

Marzena Zaborowska, Zdzisław Maciejek,
Sławomir Wawrzyniak

Received: 26.01.2012

Accepted: 09.02.2012

Published: 30.04.2012

Występowanie dyskinez w przebiegu choroby Parkinsona leczonej preparatami lewodopy

Incidence of dyskinesias in levodopa-treated Parkinson's disease

Klinika Neurologiczna, 10. Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Bydgoszczy, ul. Powstańców Warszawy 5,
85-681 Bydgoszcz, tel.: 52 378 61 46, e-mail: marzenka_sob@wp.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Wstęp: Celem pracy była ocena występowania dyskinez podczas wieloletniego leczenia preparatami lewodopy u pacjentów z chorobą Parkinsona. **Materiał i metody:** Materiał kliniczny stanowiło 103 chorych z chorobą Parkinsona (54 z dyskinezami, 49 bez dyskinez), w podobnej grupie wiekowej ($64,37 \pm 6,94$ vs $64,94 \pm 6,81$ roku). Stan kliniczny oceniano wg skali Hoehn-Yahra, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Mini-Mental State Examination (MMSE). W każdym przypadku wykonywano badanie tomografii komputerowej głowy w celu oceny zaników mózgu lub obecności zmian naczyniopochodnych. Dodatkowo wzięto pod uwagę obecność czynników ryzyka, takich jak: nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, choroba niedokrwienna serca, cukrzyca. **Wyniki:** Chorzy z dyskinezami charakteryzowali się częstszym występowaniem nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca, hipercholesterolemii i cukrzycy. W tej samej populacji stwierdzono częstszą obecność zaników korowych w tomografii komputerowej mózgu w porównaniu z grupą odniesienia (25 vs 8). Wśród chorych z dyskinezami dawki lewodopy były wyższe ($1013,43 \pm 260,61$ vs $877,55 \pm 216,46$ mg), a czas leczenia dłuższy o średnio 2 lata. Wartości oceny w skali Hoehn-Yahra i UPDRS były zbliżone. **Wnioski:** W badaniach własnych u pacjentów z chorobą Parkinsona dyskinezy występowały częściej w przypadkach bardziej zaawansowanego procesu neurodegeneracyjnego, co wiązało się z dłuższym czasem trwania objawów oraz stosowaniem wyższych dawek lewodopy. Korelowało to z częstszym w tej grupie występowaniem dodatkowych czynników ryzyka.

Słowa kluczowe: choroba Parkinsona, dyskinezy, lewodopa, tomografia komputerowa, czynniki ryzyka

Summary

The aim of this study was to assess the incidence of dyskinesias during long-term treatment of Parkinson's disease with levodopa. **Material and methods:** Analysis encompassed 103 patients with Parkinson's disease (54 with and 49 without dyskinesias) of similar age (64.37 ± 6.94 vs. 64.94 ± 6.81 years). Their clinical and neurological status was assessed using the Hoehn-Yahr scale, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Mini-Mental State Examination (MMSE). Each patient has had a CT scan to assess brain atrophy and angiogenic lesions. Risk factors included in the analysis were: hypertension, hypercholesterolaemia, ischaemic heart disease and diabetes. **Results:** Dyskinesia more frequently developed in persons with hypertension, ischaemic heart disease, hypercholesterolaemia or diabetes. Furthermore, they presented more frequently cortical atrophy in their CT scans as compared with the control group (25 vs. 8). Levodopa doses were higher in patients with dyskinesias (1013.43 ± 260.61 vs 877.55 ± 216.46 mg) and duration of treatment was on the average 2 years longer than in the control group. Performance status as assessed by Hoehn-Yahr and UPDRS rating systems was similar in both groups. **Conclusions:** Our study indicates that in patients with Parkinson's disease

dyskinesias develop mostly in cases of more advanced neurodegenerative process, associated with longer duration of symptoms and use of higher doses of levodopa. This correlated with higher prevalence of additional risk factors in this group of patients.

