

# Možnosti zdravljenja napredovale Parkinsonove bolezni

## Treatment options for the advanced Parkinson's disease

Dušan Flisar, Nina Zupančič, Maja Trošt, Zvezdan Pirtošek

*Nevrološka klinika,  
Univerzitetni klinični  
center Ljubljana, Zaloška  
cesta 2, Ljubljana*

### Korespondenca/ Correspondence:

Dušan Flisar, dr. med.;  
Nevrološka klinika,  
Univerzitetni klinični  
center Ljubljana;  
e: dusan.flisar@kclj.si

### Ključne besede:

Parkinsonova  
bolezen; podkožna  
infuzija apomorfina;  
intrajeunalna infuzija  
levodope; globoka  
možganska stimulacija

### Key words:

Parkinson's disease;  
apomorphine  
subcutaneous infusion;  
duodenal infusion of  
levodopa; deep brain  
stimulation  
Prispevek ni sponzoriran

### Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2016;  
85: 401–9

Prispelo: 26. avg. 2015,  
Sprajeto: 13. jul. 2016

### Izvleček

Napredovala faza Parkinsonove bolezni je povezana z motoričnimi zapleti: z motoričnimi fluktuacijami in nehotenimi zgbki ali diskinezijami. Bolezni ni več možno zadovoljivo obravnavati s peroralnim zdravljenjem, katerega osnova je zdravljenje z levodopo. Propad dopaminskih nevronov, kratka razpolovna doba levodope in pulzna stimulacija dopaminskih receptorjev so glavni razlogi za nastale zaplete. Zaenkrat imamo na voljo tri ustaljene načine zdravljenja bolnikov z napredovalo boleznijo: podkožno infuzijo apomorfina, intrajeunalno infuzijo levodope ali globoko možgansko stimulacijo. Primerni kandidati morajo biti sicer odzivni na levodopo in imeti izrazita motorična nihanja ali diskinezije, ki jih ne moremo obvladati s peroralnimi zdravili. Izbira načina zdravljenja je odvisna od želje bolnika in kontraindikacij, ki spremljajo posamezno vrsto zdravljenja.

### Abstract

Advanced stage of Parkinson's disease is associated with motor complications: motor fluctuations and dyskinesias. The disease can no longer be satisfactorily treated with levodopa-based oral therapy. The deterioration of dopamine neurons, a short half-life of levodopa and pulsatile stimulation of dopamine receptors are the main reasons for these complications. Currently, there are three options available to treat the advanced stage of Parkinson's disease: subcutaneous infusion of apomorphine, intrajeunal infusion of levodopa and deep brain stimulation. Eligible candidates must be responsive to levodopa and have pronounced motor fluctuations or dyskinesias, which cannot be controlled with oral medication. The method of treatment depends on the choice of the individual patient and contraindications that accompany each type of treatment.

### Uvod

Levodopa je še vedno najučinkovitejšo zdravilo za zdravljenje Parkinsonove bolezni. Napredovanje Parkinsonove bolezni in pulzna stimulacija dopaminskih receptorjev s peroralno levodopo vodita po nekaj letih zdravljenja do motoričnih nihanj in diskinezij. Zato predvsem pri mlajših bolnikih začnemo zdravljenje Parkinsonove bolezni z dopaminskimi agonisti, ki imajo daljši razpolovni čas in stabilnejšo koncentracijo v plazmi. Če

bolniki zdravilo dobro prenašajo, lahko ostanejo na monoterapiji z dopaminskim agonistom približno leto ali dve, redkeje več. Nato je potrebno zaradi premajhne učinkovitosti dodati levodopo.

V napredovali fazi Parkinsonove bolezni, ki nastopi po približno 8–10 letih zdravljenja, potrebujejo levodopo vsi bolniki. Po nekaj letih zdravljenja opazimo, da se terapevtsko okno za levodopo močno zoži. Izmenjujejo se faze vklopa

in izklopa. V izklopu je bolnik trd in tresoč ter občuti hkrati več nemotoričnih simptomov Parkinsonove bolezni. V vklopu se gibljivost in splošno počutje izboljšata, vendar se pojavijo izraziti nehoteni zgibki ali diskinezije, ki znova ovirajo bolnikovo gibanje. V tej fazi bolezni lahko dosežemo izboljšanje le s kontinuirano infuzijo dopaminergičnih zdravil, kot sta podkožno dajanje dopaminskega agonista apomorfin s pomočjo črpalke ali s kontinuiranim dovajanjem levodope/karbidope, ki ju preko perkutane gastrostome dovajamo v tanko črevo s pomočjo črpalke. Tretja možnost je stereotaktična operacija z vstavitvijo elektrod v globoka možganska jedra.

