

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА

*Профессор Ф. Герстенбранд, д-р В. Струхал,  
д-р Х. Баумгартнер, д-р Б. Райночек, д-р Беттина Матулла*

*Медицинский университет, Вена, Австрия*

По всему миру около 4 миллионов человек (от 20.000 до 30.000 в Австрии) страдает от идиопатического синдрома паркинсонизма (средний возраст от 62 до 65 лет), с последовательным увеличением распространенности заболевания с возрастом.

Причины и факторы риска: возраст, генетический фон (а-синуклеин, паркин), нейротоксины (среда, метил-фенил-тетрагидро-пиридин – МФТП, карбонмоноксид, манган, цианид и пр.). Патогенетические основы болезни – снижение концентрации допамина.

Асимптоматическое течение болезни (доклиническая стадия) может длиться до 4-10 лет. При переходе болезни в клиническую стадию, в течение 1 года болезни допаминэргические средства могут быть не использованы. Стадия терапевтического контроля симптомов болезни, т. н., «медовый месяц» в лечении болезни Паркинсона длится в большинстве случаев в течение 5 лет. Двигательные осложнения терапии появляются в среднем через 8 лет от клинической манифестации заболевания, стадия более или менее тяжелых осложнений занимает около 5 лет и сопровождается расстройством когнитивных функций. Средняя длительность болезни Паркинсона при проведении современной адекватной терапии колеблется от 15 до 18 лет.

### **Клинические аспекты:**

Выделяют три основные стадии болезни:

1. Уменьшение содержания допамина на 30%. При этом может быть выявлена эмоциональная лабильность, нарушения настроения и памяти;
2. Вторая стадия характеризуется появлением постуральных нарушений, гипокинезий, вегетативных расстройств, нарушений сна, возможны депрессия, болевые синдромы (в спине, головная боль) и пр.;

3. Развернутая стадия болезни (при снижении содержания допамина более 70%) проявляется рагидностью, тремором, брадикардией, нарушением постуральных рефлексов, поражением автономной нервной системы и когнитивными расстройствами.

Решение о выборе программы терапии болезни Паркинсона основывается на принципах: 1. обследование пациентов должно производиться в специализированных центрах; 2. лечение должно зависеть от стадии заболевания; 3. необходим строгий учет возможных осложнений терапии.

#### **Принципы терапии:**

1. Восстановление нейрональных связей и функций (оптимальное решение: трансплантация или применение факторов роста нерва);
2. Предотвращение гибели нейронов;
3. Симптоматическая терапия;
4. Улучшение качества жизни больных.

#### **Стратегия лечения идиопатической болезни Паркинсона:**

1. Пресинаптически: увеличение концентрации допамина;
2. Постсинаптическая стимуляция допаминовых рецепторов;
3. Блок перепоглащения;
4. Блок деградации.

#### **Классы лекарственных веществ, применяемых для лечения болезни Паркинсона:**

- Допаминэргические средства:
  - L-Dopa
  - Агонисты допамина
- КОМТ Ингибиторы
- MAO – В Ингибиторы
- Не-допаминэргические средства
  - Амантадин
  - Антихолинергические средства

#### **Характеристика основных лекарственных средств:**

1. L – Dopa и Benserazid / Carbidopa

Преимущества: золотой стандарт лечения, хороший ответ у всех пациентов, влияет практически на все проявления болезни, возможна монотерапия;

Недостатки: отсутствие нейропротекции, побочные действия: тошнота, ортостатическая гипотония, психические расстройства, бессонница, синдром длительного применения.

Таблица 1

**Чувствительность допаминовых рецепторов к разным фармакологическим агентам**

	D1	D2	D3	D4	D5
Dopamin	++	+++	++++	-	-
Bromocriptin	-	++	++	+	+
Cabergolin	-	+++	?	?	?
Pergolid	+	++++	++++	+	+
Ropinirol	-	+++	++++	+	-
Pramipexol	-	+++	++++	++	?
Apomorphin	++	++	?	?	?
mod. n. Tolosa & Marin, 1997; P. Jenner, 2002					

Таблица 2

**Распределение допаминовых рецепторов в базальных ганглиях**

	D1	D2	D3	D4	D5
Striatum	+	+	+	+	+
Gpe		+		+	
STN	+	+	+		
Gpi / Snret.	+			+	
Sncomp.	+	+	+		

Таблица 3

**Список агонистов допамина (J. P. Хаббл, 2002)**

	IT	PD	Dosage
	(h)	(m)	(mg/d)
Bromocriptin (Umprel)	6	70-100	7.5 - 30
Lisurid (Dopergin)	2 - 4	60 - 80	1 - 5
Cabergolin (Cabaseril)	65 +	60 - 80	2 - 6
Pergolid (Permax)	15-27	60-120	1.5 - 12
Pramipexol (Sifrol)	8 - 12	60-180	1.5 - 4.5
Ropinirol (Requip)	4 - 6	90	9 to 24

При прогрессировании заболевания и присоединении гипо- и гиперкинезий терапевтическое окно сужается. Эффективность применения L – Дора резко снижается у 75% пациентов после 2-5 лет применения.

2. Преимущества агонистов допамина: нейропротекция?, возможность монотерапии, отсутствие таких неблагоприятных эффектов L-Дора, как синдром длительного применения, дискинезий и пр.), поддержание эффекта L-Дора;

Недостатки: небольшой эффект по сравнению с L-Дора, риск развития несовместимости с рядом препаратов, побочные действия: тошнота, головокружение, психические расстройства, нарушения сна.

Монотерапия агонистами допамина: начало с низких дозировок, медленное титрование до максимального эффекта или появления побочных действий. Пробуйте достигнуть максимальных дозировок. Показания для комбинированной терапии – потеря эффективности L-Дора/агонистов допамина, нарастание побочных эффектов L-Дора (флюктуации, дискинезии).

