

# Choroby układu pozapiramidowego — postępy w diagnostyce i leczeniu

Jarosław Sławek<sup>1</sup>, Andrzej Friedman<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Neurologii, Szpital Specjalistyczny św. Wojciecha w Gdańsku oraz Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego Akademii Medycznej w Gdańsku

<sup>2</sup>Klinika Neurologii, Wydział Nauki o Zdrowiu, Akademia Medyczna w Warszawie

## STRESZCZENIE

W niniejszej pracy omówiono najważniejsze — zdaniem autorów — postępy w diagnostyce i leczeniu wybranych chorób układu pozapiramidowego w ostatnich latach. Wprawdzie nie dokonano ostatnio żadnych przełomów na miarę wprowadzenia lewodopy, jednak zrozumienie istoty procesów patogenetycznych (znacząca rola genetyki) doprowadziło do wielu eksperymentów, które, być może, w nieodległym czasie spowodują skuteczne leczenie spowalniające przebieg takich schorzeń, jak choroba Parkinsona czy Huntingtona. Dostępne obecnie leczenie objawowe (lewodopa, agoniści dopaminy, inhibitory MAO-B i COMT, zabiegi operacyjne) znacząco poprawia jakość życia osób z chorobą Parkinsona. Poprawę należy też zanotować w leczeniu pozaruchowych objawów choroby Parkinsona, głównie zaburzeń poznawczych (wprowadzenie riwastygminy). Neuroleptyki, leki przeciwdepresyjne i przeciwpsychotyczne mogą być użyteczne w postępowaniu objawowym w chorobie Huntingtona. W dystoniach ogniskowych leczeniem z wyboru jest podawanie toksyny botulinowej. Odkrycie mechanizmu jej działania w zakończeniu presynaptycznym może pozwolić na efektywniejszą terapię. Leczenie operacyjne (GPI DBS, *globus pallidus internus-deep brain stimulation*) jest obecnie chyba najlepszym wyborem w terapii dystonii uogólnionych. Poznanie genów odpowiedzialnych za powstawanie objawów zespołu niespokojnych nóg (RLS, *restless legs syndrome*) pozwoli zrozumieć patogenezę tej częstej choroby, a tym samym efektywniej leczyć.

Aktualny algorytm terapeutyczny w RLS wskazuje na efektywność głównie leków dopaminergicznych (lewodopa i agoniści dopaminy).

**Słowa kluczowe:** choroba Parkinsona, toksyna botulinowa, zespół niespokojnych nóg, choroba Huntingtona

## Wprowadzenie

Dziedzina zaburzeń ruchowych (*movement disorders*, w węższym nieco ujęciu nazywanych także pozapiramidowymi), rozwija się niezwykle dynamicznie. Zatem nie sposób w krótkim opracowaniu w wyczerpujący sposób opisać wszystkich aspektów patogenezы, diagnostyki i leczenia. Przedstawiony przegląd osiągnięć ostatnich lat ma charakter autorskiego wyboru i dotyczy tylko niektórych zagadnień, w głównej mierze praktycznych, związanych z diagnostyką i leczeniem choroby Parkinsona, choroby Huntingtona, dystonii i zespołu niespokojnych nóg (RLS, *restless legs syndrome*).

## Choroba Parkinsona

### Postępy w diagnostyce

#### Neuroobrazowanie

Podstawą diagnostyki choroby Parkinsona (PD, *Parkinson's disease*) są w głównej mierze kryteria kliniczne [1]. Istota schorzenia polega na pogarszającej się sprawności ruchowej (spowolnienie ruchowe, sztywność, zaburzenia równowagi, drżenie), co wiąże się z ubytkiem komórek dopaminergicznych istoty czarnej w śródmózgowiu. W kryteriach nie ujęto, jak dotąd, żadnych badań dodatkowych, służących potwierdzeniu rozpoznania. Ostatnie lata przyniosły jednak pewien postęp w tej dziedzinie, głównie związany z metodami neuroobrazowymi. Standardowe badanie rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*) nie pozwala na ocenę zmian w tak małej (0,8–1,5 cm) strukturze jak istota czarna. Jednak, stosując zaawansowane techniki akwizycji danych i morfometrii, można stwierdzić zmiany w istocie czarnej u chorych

**Adres do korespondencji:** dr hab. med. Jarosław Sławek  
 Zakład Pielęgniarstwa Neurologiczno-Psychiatrycznego  
 Akademia Medyczna w Gdańsku  
 ul. M. Skłodowskiej-Curie 3a, 80-210 Gdańsk  
 e-mail: jaroslawek@amg.gda.pl  
 Polski Przegląd Neurologiczny 2007, tom 3, 1, 11–21  
 Wydawca: Wydawnictwo Via Medica  
 Copyright © 2007 Via Medica

z PD. Autorzy japońscy, używając takiej skomplikowanej metody morfometrycznej, zbadali zmiany wolumetryczne istoty czarnej u 59 chorych na PD, porównując je z danymi 140-osobowej grupy kontrolnej. Uzyskano znamienne statystycznie różnice, ale tylko w grupach wiekowych poniżej 70. roku życia [2]. Nieco prostszą i czulszą techniką posługiwali się autorzy opublikowanej w 2006 roku pracy, w której u wszystkich z 12 chorych potwierdzono rozpoznanie w porównaniu z 12-osobową grupą kontrolną. Technika *segmented inversion recovery ratio imaging* (SIRRI) pozwala na bezpośrednią wizualizację istoty czarnej [3]. Wadą tych metod jest ciągle dość złożony protokół badania, ale uproszczenie go może przyczynić się do istotnego postępu w diagnostyce PD. Inną techniką, możliwe, że nieco mniej kosztowną, także biorąc pod uwagę czas badania, jest przezczaszkowe badanie USG z oceną echogeniczności istoty czarnej. W badaniach potwierdzono, że u prawie 90% chorych z PD (ale także u ok. 9% zdrowej populacji) występuje zwiększony obszar hiperechogeniczności istoty czarnej, związany najpewniej ze zwiększonym stężeniem żelaza w tej strukturze [4–6], choć nie zostało to do końca udowodnione. Badanie to może pomagać w diagnostyce tak zwanego okresu przedklinicznego PD, jednak pewnym ograniczeniem tej metody jest brak korelacji zmian wraz z postępem choroby [7].

Badanie metodą pozytronowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*) od dość dawna uznawano za czuły wskaźnik ubytku neuronów dopaminergicznych prądkowia. Technikę tę, z uwagi na stosunkowo małą dostępność do aparatury (w Polsce, jak dotąd, jest tylko jedno takie urządzenie) i cenę, wykorzystywano tylko do badań naukowych. Ostatnie lata przyniosły jednak postęp w tej dziedzinie wraz z pojawieniem się izotopowych znaczników, wykazujących powinowactwo z częścią presynaptyczną układu istota czarna–prądkowie (znaczniki układu transportu wstecznego dopaminy), które można zastosować w znacznie dostępniejszej technice badania tomografii emisyjnej pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission computed tomography*).

Radioznacznikiem, który jest oficjalnie zarejestrowany do tego typu badań (także w Polsce), jest ioflupan (nazwa handlowa — DaTSCAN). Badanie z zastosowaniem tego radioliganda pozwala na potwierdzenie PD, z czułością na poziomie 97,5% [8]. Zaletą metody jest dobre różnicowanie z drżeniem samoistnym, a jej ograniczeniem — brak możliwo-

ści odróżnienia PD od atypowych zespołów parkinsonowskich, takich jak na przykład zanik wieloukładowy (MSA, *multiple system atrophy*) czy postępujące porażenie ponadjądrowe (PSP, *progressive supranuclear palsy*) [9].

