153$ vs. placebo).¹²

Un subgrup de 84 pacienți au fost urmăriți ulterior până la 33 săptămâni și s-a efectuat o nouă analiză statistică. Scorul motor UPDRS II+III a fost aproape neschimbat la ambele grupe aflate pe forme diferite de pramipexol în săptămâna 33 față de săptămâna 18, s-a observat o agravare la pacienții aflați pe placebo. La grupul PP, modificarea medie ajustată a scorului UPDRS II+III față de baseline a fost de -11,5 puncte în săptămâna 33 față de -11,8 puncte la săptămâna 18, o diferență de +0,3 puncte (2,5%). Pentru grupul tratat cu PI, ambele scoruri (săptămâna 33 și săptămâna 18) au fost modificate la fel cu -11,9 puncte, diferență de 0. Pentru grupul placebo, modificarea medie a fost de -2,7 puncte la săptămâna 33 față de -4,2 puncte la evaluare din săptămâna 18, o agravare de +1,5 puncte (35,7%).¹²

Nici o diferență nu a fost observată în săptămâna 33 între pacienții tratați cu PP față de cei tratați cu PI. Modificarea medie a scorului UPDRS II+III față de baseline în săptămâna 33 a fost de -8,6 puncte la grupul cu PP și -8,8 puncte la grupul tratat cu PI, cu o diferență de -0,2 puncte; intervalul de încredere -95% CI=[-2,2, +1,7] foarte strâns demonstrează că PP nu este inferior PI în terapie pe termen lung.¹²

Un alt trial randomizat, placebo controlat a evaluat eficacitatea și siguranța pramipexolului cu eliberare retard administrat ca terapie adjunctivă în BP avansată comparativ cu formula cu eliberare rapidă când sunt administrate în aceleași condiții. Endpointurile primare și secundare ale studiului au urmărit modificarea față de baseline a scorului UPDRS II și III și a procentului de timp off, perioada de funcționare motorie redusă/ akinezie, perioada de sfârșit de doză, intervalul de trezire.¹²

Un total de 507 pacienți au fost incluși în analiza statistică finală. La acești pacienți modificarea medie ajustată a scorului UPDRS la 18 săptămâni față de baseline a fost de -6,1 puncte pentru placebo, -11,0 puncte pentru PP ($p=0,0001$

vs. placebo) și -12,8 puncte pentru PI ($p < 0,0001$ vs. placebo). Modificarea mediei a procentului de timp off a fost de -8,8 puncte pentru placebo, -13,3 puncte pentru PP (ce corespunde unei ameliorări de 2,1 ore față de baseline; $p = 0,0199$ vs. placebo) and -15,9 pentru PI (ce corespunde unei ameliorări cu -2,5 ore față de baseline $p < 0,0001$ vs. placebo). Rata efectelor adverse a fost similară la PP (54,9%) cu placebo (55,6%) și mai scăzută numeric față de PI (64,0%).^{12,13}

Ropinirole este un agonist dopaminergic nonergot ce are specificitate relativ înaltă și activitate intrinsecă pe subfamilia de receptori D2; se leagă cu afinitate mare și de receptorii D3 și D4 și are totodată afinitate moderată pentru receptorii opioizi. Mecanismul de acțiune: acționează pe receptorii dopaminergici din striatum, este rapid absorbit din tractul gastrointestinal cu o biodisponibilitate de 55% și este metabolizat la nivelul ficatului în metaboliți inactivi ce se secretă ulterior urinar, are un timp de înjumătățire de 6 h. Este indicat în monoterapie în BP precoce și ca terapie de asociere la levodopa în BP avansată.⁷⁻⁹

Estrogenii și inhibitorii hepatici enzimatici de citocromi (quinolone, eritromicina, cimetidina, diltiazem, fluvoxamine, mexiletine, tacrine) pot reduce metabolizarea Ropinirol, necesitând ajustarea dozei acestuia; antagoniștii dopaminergici (fenotiazine, butirofenone, metoclopramide, neuroleptice) pot să îi reducă eficacitatea. Efectele adverse includ greață, hipotensiune, halucinații și somnolență; pacienții trebuie sfătuiți să evite condusul auto, dacă prezintă somnolență; somnolența se reduce de obicei odată cu reducerea sau întreruperea medicației.^{8,9}

Ropinirol cu eliberare prelungită pe 24h este o formulă nouă de ropinirol cu administrare unică zilnică ce oferă o eliberare continuă pe 24 h datorită unei concentrații plasmatică constante.^{13,14}

Din punct de vedere al farmacocineticii, absorbția nu este influențată de timpul de administrare și de alimente iar parametrii de farmacocinetică calculați în urma studiilor de bioechivalență pentru formula retard sunt similari cu cei pentru formula cu eliberare imediată. Rata de eliberare *in vitro* a ropinirole din formula retard este independentă de pH și se menține chiar în prezența alcoolului, sugerând că aceasta formulă nu este modificată de alimentația asociată.^{13,14}

Pacienții pot face peste noapte switch-ul de la forma cu eliberare imediată la cea cu eliberare prelungită, menținând doza zilnică nemodificată cu o rată de conversie de 1:1.¹⁴

Formula oferă un regim simplu de administrare cu mai puține peakuri plasmatică legate de momentul administrării, oferind o concentrație plasmatică constantă cu un profil de toleranță eficientă și complianță ameliorate.

Doza de start este de 2 mg/zi, poate fi crescută cu 2 mg/zi săptămânal până la o doză de 8mg; ulterior doza poate fi crescută cu 4 mg/zi la intervale de o săptămână până la un maxim de 24 mg/zi.¹⁶

Studiile au arătat că ameliorează funcțiile motorii și scorul de evaluare a activităților zilnice cotidiene. Prin faptul că oferă o stimulare dopaminergică „mai continuă“ a receptorilor, formula reduce complicațiile motorii, poate întârzia sau preveni debutul acestor complicații legate de administrarea de levodopa.^{13,14}

Eficacitatea și siguranța preparatului de Ropinirol cu eliberare prelungită a fost stabilită în 2 trialuri de faza III.

Trialul EASE-PD (*Efficacy And Safety Evaluation*) Monotherapy trial 16 este un studiu multicentric, randomizat, dublu-orb, crossover ce a comparat ropinirole cu eliberare prelungită în administrare unică (RP) cu ropinirol cu eliberare imediată, cu administrare de 3 ori pe zi (RI). A înrolat 161 pacienți cu BP precoce pentru 12 săptămâni de titrare și 8 săptămâni de menținere. Rezultatele au arătat că nu există nici o diferență semnificativă în ce privește scorul UPDRS, activitățile cotidiene (ADL), scorul de depresie Beck, scorul de evaluare a somnului Epworth iar cele două preparate au profiluri de tolerabilitate similare. Complanța per global față de medicație a fost semnificativ mai bună la cei tratați cu RP (97%) comparativ cu RI (88-92%; $p < 0,01$). Studiul susține de asemenea posibilitatea de *switch overnight* de la RI la RP (menținându-se doza) fără a se schimba eficacitatea.^{13,14}

Un alt studiu EASE-PD Adjunct study 17 randomizat, dublu-orb, placebo-controlat a inclus 393 pacienți cu BP avansată, pentru 24 săptămâni și a urmărit eficacitatea și tolerabilitatea RP față de placebo la pacienți cu BP avansată, insuficient controlați terapeutic cu levodopa.^{13,14}

Rezultatele au arătat ca RP a scăzut semnificativ perioada de timp off de la trezire cu 2,1 h/zi comparativ cu 0,3 h/zi iar scorul UPDRS motor a fost ameliorat cu 6,5 puncte cu RP comparativ cu 1,7 puncte cu placebo.^{13,14}

Studiul a permis de asemenea reducerea dozei de levodopa în funcție de ameliorarea clinică individuală ce apare la asocierea la levodopa a unui agonist dopaminergic. Astfel, în săptămâna 24, reducerea dozei de levodopa a fost mai frecventă și mai importantă la cei cu RP (278 mg/zi) față de cei cu placebo (164 mg/zi).^{13,14}

Au fost notate ameliorări semnificative și în privința altor parametri cu o îmbunătățire la scorul de calitate a vieții - UPDRS ADL scor (3,5 puncte cu RP față de 0,9 puncte cu placebo; $p < 0,0001$). S-a observat și o reducere a depresiei, cuantificată cu Beck Depression Inventory II (BDI-II) (2,1 puncte cu RP față de 0,5 puncte cu placebo; $p < 0,01$) și ameliorări semnificative la PDQ-39 în ce privește subscorurile de mobilitate ($p < 0,0001$), activitățile zilnice cotidiene ($p < 0,0001$), starea emoțională de bine ($p < 0,015$) și posibilitatea de comunicare ($p < 0,02$).^{13,14}

Cel mai frecvent efect advers raportat cu RP a fost cel de dezvoltare a diskineziilor (13% vs 3%). Deși RP poate agrava diskineziile preexistente sau să

crească riscul de dezvoltarea a acestora, acestea pot fi ameliorate prin reducerea dozei de levodopa, iar 48% dintre cei care au prezentat diskinezii pe parcursul studiului au raportat și la baseline prezența acestora.^{13,14}

Ropinirole cu eliberare prelungită s-a dovedit că reprezintă o terapie sigură și eficientă în asociere la levodopa la pacienții cu BP avansată, determinând o reducere semnificativă a perioadei de off zilnice și permițând reducerea dozei de levodopa. În plus, s-a demonstrat că forma retard ameliorează nu doar tabloul motor din BP, ci și simptomele nonmotorii (de exemplu, depresia), precum și calitatea vieții.

De asemenea, reprezintă o terapie sigură și eficientă pentru administrare în BP precoce cu un switch peste noapte de la RI la RP cu o rată de conversie de 1:1.¹⁴

Piribedil este un derivat de piperazine ce acționează selectiv pe receptorii dopaminergici D2 și D3 ce prezintă aditional proprietăți antagoniste α 2-adrenergice.^{8,9}

Este indicat atât în monoterapie în BP precoce,¹⁵ cât și asociat cu levodopa în BP avansată. Studiul REGAIN a evaluat eficacitatea Piribedil (150-300 mg/zi) în monoterapie față de placebo la pacienți cu BP precoce pe o perioadă de 7 luni. Proporția pacienților ce a răspuns la terapia cu Piribedil a fost semnificativ mai mare (42%) față de placebo (14%), iar Piribedil a ameliorat semnificativ unele subscoruri din cadrul scalei UPDRS III. Scorul UPDRS II a fost îmbunătățit cu 1,2 puncte față de placebo, situație în care s-a deteriorat cu 1,5 puncte. De asemenea, proporția pacienților ce au rămas pe Piribedil în monoterapie a fost semnificativ mai mare față de placebo unde a fost necesară asociere de levodopa. Concluzia studiului a fost că Piribedil este sigur și eficient în administrare în BP precoce.¹⁵

Piribedil se administrează începând cu o tabletă de 50 mg, zilnic în prima săptămână, ulterior se crește săptămânal, până se obține doza optimă terapeutică: în monoterapie- 3-5 tb zilnic, iar în combinație cu levodopa, 1-3 tablete zilnic.

Efectele adverse sunt reprezentate de efecte gastrointestinale minore ce pot fi cupate prin administrarea între mese sau asociind domperidone. Hipotensiunea ortostatică sau amețeala pot să apară. Nu acționează pe receptorii serotoninici 5-HT_{2B}, teoretic neexistând nici un risc de afectare valvulară cardiacă.^{8,9}

Derivații de ergot

Agoniștii de dopamină derivați din ergot au fost asociați cu un risc crescut de afecțiuni fibrozante și valvulopatii.^{6,7}

Datele actuale arată că subiecții care utilizează cabergolină și pergolid sunt mai expuși riscului de a dezvolta afecțiuni fibrozante și valvulopatii decât subiecții care utilizează bromocriptină, lisurid sau dihidroergocriptină. Pentru per-

golid și cabergolină, majoritatea cazurilor raportate de valvulopatii (aproximativ două treimi din acestea) au apărut la doze mai mari de 3 mg/zi.^{6,7} Studiul publicat de Schade a relatat un risc mai mare pentru regurgitarea valvulară simptomatică la cabergolină și pergolid (în special la doze mai mari de 3 mg/zi) în comparație cu bromocriptina, lisurid precum și față de agoniștii de dopamină nederivați din ergot- pramipexol și ropirinol- pentru care nu s-a raportat niciun caz.¹⁶

Mecanismul reacției fibrotice induse de alcaloizii de ergot nu a fost încă pe deplin clarificat. Stimularea agoniștilor de receptori 5-HT_{2B} este considerată cel mai bun mecanism de inducere a valvulopatiei cardiace, deși pot fi implicate și alte mecanisme. Gradul acțiunii agoniste pe receptorul 5-HT_{2B} variază între agoniștii de dopamină derivați din ergot și se asociază cu diferența dintre ratele incidenței evenimentelor fibrotice pentru diferitele produse pe bază de ergot.¹⁷ Este neclar dacă acest mecanism se aplică și la cazurile de fibroză necardiacă.

Prin urmare, medicamentele care conțin cabergolină și pergolid sunt indicate doar ca tratament de linia a doua în tratamentul bolii Parkinson, iar utilizarea lor este contraindicată la pacienții cu istoric de afecțiuni valvulare. Doza maximă utilizată va fi restricționată la 3 mg/zi, iar pacienții trebuie atent monitorizați pentru apariția semnelor de fibroză, prin ecocardiografie înainte și în timpul tratamentului de lungă durată.^{16,17}

Pergolide

Pergolide este un agonist dopaminergic potent ce acționează atât pe receptorii D1 cât și pe cei D2, de 10 ori mai puternic decât Bromocriptina și care își exercită efectul terapeutic în BP prin stimularea directă a receptorilor dopaminergici postsinaptici din striatum.

Pergolide a fost retras de pe piață în SUA în martie 2007 datorită valvulopatiilor de tip insuficiență valvulară pe care le producea.⁶⁻⁹

Bromocriptine

Bromocriptina reprezintă un derivat alcaloid tip ergot semisintetic ce acționează ca agonist puternic de receptori D2 și slab antagonist de receptori D1. Este mai puțin eficient decât ceilalți agoniști dopaminergici, poate ameliora akinezia, rigiditatea și tremorul din BP. Mecanismul de acțiune este prin stimularea directă a receptorilor dopaminergici în corpul striat. Aproximativ 28% este absorbit din tractul gastrointestinal și metabolizat în ficat, timpul de înjumătățire este de aproximativ 50 h și este excretat 85% intestinal și 3-6% eliminat în urină. Se inițiază terapia cu doze mici și se crește doza foarte încet până se obține răspunsul terapeutic maxim, doza va fi individualizată.^{8,9}

Cabergoline este un agonist dopaminergic derivat de ergot, ce acționează asupra receptorilor D2, caracterizat prin o farmacocinetică unică, respectiv un timp de înjumătățire lung de aproximativ 68 ore, ce permite o singură administrare pe zi și în consecință oferă o stimulare dopaminergică continuă.