3. КОМТ – антагонисты (Катехол – О – Метил – Трансферазы – Ингибиторы)

– Comtan

Преимущества: хорошая биодоступность, уменьшение флюктуаций, улучшение ежедневной активности;

Недостатки: дискинезии, диарея, необходимость контроля анализа крови;

4. MAO-B ингибиторы (Selegilin)

Преимущества: нейропротекция?, в комбинации с L-Дора уменьшает флюктуации при раннем назначении, удлиняет период до необходимости назначения L-Дора;

Недостатки: низкая антипаркинсоническая эффективность, не влияет на темпы прогрессирования болезни, побочные действия: бессонница, психические реакции.

5. Не допаминэргические средства:

– Амантадин (Амантадин-сульфат – PK-MERZ)

Преимущества: возможно парэнтеральное применение, хорошее влияние на ригидность, тремор, акинезию, подавляет дискинезии;

Недостатки: отечность ног, психические реакции и пр.

- Антихолинергические средства.

Преимущества: существенно влияет на уменьшение тремора;

Недостатки: минимальное антипаркинсоническое действие, развитие когнитивных дисфункций, галлюцинаций, психотических реакций.

### **Частые проблемы терапии и возможные методы их лечения**

1. Флюктуации КОМТ – ингибиторы,
2. Агонисты допамина
3. Синдром
4. «Включения-выключения» Апоморфин
5. Пауза в терапии?
6. L-Дора – дискинезии Уменьшение дозы L-Дора,
7. Фракционное дозирование
8. Агонисты допамина
9. Амантадин
10. Акинетический статус Амантадин
11. Психозы Снижение дозы препарата
12. Атипичные нейролептики

Основные правила терапии: программа индивидуального лечения, подбор оптимальной дозировки: максимальный клинический эффект с минимальными побочными действиями, комбинации терапевтических средств. Индивидуальная программа терапии должна составляться с учетом: возраста, профессии, хобби, партнера, характеристики симптомов, доминирующих симптомов, степени инвалидизации, стоимости лечения (?).

Другие виды лечения: стереотаксические операции, паллидотомия, стереотоксическая нейромодуляция, имплантация.

Таблица 4

#### **Симптомы болезни – стратегия лечения**

Симптомы:	Стратегия:
Нет функциональных нарушений	Нет лечения (?)
Минорные симптомы, тремор	прамипексол, антихолинергические средства?
Минимальные симптомы	Селегилин, амантадин, агонисты допамина
Функциональные нарушения	L – Дора, агонисты допамина, КОМТ – ингибиторы
Депрессия, анорексия	Трициклические антидепрессанты, бензодиазепины

Показания для стереотаксической нейромодуляции: необходимость уменьшения кардинальных синдромов болезни, увеличение длительности и улучшение периодов включения, необходимость улучшения качества жизни во время периодов выключения, уменьшения дискинезий, индуцированных терапией, уменьшить дозы лекарственных препаратов.

Таблица 5

**Выбор мишени для стереотаксической операции**

Мишень	Тремор	Ригидность	Акинезии	Дискинезии
Nucleus ventralis				
intermedius (Vim)	+++	+	-	-
Nucleus subthalamicus (Stn)	++	+++	+++	++
Globus pallidus internus (Gpi)	+	++	++	+++

Критерии исключения: атрофия мозга, деменция, цереброваскулярные заболевания, другие нейродегенеративные заболевания.

Результаты стереотаксической операции: уменьшение акинезий, дискинезий, ригидности и тремора, уменьшение эпизодов выключения и уменьшение дозы лекарственных средств.

**Выводы:**

– Фармакологическое лечение:

- \*) Начальная стадия: амантадин
- \*) Основной режим: препараты L-Dopa
- \*) Поздняя стадия: комбинация с агонистами допамина и системой апоморфиновой помпы.

– Применение хирургического лечения на поздних стадиях болезни, особенно с целью уменьшения побочных эффектов терапии.

— Экспериментальные разработки:

(Глубокая стимуляция мозга, имплантации).

## MODERN TREATMENTS OF PARKINSON'S DISEASE

F. Gerstenbrand <sup>1</sup>, W. Struhal <sup>2</sup>, E. Ott <sup>2</sup>

1. Ludwig Boltzmann Institute for Restorative Medicine and Neurology

2. University of Medicine

Vienna, Austria

Around the world, about 4 million people (20,000 to 30,000 in Austria) suffer from idiopathic Parkinson's syndrome (an average age of 62 to 65 years), with a consistent increase in the prevalence of the disease with age.

Causes and risk factors are: age, genetic background (Alpha-Sinuclein, Parkin), neurotoxins (environment, 1-Methyl-4-phenyl-tetrahydropyridin - MFTP, Carboxyamoxide, Mangan, Cyanide, etc.). The pathogenetic basis of the disease is the reduction of the concentration of dopamine.

The asymptomatic course of the disease (additional stage) can last up to 4-10 years. When the disease enters the clinical stage, during 1 year of illness, the pre-paminergic agents may not be used. The stage of therapeutic control of symptoms of the disease, the so-called "honeymoon" in the treatment of Parkinson's disease, lasts in most cases for 5 years. Motor complications of therapy appear on average 8 years from the clinical manifestation of the disease, the stage of more or less severe complications takes about 5 years and is accompanied by the breakdown of cognitive functions. The average duration of Parkinson's disease in the conduct of modern adequate co-therapy is from 15 to 18 years.