### Skale kliniczne

W ostatnich latach wiele uwagi poświęca się pozaruchowym objawom PD. Niektóre z nich, a szczególnie depresja, są najistotniejszymi czynnikami pogarszającymi jakość życia chorych [10, 11]. Pozaruchowe objawy PD, takie jak: apatia, depresja, zaburzenia poznawcze, zaburzenia autonomiczne, ból i zaburzenia czuciowe, diplopia, utrata masy ciała, są zwykle niedoceniane i pomijane w ocenie chorego. Objawów tych, mimo że istotnie wpływają na jakość życia chorego, nie obejmują skale oceny ciężkości choroby Parkinsona, jak na przykład skala UPDRS (*United Parkinson's Disease Rating Scale*). Utworzono zatem wielospecjalistyczny zespół ekspertów, który opracował nowy instrument do oceny pozaruchowych objawów PD, obejmujący 30 punktów i wypełniany przez chorego. Do zestawu pytań, na które odpowiada pacjent („tak”, „nie wiem”, „nie”) włączono następujące domeny: zaburzenia jelitowe, zaburzenia układu moczowego, seksualne, objawy sercowo-naczyniowe, apatia/zaburzenia uwagi/zaburzenia pamięci, halucynacje/urojenia, depresja/lęk/anhedonia, zaburzenia snu/zmęczenie, ból oraz tak zwane objawy różne (diplopia, utrata masy ciała). Grupa badawcza przeanalizowała wyniki badania ankietowego 96 osób z grupy kontrolnej i 123 chorych z PD. Wykazano znamienne statystycznie różnice w porównaniu z grupą kontrolną, korelacje niektórych objawów ze stopniem zaawansowania PD i odkryto, że dzięki tej ankiecie wielu chorych po raz pierwszy zwróciło lekarzowi uwagę na takie zaburzenia, jak utrata węchu, podwójne widzenie czy apatia. Autorzy mają nadzieję na stałe dołączenie tego kwestionariusza do badań chorych z PD, jako cennego uzupełnienia skali UPDRS [12]. Wyodrębnienie charakterystycznych cech klinicznych wczesnego okresu choroby może się także przyczynić do znalezienia wczesnych wskaźników procesu neurodegeneracji.

W ostatnich latach wprowadzono także ujednoliczoną skalę (UMSARS, *Unified Multiple System Atrophy Rating Scale*) do badania chorych z zanikiem wieloukładowym, która umożliwiłi wnikliwszą i porównywalną między grupami badawczymi ocenę chorych [13].

**Badania genetyczne w chorobie Parkinsona**

Jak wynika z najnowszych badań, mutacje dotyczące białka LRRK-2 (dardaryny) oraz białka parkiny mogą być przyczyną sporadycznych przypadków parkinsonizmu. Badania genetyczne, dostępne również w Polsce, wskazują, że blisko 20% chorych z początkowymi objawami PD przed 40. rokiem życia może mieć mutację dla białka parkiny, zaś w niektórych populacjach nawet do 40% wszystkich chorych ma mutację białka dardaryny. Dostępność badań w kierunku tych mutacji w Polsce pozwoli na wykrywanie u pacjentów ryzyka pojawienia się choroby jeszcze w okresie przedobjawowym, co z kolei może pozwolić na skuteczniejszą neuroprotekcję.

**Postępy w leczeniu**

Choroba Parkinsona stwarza różne problemy terapeutyczne, uzależnione od okresu choroby. W okresie wczesnym dominują w obrazie typowe zaburzenia ruchowe, dość dobrze poddające się leczeniu dopaminergicznemu. Oprócz zaburzeń ruchowych w PD występuje wiele innych objawów, tak zwanych pozaruchowych. Do najczęstszych z nich należą: depresja, zaburzenia poznawcze, zaburzenia snu, zaburzenia autonomiczne (zaparcia, częstomocz, impotencja), zaburzenia węchowe (anosmia), łojotok, zaburzenia termoregulacji, zaburzenia czuciowe (drętwienia, bóle).

Niekiedy objawy, takie jak depresja, zaburzenia snu fazy REM, zaparcia czy zaburzenia węchu, poprzedzają wystąpienie objawów ruchowych. Natomiast zaburzenia poznawcze i otępienie zwykle dołączają się do nich po kilku latach trwania choroby. Takie czasowe spektrum pojawiania się objawów PD można wytłumaczyć teorią Braaka i wsp. [14] o rozszerzaniu się procesu neurodegeneracyjnego z przewodu pokarmowego (ciałka Lewy'ego znajdują się także w splotach Auerbacha w ścianie przewodu pokarmowego), skąd proces miałby wstępować przez zakończenia nerwu błędnego i dalej przez jądro grzbietowe nerwu błędnego do pnia mózgu, śródmózgowia (faza klinicznych objawów ruchowych) i dalej do kory mózgowej (faza zaburzeń poznawczych).

Zatem strategię leczenia PD można podzielić na leczenie objawowe niesprawności ruchowej, ale także terapię objawów pozaruchowych i innych powikłań późnego okresu choroby, jak dyskinezy płasawicze, dystonia końca dawki, fluktuacje stanu ruchowego (*wearing off*, *freezing*, *on-off*).

Ciągle wielkie nadzieje budzi znalezienie wskaźnika przedklinicznego okresu choroby i opracowa-

nie leków spowalniających bądź powstrzymujących proces neurodegeneracji (neuroprotekcja). Na podstawie dotychczasowych badań nie znaleziono jednak metod o jednoznacznie potwierdzonej skuteczności, a przesłanki dotyczące pewnych leków (*patrz niżej*) wymagają potwierdzenia w badaniach klinicznych.

**Leczenie zaburzeń ruchowych****Lewodopa**

Lewodopa wprowadzona do leczenia PD ponad 30 lat temu pozostaje ciągle metodą referencyjną. Nie zmieniła tego dyskusja na temat jej toksyczności, jaka toczyła się w piśmiennictwie w ostatnich latach. Koncepcje te opierały się na badaniach przeprowadzonych głównie na hodowlach tkankowych, z użyciem dużych (ekstrapolując je do praktyki klinicznej — znacznie większych niż terapeutyczne) dawek leku. Podstawą hipotezy o neurotoksyczności lewodopy był jej metabolizm, w czasie którego podczas jej rozkładu przez monoaminoooksydazę B (MAO-B) uwalniają się wolne rodniki (tzw. stres oksydacyjny). Interesujące wyniki w kontekście tamtych hipotez przyniosło badanie *Earlier versus later Levodopa in Parkinson Disease (ELLDOPA Study)* [15]. Do badania tego włączono chorych we wczesnym okresie PD, dotąd nieleczonych, i podzielono na 4 grupy: przyjmujące placebo oraz 3 dawki lewodopy (62,5, 125 i 250 mg z karbidopą 3 razy dziennie). Po okresie 40 tygodni wykazano znamienne różnice w stanie ruchowym chorych, mierzonym za pomocą skali UPDRS, na korzyść większych dawek leku, po czym odstawiono im lek i zbadano ponownie po 2 tygodniach. Okazało się, że chociaż u chorych przyjmujących lewodopę pogorszył się stan ruchowy, to jednak ci, którzy otrzymywali ten lek, byli istotnie sprawniejsi w skali UPDRS niż chorzy w grupie przyjmującej placebo. Co ważniejsze, najlepszą sprawność utrzymywali chorzy otrzymujący największą dawkę lewodopy. Zatem z badania tego można wysnuć wniosek o możliwym neuroprotektynym działaniu tego leku.