Studiile clinice au evidențiat o reducere a riscului de apariție a complicațiilor motorii de aproximativ 50% la pacienții de novo, comparativ cu levodopa la peste 5 ani de tratament. Un alt beneficiu al Cabergolinei e reprezentat de ameliorarea calității somnului cu reducerea akineziei nocturne și a numărului de treziri nocturne precum și reducerea somnolenței diurne a pacienților parkinsonieni.^{8,9}

După administrarea dozei zilnice unice, absorbția gastrointestinală este variabilă între 0,5 și 4 ore, ingestia alimentelor nu influențează absorbția, se metabolizează în ficat rapid și este excretată în principal biliar și mai puțin în urină.

Este indicată ca terapie de a 2-a intenție pentru utilizarea în monoterapia BP precoce precum și ca terapie combinată cu levodopa sau alte medicații în BP avansată. Eficacitatea sa este comparabilă cu a celorlalți agonști dopaminergici în ameliorarea simptomelor din BP.^{8,9}

Ca și la alți derivați de ergot, cabergoline poate determina efecte adverse de tipul colecțiilor pleurale, fibroză pulmonară, pericardite. În 2 studii publicate în 2007, cabergoline a fost implicată ca și pergolide în cauzarea valvulopatiilor.⁶

1.2. Agoniștii dopaminergici cu administrare parenterală

Apomorfină este cel mai vechi și cel mai cunoscut agonist dopaminergic utilizat în practica clinică, acționând asupra ambelor subtipuri de receptori din familiile D1 și D2. Când este administrată ca doză unică efectul obținut este similar cu cel dat de levodopa pe cale orală, dar cu o acțiune mai rapidă a medicației (5-15 minute) și o durată mai scurtă a efectului (în medie 40 minute).⁷

Datorită biodisponibilității reduse, nu poate fi administrat pe cale orală dar injecțiile subcutanate pot fi foarte eficiente în ameliorarea rapidă a stărilor de „off” la pacienții cu fluctuații motorii. Terapia cu injecții subcutanate intermitente cu un dozaj de 3-4 mg per administrare reprezintă o opțiune utilă pentru ameliorarea rapidă a perioadelor off apărute în mod brusc, neașteptat. Pacienții selectați pentru această terapie trebuie să prezinte perioade „off” în ciuda optimizării medicației orale și trebuie să fie capabili să distingă simptomele de tip „off” de alte probleme, cum ar fi diskineziile. Înaintea administrării injecțiilor se face o evaluare a pacientului ce presupune o testare la Apomorfină pentru a determina gradul de răspuns terapeutic și să se stabilească doza eficace și pentru a se observa reacțiile adverse imediate de tipul greață, hipotensiune ortostatică, confuzie sau somnolență. Selecția pacienților se bazează pe faptul că un răspuns optim la apomorfină ce este de așteptat după administrare este similar cu cel mai bun răspuns motor obținut după administrarea orală de levodopa, iar pacienții care au experimentat în faza on, diskinezii după levodopa, este de așteptat să prezinte aceleași fenomene asociat fazei on după injecțiile subcutanate cu apomorfină. Efectele adverse dopaminergice pot fi diminuate prin administrarea de

Domperidon, în doză de 20 mg de 3 ori pe zi cu cel puțin 3 zile anterior oricărei administrări injectabile de apomorfina.⁷

Apomorfină administrată în infuzii continue subcutanate în perioadele de trezire poate produce o scădere semnificativă a perioadei de off zilnice. Câteva studii au demonstrat efecte marcate și susținute antidiskinetice la pacienți aflați pe terapie continuă subcutanată cu apomorfina (44-83% reducere a severității diskineziilor comparativ cu baseline). Efectul de reducere al diskineziilor este semnificativ mai marcat la pacienții la care gradual se reduce substanțial terapia orală dopaminergică zilnică sau la cei care primesc monoterapie cu apomorfină (pompa de apomorfina cu administrare doar la trezire cu întreruperea completă a oricărei medicații orale). Acest efect susține conceptul conform căruia formarea diskineziilor este datorată stimulării pulsatile dopaminergice.⁷

Deși lipsesc studii controlate randomizate, studiile existente până acum relevă un efect antidiskinetice al apomorfinei comparabil cu cel raportat pentru stimularea cerebrală profundă a nucleului subthalamic iar reducerea medicației dopaminergice orale este similară. Ameliorarea maximă a diskineziilor este observată aproximativ la 12 luni după inițierea terapiei timp pompă cu doze zilnice medii de aproximativ 100 mg. Durata zilnică uzuală de funcționare a pompei este în jur de 14-16 ore, însă unii pacienți cu simptome severe nocturne tip off beneficiază de administrare de 24 h.⁷

Efectele adverse potențiale ale terapiei continue cu apomorfină includ greață, hipotensiune ortostatică, somnolență, rareori hipersexualitate sau alte tulburări comportamentale și formare de noduli cutanați. Anemia hemolitică este rară dar monitorizarea regulată a hemoleucogramei și testului Coomb's sunt recomandate. Pot apărea confuzie și halucinații deși există evidențe tot mai multe că aceste tulburări neuropsihiatrice pot să se amelioreze comparativ cu baseline. S-a observat și un efect pozitiv asupra dispoziției.⁷

1.3. Agoniștii dopaminergici cu administrare transdermică

O cale de obținere a unei stimulări dopaminergice continue noninvazive poate fi obținută prin diferite sisteme de eliberare transdermică a medicamentelor dopaminergice; 2 astfel de medicamente au fost curent testate la pacienții cu BP: rotigotine și lisuride.⁷

Rotigotine este un agonist dopaminergic selectiv de receptori D2, liposolubil, nonergolinic cu o structură similară dopaminei și apomorfinei. Are un metabolism gastrointestinal ce nu îi permite administrarea orală, dar solubilitatea crescută face ideală administrarea sub formă de preparat transdermic. Sistemul permite o eliberare constantă, uniformă a medicamentului direct proporțională cu dimensiunea patch-ului și oferă o concentrație plasmatică constantă pe 24 h, fiind administrat o dată la 24 h.⁷

Trialurile clinice au demonstrat eficacitatea și tolerabilitatea rotigotinei pe cale transdermică. În BP precoce este eficientă în monoterapie aplicat o dată pe zi; au apărut ameliorări ale scorului motor și de evaluare a activităților zilnice cotidiene din scala UPDRS și o relație doză răspuns a fost observată la doze între 4,5 și 13,5 mg.^{7,8}

Rotigotine parch a fost testat și la pacienții cu complicații motorii legate de terapia cu levodopa. O reducere semnificativă a timpului off a fost raportată în două trialuri largi.^{7,18}

Rotigotine în doze terapeutice are un profil bun de siguranță și este în general bine tolerat, fiind asociat cu efectele adverse caracteristice agoniștilor dopaminergici de tipul greață, somnolență excesivă diurnă, amețeală. Reacțiile cutanate la aplicarea locală sunt frecvente dar de obicei ușoare sau moderate și necesită întreruperea medicației la 5% din pacienți. Rotigotine nu are efecte clinice relevante asupra parametrilor de laborator.^{7,18}

Rotigotine este disponibil ca patch transdermic și oferă o eliberare continuă pentru 24 h, se inițiază terapia cu 2 mg/24 h (10 cm²) transdermal; titrarea se face rapid, se poate crește cu 2 mg/24 h, dar nu se va depăși 6 mg/24 h; se îndepărtează patch-ul nou în momentul aplicării noului patch și se modifică locul de aplicare.^{7,18}

Lisuride este un compus 8-alpha amino-ergolinic cu o afinitate puternică pentru receptorii dopaminergici și serotoninergici și un timp de înjumătățire plasmatică scurt de aproximativ 2 ore. Este în mod curent utilizat pe cale orală și poate fi administrat și pe cale subcutanată. Într-un scurt trial, pacienți cu BP avansată și fluctuații motorii au fost tratați pentru o scurtă perioadă de timp, s-au observat ameliorări ale fluctuațiilor motorii. Reacții de iritație tegumentară la locul aplicării au apărut la jumătate din pacienți.⁷⁻⁹

Concluzii

AD reprezintă o opțiune terapeutică valoroasă datorită avantajelor pe care le pot oferi. Aceste preparate au efecte antiparkinsoniene certe, indiferent de utilizarea ca monoterapie sau ca adjuvanți la terapia cu levodopa. Marele avantaj este dat de reducerea riscului dezvoltării complicațiilor motorii date de levodopa prin faptul că pot întârzia momentul introducerii de levodopa iar în terapie combinată pot diminua cantitatea de levodopa necesară la un moment dat. În plus nu necesită pentru activitate conversia de către neuronii nigrostriatali și pot continua să fie eficienți în BP și în stadiile avansate. Nu generează metaboliți oxidativi și există evidențe care atestă un potențial efect neuroprotector. De asemenea, unele preparate s-au dovedit utile în ameliorarea unor simptome nonmotorii ca depresia și tulburările de somn, ce sunt mai puțin influențate de terapia cu levodopa.

Agoniștii dopaminergici pot oferi o stimulare dopaminergică „mai continuă” decât levodopa datorită timpului de înjumătățire plasmatic mai lung. Astfel, doze mari de agoniști dopaminergici sau preparatele noi cu administrare unică cu eliberare prelungită pot duce la o reducere a necesarului zilnic de levodopa și consecutiv la o reducere a duratei și severității diskineziilor induse de levodopa.

II. Inhibitorii de monoaminoxidaza-B (MAO-B)

Dopamina este deaminată oxidativ de către monoaminoxidaza (MAO) tip A și tip B, cu predominanța MAO-B în regiunile extrapiramidale ale sistemului nervos. Aceasta informație a dus la introducerea inhibitorilor selectivi și ireversibili MAO-B, inițial selegilina ([R)-(-)-N,2-dimethyl-N-2-propynylphenethylamina) și ulterior rasagilina (N-propargyl-1R(+)-aminoindan), ca și medicație antiparkinsoniană.¹⁹

Selegilina a fost prima medicație antiparkinsoniană în monoterapie sau ca terapie asociată care a întârziat instalarea dizabilității la pacienții cu BP la care aceasta a fost introdusă precoce.¹⁹ Nu se știe însă dacă efectele benefice ale selegilinei se datorează acțiunii sale simptomatice sau efectelor neuroprotectoare. În 1999 s-a încheiat un studiu multicentric, placebo controlat care a analizat efectele pe termen lung ale tratamentului cu selegilina. Pacienții au primit fie levodopa cu selegilină, fie levodopa cu placebo pe o durată de 5 ani urmată de o perioadă de o lună de scoatere a selegilinei din terapie. S-a observat că pacienții tratați cu levodopa și selegilină au avut nevoie de doze mai mici de levodopa și au prezentat simptome parkinsoniene mai puțin severe comparativ cu cei din grupul care a primit levodopa și placebo. După perioada de „wash-out” nu s-a notat nici o tendință de agravare a simptomatologiei la pacienții tratați anterior cu selegilină. Aceste date sugerează faptul că selegilina exercită un efect asupra degenerării neuronale și că efectele ei în BP nu sunt doar simptomatice.¹⁹

Datele obținute din studiile cu selegilină nu sunt suficiente pentru a soluționa una dintre cele mai mari necesități ale terapiei Bolii Parkinson: neuroprotecția, adică dezvoltarea unei medicații care să încetinească, să oprească sau să inverseze progresia bolii. Există studii *in vitro* care au sugerat efectul neuroprotector al IMAO-B, dar e nevoie de date din studii *in vivo* care să certifice acest efect.

Rasagilina este cel mai nou inhibitor selectiv al MAO-B care și-a dovedit eficacitatea antiparkinsoniană în studii clinice și este utilizată deja în acest scop. Ea pare a avea și un efect neuroprotector. Studiile *in vitro* arată că neuroprotecția asociată rasagilinei pare a fi legată mai mult de efectul anti-apoptotic asociat cu inelul propargil, decât de inhibiția MAO-B.^{21,22}

Mai mult, studiul TEMPO sugerează posibilitatea ca rasagilina să aibă un efect modificator al evoluției bolii.²³ Rezultatele obținute din aceste studii ar putea suprapune efectele simptomatice ale rasagilinei cu cele de neuroprotecție datorită parametrilor urmăriți. Pentru a exclude aceste posibile surse de eroare s-a organizat studiul ADAGIO. Aceste este un studiu prospectiv, dublu orb, multicentric, placebo controlat care utilizează un design cu inițiere tardivă a terapiei cu rasagilină la pacienți cu BP la debut. Se utilizează doze de 1mg/zi, respectiv 2 mg/zi timp de 72 săptămâni, sau placebo timp de 36 săptămâni, urmat de rasagilină 1 mg/zi sau 2 mg/zi timp de 36 săptămâni.

Rezultatele preliminare ale studiului ADAGIO prezentate în septembrie 2009 au arătat că terapia precoce cu 1 mg rasagilină/zi a încetinit semnificativ declinul UPDRS comparativ cu terapia inițiată tardiv. Studiul demonstrează de asemenea faptul că rasagilina întârzie momentul în care este necesară o terapie antiparkinsoniană adițională, comparativ cu placebo.²⁴

De asemenea, studiul ADAGIO a relevat efectele benefice ale rasagilinei asupra fatigabilității, ca simptom non-motor greu de influențat. Rasagilina și-a dovedit eficacitatea asupra fatigabilității comparativ cu placebo, într-un substudiu al ADAGIO.²⁴

În 2006 o echipă a EFNS și MDS-European Section a stabilit recomandări pentru terapia BP atât în stadiile inițiale, cât și în cele avansate, cu complicații, pe baza unui review sistematic al datelor publicate până la acea dată. Acestea vor fi prezentate pe larg în alta lucrare.

III. Amantadina

Amantadina hidrocloridă este 1-amino-adamantanamina, sarea unei amine primare ce conține 10 atomi de carbon și a fost introdusă prima dată ca și agent antiviral eficient împotriva gripei asiatice A2.