### **Clinical aspects:**

There are three main stages of the disease:

1. 30% reduction in dopamine content. At the same time, emotional lability, disturbance of mood and memory can be revealed;
2. The second stage is characterized by the appearance of postural disorders, hypokinesia, vegetative disorders, sleep disorders, depression, pain syndromes (in the back, headache), etc.;
3. The developed stage of the disease (with a decrease in dopamine content of more than 70%) is manifested by rigidity, tremor, bradyphrenia, violation of postural reflexes, damage to the autonomic nervous system and cognitive disorders.

The decision to choose a Parkinson's disease treatment program is based on the following principles:

1. Examination of patients should be carried out in specialized centers;
2. Treatment should depend on the stage of the disease;
3. strict consideration of possible complications of therapy is required.

Treatment principles:

1. Restoration of neuroneal connections and functions of optimal (solution: Transplantation or use of nerve growth factors);
2. Prevention of neuroneal death;
3. Symptomatic therapy;
4. Improvement of the quality of life of patients.

Strategy for treating Parkinson's idiopathic disease:

1. Presynaptic increase in the concentration of dopamine;
2. Postsynaptic stimulation of the dopamine receptors;
3. Renegotiation block
4. Degradation block

Classes of medicinal substances used for the treatment of Parkinson's disease:

- Dopaminergical means:

L-Dopa

Dopamine agonists

- COMT Inhibitors

- MAO - Inhibitors

- Non-Dopaminergic means

Amantadin

Anticholinergic agents

Characteristics of basic medicines:

#### I. L-Dopa and Benserazid/Carbidopa

Advantages: Gold standard of treatment, good answer in all patients, affects almost all manifestations of the disease, monotherapy is possible;

Disadvantages: Lack of neuroprotection, side effects: Nausea, orthostatic hypotension, mental disorders, insomnia, prolonged use syndrome.



Table 1

Sensitivity of the Dopamine receptors to different pharmacological agents

	D1	D2	D3	D4	D5
Dopamin	++	++	++++	-	-
Bromocriptin	-	++	++	+	+
Cabergolin	-	++	?	?	?
Pergolid	+	++++	++++	+	+
Ropinirol	-	++	++++	+	-
Pramipexol	-	++	++++	++	?
Apomorphin	++	++	?	?	?
mod. n. Tolosa &Marin, 1977; P. Jenner,					

Table 2

Distribution of dopamine receptors in basal ganglia

	D1	D2	D3	D4	D5
Striatum	+	+	+	+	+
Gpe		+		+	
STN	+	+	+		
Gpi/Snret.	+			+	
Sncomp.	+	+	+		

Table 3

List of dopamine agonists (L.R. Hubble,2002)

	IT	PD	Dosage
	(h)	(m)	(mg/d)
Bromocriptin (Umprel)	6	70-100	7.5-30
Lisurid (Dopergin)	2-4	60-80	1-5
Cabergolin (Cabaseril)	65 +	60-80	2-6
Pergolid(Permax)	15-27	60-120	13 -12
Pramipexol (Sifrol)	8-12	60-180	1.5-4.5
Ropinirol(Requip)	4-6	90	9 to 24

With the progression of the disease and the joining of hypo- and hyperkinesia, the therapeutic window narrows. The effectiveness of the use of L-Dopa sharply decreases in 75% of patients after 2-5 years of use.

## 2. Advantages of dopamine agonists:

Neuroprotection. The possibility of monotherapy, the absence of such adverse effects of the L-Dopa as a syndrome of prolonged use, dyskinesia, etc.), maintenance of the effect of the L-Dopa;

Disadvantages: A small effect compared to L-Dopa, the risk of developing incompatibility with a number of drugs, side effects: Nausea, dizziness, mental disorders, sleep disorders.

Monotherapy by dopamine agonists: low dosage start, slow titration to maximum effect or side effects. Try to reach the maximum doses. Indications for combined therapy - loss of efficiency of L-Dopa/agonists dopamine, increase of side effects of L-Dopa (fluctuations, dyskinesia).

### 3. Comt antagonists (Catechol-O- Methyl - Transferases - Inhibitors)

- SotShl

Advantages: Good bioavailability, reduction of fluctuations, improvement of daily activity;

Disadvantages: Dyskinesia, diarrhea, the need to control blood transfusion;

### 4. Mao-B inhibitors (Selegine)

Advantages: Neuroprotection?, in combination with L-Dopa reduces fluctuations at an early prescription, extends the period to the need to assign an L-Dopa;

Disadvantages: Low antiparkinsonian efficacy, does not affect the rate of progression of the disease, side effects: Insomnia, mental reactions.

### 5. Non-Dopaminergic:

- Amantadia (Amantadin-sulfate - RK-Me&2)

Advantages: Possible parenteral use, choral effect on rigidity, tremor, akinesia, suppresses dyskinesia;

Disadvantages: Swelling of the legs, mental reactions, etc.

- Anticholinergic agents.

Advantages: Significantly affects the reduction of tremor;

Disadvantages: Minimal antiparkinsonian action, development of cognitive dysfunction, hallucinations, psychotic reactions.

Frequent problems of treatment and possible methods of their treatment,

1. BAMT Fluctuation - inhibitors,
2. Dopamine agonists
3. Syndrome
4. "On-off" Apomorphine
5. Pause treatment?
6. L-Dopa - dyskinesia and reduction of the dose of L-Dopa,
7. Fractional dosing
8. Dopamine agonists

9. Amantadin
10. Akinetic status of Amantadin
11. Psychoses decrease the dose of the drug
12. Atypical neuroleptics

The basic rules of therapy:

- A program of individual treatment, selection of optimal dosage;
- Maximum clinical effect with minimal side effects, a combination of therapeutic means. The individual therapy program should be based on: Age, profession, hobby, partner, characteristics of symptoms, dominant symptoms, disability, cost of treatment;
- Other treatments: Stereotactic surgery, pallidotomy, stereotoxic neuromodulation, implantation.