Podawanie lewodopy w zaawansowanym okresie choroby, kiedy komórki dopaminergiczne utraciły zdolność buforowania nadmiaru lewodopy, prowadzi do powikłań w rodzaju dyskinezy płasawiczych i fluktuacji ruchowych (głównie w postaci skrócenia czasu działania leku — tak zwanego *wearing off* — i wydłużenia okresu do jego zadziałania — tzw. *delayed on*). W leczeniu dyskinez skuteczne bywa stosowanie amantadyny (przez jej złożony mechanizm działania na receptory dla aminokwasów ekscytotoksycznych [NMDA, *N-methyl-*

-*D-aspartate*]) w postaci doustnej, ale także w postaci dożylniej [16]. Natomiast, stosunkowo niedawno opisanym, nowym sposobem na pokonanie problemów z wchłanianiem leku i wahaniami jego stężenia w surowicy jest wprowadzenie metody bezpośredniego podawania dodwunastniczego lewodopy za pomocą pompy i drenu umieszczonego w powłokach brzusznych (*duodenal lewodopa* — tzw. Duodopa). Mieszanie lewodopy z karbidopą podaje się w formie żelu, co zapewnia bardziej stabilne jej dozowanie (lewodopa jest słabo rozpuszczalna w wodzie). Metoda ta jest niestety droga i zarezerwowana dla skrajnie nasilonych postaci choroby [17].

Inne sposoby optymalizacji leczenia lewodopą polegają na podawaniu leków zmniejszających jej rozkład, przez zablokowanie enzymów: MAO-B i COMT (katechol-o-metyl-transferazy). Do pierwszej należą selegilina i rasagilina, do drugiej — entakapon i tolkapon. Leki te dodane do lewodopy skutecznie wydłużają okres jej działania o średnio 20–30%, mogą jednak nasilać dyskinezy płasawicze. Tolkapon działa na ośrodkową i obwodową postać COMT, natomiast entakapon — tylko na obwodową.

W ostatnio opublikowanych badaniach porównywano skuteczność pergolidu i tolkaponu jako terapii dodanej do lewodopy. Wyniki w obu grupach były podobne, ze skróceniem czasu okresu wyłączenia (*off*) o 2–3 godziny na dobę i wydłużeniem okresu poprawy o średnio 18,2% w grupie przyjmującej pergolid i 17,9% w grupie stosującej tolkapon. W obu grupach uzyskano podobne wyniki w skali UPDRS [18].

W ostatnich latach przeprowadzono kilka nowych badań nad entakaponem, ale nie zmieniło to wyników badań wcześniejszych, opracowanych zgodnie z zasadą medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*) [19, 20]. W świetle tych badań oba nowe leki (entakapon, tolkapon) należy uznać za użyteczne w terapii dodanej z zastosowaniem lewodopy, przy czym profil bezpieczeństwa entakaponu jest lepszy niż tolkaponu, wycofanego w 1998 roku ze względu na doniesienia o jego hepatotoksyczności (obecnie dopuszczony ponownie do stosowania w krajach Unii Europejskiej, z zastrzeżeniem częstych kontroli stężenia aminotransferaz). Pomysłem na połączenie w jednym preparacie lewodopy z dwoma inhibitorami — obwodowej dekarboksylazy (karbidopa) i COMT (entakapon) — jest wprowadzony niedawno na rynek preparat o nazwie Stalevo.

### Agoniści dopaminy

Agoniści dopaminy to grupa leków wprowadzona do terapii w latach 80. (bromokryptyna) i 90. (pergolid, ropinirol, pramipeksol, kabergolina) ubiegłego stulecia. Leki te działają bezpośrednio na receptory dopaminergiczne i nie wymagają, jak lewodopa, metabolizmu w zakończeniach dopaminergicznych prądkowia. Ich działanie jest jednak słabsze niż lewodopy, za to dyskinezy płasawicze podczas ich stosowania pojawiają się rzadziej. Do grupy tej należą pochodne sporyszowe (bromokryptyna, pergolid czy nowsza — kabergolina) oraz niesporyszowe, najczęściej stosowane w krajach zachodnich: pramipeksol, ropinirol, rotigotyna (nowo wprowadzona przeskórna postać leku) oraz apomorfina (postać parenteralna). W ostatnich latach pojawił się znany od dawna agonista — piribedil, który ponownie zbadano w PD według nowych standardów. Pochodne sporyszowe powoli wycofuje się z rynku z uwagi na pojawiające się w ostatnim okresie doniesienia na temat ich działań niepożądanych podczas długotrwałej terapii w postaci przerostu zastawek serca [21].

Rozwój wiedzy na temat roli agonistów w leczeniu zaburzeń ruchowych przypada zatem na okres badań prowadzonych na podstawie nowych standardów, spełniających zasady EBM. Opracowanie takie powstało w 2002 roku; poświęcono mu cały suplement czasopisma *Movement Disorders*, a w 2005 roku w tym samym piśmie zamieszczono aktualizację danych pochodzących z przeprowadzonych ostatnio badań [19]. W 2006 roku opublikowano europejskie wytyczne odnośnie do leczenia choroby Parkinsona, opracowane przez ekspertów *European Federation of Neurological Societies (EFNS)* i *Movement Disorders Society-European Section* [22, 23].

Starsze leki, takie jak na przykład bromokryptyna, badano według standardów badań obowiązujących w latach 70.–80. ubiegłego stulecia i trudno je klasyfikować według zasad EBM oraz zestawiać z wynikami współczesnych badań. Natomiast zupełnie nowe leki, takie jak rotigotyna, nie weszły jeszcze do tych klasyfikacji.

Według stanowiska grupy ekspertów *Movement Disorders Society* skuteczność tych leków w monoterapii potwierdzono w przypadku pergolidu, pramipeksolu i ropinirolu. Natomiast w terapii dodanej do lewodopy skuteczne są: bromokryptyna, pergolid, apomorfina, piribedil, pramipeksol i kabergolina. Leki te powodują również mniej dyskinez niż lewodopa [19]. Lekiem z grupy agonistów należącym, podobnie jak duodopa, do tak zwanych

*rescue therapies*, zarezerwowanych dla stanów zaawansowanych, jest apomorfina. Można ją podawać w postaci pojedynczych iniekcji lub ciągłego wlewu podskórnego.

Nową formą leczenia jest przezskórna postać leku — rotigotyna (selektywny, nieergotaminowy agonista receptorów D2/D3) podawana w postaci plastra o różnych rozmiarach i w różnych dawkach, naklejanego na skórę raz na dobę. W badaniu wykazano stabilne stężenie leku w surowicy przy takiej drodze jego podania. Zaletą tej metody jest niezależenie stężenia leku od motoryki przewodu pokarmowego i uzyskanie stałych stężeń, zmniejszających pulsacyjną stymulację receptorów dopaminowych. W badaniu dotyczącym rotigotyiny u 240 chorych, w porównaniu z placebo, stosowanej w monoterapii we wczesnej fazie PD w ciągu 11 tygodni leczenia, uzyskano znaczącą poprawę w części II i III skali UPDRS [24]. Natomiast Metman i wsp. [25] badali jej skuteczność w terapii dodanej do lewodopy u chorych z zaawansowaną PD (grupa badana była niewielka; n = 10). Dodanie rotigotyiny spowodowało redukcję dawki lewodopy o 53% i znamienne skrócenie czasu *off*. Najczęstsze działania niepożądane to: nudności, zawroty głowy, senność, zmęczenie i reakcje skórne w miejscu przyklejenia plastra.

Pewne nadzieje wiązano z nowym lekiem z tej grupy — sumanirolem, wybiórczym agonistą receptorów D2 (potencjalnie mniej działań niepożądanych „psychiatrycznych”). Jednak firma *Pfizer* wycofała ten lek w III fazie badań.

Ostatnie lata przyniosły też nowe informacje na temat potencjalnych działań niepożądanych agonistów. Voon i wsp. [26] zbadali prospektywnie 297 chorych z PD. U 3,4% z nich zanotowano okresy patologicznego hazardu w całym ich życiu, natomiast wartość ta wzrosła do 7,2% u chorych przyjmujących leki z grupy agonistów dopaminy. Zjawisko to wiązano także z wcześniejszym początkiem PD i przyjmowaniem agonisty, ale nie z ich poszczególnymi typami czy też dawką. Oprócz napadowej senności okresy patologicznego hazardu zaobserwowano u chorych przyjmujących leki z grupy agonistów dopaminy. Niestety, dostępność agonistów w Polsce, ze względu na całkowity brak ich refundacji i wysoką cenę, jest w praktyce niewielka\*. Leki te w innych krajach należą do kanonu terapeutycznego w PD.