În 1969 Schwab și col. au raportat pentru prima dată efectele benefice ale amantadinei în terapia Bolii Parkinson.²⁵ Între 1970 și 1975 s-au efectuat multiple studii controlate, dublu orb, comparativ cu levodopa și anticolinergicele. Ulterior interesul investigatorilor pentru amantadină a scăzut, iar aceasta a devenit terapie de linia a doua în BP. Însă, de curând, amantadina a revenit în atenția cercetătorilor și clinicienilor datorită posibilului rol în tratamentul fluctuațiilor motorii și a diskineziilor la pacienții aflați sub tratament de lungă durată cu levodopa.^{26,27}

Mecanismul exact de acțiune a amantadinei nu este cunoscut, dar s-au propus câteva explicații pentru efectele acesteia la pacienții cu BP. Majoritatea studiilor arată că amantadina interacționează cu catecolaminele și în special cu dopamina. La nivel presinaptic, aceasta stimulează eliberarea catecolaminelor din termina-

țiile dopaminergice intacte și inhibă recaptarea acestora.²⁷ Postsinaptic, amantadina modifică afinitatea receptorilor dopaminergici.²⁸ Au fost propuse și efecte nondopaminergice legate de amantadină, cum ar fi acțiunea anticolinergică²⁰ și blocarea receptorilor glutamatergici NMDA.²⁹

Doza terapeutică recomandată este de 200 sau 300 mg/zi divizat în 2 sau 3 doze. La aceste doze medicația este în general bine tolerată. Efectele secundare sunt în principal efecte legate de sistemul nervos central (SNC). Acestea apar la aprox 5% dintre pacienții care primesc amantadină și sunt reprezentate de: amețelă, anxietate, tulburări de coordonare, insomnie și nervozitate. Mai poate apărea greața, însoțită sau nu de vărsături la 5-10% dintre pacienți. Efectele secundare sunt în general de intensitate minimă, dar la pacienții vârstnici ele pot fi severe. La un procent redus de pacienți s-au observat: cefalee, depresie ataxie, halucinații, diaree, anorexie, xerostomie, livedo reticularis, psihoză, amnezie, retenție urinară, hipertensiune.³⁰

În 2002 s-a publicat în *Movement Disorders* o punere la punct a literaturii legată de efectele terapeutice ale amantadinei în terapia Bolii Parkinson.³¹ Aici sunt prezentate efectele amantadinei în monoterapie sau ca și terapie asociată levodopei sau anticolinergicilor din punct de vedere al controlului simptomelor parkinsoniene și apoi legat de efectul antidiskinetic.

În monoterapie, amantadina și-a dovedit eficiența comparativ cu placebo în câteva studii efectuate în 1974 și 1975.^{32,33} Metodologia acestor studii limitează însă puterea concluziilor la care s-a ajuns, astfel încât se poate spune doar că amantadina poate fi eficace în controlul simptomelor parkinsoniene. Conform review-ului din 2002, nu există suficiente dovezi care să demonstreze eficiența amantadinei în prevenirea complicațiilor motorii.

În ceea ce privește controlul pe termen scurt al diskineziilor induse de levodopa, există studii de nivel I care arată eficiența amantadinei în ameliorarea acestora.^{27,34} Într-unul din aceste studii s-a demonstrat o scădere totală a diskineziilor de la 29% cu placebo la 22% cu amantadină. Din păcate efectul amantadinei asupra diskineziilor durează aproximativ 3-8 luni.³⁵

Nu se poate preciza însă cu exactitate și efectul pe termen lung asupra diskineziilor.

Sunt necesare în continuare studii pentru investigarea efectului amantadinei asupra fluctuațiilor motorii și a efectului antidiskinetic pe termen lung.

IV. Medicamentele anticolinergice

Medicația anticolinergică pare să acționeze prin corectarea dezechilibrului între dopamina striatală și activitatea acetilcolinei. Anticolinergicele utilizate în terapia BP blochează specific receptorii muscarinici.

Studiile care au investigat efectul anticolinergicilor ca și monoterapie în BP au concluzionat că acestea au un efect scăzut asupra simptomelor parkinsoniene și că nu există dovezi clare pentru un efect benefic asupra tremorului.^{36,37}

Eficiența anticolinergicilor ca și terapie antiparkinsoniană asociată levodopei este redusă, conform unor studii de clasă II.^{38,39}

Datorită efectelor secundare și contraindicațiilor, utilizarea medicamentelor anticolinergice este limitată. Cele mai frecvent raportate efecte secundare sunt: vederea încețoșată, retenția urinară, amețeala, constipația și uscăciunea gurii. Anticolinergicele sunt contraindicate pacienților cu glaucom cu unghi închis, tahicardie, hipertrofie de prostată, obstrucție gastrointestinală și megacolon. Ele sunt de asemenea contraindicate pacienților cu demență, fiind cunoscută capacitatea acestora de a afecta memoria. Anticolinergicele trebuie eliminate treptat, deoarece renunțarea bruscă la această medicație duce la agravarea simptomelor parkinsoniene.

V. Inhibitorii de catecol-o-metil transferază (I-COMT)

Când levodopa (LD) este administrată împreună cu un inhibitor de dopa-decarboxilază (IDDC) (cum ar fi carbidopa sau benserazidă), ea va fi metabolizată preferențial prin intermediul catecol-o-metiltransferazei periferice (COMT). Administrarea concomitentă de ICOMT prelungește durata de viața a levodopa din ser și permite intrarea în creier a unei cantități mai mari de levodopa și pentru un timp mai îndelungat. Entacapone este un inhibitor al COMT periferice, care administrat împreună levodopa prelungește timpul de înjumătățire a levodopa cu aproximativ 2,25 ore.⁴⁰ S-a demonstrat în mai multe studii dublu-orb randomizate că adăugarea de entacapone la LD+ IDDC la pacienții cu fluctuații motorii de tip *wearing-off* reduce durata perioadei OFF, crește perioada de ON, îmbunătățește scorurile motorii UPDRS și reduce necesarul de LD.⁴¹⁻⁴³ Combinația Levodopa-carbidopa-entacapone într-o singură tabletă a fost disponibilă pe piață pentru prima dată în 2003.

În 2005 s-a efectuat un studiu multicentric randomizat, dublu-orb pentru compararea eficacității, siguranței și tolerabilității preparatului de levodopa-carbidopa-entacapone (LCE) cu levodopa-carbidopa (LC) la pacienții cu BP în stadii incipiente. S-au luat în studiu 423 de pacienți care au primit fie LCE 100/25/200 fie LC 100/25 de trei ori pe zi. S-a observat o îmbunătățire semnificativă a scorurilor părții a II-a a UPDRS ($p=0,025$), a scorurilor Schwab și England ($p=0,003$). Nu s-au observat diferențe semnificative la scorurile UPDRS

III. Nu au fost diferențe semnificative statistic între cele două grupe de tratament din punct de vedere al *wearing-off* și al diskineziilor.⁴⁴

Un studiu publicat în 2009 a constatat că inițierea precoce a terapiei cu LCE a menținut un control mai bun al simptomelor motorii până la 5 ani comparativ cu o perioadă de doar 6 luni dacă această terapie s-a inițiat mai tardiv, la pacienții cu *wearing off* aflați inițial sub tratament cu LC. Aceste beneficii ale terapiei nu au influențat siguranța tratamentului pe termen lung. Nu se cunosc încă mecanismele care stau la baza beneficiului terapiei precoce, fiind necesare studii ulterioare în această direcție.⁴⁵

Din punct de vedere al siguranței, administrarea I-COMT crește incidența reacțiilor adverse dopaminergice, datorită creșterii biodisponibilității levodopa. Acestea sunt reprezentate de greață și complicații cardiovasculare și psihiatrice. Cele mai frecvente reacții secundare nondopaminergice sunt diareea și colorarea urinei. Tolcapona poate determina creșterea enzimelor hepatice, fiind raportate și unele cazuri de insuficiență hepatică fatală.

VI. Safinamida

Safinamida este un agent nou în stadiu investigațional pentru terapia BP. Studiile preclinice și cele clinice efectuate până în prezent au arătat că safinamida inhibă reversibil MAO-B, fără a influența MAO-A. S-a efectuat un studiu pe voluntari sănătoși pentru analizarea farmacocineticii și biodisponibilității safinamidei. S-a observat că acesta se absoarbe bine la doze de 25-100000 microgr/kg, atingând un peak la 2-4 de la administrare. Timpul de înjumătățire este de aproximativ 22 ore. Toleranța a fost bună, fără efecte secundare semnificative.⁴⁶

Pe lângă inhibiția MAO-B, safinamida inhibă și recaptarea dopaminei, precum și eliberarea de glutamat. Ea potențează efectele agoniștilor dopaminergici administrați la pacienții cu BP în stadii incipiente, atât în ceea ce privește simptomele motorii, precum și activitățile zilnice și cogniția. Aceste efecte au fost observate la administrarea de safinamidă în doze mici (50-100 mg zi) sau în doze mari (150-200 mg zi) împreună cu oricare agonist dopaminergic.⁴⁷

Datorită modului său unic de acțiune asupra sistemului dopaminergic și glutamatergic, safinamida reprezintă o speranță pe lungul drum al eficientizării terapiei Bolii Parkinson, existând și date din unele studii experimentale care sugerează un efect neuroprotector.⁴⁸

VII. Budipina

Budipina reprezintă un nou agent antiparkinsonian al cărui mecanism de acțiune nu este pe deplin cunoscut. S-au propus mai multe efecte: anticolinergic, noradrenergic, efecte anti GABA-ergice, acțiune dopaminergică indirectă manifestată prin creșterea eliberării de dopamină din veziculele presinaptice și inhibiție selectivă IMAO-B.⁴⁹

În BP, budipina are efecte în special asupra tremorului.

Efectele secundare cele mai frecvente sunt reprezentate de greață, anxietate, amețeală, senzație de gură uscate și prelungirea intervalului QT pe ECG. Pacienții aflați în tratament cu budipină trebuie evaluați din punct de vedere cardiologic, iar asocierea la terapie a altor medicamente cu potențial aritmogen trebuie evitată.⁴⁹

Bibliografie

1. Davie CA. A review of Parkinson disease. *British Medical Bulletin* 2008;86:117
2. Antonini A, Barone P. Dopamine agonist-based strategies in the treatment of Parkinson's disease. *Neurol Sci* (2008) 29:S371–S374
3. Tolosa E, Horstink M. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Movement Disorder Society–European Section. Part I: early (uncomplicated) Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2006, 13: 1170–1185
4. Etminan M, Samii A, Takkouche B, Rochon P. Increased risk of somnolence with the new dopamine agonists in patients with Parkinson's disease. A metaanalysis of randomised controlled trials. *Drug Safety* 2001; 24: 863–868.
5. Avorn J, Schneeweiss S, Sudarsky LR, et al. Sudden uncontrollable somnolence and medication use in Parkinson disease. *Archives of Neurology* 2005; 62: 1242–1248.
6. Van Camp G, Flamez A, Cosyns B, et al. Treatment of Parkinson's disease with pergolide and relation to restrictive valvular heart disease. *Lancet* 2004; 363: 1179–1183.
7. Tolosa E, Katzenschlager R, Pharmacological management of Parkinson disease in Janovic J, Tolosa E, Parkinson's disease and movement disorders, Ed. Lippincott; 2007. p 121-122
8. Radad K, Gille G, Rausch W. Short review on dopamine agonists: insight into clinical and research studies relevant to Parkinson's disease. *Pharmacological Reports*. 2005; 57,:701-712
9. Weintraub D, Comella C, Horn S. Parkinson's Disease-Part 2: Treatment of Motor Symptoms. *Am J Manag Care*. 2008;14:S49-S58
10. Parkinson Study Group CALM Cohort Investigators. Long-term Effect of Initiating Pramipexole vs Levodopa in Early Parkinson Disease. *Arch Neurol*. 2009;66(5):563-570
11. Poewe W, Barone P, Hauser R, Mizuno Y, Rascol O, Schapira A et al. Once-Daily Pramipexole Extended-Release (ER) Demonstrated Non-Inferiority Compared to Immediate Release (IR) tid Dosing in Early Parkinson's Disease, poster prezentat la XVIII WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders Miami Beach, FL, decembrie 2009

12. Rascol O, Barone P, Hauser R, Mizuno Y, Poewe W, Schapira A et al. Simple Overnight Switching From Immediate- to Extended-Release Pramipexole in Early Parkinson's Disease at the Same Daily Dosage, poster prezentat la XVIII WFN World Congress on Parkinson's Disease and Related Disorders Miami Beach, FL, decembrie 2009
13. Nashatizadeh M, Lyons K, Pahwa R, A review of ropinirole prolonged release in Parkinson's disease. *Clinical Interventions in Aging* 2009;4,179–186
14. Lyons K, Pahwa R. An Open-Label Conversion Study of Pramipexole to Ropinirole Prolonged Release in Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, Vol. 24, No. 14, 2009, pp. 2121–2127
15. Rascol O, Dubois B, Caldas A, Senn S, Del Signore S, Lees A, Early Piribedil Monotherapy of Parkinson's Disease: A Planned Seven-Month Report of the REGAIN Study. *Movement Disorders* Vol. 21, No. 12, 2006, pp. 2110–2115
16. Schade R, Andersohn F, Suissa S, Haverkamp W, Garbe E, Dopamine Agonists and the Risk of Cardiac-Valve Regurgitation. *N Engl J Med* 2007; 356:29-38.
17. Hofmann C, Penner U, Dorow R, Pertz H, Jähnichen S, Horowski R et al, Lisuride, a Dopamine Receptor Agonist With 5-HT_{2B} Receptor Antagonist Properties: Absence of Cardiac Valvulopathy Adverse Drug Reaction Reports Supports the Concept of a Crucial Role for 5-HT_{2B} Receptor Agonism in Cardiac Valvular Fibrosis. *Clinical Neuropharmacology* Vol 29: 2, 2006, pp 80-86
18. Jankovic J, Watts R L, Martin W, Boroojerdi B. Transdermal Rotigotine Double-blind, Placebo-Controlled Trial in Parkinson Disease. *Arch Neurol.* 2007;64:676-682
19. Weinreb O, Amit T, Sagi Y, Drigues N, Youdim MBH. Genomic and proteomic study to survey the mechanism of action of the anti-Parkinson's disease drug, rasagiline compared with selegiline, in the rat midbrain. *J Neural Transm* 2009;116:1457–1472
20. Shoulson I. An interim report of the effect of selegiline (Ldeprenyl) on the progression of disability in early Parkinson's disease: the Parkinson Study Group. *Eur Neurol* 1992;32 (Suppl 1):46–53
21. Tatton W, Chalmers-Redman R, Tatton N. Neuroprotection by deprenyl and other propargylamines: glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase rather than monoamine oxidase B. *J Neural Transm* 2003;110:509–515.
22. Tatton WG, Chalmers-Redman RM, Ju WJ, et al. Propargylamines induce antiapoptotic new protein synthesis in serum- and nerve growth factor (NGF)-withdrawn, NGF-differentiated PC-12 cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301:753–764
23. Parkinson Study Group. A controlled trial of rasagiline in early Parkinson disease: the TEMPO Study. *Arch Neurol* 2002;59:1937–1943. Parkinson Study Group. A controlled, randomized, delayed-start study of rasagiline in early Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004; 61:561–566
24. Rascol O, Olanow CW for the ADAGIO Investigators. Rasagiline in early Parkinson's Disease (PD): results from the ADAGIO study. *European Journal of Neurology* 2009;16 (Supp.3):655-6
25. Schwab RS, England AC Jr, Poskancer DC, Young RR. Amantadine in the treatment of Parkinson's disease. *JAMA* 1969;208:1168-1170.
26. Shannon KM, Goetz CG, Carroll VS, Tanner CM, Klawans HL. Amantadine and motor fluctuations in chronic Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1987;10:522-526.
27. Verhagen Metman L, Del Dotto P, van den Munckhof P, et al. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1998;50:1323-1326.