### **Vzroki za nastanek motoričnih zapletov pri Parkinsonovi bolezni**

Nastanek motoričnih zapletov je povezan z napredovanjem Parkinsonove bolezni in s pulzno stimulacijo dopaminskih receptorjev zaradi kratkotrajnega delovanja levodope. Zaužita levodopa preide v krvni obtok v dvanajstniku. Po prehodu iz krvi v možgane skozi krvno-možgansko pregrado se presnovi v dopamin. V zgodnji fazi Parkinsonove bolezni lahko preostali dopaminski nevroni substancije nigre še shranjujejo ta dodatni dopamin in ga sproščajo preko nigrostriatalne poti v striatum. Na ta način omogočajo še naprej dokaj enakomerno stimulacijo dopaminskih receptorjev, kar je potrebno za normalno motorično dejavnost. Z napredovanjem bolezni dopaminski nevroni postopoma propadajo, zato zmožnost shranjevanja dopamina usahne.<sup>1</sup> Tako se zrcali nihanje koncentracije levodope v krvi v nihanju koncentracije dopamina v možganih. Dopaminski receptorji so tako

izpostavljeni previsokim ali prenizkim koncentracijam dopamina. Ko je koncentracija dopamina prenizka, prihaja do popuščanja učinka zdravila in simptomov parkinsonizma.<sup>2</sup> Ko je koncentracija dopamina visoka, se pojavijo nehoteni zgibki ali diskinezije. Te so posledica spremembe v izražanju nekaterih genov v nevronih bazalnih ganglijev, ki vodijo v preobčutljivost za dopamin.<sup>3-5</sup> Ko pride do pojava motoričnih zapletov, jih poskušamo blažiti s prerazporejanjem odmerkov levodope, dodatkom inhibitorja COMT (katehol-O-metil transferze), inhibitorja MAO-B (mono-amino-oksidaze-B) ali dodatkom dopaminskih agonistov, če jih bolnik še ne prejema. Kljub tem ukrepom motoričnih zapletov s peroralnim zdravljenjem ne moremo popolnoma odpraviti. Omilimo jih lahko s kontinuirano stimulacijo dopaminskih receptorjev s pomočjo črpalke, ki ne pretrgano dovajajo dopaminski agonist apomorfin ali levodopo/karbidopo, ali z globoko možgansko stimulacijo.

### **Možnosti zdravljenja motoričnih zapletov v napreduvali Parkinsonovi bolezni**

#### **Kontinuirana podkožna infuzija apomorfin**

Apomorfin je kratko delujoči dopaminski agonist in sodi med najstarejša antiparkinsonska zdravila. Učinkovito zmanjša simptome parkinsonizma in je v tem primerljiv z levodopo. Ugodni učinki apomorfin so se izkazali tudi na nemotorične simptome Parkinsonove bolezni, kot so bolečina, anksioznost in panični napadi.<sup>6,7</sup> Zaradi njegovih farmakokinetičnih lastnosti ga bolniki ne morejo zaužiti, ampak se vnaša v telo podkožno. V podkožju preide hitro v

kri in doseže maksimalno koncentracijo v plazmi v 20 minutah, klinični učinek pa nastopi prej, že čez 10 minut. Ker ima kratko razpolovno dobo, okoli 40 minut, je njegova učinkovitost omejena na največ uro in pol.<sup>8-10</sup>

Primerni kandidatni za apomorfinsko zdravljenje so bolniki, ki so odzivni na levodopo in imajo izrazite motorične izklope, ki jih ne moremo obvladati s peroralnimi zdravili. Med glavne kontraindikacije pri apomorfinu sodijo hujša kognitivna prizadetost, podatek o psihozi, povzročeni z dopaminskimi agonisti, in ortostatska hipotenzija. Zaradi hitrega učinka uporabljamo apomorfin sprva v obliki podkožnih injekcij pri bolnikih z nepričakovanimi izklopi, ki jih ni možno obvladati s peroralnimi zdravili.<sup>8,10</sup> Občasne podkožne injekcije apomorfin lahko uporabljamo kot dolgotrajno zdravljenje nenadnih izklopov v napredovali parkinsonovi bolezni.<sup>11-13</sup> Pri bolnikih, ki potrebujejo večje število injekcij dnevno, pa je boljša rešitev kontinuirana podkožna infuzija apomorfin s črpalko. Z njo bolj enakomerno stimuliramo dopaminske receptorje.

Preden začnemo zdraviti bolnika z apomorfinom, je potrebno opraviti testiranje, s katerim ocenimo odzivnost in ustrezen odmerek zdravila. Pozorni smo na stranske učinke, kot je slabost, bruhanje, zmedenost, omotica in posturalna hipotenzija. Tri dni pred začetkom testiranja uvedemo domperidon 20 mg trikrat na dan zaradi preprečevanja slabosti in siljenja na bruhanje, ki ga lahko povzroči apomorfin. Pri bolnikih, ki so že dolgo na višjih odmerkih dopaminergičnih zdravil, uvedba domperidona praviloma ni potrebna. Dvanajst ur pred testiranjem ukinemo tudi vsa ostala antiparkinsonska zdravila zato, da je bolnik pred testiranjem v izklopu. Testirati začnemo s podkožno injekcijo 1 mg apomorfin in spremljamo učinek.