### *Inhibitory MAO-B*

Inhibitorem MAO-B, w którym pokładano wielkie nadzieje związane z neuroprotekcją, była selegilina. Jednak w badaniach z udziałem dużych populacji nie potwierdzono tych hipotez (badanie *Deprenyl and Tocopherol Antioxidative Therapy of Parkinsonism* [DATATOP]) [27]. W ostatnim okresie wprowadzono nową postać selegiliny, tak zwaną Zydis Selegiline, szybko rozpuszczającą się pod językiem i podawaną raz dziennie. Taka droga podania chroni przed przejściem leku przez wątrobę i zwiększa jej dostępność w mózgu. Zmniejsza się także ryzyko tak zwanej *cheese effect* przy jednoczesnym spożyciu produktów zawierających tyraminę. W jednym z badań klinicznych Zydis Selegiline była skuteczna w dawce 2,5 mg w porównaniu z placebo (w terapii dodanej do lewodopy) w zmniejszaniu nasilenia objawów ruchowych (UPDRS) [28].

W ostatnim okresie wprowadzono do leczenia inhibitor MAO-B drugiej generacji — rasagilinę. Jest to nieodwracalny, selektywny inhibitor, którego zaletą jest, silniejsze niż w przypadku selegiliny, hamowanie MAO-B oraz brak metabolitów amfetaminy, powstających w wyniku jej rozkładu. Rasagilinę zarejestrowano na podstawie badań o akronimach TEMPO (leczenie w monoterapii we wczesnym okresie PD), PRESTO i LARGO (badania w zaawansowanym okresie choroby). W badaniu TEMPO porównano efekty wczesnego i opóźnionego włączenia leku. Do badania włączono 404 chorych, których metodą randomizacji przydzielono odpowiednio do grup: przyjmującej placebo oraz rasagilinę w dwóch dawkach, 1 i 2 mg. Po 6 miesiącach zanotowano istotną statystycznie różnicę między placebo a rasagiliną, natomiast nie stwierdzono różnicy między dwoma dawkami leku (dlatego obecnie zalecana dawka to 1 mg raz dziennie). Profil działań niepożądanych nie różnił się istotnie (z wyjątkiem ogólnego osłabienia — tzw. astenii) między lekiem a placebo. W ciągu kolejnych 6 miesięcy chorym, którzy dotychczas przyjmowali placebo, podano rasagilinę w dawce 2 mg. Okazało się, że chorzy ci nie osiągnęli porównywalnego stopnia poprawy po tych kolejnych 6 miesiącach w porównaniu z grupą leczoną od początku (tzn. od 12 mies.) lekiem. Wyniki te mogą sugerować potencjalny neuroprotektoryjny efekt stosowania rasagiliny, co jednak, z uwagi na jej objawowe działanie, wymaga dodatkowych badań klinicz-

\*Od marca 2007 roku 2 leki z grupy agonistów: ropinirol (preparat Requip) i piribedil (preparat Pronoran) uzyskały częściową refundację w leczeniu choroby Parkinsona.

nych. W badaniach w późnej fazie PD (PRESTO i LARGO) randomizacji poddano odpowiednio 472 i 687 chorych leczonych już wcześniej lewodopą, doświadczających tak zwanych fluktuacji ruchowych. Dawka dobową 1 mg powodowała znaczne statystycznie skrócenie czasu *off* o około 1 godzinę i poprawę w skalach ruchowych (UPDRS). Co ciekawe, zanotowano także wydłużenie czasu *on* bez dokuczliwych dyskinez płasawicznych [29, 30]. Od niedawna w Polsce dostępny jest preparat rasagiliny — Azilect.

#### *Antagoniści receptora adenozyнового*

Istradefilina jest selektywnym antagonistą receptora  $A_{2A}$ , który prawdopodobnie zmniejsza nadaktywność w drogach z prążkowania do gałki błędej u chorych z PD. Lek ten w modelach zwierzęcych powodował poprawę ruchową, bez wywoływania dyskinez płasawicznych w monoterapii. Jednak w badaniu u chorych z zaawansowaną PD istradefilina skracała czas *off* o około 1,7 godziny, ale nasilała dyskinezy w okresie *on* [31]. Lek ten wymaga dalszych badań. Warto dodać, że choć istradefilina nie jest dostępna na polskim rynku, to jednak podobne działanie blokujące receptor adenozynowy  $A_{2A}$  wykazuje kofeina, zaś skądinąd wiadomo, że chorzy na PD zazwyczaj nie piją kawy. Może zatem zmiana przyzwyczajzeń przez pacjentów mogłaby poprawić ich stan.

#### *Leki antydyskinetyczne*

Sarizotan jest agonistą receptora  $5-HT_{1A}$  i słabym agonistą receptorów D2, D3, D4. W badaniach na zwierzętach lek ten zmniejszał nasilenie dyskinez, nie powodując jednocześnie nasilenia objawów PD. W badaniu u ludzi u części chorych zanotowano jednak pogorszenie sprawności ruchowej [32]. Lek ten wymaga dalszych badań. W tej grupie leków w trakcie badań jest jeszcze talampanel, antagonistą receptora AMPA. W badaniu na modelu zwierzęcym PD (MPTP) zmniejszał nasilenie dyskinez, bez objawów toksyczności [33].

#### *Leki o potencjalnym działaniu neuroprotektynym*

Nie ma, jak dotąd, leku neuroprotektynego o udowodnionej skuteczności. Niektórzy do leków potencjalnie neuroprotektynych zaliczają inhibitory MAO-B (selegilina, rasagilina); w jednym z badań retrospektywnych zauważono wydłużony czas przeżycia chorych, przyjmujących długotrwale amantadynę (hamowanie ekscytotoksyczności przez wpływ na receptor NMDA), a także koenzym  $Q_{10}$  (przeciwutleniacz), podawany jednak w dużych

dawkach. Zwolennicy leczenia agonistami w monoterapii od początku choroby również uważają, że ta grupa leków wykazuje działanie neuroprotektynne, chociaż ze względu na to, że podczas ich metabolizmu nie dochodzi (jak w przypadku lewodopy) do powstawania wolnych rodników. Pewne nadzieje budzi także minocyklina (tetracyklina, blokująca aktywność tlenu azotu) oraz kreatyna (przeciwutleniacz). Wymagają one jednak dalszych systematycznych badań [34, 35].

#### *Czynniki neurotroficzne*

Czynniki neurotroficzne badane w PD, to GDNF (*glial cell-derived neurotrophic factor*; stymuluje wzrost neuronów, konieczne dostarczenie bezpośrednio w żądaną okolicę) oraz GPI-1485 (przekracza barierę krew-mózg po podaniu doustnym, stymuluje wzrost uszkodzonych neuronów). W przypadku GDNF w badaniu klinicznym, w którym podawano chorym lek dokomorowo co miesiąc, niestety nie wykazano jego skuteczności, co prawdopodobnie wiąże się z małą penetracją czynnika przez ściany komórek [36]. W innym badaniu podawano lek kaniulą bezpośrednio do okolicy skorupy, uzyskując znaczącą poprawę sprawności ruchowej. Problemem technicznym jest sposób ciągłego dostarczania GDNF do żądanej okolicy. We wstępnym badaniu czynnika GPI-1485 nie dowiedziono oczekiwanej skuteczności, ale, z uwagi na jego krótki czas trwania, obecnie prowadzone jest kolejne badanie fazy II [34].

#### **Leczenie zaburzeń poznawczych w chorobie Parkinsona**

Niezależnie od sporów wokół etiopatogenezy otępienia w PD w wielu badaniach wykryto, znacznie większy niż w chorobie Alzheimer, deficyt cholinergiczny [37]. Stało się to podstawą do przeprowadzenia badań dotyczących możliwej roli inhibitorów cholinesterazy w leczeniu zaburzeń poznawczych w PD. Dane dotyczące skuteczności donepezylu i galantaminy były sprzeczne i ze względu na małe grupy chorych — mało wiarygodne. W niektórych badaniach dotyczących donepezylu obserwowano nasilenie objawów parkinsonowskich [38].