28. Gianutsos G, Chute S, Dunn JP. Pharmacological changes in dopaminergic systems induced by long-term administration of amantadine. *Eur J Pharmacol* 1985;110:357-361.
29. Stoof JC, Booij J, Drukarch B. Amantadine as N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist. New possibilities for therapeutic application? *Clin Neurol Neurosurg* 1992;94(suppl):S4-S6.
30. <http://www.merck.com/mmpe/lexicomp/amantadine.html#N23035> cited at 2 january 2010
31. Amantadine and other antiglutamate agents. *Movement Disorders* 17 (Suppl. 4);2002: S13-S22
32. Fahn S, Isgreen WP. Long-term evaluation of amantadine and levodopa combination in parkinsonism by double-blind crossover analyses. *Neurology* 1975;25:695-700.
33. Parkes JD, Baxter RC, Marsden CD, Rees JE. Comparative trial of benzhexol, amantadine, and levodopa in the treatment of Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:422-426.
34. Verhagen Metman LV, Del Dotto P, LePoole K, Konitsiotis S, Fang J, Chase TN. Amantadine for levodopa-induced dyskinesias. A 1-year follow-up study. *Arch Neurol* 1999;56:1383-1386.
35. Thomas A, Iacono D, Luciano AL, Armellino K, Di Iorio A, Onofrij M. Duration of amantadine benefit on dyskinesia of severe Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2004; 75: 141-143
36. Goetz CG, Koller WC, Poewe W, Rascol O, Sampaio C, et al. Management of Parkinson's disease: an evidencebased review. *Movement Disorders* 2002; 17: S1-S166.
37. Katzenschlager R, Sampaio C, Costa J, Lees A. Anticholinergics for symptomatic management of Parkinson's disease. *Cochrane Database Systemic Reviews* 2002;3: CD003735.
38. Martin WE, Loewenson RB, Resch JA, Baker AB. A controlled study comparing trihexyphenidyl hydrochloride plus levodopa with placebo plus levodopa in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 1974; 24: 912-919.
39. Tourtellotte WW, Potvin AR, Syndulko K, et al. Parkinson's disease: Cogentin with Sinemet, a better response. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 1982; 6: 51-55.
40. Ruottinen HM, Rinne UK. A double-blind pharmacokinetic and clinical dose-response study of entacapone as an adjuvant to lev-odopa therapy in advanced Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 1996;19:283-296.
41. Brooks DJ, Sagar H. Entacapone is beneficial in both fluctuating and non-fluctuating patients with Parkinson's disease: a randomised, placebo controlled, double blind, six month study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2003;74:1071-1079.
42. Parkinson Study Group. Entacapone improves motor fluctuations in levodopa-treated Parkinson's disease patients. *Ann Neurol* 1997;42:747-755.
43. Olanow CW, Kieburtz K, Stern M, et al. Double-blind, placebo- controlled study of entacapone in levodopa-treated patients with stable Parkinson disease. *Arch Neurol* 2004;61:1563-1568
44. Hauser RA, Panisset M, Abbruzzese G, Mancione L, Dronamraju N, Kakarieka A on behalf of the FIRST-STEP Study Group. Double-Blind Trial of Levodopa/Carbidopa/ Entacapone Versus Levodopa/Carbidopa in Early Parkinson's Disease. *Movement Disorders*,2009;24(4):541-50

45. Nissinena H, Kuoppama M, Leinonen M, Schapira AH. Early versus delayed initiation of entacapone in levodopa-treated patients with Parkinson's disease: a long-term, retrospective analysis. *European Journal of Neurology* 2009;16:1305–11
46. Marzoa A, Dal Boa L, Ceppi Monti N, Crivelli F, Ismaili S, Caccia C et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of safinamide, a neuroprotectant with antiparkinsonian and anticonvulsant activity. *Pharmacological Research* 2004;50:77–85
47. Borgohain R, Bhatt M, Rossetti S, et al.: Safinamide potentiates the effects of dopamine (DA)-agonists in early stage Parkinson's disease patients. *Parkinsonism & Related disorders* 2007;13:S99-S99
48. Onofrij M, Bonanni L, Thomas A. An expert opinion on safinamide in Parkinson's disease. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2008;17(7):1115-25
49. Reichman H. Budipine in Parkinson's tremor. *Journal of the Neurological Sciences* 2006;248:53–55.

Întrebări

1. Care dintre următoarele clase de medicamente pot fi utilizate ca și MONOTERAPIE în Boala Parkinson:

- A. agoniștii dopaminergici
- B. inhibitorii de monoaminoxidaza-A
- C. inhibitorii de catecol-o-metil transferază
- D. blocanții receptorilor NMDA

Răspuns corect: A

2. RASAGILINA:

- A. este un inhibitor neselectiv al monoaminoxidazei -B
- B. nu influențează momentul în care pții necesită introducerea în terapie de levodopa
- C. ar putea avea un efect modificator al evoluției bolii
- D. nu are efect asupra simptomelor non-motorii din BP

Răspuns corect: C

3. Preparatul de Ropinirol cu eliberare prelungită pe 24h are următoarele caracteristici:

- A. administrare unică zilnică ce oferă o eliberare continuă pe 24 h
- B. absorbția nu este influențată de timpul de administrare sau de alimente
- C. switch-ul de la forma de ropinirole cu eliberare imediată la cea cu eliberare prelungită, se poate face peste noapte cu o rată de conversie de 1:1.
- D. toate cele de mai sus.

Răspuns corect: D

4. Care din următoarele afirmații este falsă:

- A. rotigotine este eficient în monoterapie în BP precoce, aplicat sub forma de patch o dată pe zi, oferind ameliorări ale scorului motor și ale scorului de evaluare a activităților zilnice cotidiene
- B. apomorfina administrată în infuzii continue subcutanate în perioadele de trezire pot produce o scădere semnificativă a perioadei de off zilnice
- C. agoniștii dopaminergici non-ergot au fost asociați cu un risc crescut de afecțiuni fibrozante și valvulopatii
- D. piribedil este indicat în terapia bolii Parkinson atât în monoterapie în stadiile precoce cât și în asociere cu levodopa în fazele avansate.

Răspuns corect: C



TERAPIA INTERVENȚIONALĂ ÎN BOALA PARKINSON

TERAPIA INTERVENȚIONALĂ ÎN BOALA PARKINSON

Amalia Ene

Dezvoltarea unei metode alternative de tratament în Boala Parkinson a apărut ca o necesitate firească la o anumită categorie de pacienți, ținând cont că această afecțiune neurologică face parte din categoria bolilor degenerative, pentru care nu există la ora actuală o metodă de control real al evoluției, fapt ce implică o permanentă deteriorare în primul rând fizică, dar nu numai, făcând din tratamentele convenționale o barieră evidentă în asigurarea calității vieții.

De la primele tehnici care și-au pierdut treptat valoarea, s-a ajuns la metode mai mult sau mai puțin invazive, fiecare având avantajele și dezavantajele sale, niciuna dintre ele neputând fi detașat pe primul loc în topul preferințelor dacă este să ținem seama de toate criteriile de valoare pe care le vizăm în momentul în care îndrumăm un pacient către operație. Decizia finală în ceea ce privește opțiunea de tratament trebuie luată de neurolog împreună cu pacientul, pentru că nu de puține ori, prezentând avantajele și dezavantajele unei metode, decisivă este amploarea intervenției, comoditatea purtării permanente a unui dispozitiv, evitarea unei perioade traumatizante perioperatorii, etc, dincolo de beneficiile de ordin fizic ce rezultă după acestea.

În mometul de față există trei categorii de intervenții – chirurgia lezională, chirurgia funcțională și duodopa, ordinea enumerării lor neavând nicio legătură cu preferințele medicinei actuale.

Din rațiuni istorice prima parte a lucrării se va adresa tehnicilor de chirurgie lezională, precizând faptul că ele și-au pierdut din ce în ce mai mult adeptii din cauza unor motive bine argumentate, ce vor fi amintite în cele ce urmează.

Primele operații aplicate în scopul ameliorării simptomelor motorii cardinale ale pacienților cu Boala Parkinson avansată, la care multiplele asocieri medicamentose nu mai aduceau un beneficiu real, au fost efectuate cu mai bine de 20 de ani în urmă. Țintele utilizate erau reprezentate de globus palidus intern și de talamus (Gpi, VIM), cea din urmă adresându-se în special celor cu forme tremorigene ale bolii. În acel moment această metodă oferea un câștig real în îmbunătățirea simptomelor motorii și tehnica propriu-zisă era relativ ușor de efectuat și respectiv de tolerat de către pacient, deși avea cel puțin două dezavantaje majore – durata scurtă a beneficiilor (maxim 2-3 ani) și riscul complicațiilor peri și postoperatorii tranzitorii sau permanente. Prima publicație privind radiochirurgia stereotactică aparține unui grup de autori (Rand în USA, Lindquist în Europa și Ohye în Japonia) în 1990. Tot Rand publică un studiu clinic efectuat pe un număr de 8 pacienți la care s-a practicat palidotomie prin radiochirurgie

(prima publicație de acest gen) cu o doză totală de 120-160 Gy, 4 din acești pacienți prezentând o ameliorare semnificativă a rigidității. Lui Young îi aparține cel mai mare studiu ca număr de pacienți înrolați-102-urmrăți pe o perioadă de 8 ani, la care s-a constatat reducerea semnificativă a tremorului (la 88% dintre pacienți) și de asemenea o analiză comparativă a radiochirurgiei (29 pacienți) cu tehnicile prin radiofrecvență (22 pacienți), ambele metode ducând la ameliorarea netă a bradikineziei și rigidității, cu riscul unor complicații de multe ori permanente (confuzie, psihoză postoperatorie). Riscul de apariție a acestor complicații a făcut ca în timp aceste proceduri să fie limitate, existând nenumărate rapoarte care atestau riscul unor deficite motorii permanente (hemipareze), deficite de câmp vizual, sindrom pseudobulbar, apariția altor tipuri de mișcări involuntare (hemicoree, hemibalism), având ca explicație cea mai probabilă leziunea ischemică determinată de procedura în sine. În urma acestor date, chirurgia lezională nu mai este recomandată ca posibilă terapie în Boala Parkinson, rămânând totuși un număr foarte redus de pacienți care din motive reale bine documentate nu pot fi candidați pentru tehnicile funcționale, și care pot beneficia de o calitate a vieții superioară chiar dacă pe o durată limitată.

Chirurgia funcțională reprezintă în acest moment cea mai larg folosită metodă de tratament chirurgical în marea majoritate a mișcărilor involuntare, și în mod special în Boala Parkinson, aducând cu sine un nivel de siguranță sporit și a posibilității de control și ajustare a nivelului de stimulare în funcție de necesități, neproducând o leziune permanentă ireversibilă.

Mecanismul prin care stimularea cerebrală profundă (DBS) funcționează nu este pe deplin elucidat, dar există totuși câteva teorii în acest sens. Una dintre ele este modificarea fluxului sanguin cerebral regional, care se corelează cu ameliorarea semnelor motorii la pacienții cu Boala Parkinson (*“Subthalamic Nucleus Stimulation induced Regional Blood Flow Responses Correlate with Improvement of Motor Signs in Parkinsons Disease”* – M. Karimi, N. Golchin et al. – Brain, 2008), fără a putea preciza cu mare acuratețe care regiune cerebrală prezintă modificări funcționale asociate cu îmbunătățirea simptomelor motorii. Există numeroase studii clinice care se bazează pe studii electrofiziologice și date PET, unul dintre acestea fiind efectuat pe un număr de 48 de pacienți care au beneficiat de DBS în nucleul subtalamic bilateral (STN), la care s-a întrerup medicația pe parcursul nopții, efectuându-se ulterior PET pentru fluxul sanghin cerebral cu neurostimulatorul oprit, respectiv pornit. Regiunile de referință alese pe baza unor studii anterioare și care au arătat modificări de flux, au fost talamusul, mezencefalul, aria motorie suplimentară și nucleul pedunculopontin (PPN). S-a constatat că STN DBS crește fluxul sanguin în talamus și mezencefal și scade fluxul sanghin în cortexul premotor. Corelațiile care s-au putut face între

diferitele arii cerebrale de interes și anumite simptome motorii au fost următoarele – îmbunătățirea rigidității se corelează cu scăderea fluxului în aria motorie suplimentară; îmbunătățirea bradikineziei cu creșterea fluxului în talamus; îmbunătățirea reflexelor de postură cu scăderea fluxului în PPN.

Concluzia acestor date este aceea că există în mod evident o selectivitate regională pentru îmbunătățirea diferitelor simptome motorii asociate bolii Parkinson.

O altă categorie de studii care au încercat să elucideze modul în care DBS funcționează au fost cele care au cules date de electrofiziologie folosind electrozi extracelulari. S-a constatat creșterea frecvenței de descărcare (*firing rate*) a populațiilor neuronale din globus palidus în timpul STN DBS, neputând explica cum se traduce acest lucru în practică.

Avantajul detașat, dar încă neconfirmat al acestei metode terapeutice, ar putea fi reprezentat de posibilă neuroprotecție pe care stimularea cerebrală profundă o poate aduce pacienților cu Boala Parkinson. Deși la stadiu de teorii – unele dintre ele promițătoare, altele în curs de elucidare – există câteva argumente în favoarea acestui efect căutat în ultimii ani la marea majoritate a medicamentelor nou dezvoltate. Un articol apărut în 2008 în *Nature Clinical Practice Neurology*, incluzând mai mulți autori (Nature Clinical Practice Neurology 2008 – P. David Charles, Chandler e. Gill, Thomas L. Davis, Alam Louis Benabid), susține teoria toxicității glutamatului rezultat din hiperactivitatea STN la acești pacienți, neurotransmițător excitotoxic a cărui eliberare ar putea fi contracarată de inhibiția la care este supus nucleul subtalamic prin DBS. În acest sens există 2 rapoarte care pe modele animale par să aducă argumente pro, dar în același timp inexistența unor studii clinice la om, precum și dovada clinică și imagistică (*Dat scan*) a deteriorării continue a simptomatologiei specifice, reprezintă semnale împotriva acestei teorii. În același timp DBS se adresează în continuare pacienților cu stadiu avansat de boală, la care pierderea celulară în zonele de interes este suficient de severă încât să nu mai putem vorbi de neuroprotecție. Datele existente în acest moment vor trebui confirmate prin studii clinice care să respecte toate criteriile de validare, la pacienți cu forme incipiente de boală.

Asigurarea unui beneficiu maxim la acest tratament pornește inițial cu modul de selecție al pacienților. Criteriul de bază este reprezentat de diagnosticul pozitiv de Boală Parkinson, pentru aceasta recomandarea fiind de a nu stabili indicația de operație la pacienți cu durata bolii de la debutul simptomelor sub 3-5 ani – timp în care semnele unui sindrom parkinsonian pot fi asociate cu tulburări autonome, cognitive etc., care să se preteze la un diagnostic diferențial cu alte afecțiuni degenerative. Fiind totuși o alternativă de tratament în stadii avansate, pacienții trebuie să prezinte în schema de tratament asocieri medicamentoase

în doze maxim tolerate (doze maxime care să nu mai ofere un control optim al simptomelor/doze reduse care nu pot fi crescute din cauza unor reacții adverse importante), sub care să existe perioade severe/cu durata crescută de „off” și/sau complicații motorii (ex. diskinezii severe).