Odmerek dvigujemo za 2–3 mg na vsaki 2 uri, dokler ne dosežemo učinkovitega motoričnega odgovora ali do maksimalnega odmerka 10 mg. Klinični odgovor ocenjujemo z uporabo motoričnega dela "Združene lestvice za ocenjevanje parkinsonove bolezni" (United Parkinson's Disease Rating Scale, Part III). Če ugotovimo izboljšanje motoričnih simptomov v najmanj 30 % brez pomembnejših stranskih učinkov, lahko začne bolnik uporabljati podkožne injekcije apomorfin kot rešilno zdravljenje v času nenadnih izklopov. Če se pojavlja na začetku slabost, jo preprečujemo še naprej z antiemetikom domperidonom. Po nekaj tednih zdravljenja se bolnik na apomorfin privadi tako, da antiemetik ni več potreben. Običajni odmerki apomorfin v obliki podkožnih injekcij se gibljejo med 2 do 6 mg za posamezno injekcijo.<sup>10</sup>

Ko potreba po injekcijah preseže 6 do 10 odmerkov dnevno, preidemo na kontinuirano podkožno infuzijo apomorfin s črpalko.<sup>14</sup> Dnevni pretok črpalke izračunamo tako, da seštejemo celoten dnevni odmerek apomorfin, ki ga je bolnik prejemal v obliki injekcij, in ga enakomerno porazdelimo preko dneva. Pretok prilagajamo glede na motorični odgovor, dokler ne dosežemo stabilnega odziva. Dodatne manjše odmerke si lahko bolnik daje po potrebi sam, če kljub infuziji apomorfin pride do izklopa. Po uvedbi črpalke poskušamo postopno zmanjševati dnevne odmerke levodope tako, da jih zmanjšujemo po 50 do 100 mg tedensko. Vzporedno z zmanjševanjem levodope povečujemo infuzijo apomorfin, pri čemer spremljamo motorični odziv in stranske učinke. Levodopo zmanjšujemo do stopnje, ki jo bolnik lahko še tolerira, idealno bi bilo v celoti. Tako zmanjšamo pulzno stimulacijo dopaminskih receptorjev in zato simptome motoričnih nihanj in diskinezij. Običajni skupni odmerek apomorfin, ki ga

bolnik prejme s podkožno infuzijo, se giblje med 80 in 100 mg dnevno.<sup>15,16</sup> Z apomorfinsko črpalko lahko zmanjšamo trajanje dnevnih izklopov za 80 %. Učinek apomorfinske infuzije na diskinezije pa se razlikuje glede na različne raziskave.<sup>17</sup> Nekateri avtorji so poročali o 65-odstotnem zmanjšanju izraženosti in 85-odstotnem skrajšanju trajanja diskinezij. Učinek na diskinezije je bil boljši pri bolnikih, pri katerih so dosegli večje zmanjšanje levodope. Najboljši je bil pri tistih, pri katerih so uspeli levodopo v celoti ukiniti in uporabljati samo apomorfin v obliki monoterapije.<sup>18</sup> Drugi avtorji niso uspeli potrditi tako ugodnega učinka apomorfin na diskinezije.<sup>19,20</sup>

Najpogostejši stranski učinek podkožne apomorfinske terapije so podkožni vozlički na mestu aplikacije, saj pri nekaterih bolnikih apomorfin povzroča zatrdline, eritem in občutljivost na mestu dajanja. Pogosta je tudi sediranost, dremotnost in nevropsihiatrične težave. Tako se lahko razvije motnja kontroliranja impulzov, ki se kaže s patološkim hazardiranjem, kompulzivnimi hranjenjem in nakupovanjem, hiperseksualnostjo in celo z odvisnostjo od interneta.<sup>19,20</sup> V času uporabe antiemetika domperidona je potrebno spremljati EKG zaradi nevarnosti srčnih aritmij. Pri uporabi apomorfin je potrebno sodelovanje bolnika in svojcev oziroma skrbnikov. Skrbniki morajo biti sposobni ravnati s črpalko in dajati podkožne injekcije, saj bolnik v fazi izklopa tega pogosto sam ne zmore.

### **Intrajejunalna infuzija gela levodope (IIGL)**

Ker motorični odgovor v napredovali fazi parkinsonove bolezni sledi koncentraciji levodope v plazmi, želimo doseči čim bolj stabilno koncentracijo levodope v plazmi. Prvi poskusi kontinuiranega zdravljenja segajo že štirideset let

nazaj. Intravenska infuzija levodope je pri bolnikih omilila motorične zaplete, čeprav je tovrstno zdravljenje za bolnika nepraktično in povezano z vnetjem ven.<sup>21,22</sup> Sledilo je razvijanje možnosti dajanja zdravila levodope/karbidope v obliki gela skozi prebavno cev, kjer se aktivna substanca levodopa dovaja preko t. i. jejunalne cevke na mesto optimalne absorpcije, ki je začetni del tankega črevesa. Infuzija levodope v želodec ni primerna zaradi neenakomernega praznjenja želodca, kar povzroči dodatno nihanje levodope v plazmi. Infuzijski sistem je preko gastrostome povezan z zunanjo črpalko.<sup>23</sup>

Primerni kandidati za zdravljenje z IIGL so bolniki z napredovalo Parkinsonovo boleznijo z izraženimi motoričnimi zapleti, nihanji in/ali diskinezijami, pri katerih različne kombinacije oralnih dopaminergičnih zdravil ne omogočajo več zadovoljive gibljivosti in pri katerih so drugi načini kontinuiranega zdravljenja kontraindicirani ali neučinkoviti. Starostne omejitve ni. Bolniki zaradi sodelovanja pri zdravljenju ne smejo biti psihotični ali imeti pomemben kognitivni upad. Blaga do zmerna demenca pri Parkinsonovi bolezni tako ni absolutna kontraindikacija. Zaradi ustreznega rokovanja s črpalko je zelo pomembno dobro sodelovanje svojcev oziroma skrbnikov. Kontraindikacije za tovrstno zdravljenje so tudi težje internistične ali napredovale rakave bolezni ali absolutne kontraindikacije za kirurški poseg v trebuhu.