Table 4

Symptoms of the disease - a treatment strategy

Symptoms:	Strategy:
No functional disorders	No treatment (?)
Minor symptoms, tremor	Pramipexol, anticholinergic agents?
Minimal symptoms	Selegilin, Amantadin, dopamine agonists
Functional impairment	L-Dopa, dopamine agonists, COMT-inhibitors
Depression, anorexia	Tricyclic antidepressants, benzodiazepines

Indications for stereotactic neuromodulation: the need to reduce cardinal disease syndromes, increase the duration and improve the activation periods, the need to improve the quality of life during the off periods, reduce dyskinesia induced by therapy, reduce the doses of drugs.

Table 5

Select the target for the stereotactic operation

Target	Tremor	Rigidity	Akinesia	Dyskinesia
Nucleus ventralis				
Intermedius (Vim)	+++	+	-	-
Nucleus				
Subthalamus (Strn))	++	+++	+++	++
Globus pallidus				
Internus (Gpi))	+	++	++	+++

Exclusion criteria: Brain atrophy, dementia, cerebral-scooter diseases, other neurodegenerative diseases.

The results of the stereotactic operation: Reducing acne, dyskinesia, rigidity and tremor, reducing episodes you are switching on and reducing the dose of medications.

Conclusions:

- Pharmacological treatment:

\*) initial stage: Amantadin

\*) Basic mode: Preparations of L-Dopa

\*) Late stage: combination with dopamine agonists and the apomorphine pump system.

- use of surgical treatment in late stages of the disease, especially in order to reduce the side effects of therapy.

- Experimental development:

(Deep brain stimulation, implantation).

5 декабря  
Большой зал

5. DEZEMBER  
BOLSCHOI SAAL

Председатели:

Проф. Павел Иванович Пилипенко (Россия), Prof. PILIPENKO  
проф. Франц Герстенбранд (Австрия) Prof. GERSTENBRAND

- 09<sup>00</sup>-09<sup>45</sup> Эпидемиология инсульта на рубеже веков: уроки и перспективы.  
Проф. Валерий Львович Фейгин, Окленд, Новая Зеландия.
- 10<sup>00</sup>-10<sup>45</sup> Вторичная профилактика инсульта: современные подходы.  
Проф. Чарльз Вольф, Лондон, Великобритания.
- 11<sup>00</sup>-11<sup>45</sup> Первичная профилактика инсульта: современные подходы.  
Проф. Валерий Львович Фейгин, Окленд, Новая Зеландия.
- 12<sup>00</sup>-13<sup>00</sup> Перерыв.
- 13<sup>00</sup>-13<sup>45</sup> Инсультные отделения (блоки): организация и эффективность.  
Проф. Чарльз Варлоу, Эдинбург, Великобритания.
- 14<sup>00</sup>-14<sup>45</sup> X Стратегия ведения больных с апаллическим синдромом.  
Проф. Франц Герстенбранд, д-р Беттина Матулла, Вена, Австрия.
- 15<sup>00</sup>-15<sup>45</sup> Современные подходы к профилактике атеросклероза.  
Проф. Юрий Петрович Никитин, Новосибирск, Россия.
- 16<sup>00</sup>-17<sup>00</sup> Дискуссия: вопросы и комментарии.

6 декабря  
Большой зал

Председатели:

Проф. Амос Коржин (Израиль),  
проф. Валерий Львович Фейгин (Новая Зеландия)

- 09<sup>00</sup>-09<sup>45</sup> Современные подходы к реабилитации больных инсультом.  
Проф. Чарльз Вольф, Лондон, Великобритания.
- 10<sup>00</sup>-10<sup>45</sup> Каротидная эндартерэктомия – системный обзор литературы.  
Проф. Чарльз Варлоу, Эдинбург, Великобритания.
- 11<sup>00</sup>-11<sup>45</sup> Современные подходы к лечению субарахноидальных кровоизлияний.  
Проф. Валерий Львович Фейгин, Окленд, Новая Зеландия.
- 12<sup>00</sup>-13<sup>00</sup> Перерыв.
- 13<sup>00</sup>-13<sup>45</sup> Лечение инсульта в остром периоде заболевания.  
Проф. Чарльз Варлоу, Эдинбург, Великобритания.

- 14<sup>00</sup>-14<sup>45</sup> Организация медицинской помощи при инсульте: европейский опыт  
Проф. Чарльз Вольф, Лондон, Великобритания.
- 15<sup>00</sup>-15<sup>45</sup> Лечение и исходы инсульта в Сибири: настоящее и будущее.  
Проф. Павел Иванович Пилипенко, Новосибирск, Россия.
- 16<sup>00</sup>-17<sup>00</sup> Дискуссия: вопросы и комментарии.

7 декабря  
Большой зал

7. DEZEMBER  
BOLSCHOI SAAL

Председатели:

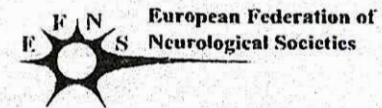
Проф. Чарльз Варлоу, проф. Чарльз Вольф (Великобритания),  
академик РАМН, проф. Юрий Петрович Никитин (Россия)

- 09<sup>00</sup>-09<sup>45</sup> Диагностика мягкого когнитивного снижения и деменции.  
Проф. Амос Коржин, Тель-Авив, Израиль.
- 10<sup>00</sup>-10<sup>45</sup> X Минимальные стандарты диагностики смерти мозга.  
Проф. Франц Герстенбранд, д-р Холдер Баумгартнер,  
Д-р. Вальтер Струхал, д-р. Беттина Матулла, Вена, Австрия.
- 11<sup>00</sup>-11<sup>45</sup> Болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция: подходы к лечению.  
Проф. Амос Коржин, Тель-Авив, Израиль.
- 12<sup>00</sup>-13<sup>30</sup> Перерыв.