Contraindicațiile absolute se leagă în mod special de riscul anestezic – coagulopatii, comorbidități severe (insuficiențe de organ), sângerări în antecedente, complicații anestezice anterioare, sau de potențialele complicații sau lipsa eficienței la această intervenție (tulburări psihiatrice, depresie, tulburare cognitivă asociate cu prognostic rezervat, respectiv lipsa răspunsului la levodopa sau prezența unor simptome axiale care se vor asocia cu lipsa beneficiilor motorii după DBS). S-a constatat că la un scor al memoriei pe scală MMSE sub 24 și un scor al depresiei MADRS sub 120, complicațiile de ordin psihiatric pe termen lung sunt importante.

Un alt element cheie în obținerea unui rezultat optim este reprezentat de alegerea țintei. Chiar dacă STN reprezintă recomandarea actuală de stimulare, există o serie de alte structuri cerebrale care și-au demonstrat valoarea – talamus pentru reducerea tremorului, globus palidus intern pentru reducerea diskineziilor sau distoniilor, nucleul pedunculopontin pentru ameliorarea instabilității posturale și a fenomenului de freezing sau cortexul motor care oferă unele efecte comparabile cu cele din STN. Argumentele pro sau contra acestor variate structuri au putut fi stabilite în urma unor studii clinice, cel puțin o parte din decizie fiind răspunsul la întrebarea ‘care este scopul intervenției?’ Un exemplu în acest sens îl poate reprezenta pacientul cu diskinezii severe, dar cu un control foarte bun al simptomelor motorii, la care stimularea GPi oferă ameliorarea netă a acestor complicații motorii legate de tratament, pe lângă stimularea STN, unde reducerea diskineziilor se obține indirect prin scăderea dozelor de levodopa, uneori cu prețul unui beneficiu motor ușor mai mic. Un alt dezavantaj demonstrat al stimulării GPi este reprezentat de durată ceva mai redusă a beneficiului obținut și de riscul mai mare de apariție a tulburărilor cognitive comparativ cu STN. O altă structură promițătoare, dar insuficient studiată din cauza unei abordări chirurgicale dificile, este reprezentată de nucleul pedunculopontin – s-a constatat reducerea fenomenului de freezing și al tulburărilor de echilibru la pacienții cu stimulare duală (STN și PPN). Există studii în derulare, randomizate, dublu-orb, multicentrice ale căror rezultate vor putea schimba recomandarea actuală.

Deși riscurile DBS sunt cu mult mai reduse comparativ cu tehnicile lezionale anterior folosite, există anumite complicații periprocedurale, dar și la distanță. Din prima categorie, pe primul loc se situează hemoragia cerebrală, care poate fi corelată cu factori de risc ai pacientului său cu alegerea traiectoriei electrozilor în raport cu vascularizația cerebrală, urmată de patologia infecțioasă în strân-

să legătură cu aplicarea măsurilor de prevenție și de îngrijire postoperatorie, și crizele epileptice, de cele mai multe ori autolimitate și care nu necesită un tratament specific. Alte manifestări mai rar întâlnite – salturi tensionale, confuzia imediat postoperator sau ischemia cerebrală.

Pe termen lung, cu excepția unor complicații mecanice (deplasarea electrozilor, fracturarea lor cu ocazia unor traumatisme cranio-cerebrale), de departe cele mai de temut sunt reprezentate de tulburările cognitive și de depresie.

Un studiu efectuat în 2000 pe un număr total de 11 pacienți cu Boala Parkinson avansată, a demonstrat declinul memoriei de lucru, al vitezei de procesare a informației, al fluenței verbale sau al informației vizuo-spațiale (Neuropsychological Consequences of cronical bilateral stimulation of subthalamic nucleus în Parkinsons Disease - Saint – Cyr JA, Trepanier LL, Kunar L, Lozano AM, Lang AE – Brain, Oct 2000), declinul cognitiv fiind mai cu seamă asociat cu vârsta peste 69 de ani, manifestarea principală fiind de tip „frontal”, la 12 luni de la intervenție ameliorându-se doar procesul de învățare, declinul funcțiilor legate de circuitele fronto-striatale continuând.

În ceea ce privește depresia și riscul de suicid, procentele de pacienți rămân destul de mici, dar nu de neglijat (0,45% sinucideri și 0,90% tentative), având cel mai mare risc în primul an după intervenție și fiind corelate cu vârsta pacienților (tineri), vârsta de debut a bolii (precoce) pentru tentativa de suicid și cu depresia postoperatorie pentru reușita suicidară.

Concluzia acestor rezultate este necesitatea de a trata ferm toate simptomele asociate, beneficiul acestei intervenții fiind urmărea nu numai a îmbunătățirii funcțiilor motorii, dar și a calității vieții pacientului, cu toate componentele sale.

Bibliografie

1. Neuropsychological Consequences of cronical bilateral stimulation of subthalamic nucleus în Parkinsons Disease Saint – Cyr JA, Trepanier LL, Kunar L, Lozano AM, Lang AE – Brain, Oct 2000
2. Subthalamic Nucleus Stimulation-induced Regional Blood Flow Responses Correlate With Improvement of Motor Signs in Parkinson Disease M. Karimi; N. Golchin; S.D. Tabbal; T. Hershey; T.O. Videen; J. Wu; J.W.M. Usche; F.J. Revilla; J.M. Hartlein; A.R. Wernle; J.W. Mink; Joel S. Perlmutter – Brain, 2008
3. Is Deep brain Stimulation Neuroprotective If Applied Early In The Course Of PD? P David Charles; Chandler E Gill; Thomas L Davis; Peter E Konrad; Alim-Louis Benabid- Nat. Clin. Pract. Neurology, 2008
4. Comparison of Pallidal and Subthalamic Deep Brain Stimulation for the Treatment of Levodopa-Induced Dyskinesias Kenneth A. Follett, M.D., Ph.D. – Neurosurgery Focus, 2004
5. A Multicentre Study On Suicide Outcomes Following Subthalamic Stimulation For Parkinson's Disease Valerie Voon; Paul Krack; Anthony E. Lang; Andres M. Lozano; Kathy Dujardin; Michael Schüpbach; James D'Ambrosia; Stephane Thobois; Filippo

- Tamma; Jan Herzog; Johannes D. Speelman; Johan Sămânța; Cynthia Kubu; Helene Rossignol; Yu-Yan Poon; Jean A. Saint-Cyr; Claire Ardouin; Elena Moro – Brain, 2008
6. Stereotactic Radiosurgery Reduces Tremor, Complications în Parkinson's and Essential Tremor Susan Jeffrey
 7. Deep Brain Stimulation Bests Medical Therapy for Advanced Parkinson's Disease Susan Jeffrey
 8. Deep Brain Stimulation for PD William C. Koller, MD, PhD, 2004
 9. Deep Brain Stimulation More Effective Than Pallidotomy in Parkinson's Disease-News, Reuters Health Information, July 2009
 10. An Update on the Management of Parkinson's Disease Shen-Yang Lim, MBBS, FRACP; Susan H. Fox, MRCP (UK), PhD – Geriatrics and Aging, 2008
 11. Enteral Levodopa Infusion as Monotherapy Is Superior to Conventional Oral Treatment of Advanced Parkinson's Disease Nyholm D, Dizdar N, Remahl IN, et al Move Disord. 2004;19(suppl9)
 12. Intraduodenal Infusion of a Gel Suspension of Levodopa/Carbidopa, Duodopa, în Advanced Parkinson's Disease: Safety, Tolerability, Efficacy, Dosage Nyholm D, Lewander T, Johansson A, LeWitt P, Lundqvist C, Aquilonius SM Move Disord. 2004; 19(suppl9):S177



**NEUROREABILITAREA PACIENTULUI CU
BOALA PARKINSON**

NEUROREABILITAREA PACIENTULUI CU BOALA PARKINSON

Conf. dr. Aurora Constantinescu

Clinica Neurologică, Spital Clinic de Recuperare
U.M.F. „Gr. T. Popa” Iași

Dintre toate disabilitățile create de afecțiunile organismului, cele generate de bolile neurologice ating 40%. Noile principii terapeutice în tandem cu tehnici terapeutice moderne și-au demonstrat eficiența în afecțiunile neurologice cronice, iar studiile vizând reorganizarea și plasticitatea neuronală au subliniat realitatea modificărilor neurologice.

Procesul de recuperare înseamnă folosirea tuturor mijloacelor de reducere a impactului generat de disabilitate sau handicap, cu crearea condițiilor de integrare socială optimă (OMS).

Aspectele sub care se prezintă o anumită afecțiune neurologică pot avea dimensiuni diferite, după cum precizează OMS în “*Classification of Impairments, Disabilities and Handicaps*” (ICIDH)¹⁴.

ICIDH definește următoarele noțiuni legate de o afecțiune cronică:

- DETERIORAREA (*impairment*)
- DISABILITATE (*disability*)
- HANDICAP (*handicap*)

DETERIORARE definește orice alterare a unei funcții din punct de vedere psihologic, fiziologic sau anatomic. De exemplu, durerea este privită ca o deteriorare, deoarece este consecința unor modificări cauzate de boală, care poate conduce ulterior la o activitate limitată.

DISABILITATEA reprezintă limitarea sau pierderea capacității (abilității) de a efectua o activitate la parametri considerați ca normali pentru persoana respectivă, ținând cont de vârstă, educație, mediu etc.

Disabilitatea se referă la performanțele unor activități raportate la normal.

HANDICAPUL reprezintă un “dezavantaj” al unei persoane rezultând din anormalitatea funcțională sau disabilitatea care-i limitează atingerea unui scop (totul este raportat la vârsta, sex, condiții sociale). Handicapul se evidențiază la interacțiunea cu mediul înconjurător sau relațiile cu alte persoane și poate fi resimțit în diverse dimensiuni: independența fizică/psihică pentru activități curente, etc.

O nouă abordare a ICIDH insistă pe influența factorilor extrinseci care ar putea limita activitățile și participarea pacientului.

Procesul de recuperare (sau reabilitare) cuprinde înțelegerea principiilor epidemiologice, sociale și biologice care stau la baza metodelor aplicate și în al

doilea rând a tehnicilor necesare realizării acestui proces, incluzând evaluarea și evoluția afectării fizice, cognitive, afective și comportamentale. Procesul de recuperare este un act dinamic, implicând rezolvarea permanentă a problemelor ce se ridică, combinat cu un intens aspect educațional și vizând o colaborare interdisciplinară.^{1,4}

În ultimele decade am asistat la o îmbunătățire evidentă a tratamentului farmacologic în boala Parkinson, alături de tehnicile chirurgicale, ceea ce a mărit media de viață a pacientului cu acest diagnostic. Dar controlul motor al parkinsonianului nu este decât un aspect din ceea ce înseamnă managementul bolii Parkinson, care se referă la o complexitate de probleme legate de simptomele non-motorii, complicațiile terapiei, și ceea ce este extrem de important pentru toate etapele de evoluție, managementul vieții zilnice-private și profesionale-în condițiile date de boală.

În activitatea medicală curentă trebuie să avem în vedere și aspectele legate de recuperarea disabilităților sau handicapului motor generat de afecțiune, altfel, terapia indicată nu este completă. Dar pentru realizarea acestui deziderat, se impun cunoscute metodele specifice de neuroreabilitare, trebuie înțeleasă formarea unei astfel de echipe competente și trebuie create centre medicale adecvat înzestrate pentru o astfel de activitate.

Abia atunci vom putea fi alineați la standardele europene de abordare complexă a unei afecțiuni neurologice cu evoluție cronică.

Scopul recuperării (reabilitării) în boală Parkinson vizează¹⁰:

- promovarea mobilității funcționale
- încetinirea evoluției limitării funcționale
- creșterea încrederii, atenuarea anxietății și depresiei pacientului
- menținerea independenței pacientului
- îmbunătățirea calității vieții pacientului

Programe individualizate de terapie se efectuează după^{3,7}:

- evaluarea amănunțită generală și neurologică
- stabilirea zonelor de invaliditate
- stabilirea scopului recuperării în raport cu gradul de invalidare a pacientului
- evaluarea terapiei orale
- educarea aparținătorilor pentru implicare în terapia pacientului
- stabilirea condițiilor pentru recuperare în ambulator sau prin spitalizare

În literatură de specialitate⁸ se insistă asupra cunoașterii mediului obișnuit al pacientului cu boala Parkinson, vizând atât domiciliul cât și locul de muncă, posibilitățile materiale, relațiile dintre membrii familiei și pacient în ceea ce privește înțelegerea și implicarea pe care o pot avea în tratamentul bolii. În cazul pacientului fără familie sunt analizate aceste relații dintre aparținător și pacient.

Aspectele de mai sus intră în atribuția asistentului social care face un raport amănunțit asupra constatărilor făcute.

Boala Parkinson fiind o afecțiune cronică cu necesitate de adaptare terapeutică permanentă în raport cu o multitudine de parametri, se procedează la discutarea fiecărui caz diagnosticat de către o echipă complexă în scopul inițierii celei mai adecvate abordări terapeutice și de reabilitare.

Echipa de recuperare pentru pacientul cu boala Parkinson cuprinde¹:

1. medic neurolog care:
 - stabilește momentele optime pentru recuperarea fizică sau psihică
 - evaluează performanțele de etapă
 - supraveghează desfășurarea programului individualizat
 - aduce informații pacientului, familiei și medicului de familie
 - menține legătura cu specialiștii din alte domenii când există comorbidități;
2. kinezoterapeutul autorizat inițiază și supraveghează exercițiile pentru dezvoltarea mobilității; el este documentat în privința actului motor al pacientului cu boala Parkinson, fiind capabil să analizeze mișcarea din punct de vedere biomecanic și neurologic, înțelegând problemele fluctuațiilor tonusului muscular caracteristice bolii. Kinetoterapia nu poate influența evoluția bolii, dar pune la dispoziție strategii de îmbunătățire a mobilității în condițiile patologice existente, ținând cont de mediul în care pacientul își desfășoară viața⁸;
3. psihologul stabilește un program de discuții cu scop explicativ al modului de viață legat de invalidarea generată de boala Parkinson și de aspectul interrelațional pacient-partener de viață, pacient-prieteni și pacient-societate, loc de muncă;
4. ortofonistul asigură ameliorarea disabilității legate de comunicare, vorbire, înghițire;
5. specialistul în nursing supraveghează luarea medicației la orele programate în scopul minimalizării fluctuațiilor concentrațiilor sanguine a medicației antiparkinsoniene. Concomitent acordă sfaturi pentru cei cu inapetență și malnutriție cu prepararea necesităților calorice adecvate;
6. terapeutul ocupațional evaluează necesitățile legate de casă, locul de muncă, ocupându-se cu redobândirea abilităților zilnice și învățarea unor manevre facile pentru încheiat nasturii, îmbrăcat, alimentație etc. De asemenea ajută la învățarea unor tehnici de mobilizare pentru transfer de pe scaun pe pat și invers, de ridicare, folosirea cadrului metalic mobil pentru evitarea căderilor și dezechilibrului la întoarceri (scopul fiind menținerea independenței pacientului);

7. specialistul în terapie recreativă care combină activitățile utile cu plăcerea, relaxarea, prin organizarea unor activități recreative, excursii etc.
8. asistentul social asigură legătura între diferitele compartimente din cadrul spitalelor sau serviciilor ambulatorii.