Key words: Parkinson's disease, dyskinesias, levodopa, computed tomography, risk factors

WSTĘP

Choroba Parkinsona jest powoli postępującym schorzeniem zwyrodnieniowym ośrodkowego układu nerwowego, w którym dochodzi do obniżenia aktywności układu dopaminergicznego, co powoduje zaburzenia równowagi wielu układów neuroprzebieżnikowych w jądrach podstwy i ich połączeniach⁽¹⁾. Główne objawy to sztywność mięśniowa, spowolnienie ruchowe (bradykineza), drżenie spoczynkowe. Przebieg choroby jest zwykle powolny, wieloletni i postępujący – mimo skrupulatnego leczenia po pewnym czasie doprowadza do inwalidztwa. Wraz z progresją choroby oraz czasem jej trwania i leczenia preparatami lewodopy dochodzi do szeregu powikłań. Jednym z najbardziej uciążliwych dla pacjenta są dyskinezy. Do drugiej grupy ruchów mimowolnych należą fluktuacje ruchowe, które dzielimy na incydenty opóźnienia działania leku (*delayed on*), skrócenia działania leku (*wearing off*), braku efektu (*dose failure*), nagłego pogorszenia niezwiązanego z lekiem (*on-off*). Opisuje się kilka rodzajów dyskinez: płasawicze, dystoniczne (*early morning dystonia, off dystonia during day*) oraz, znacznie rzadsze, miokloniczne. Polekowe dyskinezy płasawicze mogą mieć charakter szczytu, początku lub końca dawki⁽²⁾. Celem pracy była ocena występowania dyskinez w materiale własnym oraz różnic w porównaniu z grupą odniesienia, bez dyskinez.

MATERIAŁ I METODY

Materiał kliniczny stanowiło 103 chorych z chorobą Parkinsona (tabela 1). W pierwszej grupie było 54 pacjentów z dyskinezami, w tym 31 kobiet oraz 23 mężczyzn, w wieku odpowiednio $63,26 \pm 6,39$ i $65,87 \pm 7,5$ roku. Średni czas trwania choroby i jednoczesny okres przyjmowania lewodopy w tej grupie wynosił w przypadku kobiet $10,06 \pm 3,11$ roku,

a w przypadku mężczyzn – $10,96 \pm 4,01$ roku. Grupę odniesienia stanowiło 49 chorych z chorobą Parkinsona bez dyskinez, w tym 26 kobiet i 23 mężczyzn, w wieku odpowiednio $65,92 \pm 7,24$ i $63,83 \pm 6,24$ roku. Średni czas trwania choroby i jednoczesny okres przyjmowania lewodopy w tej grupie chorych wynosił $8,85 \pm 2,36$ roku w przypadku kobiet oraz $8,09 \pm 2,0$ lata w przypadku mężczyzn. Stan kliniczny oceniano wg skali Hoehn-Yahra, Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Mini-Mental State Examination (MMSE). W każdym przypadku wykonywano badanie tomografii komputerowej głowy, w którym wzięto pod uwagę ewentualne występowanie zaników mózgu lub zmian naczyniopochodnych (tabela 2). Dodatkowo oceniano obecność czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze, hipercholesterolemia, choroba niedokrwienna serca, cukrzyca (tabela 1).

WYNIKI BADAŃ

Wyniki badań przedstawiono w tabelach 1 i 2. W obu analizowanych grupach badani byli w podobnej grupie wiekowej. Różnice w stopniu zaawansowania choroby oceniane w skali Hoehn-Yahra także były zbliżone ($64,37 \pm 6,94$ vs $64,94 \pm 6,81$ roku), podobnie jak w skali UPDRS ($83,13 \pm 24,11$ vs $77,10 \pm 16,91$); podobnie przedstawiały się wyniki dotyczące oceny funkcji poznawczych (MMSE), których wartości wynosiły w grupie z dyskinezami i w grupie odniesienia odpowiednio $27,11 \pm 3,36$ i $28,08 \pm 1,80$. Obie badane grupy różniły się średnią dobową dawką lewodopy ($1013,43 \pm 260,61$ mg vs $877,55 \pm 216,46$ mg). W grupie pacjentów z chorobą Parkinsona i obecnością dyskinez u zdecydowanej większości osób stwierdzono obecność zaników korowych w badaniu tomografii komputerowej (TK) mózgowia w porównaniu z grupą odniesienia (25 vs 8). W grupie 49 osób z chorobą Parkinsona bez dyskinez u 41 nie stwierdzono odchyłań w badaniu obrazowym mózgowia,