Več kliničnih raziskav je pokazalo, da je kontinuirano zdravljenje z IIGL varno in učinkovito in ima prednosti v primerjavi z optimalnimi kombinacijami peroralnih zdravil. Pri večini bolnikov infuzija levodope podaljša faze vklopa z manj intenzivnimi diskinezijami in skrajša faze izklopa.<sup>24-28</sup> Poleg izboljšanja motoričnih nihanj se je izkazalo, da

infuzija levodope ugodno izboljša tudi številne nemotorične simptome, ki so zelo pogosti pri bolnikih s Parkinsonovo boleznijo. Opisujejo izboljšanje spanja,<sup>29</sup> urinarnih, gastrointestinalnih simptomov, utrudljivosti, pozornosti. S tem se pomembno izboljša kakovost življenja bolnikov in svojcev.<sup>30,31</sup>

Preden začnemo zdraviti bolnika s kontinuirano infuzijo levodope-karbidope, preračunamo običajni dnevni odmerek levodope in ostalih dopaminergičnih zdravil v skupni dnevni odmerek levodope. Na začetku opravimo nekajdnevno testiranje tako, da bolnik prejema infuzijo zdravila preko nosne sonde v tanko črevo. Prvi jutranji odmerek prejme bolnik kot bolus zato, da doseže čim hitrejši motorični odziv. Preostali odmerek zdravila prejema v kontinuirani infuziji čez dan. Dodatne odmerke lahko dobiva po potrebi, če pride do izklopa. V tem času spremljamo motorični odgovor bolnika in prilagajamo hitrost infuzije. Ko po nekaj dneh dosežemo stabilen motorični odgovor, ki se kaže s krajšim trajanjem izklopov in manjšo jakostjo diskinezij, gastroenterolog preko perkutane endoskopske gastrostome vstavi jejunarno cevko. Parametre pretoka, ki smo jih določili v testnem obdobju, uravnavamo po potrebi. Črpalko ima večina bolnikov vklopljeno čez dan, zvečer jo bolnik ali skrbnik izklopi. Redki bolniki imajo izrazite nočne težave, ki jih tudi s peroralnimi zdravili ne moremo učinkovito olajšati. Zato nekaterim omogočimo, da imajo črpalko tudi ponoči. Klinične izkušnje kažejo, da se toleranca na kontinuirano infuzijo levodope na ta način ne razvije.<sup>32</sup>

Čeprav je uporaba črpalke povezana večinoma s tehničnimi problemi in problemi z gastrostomo, so klinične študije potrdile učinkovitost in varnost zdravljenja z IIGL pri bolnikih z napredovalo Parkinsonovo boleznijo.<sup>24-28</sup> Med

resnejše zgodnje zaplete sodi nastanek peritonitisa in perforacija črevesa. Med lažje zaplete štejemo prehodne lokalne okužbe gastrostome, nastanek hipergranulacijskega tkiva in v redkih primerih kronično vnetje kože ob gastrostomi. V tem primeru začasno odstranimo jejunarno cevko in nato naredimo gastrostomo na drugem mestu. V zadnjih letih je v literaturi vse več opisov nevropatije ob zdravljenju z IIGL, ki jo povezujejo s pomanjkanjem vitamina B12.<sup>33,34</sup>

### Globoka možganska stimulacija

Kirurgija Parkinsonove bolezni ima dolgo zgodovino. Palidotomija in talamotomija sta bili kirurški metodi izbire za zdravljenje Parkinsonove bolezni do odkritja učinka levodope leta 1967.<sup>35</sup> Po uvedbi levodope je kirurgija parkinsonskih bolnikov skoraj popolnoma zamrla. S pojavom na zdravljenje odpornih motoričnih nihanj in diskinezij ter z razvojem slikovnih metod in stereotaktičnih kirurških tehnik se je obnovil interes za kirurško zdravljenje Parkinsonove bolezni. Palidotomijo je ponovno uvedel Laitinen leta 1992.<sup>36</sup> Na primatih so kasneje ugotovili, da lezija subtalamičnega jedra izboljša eksperimentalni parkinsonizem.<sup>37,38</sup> Benabid je začel leta 1987 električno stimulirati globoka možganska jedra, ko je med operacijo opazil, da električna stimulacija talamusa umiri tremor.<sup>39</sup> Benabid in njegova skupina so na osnovi elektrofizioloških snemanj med operacijo in izkušenj z lezijami pri parkinsonskih bolnikih nadaljevali s stimulacijami globusa palidusa in kasneje subtalamičnega jedra in pri tem dosegli odlične rezultate.<sup>40</sup>