Председатели:

Проф. Амос Коржин (Израиль), проф. Чарльз Варлоу (Великобритания),  
проф. Франц Герстенбранд (Австрия), проф. Чарльз Вольф (Великобритания)  
проф. Валерий Львович Фейгин (Новая Зеландия)

- 13<sup>30</sup>-14<sup>15</sup> X Современные методы лечения болезни Паркинсона.  
Проф. Франц Герстенбранд, д-р Вальтер Струхал,  
д-р Эввин Отт, д-р Беттина Матулла, Вена, Австрия.
- 14<sup>15</sup>-15<sup>00</sup> Факторы риска и профилактика деменции и когнитивных нарушений.  
Проф. Амос Коржин, Тель-Авив, Израиль.
- 15<sup>00</sup>-16<sup>15</sup> Сосудистая деменция: клинико-нейровизуализационные корреляции.  
Проф. Павел Калвах, Прага, Чехия.
- 16<sup>15</sup>-17<sup>15</sup> Интерактивное обсуждение с аудиторией сложных клинических случаев.
- 17<sup>15</sup> Закрытие конференции.



European Federation of Neurological Societies (EFNS)

EFNS Teaching Course

SCIENTIFIC PROGRAMME

UPDATES ON DIAGNOSIS,  
PREVENTION AND MANAGEMENT  
OF NEURODEGENERATIVE  
DISORDERS

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ,  
ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ  
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
(ДЕМЕНЦИИ, ИНСУЛЬТА И БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА)  
5-7 декабря 2003

Сборник научных трудов

Ответственный за выпуск: *Ю.В. Пахомова*  
Корректор: *Н.В. Суховеева*  
Компьютерная верстка: *Н.Ю. Адыгезалова*

Подписано в печать 27.11.03. Формат 60 x 84 / 16.  
Бумага офсетная. Гарнитура Times. Ризография.  
Усл. печ. л. 9,5. Тираж 350 экз. Заказ 347

Оригинал-макет изготовлен издательством «Сибмедииздат»  
630091, г. Новосибирск, ул. Красный проспект, 52  
Тел.: (383-2) 29-10-83. E-mail: Sibmedisdat@rambler.ru

Отпечатано в типографии издательства «Сибмедииздат»


---

Novosibirsk, Russia

5-7 December 2003

### Modern therapy of Parkinsons disease

F. Gerstenbrand, W. Struhal, E. Ott  
 With contribution of F. Alesch  
 EFNS – teaching course Novosibirsk  
 5th – 7th Dec. 2003



### Epidemiology of Mb. Parkinson

4 million patients worldwide  
 20.000 - 30.000 in Austria

Age of 62 – 65y  
 < 40y: 5 - 10 %

Age (y)	Prevalence
55-64	0.3%
65-74	1%
75-84	3.1%
85-94	4.3%

Increasing prevalence with age

### Causes and Risk Factors of Ideopathic Parkinson Syndrome (IPS)

- Age
- Gene analysis
  - $\alpha$  - Synuclein, Parkin
- Neurotoxins
  - environment
  - Methyl - Phenyl - Tetrahydro - Pyridine (MPTP)
  - Carbonmonoxid, Mangan, Cyanid

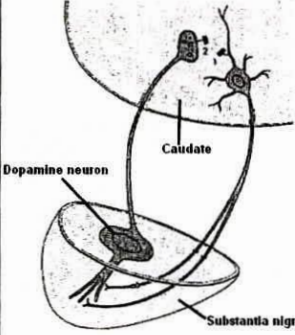

### Pathogenetic basis

#### Loss of Dopamine

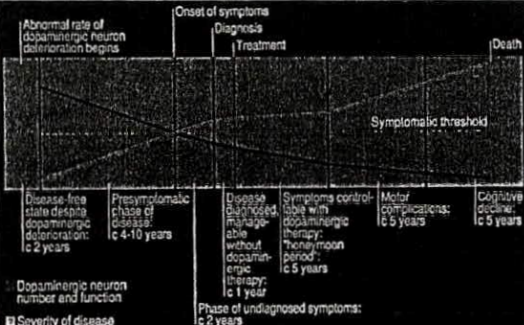
Post mortem:  
 > 90 %

Main symptoms:  
 70 - 80 %

“ asymptomatic “ :  
 < 50 %

### Phases and Course of IPS

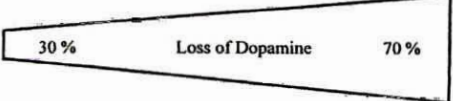


Phase	Duration	Key Features
Abnormal rate of dopaminergic neuron deterioration begins		Onset of symptoms
Disease-free state despite dopaminergic deterioration	c 2 years	
Presymptomatic phase of disease	c 4-10 years	
Disease diagnosed manageable without dopaminergic therapy	c 1 year	Diagnosis, Treatment
Symptoms controllable with dopaminergic therapy	“ honeymoon period “ c 5 years	
Motor complications	c 5 years	
Cognitive decline	c 5 years	
Death		