Badana grupa	Liczba badanych chorych	Płeć	Dawka lewodopy (w mg) $x \pm SD$	Wiek $x \pm SD$	Czas trwania choroby (lata) $x \pm SD$	Czas leczenia lewodopą $x \pm SD$	Czynniki ryzyka				
							Nadciśnienie tętnicze	Hipercholesterolemia	Nikotynizm	Choroba niedokrwienna serca	Cukrzyca
Dyskinezy	31	Kobiety	1009,68±285,82	63,26±6,39	10,06±3,11	10,06±3,11	4	2	0	6	4
	23	Mężczyźni	1018,48±228,41	65,87±7,50	10,96±4,01	10,96±4,01	7	5	1	2	4
	54	Kobiety i mężczyźni	1013,43±260,61	64,37±6,94	10,44±3,51	10,44±3,51	11	7	1	8	8
Bez dyskinez	26	Kobiety	861,54±218,66	65,92±7,24	8,85±2,36	8,85±2,36	3	3	1	5	2
	23	Mężczyźni	895,65±217,38	63,83±6,24	8,09±2,00	8,09±2,00	4	2	0	0	2
	49	Kobiety i mężczyźni	877,55±216,46	64,94±6,81	8,49±2,21	8,49±2,21	7	5	1	5	4

Tabela 1. Charakterystyka kliniczna badanych chorych z chorobą Parkinsona

Badana grupa	Liczba badanych chorych	Płeć	MMSE x±SD	Hoeh-Yahr x±SD	UPDRS x±SD	Tomograf komputerowy głowy		
						bez zmian	zaniki korowe	zmiany naczyniopochodne
Dyskinezy	31	Kobiety	28,29±1,70	2,85±0,54	77,55±22,63	20	11	0
	23	Mężczyźni	25,52±4,32	3,20±0,60	90,65±24,47	6	14	3
	54	Kobiety i mężczyźni	27,11±3,36	3,00±0,58	83,13±24,11	26	25	3
Bez dyskinez	26	Kobiety	27,62±1,75	2,92±0,46	81,96±17,46	25	1	0
	23	Mężczyźni	28,61±1,75	2,72±0,47	71,61±14,78	16	7	0
	49	Kobiety i mężczyźni	28,08±1,80	2,83±0,47	77,10±16,91	41	8	0

Tabela 2. Ocena klinimetryczna i radiologiczna badanych z chorobą Parkinsona

podczas gdy w grupie pierwszej jedynie 26 pacjentów miało prawidłowy wynik badania obrazowego TK mózgu.

Chorzy z dyskinezami charakteryzowali się częstszym występowaniem czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, hipercholesterolemia czy cukrzyca. W tej samej populacji badanych u większej liczby osób stwierdzono obecność zaników korowych w obrazowaniu TK mózgowia w porównaniu z grupą kontrolną. Istotne różnice zaobserwowano w łącznych dawkach lewodopy, które były wyższe wśród chorych z dyskinezami. Czas trwania choroby w grupie pierwszej był dłuższy o średnio 2 lata (10,44±3,5 vs 8,49±2,2 roku).

OMÓWIENIE

Choroba Parkinsona jest uogólnioną chorobą mózgu dotyczącą zarówno szlaków dopaminergicznych, jak i niedopaminergicznych, w której neurotransmitery są ważnym czynnikiem powstawania objawów osiowych oraz powikłań, jakimi są dyskinezy^(3,4). Od ponad 40 lat stosowanie lewodopy stanowi „złoty standard” w leczeniu choroby Parkinsona. Jednak ten sposób długoterminowego leczenia jest powikłany rozwojem różnego typu zaburzeń motorycznych, które występują u około 30% pacjentów już po 2 latach od rozpoczęcia stosowania lewodopy⁽⁵⁾. Częściej dotyczy to młodszych pacjentów i przypadków, w których stosowane są wyższe dawki leku^(6,7).

Wyróżniamy kilka typów dyskinez polekowych: płasawicze, dystoniczne oraz, znacznie rzadsze, miokloniczne. Dyskinezy płasawicze mogą mieć charakter dyskinez szczytu, początku i końca dawki⁽⁸⁾. Zarówno fluktuacje ruchowe, jak i dyskinezy znacząco wpływają na stopień niepełnosprawności i dalszy rozwój choroby. Według niektórych autorów zaburzenia ruchowe mają główny wpływ na mobilność pacjentów oraz postrzeganie przez nich jakości życia (*quality of life*)⁽⁹⁻¹¹⁾. Z drugiej strony ostatnie doniesienia pokazują, że pacjenci doświadczający zarówno fluktuacji ruchowych, jak i dyskinez uważają je za mniej dokuczliwe niż pacjenci z samymi fluktuacjami ruchowymi. Spośród tej grupy 80% pacjentów „uznaje za lepsze” występowanie dyskinez niż fazę wyłączenia ruchowego „off”⁽¹²⁾. Potwierdzają to badania, w których 94% pacjentów uważa, iż faza „on” z dyskinezami jest funkcjonalnie „dobrym okresem”⁽¹³⁾. W ostatnich badaniach STRIDE-PD dyskinezy występowały średnio

po 208 tygodniach leczenia w przypadku 39% pacjentów, lecz mniej niż 10% spośród nich doświadczało „upośledzających” dyskinez⁽¹⁴⁾. W badaniach ELLDOPA u 16,5% pacjentów przyjmujących lewodopę w dawce 600 mg/dzień dyskinezy występowały już po 9 miesiącach, a u pacjentów z dawką 300 mg/dzień odsetek ten wynosił 2,3%⁽¹⁵⁾.