Pri globoki možganski stimulaciji (GMS) gre za stereotaktično vstavitve elektrod v bazalna jedra. Elektrode povežemo z vsajenim podkožnim stimulatorjem, ki oddaja visokofrekvenčne

električne impulze. GMS ima prednost pred kirurškim zdravljenjem z lezijami, čeprav ima podoben učinek. Operacija je varnejša, saj gre za ponovljiv poseg v primerjavi s kirurgijo lezij. Natančen mehanizem delovanja GMS ni popolnoma jasen. Na celični ravni naj bi bila depolarizacijska blokada glavni mehanizem delovanja. Stimulacija vpliva tudi na sproščanje neurotransmiterjev v možganih.<sup>41</sup> Na ravni nevronske povezave pa naj bi električna stimulacija znova vzpostavila normalno oscilacijsko dejavnost med ključnimi področji možganov, ki so odgovorni za gibanje.

Pri bolniku z napredovalo Parkinsonovo boleznijo se glede na klinično sliko odločimo za eno naslednjih tarč:

- nucleus ventralis intermedius talamusa (Vim),
- globus palidus internus (GPi),
- subtalamično jedro (STN).

Stimulacija Vim je primerna za bolnike z zelo izraženim tremorjem, ki nimajo izrazitega rigorja ali bradikineze. Stimulacija GPi je najprimernejša za bolnike s hudimi diskinezijami, ki jih povzroča levodopa, saj ima stimulacija tega jedra izrazit antidiskinetični učinek. Stimulacija STN učinkuje na vse tri glavne simptome<sup>42</sup> Parkinsonove bolezni: zmanjša ali prekine parkinsonski tremor, pomembno ublaži motorična nihanja in diskinezije in izboljša kakovost življenja. STN je najpogosteje stimulirano jedro za zdravljenje Parkinsonove bolezni.

Na učinek zdravljenja z GMS najbolj vpliva pravilna izbira bolnika, natančno umeščena stimulacijska elektroda in dobro vodenje bolnika po posegu. Primerne so bolniki z idiopatsko Parkinsonovo boleznijo s hudimi motoričnimi nihanji ali diskinezijami in dobrim odzivom na zdravljenje z levodopo.<sup>43</sup> Slednji je najpomembnejši napovednik uspeha operacije. Po vstavitvi stimulatorja običaj-

no znižamo odmerke dopaminergičnih zdravil za približno 60 %.<sup>44</sup>

Glavne kontraindikacije za GMS so:<sup>42</sup>

- slabo odzivanje na zdravljenje z levodopo;
- atipični ali sekundarni parkinsonizem;
- huda nezdravljena depresija ali psihiatrična bolezen;
- demenca;
- posturalna nestabilnost;
- možganska atrofija, ki onemogoča natančno vstavitve elektrode;
- splošno zdravstveno stanje, ki onemogoča kirurški poseg;
- starost nad 70–75 let;
- predvidena nezmožnost sodelovanja med kirurškim posegom ali med programiranjem stimulatorja po operaciji.

Pred posegom, ki se izvaja v bolnikovem budnem stanju, saj mora bolnik med operacijo sodelovati, mora bolnika natančno obravnavati multidisciplinarni tim, ki ga sestavljajo nevrolog, nevropsihiolog, psihiater, logoped, specializirana medicinska sestra, fizioterapevt, delovni terapevt, nevrokirurg in po potrebi socialni delavec. Sodelavci tima bodo bolnika obravnavali tudi po operaciji oz. doživljensko. Bolniku in svojcem je potrebno natančno razložiti način nevrokirurškega zdravljenja, pričakovana izboljšanja in možne neželene učinke. Zelo pomembno je, da imajo bolnik in svojci realna pričakovanja glede zdravljenja z GMS, kot tudi, da se zavedajo, da zdravljenje z GMS napredovanja Parkinsonove bolezni ne zaustavi. Tako je npr. pomembno bolniku pojasniti, da se posturalne motnje in drugi aksialni znaki po operaciji pomembno ne izboljšajo.<sup>45–47</sup> Metaanaliza raziskav pri bolnikih z globoko možgansko stimulacijo subtalamičnega jedra (GMS STN) je pokazala za 70 % manj diskinezij in 70 % skrajša-

nje izklopov. Kakovost življenja, ki so jo ocenjevali s PDQ – 39 se je izboljšala za 35 %.<sup>48</sup>

Ena pomembnejših odločitev, ki jo morata sprejeti skupaj bolnik in nevrolog, je, kdaj v poteku Parkinsonove bolezni je pravi čas za kirurško zdravljenje.<sup>49</sup> V zadnjem času je raziskava EARLYSTIM pokazala, da GMS STN bolnikom pomembno izboljša kakovost življenja v primerjavi z zdravljenjem z zdravili že v zmerno napredovali fazi bolezni. Spodbudila je nevrologe k zgodnejšim napotitvam bolnikov na nevrokirurško zdravljenje.<sup>50</sup> Po drugi strani pa kritiki omenjene raziskave poudarjajo, da je pri napotitvi na nevrokirurški poseg potrebno upoštevati številne dejavnike in izbrati za posameznega bolnika najprimernejši, četudi ne najzgodnejši čas.