■ Severity of disease

Phase of undiagnosed symptoms: c 2 years

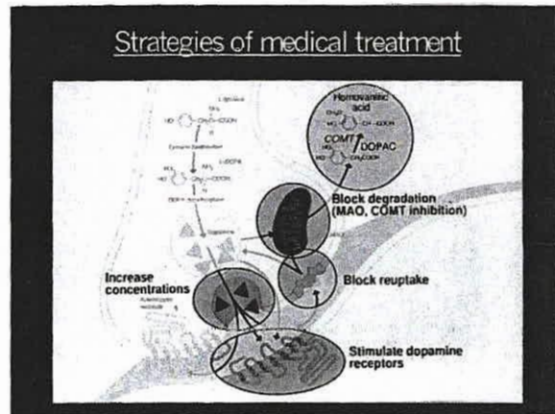
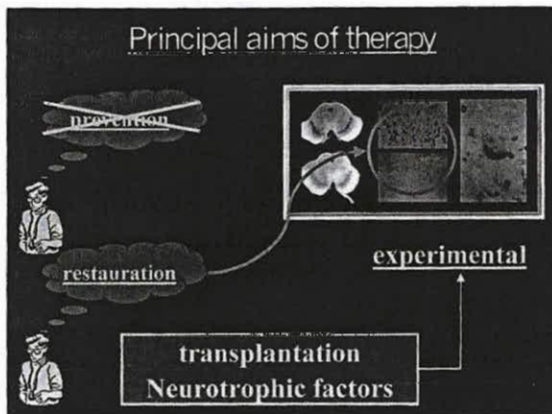
### Clinical Aspects of IPS



30 %	Loss of Dopamine	70 %
<b>Preliminary sympt.</b> Emotional lability Memory dysfunction Mood disorder Performance brake Sense of smell dysfunction	<b>Early sympt.</b> Depression, fear Vegetative disorder Vigilance disturbance Posture abnormality hypokinesia Pain in vertebral spine, headaches	<b>Full stage</b> Rigidity Tremor Akinesia Bradyphrenia Disturbance in postural reflexes Disturbance of cognitive performance Disturbance of autonomic NS



- ### Principles of Therapy - Objectives
- Prevention
  - Restauration of premorbid neuronal integrity and function
  - Prevention of neuron decline (neuroprotection)
  - Compensation of symptoms
  - Amelioration of Quality of Life
- modif. after W. Poewe, 1998



- ### Classes of substances
- Dopaminergic drugs
    - L - Dopa
    - Dopamin - agonists (DA)
  - COMT Inhibitors
  - MAO - B Inhibitors
  - Non-dopaminergic drugs
    - Amantadine
    - Anticholinergics

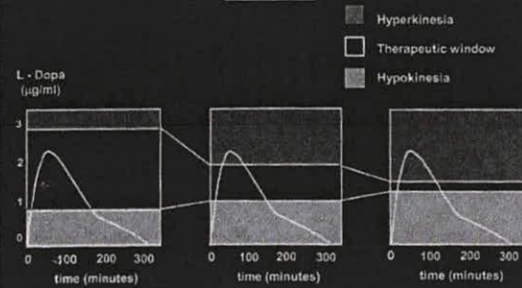
- ### L - Dopa & Benserazid / Carbidopa
- |  |   |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Advantages</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Gold standard</li> <li>- Good response of all patients</li> <li>- Influence to all main symptoms</li> <li>- Monotherapy</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <u>Disadvantages</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>- No neuroprotection</li> <li>- L - Dopa - long time syndrome</li> <li>- SE: nausea, vomiting, postural hypotension, psychotic symptoms, sleepyness</li> </ul> </li> </ul> |
|--|---|



## L - Dopa & Benserazid / Carbidopa

	Start of effect (minutes)	Duration of effect (hours)	Dosage (mg / day)
Madopar®	20 - 40	2 - 4	150 - 600
Sinemet®			
Madopar CR®	30 - 60	3 - 6	200 - 600
Sinemet ret.®			
Madopar® Water soluble	10 - 20	0,5 - 1	150 - 600

## Effect of progression on the therapeutic window



## Disadvantages of L - Dopa therapy

Loss of effectiveness in 75 % of the patients after 2 - 5 years

- Central pharmacodynamic mechanisms
- Peripheral pharmacodynamic mechanisms
- Wearing - Off On - Off Dyskinesias
- Delayed - On No - On

## Dopamin agonists receptor affinity

	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	D <sub>5</sub>
Dopamin	++	+++	++++	-	-
Bromocriptin	-	++	++	+	+
Cabergolin	-	+++	?	?	?
Pergolid	+	++++	++++	+	+
Ropinirol	-	+++	+++	+	-
Pramipexol	-	+++	+++	++	?
Apomorphin	++	++	?	?	?

mod. n. Tolosa & Marin, 1997; P. Jenner, 2002

## Distribution of dopamine receptors in basal ganglia

	D <sub>1</sub>	D <sub>2</sub>	D <sub>3</sub>	D <sub>4</sub>	D <sub>5</sub>
Striatum	+	+	+	+	+
Gpe		+		+	
STN	+	+	+		
Gpi / Snret.	+			+	
Sncomp.	+	+	+		

Ref.: P. Jenner, Neurology 58, 2002

## Dopaminagonists

(J.P.Hubble, 2002)

	HT (h)	PD (m)	Dosage (mg/d)
Bromocriptin (Umpret)	6	70-100	7.5 - 30
Lisurid (Dopergin)	2 - 4	60 - 80	1 - 5
Cabergolin (Cabaseril)	65 +	60 - 80	2 - 6
Pergolid (Permax)	15-27	60-120	1.5 - 12
Pramipexol (Sifrol)	8 - 12	60-180	1.5 - 4.5
Ropinirol (Requip)	4 - 6	90	9 - 24

## Dopaminagonists (DA)

- Advantages
  - neuroprotection (?)
  - Monotherapy
    - After 3y 30 - 40 %
    - After 5y 30 - 35 %
  - No L-Dopa longtime syndrome
  - + L - Dopa: Dyskinesia later and minor
  - + L- Dopa saving effect
- Disadvantages
  - ? Minor effect compared to L-Dopa
  - Risk factors for incompatibility
  - SE: nausea, dizziness, psychotic symptoms, sleepyness