În cadrul Clinicii de Neurologie a Spitalului de Recuperare Iași avem primele patru categorii de specialiști care pot forma o echipă implicată în reabilitarea pacientului cu boală Parkinson și putem spune că avem o tradiție de 30 de ani de activitate neurologică complexă de care beneficiază pacienții cu afecțiuni acute, subacute și cronice, generatoare de dizabilități.

Centrele medicale specializate din țările cu un sistem sanitar organizat beneficiază de astfel de echipe complexe, insistând foarte mult pentru crearea unui confort psihic în familie și în societate, cu utilizarea unor materiale informaționale bine documentate pentru pacienți dar și pentru aparținători, creându-le posibilitatea unor dialoguri informate despre îngrijire, alegerea terapiei, modul de viață etc.

Este bine-venită traducerea în limba română a broșurii vizând tehnici de recuperare pentru pacientul parkinsonian, autori J. Durner și colab. (versiune română Prof. Dr. Mihaela Simu, 2009), care ne furnizează metode practice utilizate în neuroreabilitare în cadrul Departamentului de Neurologie Klinikgruppe Enzensberg⁶ și pe care am folosit-o pentru exemplificare în acest material.

Cum se face practic recuperarea pacientului cu boală Parkinson

Medicul neurolog este primul care intră în contact cu pacientul, discutând amănunțele de debut, evoluția bolii, terapia aplicată, răspunsul la medicație, comorbidități. Cuantifică stadiul bolii Parkinson prin utilizarea de scale. Din discuție cu pacientul, neurologul poate intui o multitudine de elemente utile în stabilirea unei strategii de recuperare:

- aspectul cognitiv al pacientului
- viața de familie/socială/profesională
- condițiile socio-economice

Fiecare pacient este diferit, cu probleme specifice bolii Parkinson suprapuse peste o anumită conformație a corpului, care îi conferă unicitate în maniera de mișcare.

În perioadă inițială a bolii¹, cu un răspuns bun la terapia orală, se stabilește necesitatea de antrenare a pacientului în activități zilnice psihice și fizice cu deplina responsabilitate. Aparținătorii sunt sfătuiți să contribuie la menținerea unui climat relaxant, ca și cum nu ar exista nici o problemă medicală, iar dacă preocuparea pentru boală devine evidentă din partea pacientului, să discute toate aspectele și să încerce ameliorarea situațiilor.

Se va insista mult pe desfășurarea unor activități relaxante, pe socializare, mers pe jos, evitarea supraponderalității, respectarea și o bună calitate a orelor de somn.

În această fază a bolii pot fi utilizate exercițiile simple de gimnastică, mișcarea în casă sau afară, realizate eventual cu ajutorul familiei.

Pacientul este învățat să execute un program zilnic, constând din⁶:

- activități în poziție culcat cu scopul menținerii supleții ligamentare, musculare, articulare. Dacă aceste exerciții sunt efectuate dimineața, ele vor contribui la ameliorarea mobilității pentru toată ziua. Ele se pot executa în cameră pe canapea, sau în grădină pe șezlong;
- activități în poziția șezând contribuie la păstrarea echilibrului;
- activități în poziție verticală îmbunătățesc coordonarea și echilibrul în mișcarea liberă a extremităților superioare;
- activități în mișcare: mersul ritmat cu mișcările brațelor în pas vioi, fie cu ajutorul unei perechi de bețe de ski (Nordic Walking), fie alături de un însoțitor. Se ameliorează balansul brațelor, echilibrul și respirația. Menționăm că pacientului cu boală Parkinson, un sprijin cât de mic (baston, brațul unei persoane) îi generează încredere în mers și stabilitate.

Începând cu stadiul II Hoehn și Yahr, intervenția kinetoterapeutului este bine-venită, tratamentul fizical fiind strâns legat de eficiența tratamentului medicamentos. În general, kinetoterapeutul trebuie să țină cont de forma clinică și gravitatea deficitului funcțional precizate de neurolog.

Începând cu acest stadiu de boală apar dificultăți în autoîngrijire^{1,3}:

- activitățile zilnice (ADL) necesită timp suplimentar
- alternanța perioadelor ON-OFF afectează performanțele
- siguranța gesturilor este compromisă
- scade dorința / motivația pentru ADL

Apar dificultăți în activitatea profesională și cea din timpul liber:

- diminuează participarea în activități competitive
- diminuează energia/dorința/motivația
- apare anxietatea socială

Alături de kinetoterapeut, începând cu stadiul II de boală intervin și ceilalți membri ai echipei de neuroreabilitare⁷.

Domeniile de neuroreabilitare s-ar putea clasifica în:

- PRIMARE, care vizează ameliorarea:
 - motilității: bradikineziei, hipokineziei și complicațiilor motorii legate de terapie (diskinezie și distonie)
 - activitățile curente ale zilei
 - respirației
 - mobilității mimicii
 - ameliorarea funcției autonome (simptome non-motorii)

- SECUNDARE:
 - oboseală
 - somn
 - cogniție
 - depresie
 - calitatea vieții

Abordarea acestor parametri existențiali vor genera și o îmbunătățire a stării psihice a pacientului cu boală Parkinson.

Kinetoterapeutul trebuie să țină cont în stabilirea programului fizical de disabilitățile generate de vârstă, care se adăugă celor generate de boala Parkinson: dureri și ankiloze articulare, contracturi musculare sau atrofii musculare, sindrom vertiginos pozițional etc. Nivelul educațional al pacientului și gradul de colaborare psihică sunt foarte importante în procesul de reabilitare.

Se va ține cont și de temperatura din mediul ambiant (frigul mărește contrac-tura musculară) precum și de condițiile socio-economice⁷.

I. Ameliorarea motilității

Punctele cheie care trebuie vizate sunt¹³:

- mobilitatea în pat
- ridicat/ așezat / întoarceri
- mobilitatea în timpul mersului și urcatul scărilor

Se indică inițierea mișcărilor active în perioada ON a bolii, ceea ce impune o participare activă a pacientului, care trebuie să fie într-o formă motorie bună.

Se învață fiecare gest motor descompus în secvențele sale elementare și se repetă mișcărilor până când pacientul știe să le inițieze voluntar și să le execute activ într-o manieră corectă. Este important să se învețe mișcări “starter” pentru declanșarea unui act motor (atunci când se instalează perioada de OFF)^{5,9,10}.

Exemple de mișcări starter:

- ridicarea unui picior de pe sol pentru demararea mersului
- comanda pentru executarea unor pași mari
- extensia coloanei cervicale pentru ridicarea de pe scaun
- rotația capului și trunchiului pentru răsucirea în pat

Pacienții își descoperă singuri facilitățile cea mai eficientă propriei lor dis-funcții motorii

Dacă predomină aspectul OFF la un anume pacient, este posibil că starea de akinezie severă să limiteze implicarea psihică, colaborarea și să se dezvolte un negativism; apar blocaje în posturi incomode, generatoare de durere care mă-

resc gradul de handicap motor. În acest caz, kinetoterapeutul indică și folosește tehnici active și pasive pentru toate articulațiile, pentru membre și pentru coloana vertebrală. Se acordă o atenție sporită pentru coloana cervicală, deoarece blocajul ei afectează mobilitatea centurii scapulo-humerale și a întregii coloane vertebrale.

În fața “akineziei imprevizibile” cunoscută sub denumirea de “*freezing*” apare sentimentul de panică că nu se mai poate deplasa, pacientul având tendința de a se aplecă mult înainte pentru mobilizarea pe care de fapt nu o poate face⁸. Freezingul este explicat prin distribuția egală a greutății corporale pentru cele două membre inferioare, ceea ce face imposibilă mobilizarea unui singur membru. Se impune ridicarea greutății de pe un picior pentru că acesta să poată fi propulsat pentru un pas înainte. Aici intervin mișcărilor “starter” pe care le sugerează kinetoterapeutul, iar aparținătorul trebuie învățat cum să stimuleze pacientul pentru utilizarea acestor mișcări de deblocare ori de câte ori situația o impune. Fenomenul de freezing este uneori anticipat de către pacient și printr-un efort maxim de voință reușește să-l învingă (își impune întinderea piciorului, lărgirea pasului etc.)

Dacă freezingul apare în poziție “așezat”, pacientul este învățat să facă câteva balansări rapide ale gambelor să se poată ridica să facă câțiva pași. Când freezingul se instalează în timpul mersului și apare tahibazia, se impune balansarea brațelor și mobilizarea coloanei cervicale care contribuie la ameliorarea contracturii musculare.

Astfel de exemple de deblocare a mișcării în condițiile hipertoniilor și akineziei pot continua pentru orice segment și trebuie însușite cu răbdare atât de pacient cât și de aparținătorii acestuia.

Kinetoterapia pentru coloana vertebrală

Pacientul este învățat să posturizeze corect coloana. Atunci când sunt deja poziții vicioase generate de rigiditate și bradikinezie, sunt învățate pozițiile corective (între poziția antalgică adoptată de pacient și poziția normală). Kinetoterapeutul aplică tehnici de mobilizare pasivă apoi combinații cu mobilizare activă, exerciții de relaxare a musculaturii cefei, de rotație, înclinare laterală și retropulsie.

Aceste manevre de corectare pozițională survin pe un fond de poziții vicioase și declanșează durere. De aceea un deziderat este combaterea durerii locale prin masaj clasic, electroterapie antalgică și decontracturantă, termo-terapie locală.

Repetarea mișcărilor de posturare a coloanei se face în fața oglinzii (conștientizare vizuală și control al posturii modificate)^{2,5,8}.

Kinetoterapia pentru centuri și membre

La membrele superioare există tendința la instalarea precoce a retracțiilor în flexie – adducție și rotație internă a umerilor. Anumite grupe musculare sunt mai

expuse retracțiilor, impunându-se exerciții de întindere și relaxare la acest nivel:

- marele și micul pectoral
- flexor cot și pumn
- flexor comun profund și superficial al degetelor
- pronatori antebraț

Menționăm că în Clinica Neurologie a Spitalului de Recuperare Iași utilizăm concomitent și injectarea de toxina botulinică în cazul pozițiilor vicioase pe care le capătă mâna parkinsoniană (mâna de aspect reumatoid), cu insistarea ulterioară pe o terapie de relaxare musculară la acest nivel.

La membrele inferioare este o tendință la fixarea șoldurilor în adducție și flexie și a piciorului în poziție equin. Kinetoterapeutul va face:

- mobilizare în extensie și abducție a șoldului
- extensia genunchiului
- mobilitatea piciorului
- ridicare din poziție ghemuită, ridicarea pe vârfuri etc.

Atenție !

Kinetoterapia pasivă poate accentua rigiditatea dacă nu este aplicată adecvat.

Kinetoterapia activă trebuie efectuată în limitele accesibile fiecărui pacient

Ameliorare vitezei de mișcare

Am menționat anterior necesitatea unor “mișcări starter” acestea la rândul lor pot fi ajutate de utilizarea unor stimuli senzoriali ca⁵:

- îndemnul vocal
- bătaia din palme
- muzica ritmată

În sălile de kinetoterapie exercițiile de inițiere a unor mișcări se cuplează cu utilizarea acestor stimuli. Repetarea cu viteze de mișcare treptat crescute generează o ameliorare conștientă a mobilității (inclusiv a mersului), ceea ce atrage după sine și ameliorarea treptată și a altor disabilități (vorbirea)⁹.

Ameliorarea coordonării mișcărilor

Acest deziderat se realizează prin folosirea de^{6,7,13}:

- exerciții axio-periferice și periferice-axio-periferice
- rotația trunchiului asociind mișcări de brațe sau pași
- exerciții cu mingea, cu bastoane, asociind mișcări ale membrelor inferioare
- exerciții de mers cu balansul membrelor superioare

II. Ameliorarea activităților curente ale zilei

Terapeutul ocupațional are un rol important în găsirea soluțiilor optime de desfășurare a unor manevre curente legate de activitățile zilnice ale pacientului cu dizabilitate.

Alimentația trebuie să se desfășoare autonom, în pofida tremorului și hipokineziei, ceea ce a generat adaptarea obiectelor de uz curent: căniile pot avea striții în care se fixează degetele care tremura sau au o incizie la marginea de sus care permite băutul fără a face o extensie a capului; farfuriile pot fi ușoare, din plastic sau prevăzute cu un suport care le face rabatabile când sunt cu lichid și ar trebui înclinate; tacâmurile sunt cu un mâner gros, pentru o prehensiune eficientă, sau chiar au și o înclinație care e bine-venită în cadrul bradikineziei.

Igiena personală se face cu ușurință atunci când pieptenele, foarfecele sunt prevăzute cu un braț lung (hipokinezia și bradikinezia limitează mișcarea amplă); periuța de dinți și aparatul de ras sunt într-un suport gros pentru ușurința utilizării. La cada de baie se poate folosi un scăunel și bare de susținere fixate în perete; la fel și pentru WC, facilitând ridicatul, mobilizarea.

Pentru noaptea, mai ales la formele cu hipotensiune ortostatică, se indică WC-scaun mobil care să fie plasat lângă pat, dat fiind și rigiditatea care poate face dificilă mobilizarea până la grupul sanitar.

Îmbrăcatul se poate facilita ca act motor prin utilizarea unor instrumente ajutătoare de încheiat nasturii (fiind eficiente pentru executarea mișcărilor fine), de îmbrăcat șosetele, pantalonii, fără a fi nevoiți la aplecare și mișcări complexe.

Scrisul se poate facilita prin fixarea pixului într-un suport mai voluminos, care să aibă și sprijin pe hârtie, iar tastarea la calculator poate fi făcută cu un suport cu sprijin.

Exemplele pot continua pentru deplasare, activități în bucătărie, în grădină, la birou etc. O gamă extrem de variată de dispozitive ajutătoare sunt puse la dispoziția pacientului cu dizabilitate, pe care trebuie să învețe să le utilizeze în scopul menținerii independenței fizice, indiferent de gradul de handicap motor. Aici este rolul echipei de neuroreabilitare. Par lucruri simple, dar fără ele nu se poate crea independență în viața zilnică a unei persoane cu dizabilitate neurologică și nu se poate îmbunătăți calitatea vieții cotidiene, indiferent de cât de bună ar fi schema medicamentoasă aplicată.

Aceste dispozitive ajutătoare trebuie cunoscute de lumea medicală, iar unitățile de difuzare a accesoriilor medicale trebuie stimulate să fie aprovizionate corespunzător normelor internaționale de asistență medicală a persoanelor cu dizabilități.