W ostatnich latach przeprowadzono duże badanie kliniczne o akronimie EXPRESS (randomizowane, kontrolowane użyciem placebo) u ponad 500 chorych, stosując riwastygminę w stopniowo zwiększanej dawce (dawka średnia ok. 9 mg/d.). Po 16 i 24 tygodniach stwierdzono istotną poprawę w zakresie podstawowych punktów końcowych badania (skale *Alzheimer Disease Assessment*

*Cognitive Subscale [ADAS-cog] i Alzheimer's Disease Cooperative Study-Clinical Global Impression of Change [ADCS-CGIC])* oraz w zakresie uwagi, fluencji słownej, czynności codziennych i szczególnie istotną redukcję nasilenia towarzyszących objawów psychiatrycznych, także apatii i pobudzenia. Tolerancja leku była dobra, podobnie jak w chorobie Alzheimera. Nie obserwowano pogorszenia zaburzeń ruchowych, z wyjątkiem drżenia (tylko subiektywnie, bez nasilenia w III części skali UPDRS — badanie lekarskie) [39]. Badanie to doprowadziło do oficjalnej (także w Polsce) rejestracji riwastygminy w leczeniu otępienia w przebiegu PD.

### Leczenie operacyjne

#### Głęboka stymulacja mózgu

Głęboka stymulacja mózgu (DBS, *deep brain stimulation*) jest również procedurą należącą w krajach rozwiniętych do kanonu metod postępowania w zaawansowanej PD. W badaniach spełniających wymagania tak zwanego poziomu I według zasad EBM zabiegi obustronnej DBS w zakresie gałek białych (GPi, *globus pallidus internus*) przynoszą poprawę w skali UPDRS (cz. III) wynoszącą według różnych autorów 20–34% po okresie 6 miesięcy od zabiegu, natomiast po STN DBS — 27–64%. Podobnie w zakresie redukcji dyskinez było to odpowiednio: 33–50% i 41–86%. Poprawa kliniczna przy stymulacji STN polega na zmniejszeniu hipokinezy, sztywności, skróceniu okresu wyłączenia (*off*), zmniejszeniu dystonii końca dawki, dyskinez, drżenia i usprawnieniu chodu. Stymulacja STN pozwala także na zmniejszenie dobowej dawki lewodopy. W porównaniu z zabiegami ablacji, efekty stymulacji mają charakter odwracalny, pozwalają na stopniowanie działania w zależności od ustawienia parametrów stymulacji, a uzyskane rezultaty mają charakter bardziej długotrwały. Ogólnie zabiegi DBS są bezpieczne, a liczba powikłań — niewielka. W 300-osobowej grupie chorych operowanych w ośrodku w Grenoble w latach 1987–2001 zanotowano jedynie 9 przypadków krwotoków śródmózgowych (w tym 4 bezobjawowe), 3 krwiaki przymózgowe, 10 infekcji, 12 przypadków awarii systemu (rozłączenie, pęknięcie elektrod, repozycja stymulatora) i kilka innych pojedynczych powikłań (splątanie, napad padaczkowy). Ponadto u 21 chorych (na 150 chorych z obustronną stymulacją STN) zanotowano objaw apraksji otwierania powiek. Obecnie najbardziej rekomendowaną i udowodnioną skuteczność w leczeniu PD ma obustronna stymulacja STN [19, 40–42]. Należy jednak zaznaczyć, że najważniejszy w tym przypad-

ku jest odpowiedni dobór chorych i precyzja przeprowadzenia zabiegu [43]. Zatem za osiągnięcie ostatnich lat należy uznać także uzgodnienie wspólnego stanowiska neurologów i neurochirurgów polskich co do zasad kwalifikacji chorych do tego typu zabiegów [44].

#### Transplantacje

Celem transplantacji jest zastąpienie utraconych komórek dopaminergicznych nowymi komórkami i odtworzenie ciągłej produkcji dopaminy. W celu sprawdzenia tej hipotezy przeprowadzono 2 badania, które, jak niewiele procedur w neurochirurgii, kontrolowano użyciem placebo (w tym przypadku „rolę placebo” pełniła grupa chorych, którym nie tylko nawiercano otwór w czaszce, ale także długotrwałe podawano immunosupresję). W obu badaniach nie wykazano istotnej poprawy (mimo radiologicznych dowodów na przyjęcie się przeszczepu), co więcej — u części chorych rozwinęły się dyskinezy (w badaniu Olanowa i wsp. [46] aż u 57% pacjentów po przeszczepie między 6. a 12. miesiącem, dotyczące głównie kończyn dolnych), występujące nawet po odstawieniu leków dopaminergicznych (tzw. dyskinezy stanu *off*). W grupie kontrolnej u części chorych obserwowano także wielomiesięczną poprawę (długotrwały efekt placebo) [45, 46]. Zatem, według rekomendacji opartych na EBM, metoda ta nie okazała się skuteczna w leczeniu PD. Ciągłe atrakcyjną, ale i dla wielu etycznie kontrowersyjną, opcją leczenia jest przeszczepianie komórek macierzystych (*stem cells*). W ostatnich badaniach dowiedziono, że komórki te wykazują potencjalną zdolność rozwoju w komórki dopaminergiczne, jednak mogą się także rozwijać w sposób niekontrolowany (potworniaki) [47].

Inną strategią transplantacyjną jest próba wszczepiania tak zwanej sferaminy. Są to dopaminergiczne komórki barwnikowe nabłonka siatkówki, namnażane po pobraniu od donora w hodowli tkankowej i zawieszane w żelatynowym mikronośniku. Procedura nie wymaga zatem immunosupresji. Następnie taki nośnik jest implantowany do prądkowia pacjenta. W badaniu otwartym u 6 chorych z zaawansowaną PD wszczepienie sferaminy było skuteczne przez okres 24 miesięcy [48]. Obecnie sferamina przechodzi badania kliniczne II fazy.

#### Terapia genowa

Istotą terapii genowej jest dostarczenie do odpowiednich komórek genu, który zmieni ich funkcjonowanie w pożądanym kierunku (np. w kierunku produkcji dopaminy czy też czynników wzrostu-

wych). W ostatnich latach opublikowano wyniki wielu badań, w których wykazano, że transfer genu hydroksylazy tyrozyny do prądkowia może poprawiać sprawność ruchową chorego, przez wzrost produkcji lewodopy [49]. Jest to możliwe dzięki zastosowaniu tak zwanych wektorów wirusowych.

Wprowadzenie do prądkowia genu dla dekarboksylazy aminokwasów aromatycznych za pomocą wektora wirusowego może spowodować odtworzenie fizjologicznej zdolności do przetwarzania egzogennej lewodopy do dopaminy. Eksperyment taki przeprowadzony na małpach wykazał długotrwałą (6 lat) poprawę stanu klinicznego w skalach ruchowych, zmniejszenie przyjmowanych dawek lewodopy i ograniczenie działań niepożądanych związanych z jej podawaniem. Co więcej, PET wykazała trwałą aktywność dekarboksylazy w mózgu leczonych małp. Eksperyment ten stwarza nadzieję na wprowadzenie go do praktyki klinicznej i możliwość uzyskania długotrwałego efektu u chorych z dużym ubytkiem neuronów istoty czarnej i obecnością fluktuacji oraz dyskinez [50].

Innym sposobem postępowania jest zmiana aktywności nadaktywnych w patogenezie PD struktur, jak na przykład jądro niskowzgórzowe. Przeszczepienie za pomocą wektora adenowirusowego genu GAD (*glutamic acid decarboxylase*), który syntetyzuje hamujący neuroprzekaznik — kwas gamma-aminomasłowy (GABA, *gamma aminobutyric acid*), do STN mogłoby zamienić tę strukturę z nadpobudliwej w hamującą. Udało się to skutecznie zrobić na modelu zwierzęcym (u szczurów) z PD [51].