Kirurški poseg lahko nekoliko poslabša kognitivne funkcije: frontalne izvršilne sposobnosti, ki klinično praviloma niso očitne in jih pokaže šele natančno nevropsihološko testiranje. Poslabša se lahko govorna spretnost.<sup>51,52</sup> Tudi govor lahko postane tišji, predvsem na račun zmanjšanja dopaminergičnih zdravil.<sup>53</sup> Sorazmerno pogoste so vedenjske spremembe po posegu, ki večinoma počasi izzvenijo: hipomanija se pojavlja v 4–16 %, depresija po operaciji v 1,5–25 %.<sup>51–53</sup> V prvem letu po posegu se pri bolnikih poveča tveganje za samomor. Poskusi samomorov so bili pogostejši pri bolnikih, ki so imeli močno nadzora impulzov, pri tistih, ki so

že poskušali narediti samomor, in pri bolnikih, ki so zboleli mlajši. Pomemben dejavnik, ki je vplival na samomorilnost, je veliko znižanje odmerka dopaminergičnih zdravil.<sup>54</sup> Za dober uspeh zdravljenja je zelo pomembna tudi timska obravnava bolnika po operaciji.<sup>55</sup>

## Zaključek

Kontroliranih, randomiziranih raziskav, ki bi primerjale vse tri metode zdravljenja napredovale Parkinsonove bolezni za zdaj še nimamo. Glede na to, da nimamo neposredno primerljivih rezultatov, se zanašamo pri izbiri bolnikov na lastno klinično presojo, strokovno literaturo in seveda na željo bolnika. V načelu menimo, da bolniki, ki so starejši od 70–75 let, in bolniki z demenco niso najprimernejši kandidati za operacijo z GMS, vendar je pri tem potrebno upoštevati tudi biološko starost bolnika. Pri mlajših in kognitivno ohranjenih bolnikih pridejo v poštev vse tri metode zdravljenja, razen pri izrazitih diskinezijah, ko imata prednost GMS ali zdravljenje z IIGL.<sup>56–58</sup> Pri uporabi črpalk za infuzijo gela levodope ali apomorfinom v tanko črevo je potrebno upoštevati tudi sodelovanje svojcev oziroma skrbnikov ter socialno okolje bolnikov. Brez pomoči skrbnikov takšno zdravljenje praviloma ni izvedljivo.<sup>59,60</sup> V nasprotju s tem pa lahko mlajši bolniki z GMS velikokrat živijo povsem samostojno.

## Literatura

- Olanow CW. The pathogenesis of cell death in Parkinson's disease—2007. *Mov Disord.* 2007; 22 suppl 17: 335–42.
- Nutt JG, Woodward WR, Hammerstad JP, Carter JH, Anderson JL. The »on-off« phenomenon in Parkinson's disease. Relation to levodopa absorption and transport. *N Engl J Med.* 1984; 310: 483–8.
- Chase TN. Levodopa therapy: consequences of the nonphysiologic replacement of dopamine. *Neurology.* 1998; 50 suppl 5: 17–25.
- Cenci MA, Andersson M, Daniel SE, Kingsbury AE, Kliford L, Lees AJ. Striatal expression of FosB-related transcription factors in human Parkinson's disease. Relation to L dopa induced dyskinesias. *Mov Disord.* 2002; 17 suppl 5: 98.
- Olanow CW, Obeso JA. Preventing levodopa-induced dyskinesias. *Ann Neurol.* 2000; 47 suppl 1: 167–78.
- Factor SA, Brown DL, Molho ES. Subcutaneous apomorphine injections as a treatment for in-