III. Ameliorarea respirației

În boala Parkinson, rigiditatea toraco-abdominală determină un deficit ventilator restrictiv ceea ce impune¹⁰:

- exerciții de relaxare generală și toracică
- exerciții respiratorii toracice apoi abdominale și apoi combinate
- ritmarea respirației cu mersul

Exercițiile pentru ameliorarea respirației vizează faza inspiratorie și faza expiratorie, contribuind în același timp și la ameliorarea fonației.

IV. Ameliorarea mobilității mimicii

Implică învățarea unor mișcări destinate musculaturii faciale, fiind foarte importante pentru actul comunicării verbale și non-verbale⁶:

- exercițiilor de relaxare a musculaturii faciale executate în fața oglinzii
- exerciții analitice pentru frunte, sprâncene, ochi, obraz, gura
- exerciții globale de expresie pentru râs, plâns, furie

V. Ameliorarea funcției autonome (simptomelor non-motorii)

Disfuncțiile sistemului nervos vegetativ sunt inevitabile și fac parte din tabloul bolii Parkinson, mai ales al formelor avansate de boală.

Dacă aceste simptome sunt pregnante într-o fază incipientă a bolii, se impune reevaluarea diagnostică a afecțiunii neurodegenerative. În boala Parkinson prezența simptomelor vegetative impune o discuție amănunțită cu pacientul și recomandarea unor măsuri cu scop de ameliorare a acestor simptome, alături de o medicație adecvată^{8,12}.

- a) Pentru **prevenirea hipotensiunii ortostatice** se indică următoarele măsuri:
 - hidratarea adecvată pe timpul zilei
 - limitarea sau eliminarea medicației antihipertensive folosite anterior
 - folosirea ciorapilor elastici
 - ridicare lentă în ortostațiune cu evitarea stărilor sincopale; mai ales sculările bruște nocturne pentru toaletă sunt periculoase și pacienților cu formă severă cu hipotensiune ortostatică li se indică utilizarea scaunelor cu vas de toaletă care să fie lângă pat
 - evitarea băilor prea fierbinți care ar putea genera vasodilatație periferică cu stare sincopală

- evitarea prânzurilor abundente care generează vasodilatație în teritoriul splanhnic cu fenomene de furt vascular din alte teritorii și stări sincopale
- evitarea eforturilor susținute de defecație, care prin manevra Valsalva pot induce stări sincopale (sincopa de defecație)
- dieteticianul poate aprecia în acest sens cantitatea de lichide necesară, utilizarea cafelei, sucurilor concentrate, dietei bogate în fibre cu scop de a preveni complicațiile de mai sus

b) **Afectarea autonomă a tubului digestiv** reprezintă una dintre cele mai frecvente complicații ale bolii Parkinson.

Disfagia rezultă din imposibilitatea propulsării bolului alimentar datorită tulburărilor de contracție a musculaturii faringiene și esofagiene. În serviciile cu experiență în reabilitarea pacientului cu boală Parkinson, terapeuții care se ocupă de fonetice, vorbire este cel care învață pacientul o serie de manevre și strategii de evitare a tulburărilor de deglutiție sau aspirație, adaptarea fluidității alimentelor^{8,11}. Când la un pacient cu boală Parkinson avansată nu se asigură un aport nutrițional adecvat pe cale orală, se recurge la nutriția prin gastrostomie. În acest caz, un rol deosebit revine nutriționistului, căci în boala Parkinson există tendința la scădere ponderală.

Reducerea evacuării gastrice cu balonare, reflux gastro-esofagian, senzație precoce de sațietate, vărsături este în atenție dieteticianului¹².

Constipația apare ca o complicație vegetativă la care se adăugă și efectul secundar al medicației antiparkinsoniene. Un rol deosebit îl are terapia fizicală cu mișcare cât mai frecventă și sfatul competent al specialistului în nutriție pentru hidratarea adecvată și tipul alimentației. Se recomandă formarea unui orar de evacuare regulată a tubului digestiv prin utilizarea de microclisme, supozitoare, alimentație bogată în fibre.

O bună igienă a tubului digestiv are importanță pentru absorbția medicației antiparkinsoniene, deci pentru un rezultat bun al terapiei orale¹².

Tulburările sfincteriene de tipul micțiunilor imperioase sau incontinenței, alături de nicturie sunt supărătoare la pacientul cu boală Parkinson. Pentru ameliorarea acestor disfuncții se indică un orar regulat al golirii vezicii urinare sau cateterizare intermitentă, redistribuirea lichidelor în prima parte a zilei pentru evitarea nicturiei⁸.

c) **Comunicarea și tulburările de vorbire.** Comunicarea este un act social care reflectă modul în care suntem integrați în societate, implicând prezența a cel puțin două persoane care interacționează. Pacientul cu boală Parkinson se confruntă și cu astfel de probleme generate de boala și rolul

ortofonistului este de a menține vie dorința de comunicare, cu educarea aparținătorilor/familiei de a-i accepta opiniile, de a stimula deciziile, dialogul etc.

Comunicarea are mai multe componente: comunicarea non-verbală, interacțiunea socială, vorbirea, respirația și fonația, articularea cuvintelor, coordonarea vorbirii.

Comunicarea non-verbală include expresia feței, zâmbetul, privirea cu menținerea contactului vizual, gesturile. Toate acestea sunt afectate în boala Parkinson, iar recuperarea se referă la conștientizarea tuturor acestor elemente componente, cu insistare pentru acordarea unei importanțe adecvate în viața zilnică, cu învățarea partenerului de a le aprecia, stimula, provoca. Necooperarea partenerului creează iritație și depresie.

Interacțiunea socială este extrem de importantă; s-a demonstrat că pacienții cu un anturaj bogat, puși permanent în situația dialogului, deciziilor, evoluează mult mai bine cognitiv comparativ cu cei care rămân în afara comunicării. Trebuie stimulate discuțiile, vizitele, auditoriul variat.

Vorbirea capătă o monotonie care poate fi reeducată dacă pacientul este stimulat să citească cu voce tare, cu intonație și mai ales să vorbească cu voce tare (dat fiind tendința la hipofonie). Vorbirea este un act motor foarte strâns de cel al respirației (în această afecțiune este redusă amplitudinea respiratorie și de aceea și intensitatea vorbirii este afectată)

Respirația corelată cu articularea corectă a cuvintelor sunt elemente importante pe care pacientul trebuie să le exerseze alături de mobilitatea mimicii.

Coordonarea vorbirii/prosodia suferă deteriorare, pacientul având tendința la scăderea ritmului verbal, tonului, dând impresia de apatie sau deteriorare cognitivă. Specialistul ortofonist îl antrenează pentru ritmarea respirației cu articularea cuvintelor și nuanțarea tonului de exprimare.⁶

- d) **Tulburările cognitive** sunt apreciate atât de neurolog cât și de psiholog și impun o psihoterapie adecvată cu implicarea aparținătorilor⁸.
- e) **Tulburările de somn** sunt legate de stadiul bolii și medicație și se pot îmbunătăți odată cu o kinetoterapie adecvată și prin folosirea unei medicații eficiente.
- f) **Tulburările de dinamică sexuală** de tip impotență sunt condiționate de tabloul bolii Parkinson la care se adăugă creșterea libidoului ca fenomen secundar mai ales după medicația agonist dopaminergică. Se procedează la consilierea cuplului pentru evitarea neplăcerilor generate de aceste perturbări, încercându-se integrarea într-un comportament cât mai aproape de cel normal⁸.

În concluzie, menținerea cât mai mult timp a unei bune forme fizice în pofida handicapului motor generat de boală este în strânsă legătură cu noțiunea de “mișcare permanentă”. Se stabilește astfel un echilibru funcțional între mușchii contractați și sistemul osteo-articular foarte dependent de cantitatea și calitatea mișcării.

Este foarte important ca pacientul cu boala Parkinson să conștientizeze acest lucru sau să accepte aceste îndemnuri de la echipa de neuroreabilitare. Pacientul trebuie stimulat să-și continue orice activitate (fizică și psihică) în pofida stadiului bolii, încât, cu tot handicapul motor să-și păstreze cât mai mult timp independența de mișcare.

Mișcarea corpului atrage după sine o bună circulație sanguină și funcționarea în parametri normali și a altor organe cu menținerea unui bun tonus psihic.

În tot ceea ce înseamnă reabilitarea pacientului cu boală Parkinson un rol fundamental îl reprezintă antrenarea aparținătorului și în general a familiei pentru îngrijire. Acest element este probat în practică zilnică unde realizăm că evoluția bună a unui pacient cu boală Parkinson este strâns corelată cu suportul pe care îl are din partea familiei, cu tonusul psihic ridicat din familie și cu efortul de integrare în viață activă fizică și psihică.

Deschiderea către o colaborare cu centrele medicale specializate în reabilitare face ca și la noi în țara să se acorde un rol important în recuperarea pacientului cu boală Parkinson, ceea ce impune formarea unei echipe complexe, adecvate, perseverență și răbdare care sunt indispensabile alături de eficiența terapiei medicamentoase.

Bibliografie

1. Abbruzzese G, Pelosin E, Marchese R. Current Problems and strategies în motor Rehabilitation for PD chap. în *Advances în Alzheimer's and Parkinson's Disease* Springer US, 2008
2. Bronstein A, Hood J, Grety M et al. Visual control of balance în cerebellar and Parkinsonian syndromes *Brain* 1990; 113; 767-779
3. Comella C.L, Stebbins T.G, Brown-Toms N et al. Physical therapy and Parkinson's Disease; a controlled clinical trial *Neurology* 1994; 44(3 Pt) 376-378
4. DeLisa J. A, Gans B, Walsh N *Physical Medecine and Rehabilitation – IV th Ed*, vol 1 Lippincott Williams & Wilkins, 2005
5. Dietz V, Zijlstra W, Assaiante C et al. Balance control în Parkinson's Disease *Gait Posture* 1993; 1; 77-84
6. Durner J, Fickert G, Kroner W, Stadler B. Pregătire pentru viața de zi cu zi. Exerciții și indicații cotidiene pentru pacienții care suferă de boala Parkinson și pentru aparținătorii acestora. Versiunea în limba romana Prof.dr.Mihaela Simu Lundbeck România representative office, 2009
7. Greenwood R, Barnes M, Mc Millan T, Ward Cr. *Handbook of Neurological Rehabilitation* 2nd Ed Psychology Press 2003

8. Leader G, Leader L, with contributions of A .Rossi and L Rossi Parkinson's Disease-The way forward! Ed .Denor Press,UK,200
9. Mc Intosh G.C, Brown S.H, Rice R.R Rhythmic auditory-motor facilitation of gait patterns în patients with Parkinson's disease J Neurol Neurosurg Psychiatry 1997; 62(1) 22-26
10. Patti F, Reggio A et al. Effects of Rehabilitation therapy on Parkinson's disability and funcțion independence Journal of Neurological Rehabilitation, 1996, 10; 223-231
11. Schultz G.M, Grant M.K Effects of speech therapy and pharmacologic and surgical treatments on voice and speech în PD Commun Disord 2000; 33(1) 59-88
12. Sharp B.K Nursing care chap în Caird Fl (ed) Rehabilitation of PD Chapman and Hall, London, 1991, p 25-4
13. Viliani T, Pasquetti P, Magnolfi S et al. Effects of pshysical training on straightening-up processes în patients with PD Disabil Rehabil 1999; 21(2); 68-73
14. WHO-International Classification of Impairments Disabilities and Handicaps (ICIDH), 1980



**RECOMANDĂRI DE ABORDARE TERAPEUTICĂ
A PACIENȚILOR CU BOALA PARKINSON**

RECOMANDĂRI DE ABORDARE TERAPEUTICĂ A PACIENȚILOR CU BOALA PARKINSON

Prof. Dr. Ovidiu Băjenaru

În concordanță cu ediția din anul 2010 a Ghidului de diagnostic și tratament în boala Parkinson elaborat și aprobat de Societatea de Neurologie din România, atitudinea terapeutică în fața bolnavului diagnosticat cu certitudine cu maladia Parkinson, pornește de la următoarele premize:

1. Boala Parkinson este o afecțiune neurodegenerativă în continuă evoluție, pentru care deocamdată nu se cunoaște un tratament etiologic și nici măcar de oprire a evoluției sale. În schimb există la ora actuală mai multe posibilități terapeutice simptomatice și posibil și de modificare favorabilă a evoluției bolii, care au capacitatea de a produce ameliorări foarte importante ale manifestărilor bolii, însoțite de întârzierea cu mulți ani adesea a invalidităților majore, ceea ce a adus în modul de viață al acestor pacienți avantaje imense față de epoca în care nu exista niciun tratament (când speranța de viață era din momentul diagnosticării, în medie de cca. 5 ani !) și a crescut semnificativ capacitatea bolnavilor de a-și continua pentru mulți ani în condiții normale sau aproape normale viața socio-profesională și de familie, odată cu îmbunătățirea semnificativă a calității vieții cu cât tratamentul corect este inițiat mai aproape de momentul debutului clinic. În același timp tratamentul actual, cu toate limitele sale a determinat în mod evident la nivelul populației suferind de această maladie, creșterea speranței de viață medii până la vârste apropiate de cea a populației generale.
2. În timp, cele mai active medicamente cunoscute în prezent, pot dezvolta reacții secundare uneori redutabile pe fondul de evoluție neurodegenerativă continuă a bolii, ceea ce implică necesitatea urmării și reevaluării clinice periodice a fiecărui bolnav de către medicul neurolog pentru adaptarea pe o bază strict individualizată a tratamentului prescris.
3. Datorită diminuării în timp a eficienței simptomatice a medicamentelor în paralel cu mărirea riscului de apariție a unor complicații medicamentoase pe fondul de extensie a leziunilor neurologice, se recomandă ca inițierea tratamentului să se facă cu o monoterapie (alegerea medicamentului depinzând de vârsta pacientului în momentul diagnosticării, starea biologică generală și neurologică, comorbidități, toleranță la diferitele medicamente potențiale, statutul socio-profesional și psihologic al

bolnavului, s.a), dar în perspectiva că mai devreme sau mai târziu pacientul va necesita obligatoriu asocieri medicamentoase care să-i prelungească perioada de ameliorare a bolii în paralel cu un control cât mai adecvat al complicațiilor induse de medicamente și de evoluția bolii.