### Choroba Huntingtona

Chorobę Huntingtona (HD, *Huntington's disease*) dziedziczy się w sposób autosomalny dominujący; powoduje ją mutacja genu w chromosomie 4., polegająca na patologicznym zwiększeniu ilości trójek CAG. Prawidłowy gen koduje białko — huntingtynę. W wyniku mutacji genowej dochodzi do nadmiernego zwiększenia ilości nieprawidłowego białka w komórce, co doprowadza do jej śmierci. Z uwagi na lokalizację procesu do najczęstszych objawów HD należą: ruchy płasawicze, postępujące otępienie i depresja. W młodzieńczej postaci Westphala może dochodzić do powstania obrazu przypominającego chorobę Parkinsona ze sztywnością i spowolnieniem.

Postępy w diagnostyce tego schorzenia polegają na, dość dawno już wprowadzonej, diagnostyce molekularnej (badania DNA), co w rodzinach chorych stwarza szansę na wczesne zbadanie nosicielstwa i ewentualną wczesną interwencję terapeutyczną.

Mimo licznych wysiłków badaczy nie zanotowano jednak takich postępów w tej dziedzinie, które można by przełożyć na rutynową praktykę kliniczną.

### Leczenie neuroprotektoryjne

Badania nad neuroprotekcją pozwoliły w przypadku 3 substancji (minocyklina, koenzym Q<sub>10</sub>, nienasycone kwasy tłuszczowe) na określenie ich skuteczności jako eksperymentalnej (*investigational*) według zasad EBM. Negatywne natomiast okazały się próby leczenia kreatyną [52]. Inne koncepcje terapeutyczne (ciągle w sferze eksperymentów) opierają się na proponowanym mechanizmie śmierci komórki w HD. Ostatnie badania sugerują udział dysregulacji procesu transkrypcji w patogenezie choroby. Ekspresję genową modyfikuje się przez aktywność białek histonowych związanych ze specyficznymi genami. Kluczowy moment to procesy ich acetylacji i deacetylacji. Ekspresja zmutowanej huntingtyny powoduje zmianę aktywności acetyltransferazy histonowej, a to przyczynia się do dysregulacji procesów transkrypcji genu. Próby terapeutyczne polegają zatem na podawaniu inhibitorów deacetylazy histonowej, co przynosi dość obiecujące wyniki w modelach badawczych [53]. Podobne działania na poziomie komórkowym, ale powodujące przerwanie lub zablokowanie agregacji zmutowanego białka, polegają na podawaniu krótkich G-oligonukleotydów [54].

### Leczenie objawowe

Leczenie objawowe HD to walka z dyskinezami, otępieniem i depresją. W przeglądzie piśmiennictwa z lat 1969–2005 jedynie dla kilku leków można ustalić kategorię prawdopodobnie przydatnych (*possibly useful* wg zasad EBM) w leczeniu ruchów płasawiczych. Należą do nich haloperidol, flufenazyna i olanzapina (mniejsza siła dowodu).

Natomiast stosowanie amantadyny, tetrabenazyiny i riluzolu wciąż uznaje się za postępowanie eksperymentalne (*investigational*). W leczeniu zaburzeń poznawczych nie opracowano, jak dotąd, skutecznych leków. Łagodną poprawę obserwowano po podawaniu minocykliny i riluzolu, natomiast inhibitory cholinesterazy nie były skuteczne (dostępne jedynie badania na poziomie III i opisy przypadków), natomiast w leczeniu depresji za skuteczne uważa się amitryptylinę i mirtazapinę, natomiast risperidon jest uważany za skuteczny w psychozie. W zaburzeniach zachowania polecane są natomiast: haloperidol, buspiron i olanzapina. Jednak, jak zawsze w przypadku badań opartych na



zasadach EBM, należy pamiętać, że inne, niewymienione wyżej leki, po prostu nie zawsze przechodziły odpowiednie badania (*absence of proof is not proof of absence*). Dotyczy to szczególnie leków starszych, tradycyjnie stosowanych w leczeniu płasawicy, na przykład haloperidolu, z zastosowaniem którego nigdy nie przeprowadzono badania na poziomie I (*Level-I trial* wg EBM) [55].

## Dystonie

W diagnostyce dystonii nie zanotowano w ostatnim czasie znaczących postępów. Nadal nieznaną pozostaje ich etiopatogeneza. W jej poznaniu, jak dotąd, nie pomogły odkrywane kolejne postacie genetyczne (obecnie opisano ich już piętnaście: DYT1-DYT15) [56].

W leczeniu dystonii ogniskowych nadal lekiem z wyboru pozostaje toksyna botulinowa podawana do nadaktywnych mięśni [57]. W ostatnich latach pojawił się inny, poza Botoxem i Dysportem, komercyjnie dostępny preparat toksyny typu A — Xeomin — oraz preparat toksyny typu B — Myobloc/NeuroBloc.

Ostatni rok przyniósł natomiast odkrycie mechanizmu wiązania toksyny botulinowej do zakończeń presynaptycznych, co może mieć implikacje praktyczne. Mechanizm działania toksyny botulinowej polega na enzymatycznym uszkodzeniu białek kompleksu SNARE w błonie presynaptycznej zakończeń nerwowych. Toksyna botulinowa typu A, najczęściej stosowana w praktyce klinicznej, działa przez uszkodzenie białka SNAP-25, odpowiedzialnego za uwolnienie acetylocholino do szczeliny synaptycznej. Nie było natomiast do końca jasne, w jaki sposób toksyna wnika do zakończeń nerwowych. Ostatnie badania wskazują na rolę receptora SV2, z którym wiąże się cząsteczka toksyny. Receptor ten jest jednak dostępny tylko w momencie opróżniania się pęcherzyka presynaptycznego do szczeliny synaptycznej, ponieważ jest zlokalizowany właśnie na jego wewnętrznej powierzchni. Receptor ten wiąże się najpewniej z regulacją napływu jonów wapnia, ale dokładny mechanizm jego działania nie jest znany. Praktyczny wniosek z tych badań jest ważny, ponieważ wiadomo obecnie, że toksyna wiąże się lepiej z aktywnym zakończeniem nerwowym. Stymulacja elektryczna mięśnia bądź nerwu, wzmożona aktywność ruchowa mogą zatem powodować lepszą skuteczność wiązania i co za tym idzie — działania toksyny botulinowej [58].

W ostatnich latach pojawiło się także wiele nowych zastosowań toksyny botulinowej. Do praktycznie ważnych dla neurologa należy zaliczyć

badania potwierdzające jej wysoką skuteczność w leczeniu pęcherza neurogenego [59].

W leczeniu dystonii uogólnionych pojawiające się kolejne prace potwierdzają wysoką skuteczność metody obustronnej stymulacji wewnętrznej części gałek białych prądem o wysokiej częstotliwości (GPi DBS). Ostatnie prace donoszą o skuteczności metody nie tylko w postaciach genetycznie uwarunkowanych, ale także w dystoniach objawowych [60, 61].

Przegląd aktualnych danych na ten temat wraz z doświadczeniami polskich neurochirurgów w tej dziedzinie opublikowano w jednym z ostatnich numerów „Neurologii i Neurochirurgii Polskiej” [62].

## Zespół niespokojnych nóg

Zespół niespokojnych nóg jest najczęstszym (nawet do 15% w ogólnej populacji), ale też ciągle słabo rozpoznawanym zaburzeniem ruchowym. Patogeneza RLS jest słabo poznana. Z uwagi na częste rodzinne występowanie choroby czynnik genetyczny, doprowadzający do dysfunkcji układu dopaminergicznego, uważa się za kluczowy, chociaż do dzisiaj nie odkryto specyficznych mutacji. Obecnie testowane są (na podstawie badania rodzin) geny w obrębie chromosomów 12q, 14q i 9p, które prawdopodobnie wiążą się z modulacją transmisji dopaminy, kanałami potasowymi, interakcjami białko-białko czy transportem kwasu glutaminowego [63]. Wiadomo też, że istotną funkcję pełni zaburzenie metabolizmu żelaza w obrębie istoty czarnej [64].