- tractable pain in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2000; 15: 167–9.
7. Factor SA. Literature review: intermittent subcutaneous apomorphine therapy in Parkinson's disease. *Neurology.* 2004; 62 suppl 4: 12–7.
  8. Gancher S. Pharmacokinetics of apomorphine in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl.* 1995; 45: 137–41.
  9. Sam E, Jeanjean AP, Maloteaux JM, Verbeke N. Apomorphine pharmacokinetics in parkinsonism after intranasal and subcutaneous application. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1995; 20: 27–33.
  10. Chen JJ, Obering C. A review of intermittent subcutaneous apomorphine injections for the rescue management of motor fluctuations associated with advanced Parkinson's disease. *Clin Ther.* 2005; 27: 1710–24.
  11. Trosch RM, Silver D, Bottini PB. Intermittent subcutaneous apomorphine therapy for 'off' episodes in Parkinson's disease: a 6-month open-label study. *CNS Drugs.* 2008; 22: 519–27.
  12. LeWitt PA, Ondo WG, Van Lunen B, Bottini PB. Open-label study assessment of safety and adverse effects of subcutaneous apomorphine injections in treating «off» episodes in advanced Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol.* 2009; 2: 89–93.
  13. Pietz K, Hagell P, Odin P. Subcutaneous apomorphine in late stage Parkinson's disease: a long term follow up. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 65: 709–16.
  14. O'Sullivan JD, Lees AJ. Use of apomorphine in Parkinson's disease. *Hospital Medicine.* 1999; 60: 816–20.
  15. García Ruiz PJ, Sesar Ignacio A, Ares Pensado B, Castro García A, Alonso Frech F, Alvarez Lopez M, et al. Efficacy of long-term continuous subcutaneous apomorphine infusion in advanced Parkinson's disease with motor fluctuations: a multicenter study. *Mov Disord.* 2008; 23: 1130–6.
  16. Deleu D, Hanssens Y, Northway MG. Subcutaneous apomorphine: an evidence-based review of its use in Parkinson's disease. *Drugs Aging.* 2004; 21: 687–709.
  17. Colzi A, Turner K, Lees AJ. Continuous subcutaneous waking day apomorphine in the long term treatment of levodopa induced interdose dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1998; 64: 573–6.
  18. Manson AJ, Turner K, Lees AJ. Apomorphine monotherapy in the treatment of refractory motor complications of Parkinson's disease: long-term follow-up study of 64 patients. *Mov Disord.* 2002; 17: 1235–41.
  19. De Gaspari D, Siri C, Landi A, Cilia R, Bonetti A, Natuzzi F, et al. Clinical and neuropsychological follow up at 12 months in patients with complicated Parkinson's disease treated with subcutaneous apomorphine infusion or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77: 450–3.
  20. Haq IU, Lewitt PA, Fernandez HH. Apomorphine therapy in Parkinson's disease: a review. *Expert Opin Pharmacother.* 2007; 8: 2799–809.
  21. Hardie RJ, Lees AJ, Stern GM. On-off response. Clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. *Neurology.* 1975; 25: 1144–8.
  22. Hardie RJ, Lees AJ, Stern GM. On-off fluctuations in Parkinson's disease. A clinical and neuropharmacological study. *Brain.* 1984; 107: 487–506.
  23. Nyholm D. Enteral levodopa/carbidopa gel infusion for the treatment of motor fluctuations and dyskinesias in advanced Parkinson's disease. *Expert Rev Neurother.* 2006; 6: 1403–11.
  24. Nyholm D, Nilsson Remahl AI, Dizdar N, Constantinescu R, Holmberg B, Jansson R et al. Duodenal levodopa infusion monotherapy vs oral polypharmacy in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2005; 64: 216–23.
  25. Antonini A, Isaias IU, Canesi M, Zibetti M, Mancini F, Manfredi L et al. Duodenal levodopa infusion for advanced Parkinson's disease: 12-month treatment outcome. *Mov Disord.* 2007; 22: 1145–9.
  26. Agid Y, Al Khedr A, Annic A, Azulay JP, Bakchine S, Barroche G, et al; French DUODOPA Study Group. Patient profile, indications, efficacy and safety of duodenal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2009; 24: 993–1000.
  27. Fernandez HH, Vanagunas A, Odin P, Espay AJ, Hauser RA, Standaert DG, et al. Levodopa-carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease open-label study: interim results. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013; 19: 339–45.
  28. Olanow CW, Kieburtz K, Odin P, Espay AJ, Standaert DG, Fernandez HH, et al; LCIG Horizon Study Group. Continuous intrajejunal infusion of levodopa-carbidopa intestinal gel for patients with advanced Parkinson's disease: a randomized, controlled, double-blind, double-dummy study. *Lancet Neurol.* 2014; 13: 141–9.
  29. Eggert K, Schrader C, Hahn M, Stamelou M, Rüssmann A, Dengler R, et al. Continuous jejunal levodopa infusion in patients with advanced Parkinson's disease: practical aspects and outcome of motor and non-motor complications. *Clin Neuropharmacol.* 2008; 31: 151–66.
  30. Honig H, Antonini A, Martinez-Martin P, Forgacs I, Faye GC, Fox T, et al. Intrajejunal levodopa infusion in Parkinson's disease: a pilot multicenter study of effects on non-motor symptoms and quality of life. *Mov Disord.* 2009; 24: 1468–74.
  31. Fasano A, Ricciardi L, Lena F, Bentivoglio AR, Modugno N. Intrajejunal levodopa infusion in advanced Parkinson's disease: long-term effects on motor and non-motor symptoms and impact on patients and caregivers quality of life. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012; 16: 79–89.
  32. Nyholm D, Klangemo K, Johansson A. Levodopa/carbidopa intestinal gel infusion long-term therapy in advanced Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2012; 19: 1079–85.
  33. Klostermann F, Jugel C, Mueller T, Marzinzik P. Malnutritional neuropathy under intestinal levodopa infusion. *J Neural Transm.* 2012; 119: 369–72.
  34. Santos-García D, de la Fuente-Fernández R, Valdeoriola F, Palasí A, Carrillo F, Grande M et al. Polyneuropathy while on duodenal levodopa infusion in Parkinson's disease patients: we must be alert. *J Neurol.* 2012; 259: 1668–72.