## Monotherapy with Dopamin-Agonists

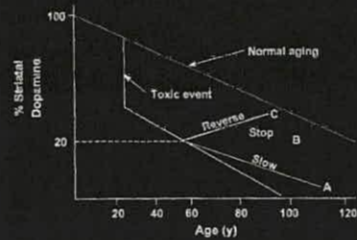
- Start with low dosages
- Slow titration (within 3 weeks) until maximum of effectiveness under care of SE
- Try to reach maximal dosages

## Indication for combination treatment

- Loss of effectiveness of L - Dopa / DA;
- Increasing side effects under L - Dopa monotherapy (fluctuation, dyskinesia);
- Begin when patient is already disabled

## Progredience of IPS

### Annual progredience of extrapyramidal symptoms 1.5 %

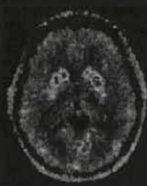
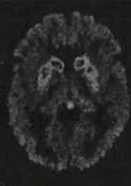
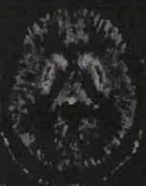


## <sup>18</sup>F - Dopa PET

Normal

Early PD

Early PD + 2 years



The progressive reduction of <sup>18</sup>F-Dopa-uptake in the striatum shows the loss of dopaminergic functions, a biomarker of progression of PD

Modif. after D. Brooks 2001

## Neuroprotective (?) properties of dopamin-agonists

	PET	$\beta$ - CIT	time
L - Dopa <sup>1,2</sup>	- 20 %	- 25 %	3 years
Ropinirol <sup>1</sup>	- 14 %		3 years
Pramipexol <sup>2</sup>		- 11 %	3 years
Pergolid <sup>3</sup>	- 11 %		3 years

<sup>1</sup>REAL-PET p < 0.02; <sup>2</sup>CALM-PD p < 0.01; <sup>3</sup>PELMOPET p < 0.08,

Ref.: AAN, 2002.

## COMT – Antagonists (Comtan®)

- Advantages
  - Improved bioavailability
  - Smoothing of fluctuations
  - Improvements of activities of daily life (ADL)
- Disadvantages
  - Dyskinesia
  - Diarrhea
  - Monitoring of blood analysis

## Selegilin (Jumex® 10 mg / d)

- Advantages
  - Neuroprotection ( ? )
  - in combination with L - Dopa reduced fluctuation
  - In early treatment delay of L - Dopa - need
- disadvantages
  - reduced antiparkinson effectiveness
  - No influence to the progression of PD
  - SE: Insomnia, psychotic reactions

## Amantadine

Substance	Preparate	Dosage
Amantadin-Sulfate	PK-Merz	300-600mg po
	Hofcomant	200-400mg iv

## Amantadine

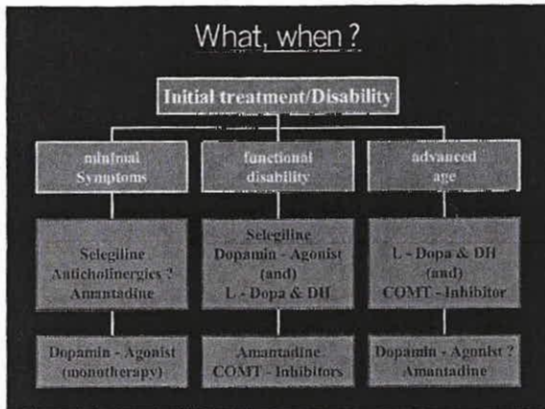
- Advantage
  - Possible parenteral application
  - Good effect on rigor, tremor, akinesia
  - High anti-dyskinesia potential
- disadvantages
  - Livedo reticularis
  - Edema of the legs
  - Psychotic reactions

## Anticholinergics

- Advantages
  - Good effect against tremor
- Disadvantages
  - Antiparkinson effect only minimal
  - Cognitive dysfunctions
  - SE: hallucination, psychotic reaction

## Frequent problems in therapy

Problem	Solution
Fluctuation of effectiveness	COMT-Inhibitors Dopamine-Agonists
On – Off	Apomorphine pause in therapy ( ? )
L – Dopa Dyskinesia	L – Dopa reduction Fraction of dosage Dopamine-Agonists Amantadine
Akinetic states psychosis	Amantadine - infusion Dosis reduction Last in – first out atypical neuroleptics



- ### How ?
- Individual treatment program
  - optimal dosage = maximal clinical effect with low side effects
  - Experience of the neurologist with the drugs used
  - Additional modifying factors



- ### Individual treatment program
- age
  - Profession, hobby, partner
  - Characteristic of symptoms / Disability
  - Dominant symptom(s)
  - Costs (?)

### Layers of initial treatment

Symptoms:	Strategy:
No functional disability	no treatment (?)
minor symptoms, Tremor	Pramipexol, Anticholinergics (?)
Minimal symptoms	Selegiline, Amantadine, Dopamine-agonists monotherapy
Functional handicap	L - Dopa, dopamine-agonists, COMT - inhibitors
Depression, anxiety	SSRI, Trizyélies, Benzodiazepine

- ### Therapeutical horizont in younger age
- Long treatment duration
    - Profession, hobby, partner
  - High risk of long period complication
    - ⇒ Dopamin-agonist - monotherapy
    - ⇒ L - Dopa saving
    - ⇒ Neuroprotection

### Therapeutical horizon in higher age

- Shorter treatment duration
- Diminished risk of long period complications of dopaminergic substances -> L - Dopa
- Higher comorbidity risk
  - Drugs
  - Brain circulation disturbances

### Other forms of treatment program

- Stereotactic operation  
Pallidotomy
- Stereotactic neuromodulation
- Implantation

### Background on Deep Brain Stimulation

- Deep Brain Stimulation used for pain control since 1960s
- Systematic study of Deep Brain Stimulation for tremor suppression began in Europe in 1987
- CE mark approval for
  - Activa® Tremor Control Therapy in 1993
  - Activa® Parkinson's Control Therapy in 1998