4. Dacă pacientul devine greu responsabil la cel mai bun tratament medicamentos de asociere și/ sau dacă dezvoltă complicații clinice imposibil de controlat cu medicația orală uzuală, se ridică problema evaluării de către o echipă de medici specialiști neurologi cu experiență în boala Parkinson, în vederea unui tratament parenteral sau cu pompă intraintestinală de levodopa sau unui tratament funcțional neurochirurgical.
5. Boala Parkinson este o afecțiune neurodegenerativă al cărei debut real (lezional) precede cu mulți ani debutul clinic care permite diagnosticul pe baza identificării parkinsonismului motor și excluderii printr-un diagnostic diferențial complex și corect al altor condiții patologice care se însoțesc de parkinsonism motor. În aceste condiții trebuie identificate pe o bază clinică (și uneori cu ajutorul unor investigații paraclinice specifice) următoarele “momente” care definesc etapa clinică de evoluție a bolii în momentul examinării: debut clinic înainte de vârsta de 65 sau după 65 ani; intervalul de timp între debutul clinic real al bolii și momentul primului diagnostic cert sau de suspiciune de boală Parkinson; identificarea anamnetică de obicei, a unei etape simptomatice a bolii în etapa premotorie (tulburări de somn sugestive, scăderea mirosului, depresie psihică nejustificată, tulburări gastrointestinale, s.a). În aceste condiții putem întâlni pacienți cu debut clinic recent (înainte sau după 65 ani) și recent diagnosticați, pacienți tardiv diagnosticați față de momentul debutului clinic, pacienți cunoscuți de multă vreme cu diagnosticul de boală Parkinson tratați și care devin mai puțin responsivi la tratament sau dezvoltă complicații, pacienți cunoscuți de multă vreme cu un diagnostic de boală Parkinson, dar care nu s-au tratat sau s-au tratat incorect, etc.

Plecând de la aceste considerente, ghidul terapeutic menționat (elaborat în concordanță cu prevederile ghidurilor internaționale ale EFNS, NICE și AAN), face următoarele recomandări:

Diagnosticul de certitudine de BOALA PARKINSON se bazează pe Criteriile UK Brain Data Bank (v. capitolul privitor la manifestările motorii ale bolii).

Odată diagnosticul de certitudine stabilit, dacă pacientul nu are o alterare funcțională a capacității sale de activitate curentă, indiferent de vârsta sa, în prezent se recomandă inițierea tratamentului cu un inhibitor de MAO-B (de preferat RASAGILINE 1 mg / zi, ale cărei beneficii clinice datorate acțiunii sale majore antiapoptotice și profil de siguranță farmacologică sunt mult superioare

tratamentului cu SELEGILINE 5-10 mg/ zi) datorită efectelor lor de modificare a evoluției bolii demonstrat în studii clinice (în particular pentru rasagiline – v. studiul ADAGIO) asociat și cu un ușor beneficiu simptomatic antiparkinsonian.

În evoluție putem să ne găsim cel mai adesea în următoarele situații clinice:

1. Boala Parkinson recent diagnosticată și cu debut clinic recent, cu afectare funcțională:
 - A. pacient sub 65 ani:
 - a. AGONIST DOPAMINERGIC (preferabil non-ergolinic, cu titrare progresivă până la doza terapeutică optimă clinic):
 - PRAMIPEXOL, ROPINIROLE (standard / eliberare prelungită)
 - sau ROTIGOTINE
 - sau PIRIBEDIL (alternativă doar dacă pacientul are intoleranță la unul dintre agoniștii dopaminergici de mai sus sau dacă are deja și tulburări cognitive)
 - posibil dar nerecomandabil BROMOCRIPTINA (datorită reacțiilor secundare greu de tolerat uneori și datorită structurii ergolinice cu risc de apariție a unor complicații fibrotice ireversibile redutabile comune întregii clase de derivați din alcaloizi din seacă cornută “ergot” precum: fibroza valvelor cardiace, fibroza pulmonară, fibroza retroperitoneală);
 - b. LEVODOPA (asociată doar cu inhibitor de decarboxilază: benserazide sau carbidopa) - dacă situația socio-profesională impune o ameliorare motorie rapidă care nu permite perioada lungă de titrare a agoniștilor dopaminergici;
 - c.* Anticolinergic central (TRIHEXIFENIDIL sau BIPERIDEN) – posibil dar nerecomandabil datorită eficacității scăzute și de scurtă durată, dar mai ales datorită reacțiilor secundare imediate dar și tardive (în particular datorită riscului de deteriorare cognitivă în stadiile mai avansate de boală asociate cu deficit colinergic spontan).
 - B. pacient peste 65 ani: se începe, de regulă direct cu LEVODOPA prin titrare relativ rapidă până la cea mai mică doză optimă, urmând ca aceasta să fie ajustată în timp funcție de evoluția clinică.

NB. Nici una dintre recomandările de mai sus nu este absolut obligatorie în relație cu vârsta, oricare dintre opțiuni fiind corectă dacă există argumente individuale medicale, economice și/ sau sociale și nu există contraindicații.

2. Boala Parkinson recent diagnosticată, dar într-un stadiu avansat de evoluție:
 - RASAGILINE sau LEVODOPA (asociată cu inhibitor de decarboxilază) și se urmează treptele descrise mai jos în varianta 3b.
3. Boala Parkinson într-un stadiu mai avansat, sub tratamentul de mai sus, la care răspunsul terapeutic inițial bun devine necorespunzător:
 - a. tratament cu agonist dopaminergic deja existent:
 - se crește doza de agonist progresiv până la obținerea unui răspuns terapeutic optim sau apariția de reacții secundare semnificative, dar fără a depăși doza maximă admisibilă (4,5 mg PRAMIPEXOL, 24 mg ROPINIROLE, 16 mg ROTIGOTINE);
 - dacă nu se obține un răspuns terapeutic optim se asociază LEVODOPA (+ inhibitor de decarboxilază) la cele mai mici doze optime;
 - dacă după această asociere răspunsul terapeutic devine suboptimal sau apare fenomen de “*wearing-off*” motor și/ sau nonmotor se asociază la schema deja existentă un inhibitor de COMT (ENTACAPONE) câte 1 cp de 200 mg la fiecare priză de levodopa / sau direct tripla combinație într-un singur comprimat (STALEVO), ulterior urmând a se ajusta doza de levodopa dacă apar diskinezii medicamentoase;
 - dacă se obține un răspuns stabil sub asocierea de mai sus, comprimatele de levodopa și de entacapone se pot înlocui cu câte 1 cp de STALEVO (levodopa + carbidopa + entacapone) în doze echivalente de levodopa;
 - variantă posibilă: asociere de RASAGILINE (dacă nu era deja).
 - b. tratament cu levodopa deja existent:
 - se înlocuiește preparatul de levodopa (+ inhibitor de decarboxilază), cu STALEVO / sau se asociază ENTACAPONE după principiile de la punctul (a);
 - răspuns terapeutic insuficient: se asociază AGONIST DOPAMINERGIC (după principiile prezentate mai sus), putând a se ajunge în final în același stadiu de asocieri medicamentoase ca la punctul (a);
 - c. tratament inițiat cu rasagiline / selegiline sau anticolinergic, devenit nesatisfăcător clinic:
 - se asociază fie un AGONIST DOPAMINERGIC, fie LEVODOPA și se urmează treptele descrise mai sus la (a) sau (b), de regulă renunțându-se la anticolinergic.

4. Boala Parkinson într-un stadiu mai avansat, sub tratamentul de mai sus, la care răspunsul terapeutic inițial bun devine necorespunzător sau dacă în oricare dintre etapele de mai sus apar fluctuații motorii și non-motorii și/ sau diskinezii medicamentoase:
 - Se introduce STALEVO (dacă deja nu era introdus) și se tentează ajustarea dozei de levodopa sau divizarea dozelor de levodopa (plus inhibitor de decarboxilază) în mai multe prize (fiecare priză de levodopa fiind de preferat însoțită de 200 mg entacapone);
 - Creșterea dozei sau schimbarea agonistului dopaminergic / sau același agonist, dar cu eliberare controlată (doza unică / zi).
 - Dacă apar diskinezii: se asociază AMANTADINA (antiparkinsonian moderat dar cu efecte importante anti-diskinetice cu indicație de tip IA) și reducerea dozei de agent dopaminergic (în primul rând LEVODOPA), sau creșterea dozei de levodopa (funcție de tipul de diskinezie: de vârf de doză, bifazică, distonie matinală, distonie de sfârșit de doză, etc.). Pentru fenomenele distonice, focale sau segmentare, dar nu și pentru cele generalizate cum ar fi camptocormia, dacă sunt dominante se poate folosi și injectarea periodică locală de toxină botulinică.
 - Dacă pacientul devine greu de controlat cu cea mai bună terapie medicamentoasă este indicată utilizarea APOMORFINEI parenteral (temporar), ceea ce adesea modifică în sens favorabil reactivitatea terapeutică față de medicația utilizată anterior (din păcate apomorfina, deși un medicament foarte util, încă nu este înregistrată în nomenclatorul de medicamente din țara noastră).
5. Dacă răspunsul terapeutic nu este satisfăcător nici în aceste condiții, fie datorită unei durate totale a perioadelor de „off” foarte lungi, fie datorită diskineziilor severe greu sau imposibil de controlat cu cea mai bună combinație de medicamente, apare în discuție indicația de instituire a unuia dintre tratamentele particulare cu indicații speciale:
 - LEVODOPA/CARBIDOPA GEL INTESTINAL (DUODOPA) cu administrare continuă în cursul zilei (nu se administrează noaptea, deoarece în timpul somnului dopamina cerebrală în mod natural scade la un nivel minim fiziologic, ea fiind un neuromodulator major al comportamentului în stare de veghe) pe dispozitiv cu sondă enterală instalată laparoscopic. Această manevră va fi efectuată doar în clinici universitare de neurologie care au competența necesară dobândită în urma unei instruirii dedicate.
 - Evaluarea posibilității unui TRATAMENT NEUROCHIRURGICAL (stimulare cerebrală profundă – “DBS”) într-un spital universitar cu specialiști care formează o echipă mixtă de neurologie și neurochirurgie

(și în care mai există cel puțin neuropsiholog, neuroimagingist specializat în evaluare stereotaxică) care au o pregătire particulară în acest domeniu și au urmat un program special de instruire pentru acest tip de tratament.

6. Boala Parkinson asociată cu depresie:

Tratamentul depresiei cu sau fără anhedonie asociată bolii Parkinson are la bază tratamentul dopaminergic cu agoniști dopaminergici și/ sau levodopa ca primă linie, nu numai pentru tulburările motorii dar și pentru tulburările afective. Dacă tulburarea depresivă cu/ fără anhedonie, în aceste condiții nu este semnificativ ameliorată se asociază fie un ANTIDEPRESIV TRICICLIC cu supraveghere cardiologică, dat fiind riscul de cardiotoxicitate al acestei clase de antidepresive (dar acestea se referă în primul rând la amitriptilină în timp ce nortriptilina are un profil de siguranță mult mai convenabil !), fie un medicament din clasa SSRI (această din urmă asociere este însă formal relativ contraindicată dacă pacientul este sub tratament cu un inhibitor de MAO-B, respectiv rasagiline sau selegiline, deși în studiile clinice această asociere nu a generat sindrom serotoninergic cu o frecvență semnificativă); la introducerea unui antidepresiv de tip SSRI trebuie o supraveghere atentă a parkinsonismului motor deoarece la un procent mic de pacienți s-a descris un parkinsonism indus de acest tip de medicamente (situație în care trebuie schimbată clasa de antidepresive). Asocierea altor clase de antidepresive se poate face individual doar în cazuri bine justificate, nefiind înregistrate pentru depresia din boala Parkinson, dar nici contraindicate deoarece nu s-au realizat până în prezent studii clinice în acest sens.

7. În boala Parkinson asociată cu demență (ca de altfel și în boala difuză cu corpi Lewy) au indicație majoră inhibitorii de colinesterază, de elecție fiind RIVASTIGMINA (cu indicație de tip IA); ca alternativă poate fi folosit și DONEPEZIL-ul (indicație de tip B), iar MEMANTINA este folosită deocamdată doar în studii clinice pentru demența asociată alfa-synucleinopatiilor.

8. Boala Parkinson care dezvoltă tulburări de intensitate psihotică:

Indicația de elecție (tip IA) este pentru CLOZAPINE (25-100 mg/ zi) cu monitorizarea strictă a hemoleucogramei (în caz de tendință la leucopenie: se oprește definitiv administrarea datorită riscului de agranulocitoză !). Ca alternativă posibilă (indicație de tip B) este QUETIAPINE (25-150 mg/ zi). Utilizarea acestor medicamente are însă pe termen lung risc de dezvoltare a rezistenței la insulină cu sindrom metabolic urmat de creșterea riscului vascular (inclusiv de deces de cauză vasculară).

Antipsihoticele de primă generație sunt contraindicate, datorită faptului că sunt antagoniști de receptori dopaminergici și au efecte de agravare

a sindromului parkinsonian și au de asemenea risc crescut de alterare biologică severă până la sindrom neuroleptic malign!

Alte neuroleptice atipice nu sunt indicate deoarece unele au efecte inductoare de parkinsonism (olanzapine, risperidone), iar pentru altele nu există studii de eficacitate, toleranță și profil de siguranță la pacienții cu parkinsonism.

9. La pacienții care dezvoltă TULBURĂRI DE CONTROL al IMPULSURI-LOR sau SD. de DEREGLARE DOPAMINERGICA ca primă măsură se impune întreruperea agonistului dopaminergic sau ajustarea dozelor de levodopa; la nevoie se pot adăuga temporar clozapine sau quetiapine (*vezi mai sus*).
10. La pacienții care au TULBURĂRI DE SOMN, funcție de tipul acestei tulburări se pot încerca următoarele măsuri corective:
 - disomnia parkinsoniană poate fi parțial prevenită prin utilizarea corectă a medicației antiparkinsoniene, în particular a agoniștilor dopaminergici cu T/2 lung de tipul ropinirole sau pramipexol (mai ales formele cu eliberare controlată) sau rotigotinei; o alternativă, dar cu efecte variabile de la caz la caz este utilizarea ca ultimă priză zilnică de levodopa înainte de culcare a unui preparat cu eliberare controlată;
 - în cazul somnolenței diurne (determinată de modificări patologice legate de însuși procesul neurodegenerativ, dar accentuată și de unele medicamente antiparkinsoniene, în particular agoniștii dopaminergici, sau sedative și antidepresive) se recomandă:
 - substanțe stimulante precum: suplimentarea de cofeină, sau
 - administrarea de medicamente vigilizante: MODAFINIL (deocamdată din păcate, neînregistrat în țara noastră) sau METILPHENIDAT (Ritalin 5-10 mg/zi);
 - în cazul apariției TULBURĂRII COMPORTAMENTALE A SOMNULUI REM (RBD) se indică înainte de culcare administrare de clonazepam (0,5-1 mg) sau melatonină.

Toate aceste indicații sunt doar recomandări și nu norme cu valoare de lege, care să ghideze medicul practician în alegerea soluției terapeutice celei mai potrivite pacientului cu boala Parkinson într-un anumit moment al evoluției sale, dar în cele din urmă, exceptând principiile de bază existente în toate ghidurile internaționale de tratament și preluate și în ghidul corespunzător al Societății de Neurologie din România, decizia de a trata un pacient într-un anumit moment se face pe o bază strict individualizată, de către fiecare medic curant care însă trebuie să își asume și responsabilitatea (medicală, dar și juridică) deciziilor sale cu argumente medicale demonstrabile.