W ostatnich latach opublikowano także algorytm postępowania w RLS. Autorzy opracowania podzielili ten zespół na 3 postaci: intermitującą, codzienną i oporną na leczenie. W leczeniu postaci intermitującej zalecają oni stosowanie najmniejszych skutecznych dawek lewodopy z inhibitorem obwodowej dekarboksylazy (62,5–125 mg — godzinę przed snem lub w momencie pierwszych objawów). Lekiem drugiego rzutu są tu agoniści receptorów dopaminowych.

W postaci codziennej za lek pierwszego wyboru uważa się właśnie agonistów (mniejsze ryzyko powikłań w postaci zespołu augmentacji i tzw. zjawiska odbicia). Szczególnie zalecane są 2 preparaty najlepiej przebadane w RLS: pramipeksol (dawki skuteczne 0,5 lub mniej, niekiedy konieczne zwiększenie do 2 mg/d.) oraz ropinirol (dawki skuteczne 2 mg/d. lub mniej, niekiedy do 4 mg/d. lub więcej). Agoniści wymagają miareczkowania dawki; podaje się je około 2 godzin przed spodziewanym początkiem objawów. Zjawiska augmentacji

i odbicia pojawiają się rzadziej i po dłuższym okresie leczenia. W razie braku efektów, nietolerancji i przeciwwskazań alternatywą mogą być gabapentyna (1300–1800 mg/d., niekiedy skuteczne mniejsze dawki) lub słabe opioidy (np. tramadol).

Zespół niespokojnych nóg oporny na leczenie jest definiowany jako postać codzienna, w której agonista dopaminy słabo działa od początku, jego działanie stopniowo wygasa, pojawia się augmentacja lub działania niepożądane. W takiej sytuacji zaleca się stosowanie innych leków: gabapentyny, innego agonisty, dodanie gabapentyny, benzodiazepiny lub opioidu. Należy jednak pamiętać o potencjalnych działaniach niepożądanych: uzależnieniu, tolerancji, zaparciach, splątaniu (szczególnie u osób starszych) [65].

## PIŚMIENNICTWO

- Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1992; 55 (3): 181–184.
- Asohmiya M., Tanaka M., Aihara Y., Okamoto K. Structural changes in the midbrain with aging and Parkinson's disease: an MRI study. *Neurology of Aging* 2004; 25: 449–453.
- Raff U., Hutchinson M., Rojas G.M., Huete I. Inversion recovery MRI in idiopathic Parkinson's disease is a very sensitive tool to assess neurodegeneration in the substantia nigra. *Acad. Radiol.* 2006; 13: 721–727.
- Zecca L., Berg D., Alzberger P. i wsp. In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage. *Mov. Disord.* 2005; 20 (10): 1278–1285.
- Berg D., Merz B., Reiners K., Naumann M., Becker G. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2005; 20 (3): 383–385.
- Schwietzer K.J., Hilker R., Walter U., Burghaus L., Berg D. Substantia nigra hyperechogenicity as a marker of predisposition and slower progression in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2006; 21 (1): 94–98.
- Walter U., Klein C., Hilker R., Benecke R., Pramstaller P.P., Dressler D. Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Mov. Disord.* 2004; 19 (12): 1145–1149.
- Benamer H.T.S., Patterson J., Grosset D. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [<sup>123</sup>I]-FP-CIT SPECT imaging: the [<sup>123</sup>I]-FP-CIT study group. *Mov. Disord.* 2000; 3: 503–551.
- Pirker W., Assenbaum S., Bensits G. i wsp. [<sup>123</sup>I] beta-CIT SPECT in Multiple System Atrophy, progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Mov. Disord.* 2000; 6: 1158–1167.
- Zach M., Friedman A., Stawek J., Derejko M. Quality of life in Polish patients with long lasting Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2004; 6: 667–672.
- Stawek J., Derejko M., Lass P. Factors affecting the quality of life of patients with idiopathic Parkinson's disease — a cross-sectional study in an outpatient clinic attendees. *Parkinsonism Rel. Disord.* 2005; 11: 465–468.
- Chaudhuri K.R., Martinez-Martin P., Schapira A.H. i wsp. International Multicenter Pilot Study of the First Comprehensive Self-Completed Non-motor Symptoms Questionnaire for Parkinson's Disease: The NMSQuest Study. *Mov. Disord.* 2006; 21 (7): 916–923.
- Wenning G.K., Tison F., Seppi K., Sampaio C. Development and validation of the Unified Multiple System Atrophy Rating Scale (UMSARS). *Mov. Disord.* 2004; 19 (12): 1391–1410.
- Braak H., Rub U., Gai W.P., del Tredici K. Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by unknown pathogen. *J. Neural. Transm.* 2003; 110: 517–536.
- Fahn S.; the Parkinson Study Group. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (24): 2498–508.
- Metman L.V., Del Dotto P., van den Munckhof P., Fang J., Mouradian M.M., Chase T.N. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology* 1998; 50: 1323–1326.
- Nilsson D., Nyholm D., Aquilonius S.-M. Duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease—long term experience. *Acta. Neurol. Scand.* 2001; 104: 343–348.
- Koller W., Lees A., Doder M., Hely M. Tolcapone/ pergolide study group. Randomized trial of tolcapone versus pergolide as add-on to levodopa therapy in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Mov. Disord.* 2001; 16: 858–866.
- Goetz C.G., Poewe W., Rascol O., Sampaio C. Evidence-based medical review update: pharmacological and surgical treatments of Parkinson's disease: 2001–2004. *Mov. Disord.* 2005; 20 (5): 523–539.
- Assal F., Spahr L., Hedengue A., Rubbia-Brandt L., Burkhardt P.R. Tolcapone and fulminant hepatitis. *Lancet* 1998; 352: 958.
- Kim Y.I., Chung E.J., Park S.W., Lee W.Y. Valvular heart disease in Parkinson's disease treated with ergot derivative dopamine agonists. *Mov. Disord.* 2006; 21 (8): 1261–1264.
- Horstink M., Tolosa E., Bonuccelli U. i wsp.; European Federation of Neurological Societies; Movement Disorder Society-European Section. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological 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.
- Horstink M., Tolosa E., Bonuccelli U. i wsp.; European Federation of Neurological Societies; Movement Disorder Society-European Section. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part I: Early (uncomplicated) Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13 (11): 1170–1185.
- Parkinson Study Group. A controlled trial of rotigotine monotherapy in early Parkinson's disease. *Arch. Neurol.* 2003; 60: 1712–1728.
- Metman L.V., Gillespie M., Farmer C., Bibbiani F., Konitsios S., Morris M. i wsp. Continuous transdermal dopaminergic stimulation in advanced Parkinson's disease. *Clin. Neuropharmacol.* 2001; 24: 163–169.
- Voon V., Hassan K., Zurowski M. i wsp. Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology* 2006; 66: 1750–1752.
- Parkinson's Study Group. Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 1993; 328: 176.
- Shellenberger M.K., Clarke A., Donoghue S. Zydys selegiline reduces "off" time and improves symptoms in patients with Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2000; 15 (supl. 3): 116.
- Parkinson Study Group. A randomized placebo controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson's disease and motor fluctuations. The PRESTO Study. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 241–248.
- Rascol O., Brooks D.J., Melamed E. i wsp. for the LARGO Study group. Rasagiline as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and motor fluctuations: a randomized, double blind, parallel-group trial. *Lancet* 2005; 365: 947–954.