Niewątpliwym warunkiem pojawienia się dyskinez jest uszkodzenie na poziomie presynaptycznym, czyli zniszczenie komórki dopaminergicznej wraz z możliwością buforowania nadmiaru i przeciwdziałaniu niedoborowi dopaminy⁽¹⁶⁾. Mechanizm leżący u podłoża rozwoju tego zjawiska może być wynikiem interakcji pomiędzy pierwotnym procesem degeneracyjnym a ekspozycją na pulsacyjną doustną terapię lewodopą⁽¹⁷⁾. W chorobie Parkinsona zmiany neurochemiczne wpływają na utratę kontroli funkcji ruchowych. Dotyczy to utraty neuronów dopaminergicznych w istocie czarnej oraz zaburzeń w układzie niedopaminergicznych transmiterów, takich jak np. noradrenalina, serotonina^(18,19). Niektóre badania sugerują, że dysfunkcja systemu niedopaminergicznego może mieć wpływ na neurotransmisję dopaminergiczną i tym samym na rozwój dyskinez^(4,20).

W badaniach własnych ze względu na wielkość materiału obecność dyskinez przedstawiono łącznie, bez wyróżniania szczególnych rodzajów. Po porównaniu dwóch grup pacjentów stwierdzono, że dyskinezy występują częściej w przypadkach bardziej zaawansowanego procesu neurodegeneracyjnego, przy jednoczesnym współistnieniu innych czynników ryzyka, takich jak: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hipercholesterolemia, choroba niedokrwienna serca. Potwierdzeniem tego procesu była obecność między innymi zaników korowych mózgowia w obrazowaniu tomografii komputerowej. Czynniki predysponującymi były niewątpliwie dłuższy czas trwania choroby oraz wyższe dawki lewodopy.

Wszyscy oceniani przez nas pacjenci byli w podobnym wieku. Chorzy z dyskinezami charakteryzowali się częstszym występowaniem takich czynników ryzyka, jak: nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, hipercholesterolemia czy cukrzyca. W tej samej populacji badanych stwierdzono przyjmowanie wyższych dawek lewodopy, dłuższy czas trwania choroby oraz częstszą obecność zaników korowych w obrazowaniu TK mózgowia w porównaniu z grupą kontrolną.

Z dotychczasowych badań wynika, że głównym czynnikiem odpowiedzialnym za rozwój dyskinez jest czas trwania choroby Parkinsona. Podobnie jest z pojawieniem się uogólnionych

zmian korowych występujących w ostatnich etapach tej choroby (5.-6. stadium wg Braaka), wraz z rozwojem zaburzeń poznawczych. W tym okresie zmiany patologiczne (ciała Lewy'ego) obejmują obszary kory przejściowej (*mesocortex*) w płatach skroniowych i kolejno obszary kory nowej (*neocortex*), pola kojarzeniowe, korę przedruchową, a ostatecznie, w niektórych przypadkach – korę czuciową i ruchową⁽²¹⁾.

Występowanie zaników korowych zazwyczaj koreluje z zaburzeniami poznawczymi. Bardziej zaawansowany stopień choroby oraz nasilenie objawów ruchowych stanowią ważny czynnik ryzyka ośpienia w chorobie Parkinsona⁽⁸⁾. Możliwe, że neurodegeneracja jest wspólnym, jednolitym procesem, której finałem stają się różnorodne jednostki patologiczno-kliniczne. Predysponowane grupy neuronów podlegają jednolitemu procesowi apoptozy, a do śmierci komórek dochodzi na drodze wspólnego patomechanizmu. Różne czynniki etiologiczne prowadzą tą samą drogą do uszkodzenia wrażliwych neuronów w specyficznych lokalizacjach (istota czarna, kora mózgu itd.). Indywidualny obraz patologiczny i kliniczny u poszczególnych chorych zależy od wielu zmiennych parametrów, między innymi rozmiaru, czasu trwania ekspozycji na konkretny czynnik etiologiczny, wieku chorego, predyspozycji genetycznych oraz lokalnej wrażliwości neuronów na określony czynnik etiologiczny⁽⁸⁾.