35. Hornykiewicz O. A brief history of levodopa. *J Neurol.* 2010; 257 suppl 2: 249–52.
36. Laitinen LV, Bergenheim AT, Hariz MI. Ventroposterolateral pallidotomy can abolish all parkinsonian symptoms. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1992; 58: 14–21.
37. Aziz TZ, Peggs D, Sambrook MA, Crossman AR. Lesion of the subthalamic nucleus for the alleviation of 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced parkinsonism in the primate. *Mov Disord.* 1991; 6: 288–92.
38. Bergman H, Wichmann T, DeLong MR. Reversal of experimental parkinsonism by lesions of the subthalamic nucleus. *Science.* 1990; 249: 1436–8.
39. Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol.* 1987; 50: 344–6.
40. Benabid AL, Benazzouz A, Hoffmann D, Limousin P, Krack P, Pollak P. Long-term electrical inhibition of deep brain targets in movement disorders. *Mov Disord.* 1998; 13 suppl 3: 119–25.
41. Benazzouz A, Hallett M. Mechanism of action of deep brain stimulation. *Neurology.* 2000; 55 suppl 6: 13–6.
42. Lang AE, Widner H. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: patient selection and evaluation. *Mov Disord.* 2002; 17 suppl 3: 94–101.
43. Krack P, Batir A, Van Blercom N, Chabardes S, Fraix V, Ardouin C, et al. Five-year follow-up of bilateral stimulation of the subthalamic nucleus in advanced Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2003; 349: 1925–34.
44. Zibetti M, Pesare M, Cinquepalmi A, Rosso M, Bergamasco B, Ducati A, et al. Antiparkinsonian therapy modifications in PD patients after STN DBS: a retrospective observational analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2008; 14: 608–12.
45. Davis JT, Lyons KE, Pahwa R. Freezing of gait after bilateral subthalamic nucleus stimulation for Parkinson's disease. *Clin Neurol Neurosurg.* 2006; 108: 461–4.
46. Zibetti M, Torre E, Cinquepalmi A, Rosso M, Ducati A, Bergamasco B, et al. Motor and nonmotor symptom follow-up in parkinsonian patients after deep brain stimulation of the subthalamic nucleus. *Eur Neurol.* 2007; 58: 218–23.
47. Romito LM, Albanese A. Dopaminergic therapy and subthalamic stimulation in Parkinson's disease: a review of 5-year reports. *J Neurol.* 2010; 257 suppl 2: 298–304.
48. Kleiner-Fisman G, Herzog J, Fisman DN, Tamma F, Lyons KE, Pahwa R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord.* 2006; 21 suppl 14: 290–304.
49. Schuepbach WM, Rau J, Knudsen K, Volkmann J, Krack P, Timmermann L, et al. Neurostimulation for Parkinson's disease with early motor complications. *N Engl J Med.* 2013; 368: 610–22.
50. Mestre TA, Espay AJ, Marras C, Eckman MH, Pollak P, Lang AE. Subthalamic nucleus-deep brain stimulation for early motor complications in Parkinson's disease—the EARLYSTIM trial: early is not always better. *Mov Disord.* 2014; 29: 1751–6.
51. Witt K, Daniels C, Reiff J, Krack P, Volkmann J, Pinski MO, et al. Neuropsychological and psychiatric changes after deep brain stimulation for Parkinson's disease: a randomised, multicentre study. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 605–14.
52. Hariz MI, Rehncrona S, Quinn NP, Speelman JD, Wensing C; Multicentre Advanced Parkinson's Disease Deep Brain Stimulation Group. Multicenter study on deep brain stimulation in Parkinson's disease: an independent assessment of reported adverse events at 4 years. *Mov Disord.* 2008; 23: 416–21.
53. Okun MS, Gallo BV, Mandybur G, Jagid J, Foote KD, Revilla FJ, et al. Subthalamic deep brain stimulation with a constant-current device in Parkinson's disease: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 140–9.
54. Voon V, Krack P, Lang AE, Lozano AM, Dujardin K, Schupbach M, et al. A multicentre study on suicide outcomes following subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Brain.* 2008; 131: 2720–8.
55. Trošt M. Globoka možganska stimulacija. In: Trošt M, ed. *Kontinuirana zdravljenja parinsonove bolezni.* 21. Klub bazalni gangliji; 2015 april 9; Ljubljana, Slovenija. UKCLJ, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za bolezni živčevja; 2015.
56. Antonini A, Tolosa E. Apomorphine and levodopa infusion therapies for advanced Parkinson's disease: selection criteria and patient management. *Expert Rev Neurother.* 2009; 9: 859–67.
57. Hilker R, Antonini A, Odin P. What is the best treatment for fluctuating Parkinson's disease: continuous drug delivery or deep brain stimulation of the subthalamic nucleus? *J Neural Transm.* 2011; 118: 907–14.
58. Antonini A, Odin P. Pros and cons of apomorphine and L-dopa continuous infusion in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15 suppl 4: 97–100.
59. Flisar D. Apomorfin v zdravljenju parkinsonove bolezni. In: Trošt M, ed. *Kontinuirana zdravljenja parinsonove bolezni.* 21. Klub bazalni gangliji; 2015 april 9; Ljubljana, Slovenija. UKCLJ, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za bolezni živčevja; 2015.
60. Zupančič N. Intrajejunalna infuzija gela levodope. In: Trošt M, ed. *Kontinuirana zdravljenja parinsonove bolezni.* 21. Klub bazalni gangliji; 2015 april 9; Ljubljana, Slovenija. UKCLJ, Nevrološka klinika, Klinični oddelek za bolezni živčevja; 2015.