## Podsumowanie

Mimo wielu osiągnięć ostatnich lat nadal kluczowym w leczeniu przyczynowym pozostaje problem niejasnej patogenezы chorób neurodegeneracyjnych i brak prostych oraz łatwo dostępnych wskaźników wczesnego okresu tych chorób. Wydaje się, że rozwiązanie zagadki jest dziś znacznie bliższe niż 10–15 lat temu, ale jednocześnie droga do potencjalnych interwencji terapeutycznych wydaje się dość długa. Ograniczeniem wielu metod już teraz jest wysoki koszt procedur (np. terapia genowa) lub nieprzewidziane działania niepożądane (jak po przeszczepach płodowej istoty czarnej). Należy jednak stwierdzić, że dostępne metody leczenia objawowe w istotny sposób poprawiają jakość życia chorych i wydłużają tym samym czas ich przeżycia.

31. Hauser R.A., Hubble J.P., Truong D.D. The istradefylline US-001 Study Group. Randomized trial of the adenosine A2A receptor antagonist istradefylline in advanced PD. *Neurology* 2003; 61: 297–303.
32. Olanow C.W., Goetz C., Mueller T., Nutt J., Rascol O., Russ H. A prospective, 6 month multicenter, open label dose-rising study of the effect of Sarizotan on dyskinesia in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2002; 17 (supl. 5): S326.
33. Konitsiosis S., Blanchet P.J., Verhagen L., Lamers E., Chase T.N. AMPA receptor blockade improves levodopa-induced dyskinesia in MPTP monkeys. *Neurology* 2000; 54: 1589–1595.
34. Hauser R.A., Lyons K.E. Future therapies for Parkinson's disease. *Neurol. Clin.* 2004; 22: S149–S166.
35. Uitti R.J., Rajput A.H., Ahlskog J.E. i wsp. Amantadine treatment is an independent predictor of improved survival in Parkinson's disease. *Neurology* 1996; 46 (6): 1551–1556.
36. Gill S.S., Patel N.K., Hotton G.R. i wsp. Direct brain infusion of glial cell-line-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease. *Nature Med.* 2003; 9: 589–595.
37. Tiraboschi P., Hansen L.A., Alford B.A., Sabbagh M.N. Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology* 2000; 54: 407–411.
38. Sobów T. Zaburzenia poznawcze w chorobie Parkinsona: postępowanie. W: Sobów T., Stawek J. (red.). Zaburzenia poznawcze i psychiczne w chorobie Parkinsona i innych zespołach parkinsonowskich. Continuo, Wrocław 2006: 75–85.
39. Emre M., Aarsland D., Albanese A. i wsp. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351 (24): 2509–2518.
40. Lang A.E., Widner H. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: patient selection and evaluation. *Mov. Disord.* 2002; 17 (supl. 3): S94–S101.
41. Krack P., Batir A., Van Blercom N., Chabardes S. i wsp. Five year follow up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1925–1934.
42. Pollak P., Fraix V., Krack P., Moro E., Mendes A., Chabardes S., Koudsie A., Benabid A.-L. Treatment results: Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2002; 17 (supl. 3): S75–S83.
43. Defer G.L., Widner H., Goetz C., Brooks D., Fahn S., Freeman T., Watts R. Core assessment program for surgical interventional therapies in Parkinson's disease (CAPSIT-PD). *Mov. Disord.* 1999; 14: 572–584.
44. Ząbek M., Stawek J., Harat M., Koszewski W., Opala G., Friedman A. Stymulacja mózgu i rdzenia kręgowego w leczeniu zaburzeń ruchowych oraz zespołów bólowych — podstawy teoretyczne i zalecenia praktyczne. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2006; 40, 1: 1–9.
45. Freed C.R., Greene P.E., Breeze R.E. i wsp. Transplantation of embryonic dopamine neurons for severe Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 710–719.
46. Olanow C.W., Goetz C.G., Kordower J.H. i wsp. A double-blind controlled trial of bilateral fetal nigral transplantation in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 2003; 54: 403–414.
47. Kim J.H., Auerbach J.M., Rodriguez-Gomez J.A. i wsp. Dopamine neurons derived from embryonic stem cells function in an animal model of Parkinson's disease. *Nature* 2002; 418: 50–56.
48. Watts R.L., Raiser C.D., Stover N.P., Cornfeldt M.L., Schwiekert M.L., Allen R.C. Stereotaxic intrastriatal implantation of retinal pigment epithelial cells attached to microcarriers in six advanced Parkinson's disease patients: two year follow up. *Neurology* 2003; 60 (supl. 1): A164–A165.
49. Kaplitt M.G., Leone P., Samulski R.J. i wsp. Long-term gene expression and phenotypic correction using adeno-associated virus vectors in the mammalian brain. *Nat. Genet.* 1994; 8: 148–154.
50. Bankiewicz K.S., Forsayeth J., Eberling J.L. i wsp. Long-term improvement in MPTP-lesioned primates after gene therapy with AAV-hAADC. *Mol. Ther.* 2006; 14 (4): 564–570.
51. Luo J., Kaplitt M.G., Fitzsimons H.L. i wsp. Subthalamic GAD gene therapy in a Parkinson's disease rat model. *Science* 2002; 298: 425–429.
52. Verbessem P., Lemiere J., Eijnde B.O. i wsp. Creatine supplementation in Huntington's disease: a placebo-controlled pilot trial. *Neurology* 2003; 61 (7): 925–930.
53. Sadri-Vakili G., Cha J.H. Histone deacetylase inhibitors: a novel therapeutic approach to Huntington's disease (complex mechanism of neuronal death). *Curr. Alzheimer Res.* 2006; 3 (4): 403–408.
54. Skogen M., Roth J., Yerkes S., Parekh-Olmedo H., Kmiec E. Short G-rich oligonucleotides as a potential therapeutic for Huntington's disease. *BMC Neurosci.* 2006; 2 (7): 65.
55. Bonelli R.M., Wenning G.K. Pharmacological management of Huntington's disease: an evidence-based review. *Curr. Pharm. Des.* 2006; 12 (21): 2701–2720.
56. Bressman S.B., Tagliati M., Klein C. Genetics of dystonia. W: Brin M.F., Comella C.L., Jankovic J. (red.). Dystonia: etiology, clinical features, and treatment. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004: 11–22.
57. Jankovic J. Treatment of cervical dystonia. W: Brin M.F., Comella C.L., Jankovic J. (red.). Dystonia: etiology, clinical features, and treatment. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2004: 159–166.
58. Jahn R. A neuronal receptor for botulinum toxin. *Science* 2006; 28, 312 (5773): 540–541.
59. Schurch B., de Seze M., Denys P. i wsp. Botulinum toxin type a is a safe and effective treatment for neurogenic urinary incontinence: results of a single treatment, randomized, placebo controlled 6-month study. *J. Urol.* 2005; 174 (1): 196–200.
60. Eltahawy H.A., Saint-Cyr J., Giladi N., Lang A.E., Lonzano A.M. Primary dystonia is more responsive than secondary dystonia to pallidal interventions: outcome after pallidotomy or pallidal deep brain stimulation. *Neurosurgery* 2004; 54 (3): 613–619.
61. Coubes P., Roubertie A., Vayssieres N. i wsp. Treatment of DYT-1 generalised dystonia stimulation of the internal globus pallidus. *Lancet* 2000; 335: 2220–2221.
62. Sobstyl M., Ząbek M. Głęboka stymulacja mózgu w leczeniu dystonii. *Neurol. Neurochir. Pol.* 2006; 40, 5: 413–421.
63. Mata I.F., Bodkin C.L., Adler C.H. i wsp. Genetics of restless legs syndrome. *Parkinsonism Rel. Disord.* 2006; 12: 1–7.
64. Connor J.R., Wang X.S., Patton S.M. i wsp. Decreased transferrin receptor expression by neuromelanin cells in restless legs syndrome. *Neurology* 2004; 11, 62 (9): 1563–1567.
65. Silber M.H., Ehrenberg B.L., Allen R.P. i wsp. An algorithm for the management of restless legs syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 2004; 79 (7): 916–922.