WNIOSKI

Reasumując, w badaniach własnych pacjentów z chorobą Parkinsona dyskinezy występowały częściej w przypadkach bardziej zaawansowanego procesu neurozwyrodnieniowego, co wiązało się z dłuższym czasem trwania objawów oraz stosowaniem wyższych dawek lewodopy, a jednocześnie korelowało z częstszym w tej grupie występowaniem dodatkowych czynników ryzyka.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

- Friedman A.: Choroba Parkinsona – mechanizmy, rozpoznawanie, leczenie. Czelej, Warszawa 2005; 181-192.
- Sławek J.: Późne powikłania ruchowe w chorobie Parkinsona. Polski Przegląd Neurologiczny 2008; 4: 119-124.
- Barone P.: Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. Eur. J. Neurol. 2010; 17: 364-376.
- Jenner P.: Molecular mechanisms of L-DOPA-induced dyskinesia. Nat. Rev. Neurosci. 2008; 9: 665-677.
- Holloway R.G., Shoulson I., Fahn S. i wsp.: Parkinson Study Group: Pramipexole vs levodopa as initial treatment for Parkinson disease: a 4-year randomized controlled trial. Arch. Neurol. 2004; 61: 1044-1053.
- Kostic V., Przedborski S., Flaster E., Sternic N.: Early development of levodopa-induced dyskinesias and response fluctuations in young-onset Parkinson's disease. Neurology 1991; 41: 202-205.
- Schrag A., Ben-Shlomo Y., Brown R. i wsp.: Young-onset Parkinson's disease revisited – clinical features, natural history, and mortality. Mov. Disord. 1998; 13: 885-894.
- Friedman A., Barcikowska M.: Dementia in Parkinson's disease. Dementia 1994; 5: 12-16.
- Chapuis S., Ouchchane L., Metz O. i wsp.: Impact of the motor complications of Parkinson's disease on the quality of life. Mov. Disord. 2005; 20: 224-230.
- Damiano A.M., McGrath M.M., Willian M.K. i wsp.: Evaluation of a measurement strategy for Parkinson's disease: assessing patient health-related quality of life. Qual. Life Res. 2000; 9: 87-100.
- Dodel R.C., Berger K., Oertel W.H.: Health-related quality of life and healthcare utilisation in patients with Parkinson's disease: impact of motor fluctuations and dyskinesias. Pharmacoeconomics 2001; 19: 1013-1038.
- Hung S., Adeli G., Arenovich T. i wsp.: Patient perception of dyskinesias in Parkinson's disease. Neurology 2007; 68: A232.
- Hauser R.A., Friedlander J., Zesiewicz T.A. i wsp.: A home diary to assess functional status in patients with Parkinson's disease with motor fluctuations and dyskinesia. Clin. Neuropharmacol. 2000; 23: 75-81.
- Stocchi F., Rascol O., Kieburtz K. i wsp.: Initiating levodopa/carbidopa therapy with and without entacapone in early Parkinson disease: the STRIDE-PD study. Ann. Neurol. 2010; 68: 18-27.
- Fahn S., Oakes D., Shoulson I. i wsp.: Parkinson Study Group: Levodopa and the progression of Parkinson's disease. N. Engl. J. Med. 2004; 351: 2498-2508.
- de la Fuente-Fernández R., Schulzer M., Mak E. i wsp.: Presynaptic mechanisms of motor fluctuations in Parkinson's disease: a probabilistic model. Brain 2004; 127: 888-899.
- Fabrizi G., Brotchie J.M., Grandas F. i wsp.: Levodopa-induced dyskinesias. Mov. Disord. 2007; 22: 1379-1389.
- Bonnet A.M.: Involvement of non-dopaminergic pathways in Parkinson's disease: pathophysiology and therapeutic implications. CNS Drugs 2000; 13: 351-364.
- Fox S.H., Brotchie J.M., Lang A.E.: Non-dopaminergic treatments in development for Parkinson's disease. Lancet Neurol. 2008; 7: 927-938.
- Ahlskog J.E.: Challenging conventional wisdom: the etiologic role of dopamine oxidative stress in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2005; 20: 271-282.
- Braak H., Rüb U., Gai W.P., Del Tredici K.: Idiopathic Parkinson's disease: possible routes by which vulnerable neuronal types may be subject to neuroinvasion by an unknown pathogen. J. Neural Transm. 2003; 110: 517-536.