### INDICATIONS FOR STEREOTACTIC NEUROMODULATION

- Pain (neuropathic, nociceptive)
- Movement disorders
  - Parkinson's Disease (Tremor, Rigidity, Akinesia)
  - Essential Tremor
  - Midbrain / Rubral Tremor
  - Cerebellar Tremor
  - Dystonia
  - Other (Hemiballismus, GTS)

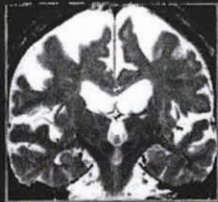
### Activa® Parkinson's Control Therapy

- Suppresses cardinal symptoms of PD
- Increases duration and quality of "on" time
- Improves quality of life during "off" time
- Helps patients reduce drugs
- Reduces drug-induced dyskinesias

### CHOICE OF THE TARGET

Target	Tremor	Rigidity	Akinesia	Dyskinesia
Nucleus ventralis intermedius (Vim)	+++	+	-	-
Nucleus subthalamicus (Stn)	++	+++	+++	++
Globus pallidus internus (Gpi)	+	++	++	+++

### EXCLUSION CRITERIA



- ◆ Brain Atrophy
- ◆ Dementia
- ◆ Cerebrovascular diseases
- ◆ Other neurodegenerative diseases

### RESULTS OF Vim STIMULATION

	%
• suppression	84
• improvement	13
• no effect	2

Results: F. Alesch et al., 1995

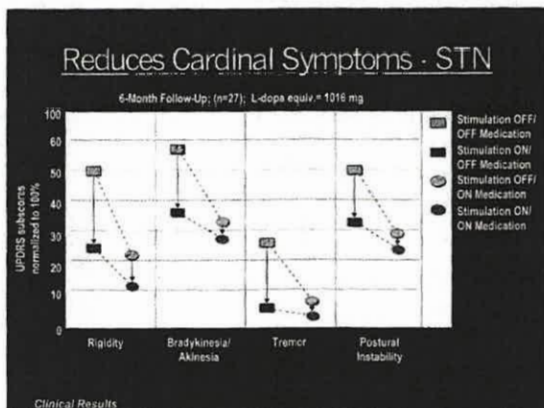
### RESULTS OF STN STIMULATION

- ◆ Reduction of Akinesia, Rigidity and Tremor
- ◆ Reduction of number and intensity of OFF-Phases
- ◆ Reduction of Drug Therapy
- ◆ Reduction of Dyskinesias
- ◆ Improvement of Quality of Life

### COMPLICATIONS

DBS for Movement Disorders (rev. 04.10.2010)

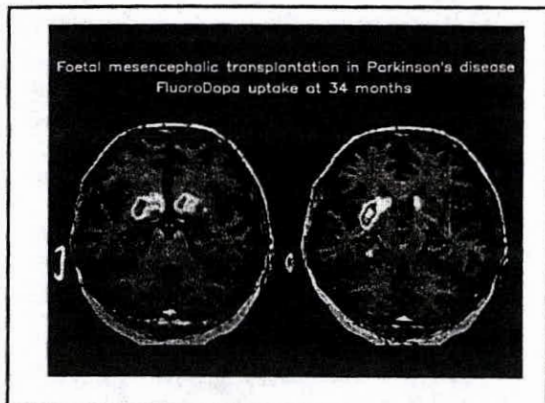
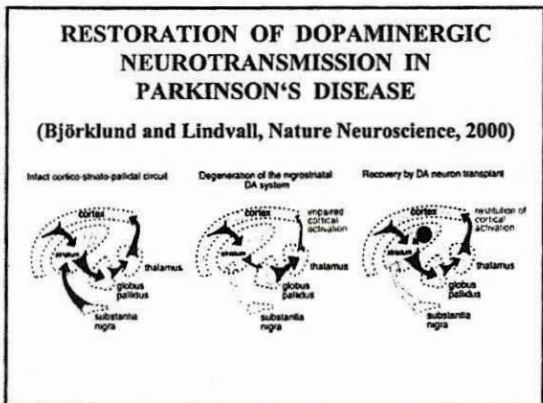
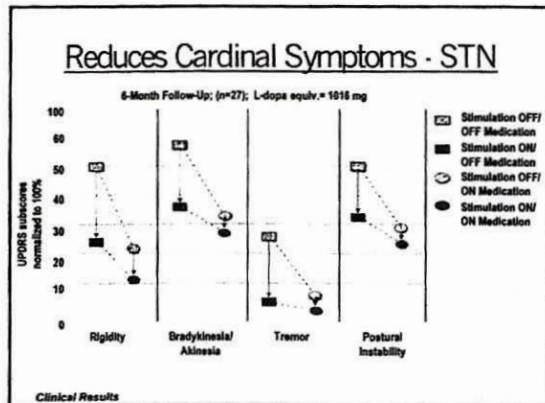
Seizure	3
lead displacement	2
Hematoma	1
Infarction	1
Infection	2
Skin erosion	2



### Summary

- Pharmacological treatment the basis
  - \*) initial phase: Amantadine can be used
  - \*) basic regime: L-Dopa drugs
  - \*) later phase combination with agonists, apomorphin-pump system
- Surgical treatment used in later course, especially to decrease side effects.
  - \*) Deep brain stimulation main method
- Implantation treatment may be successful, but currently in experimental stage

COMPLICATIONS	
DBS for Movement Disorders (n=204 Implantations)	
Seizure	3
lead displacement	2
Hematoma	1
Infarction	1
Infection	2
Skin erosion	2



- ### Summary
- Pharmacological treatment the basis
    - \*) initial phase: Amantadine can be used
    - \*) basic regime: L-Dopa
    - \*) later phase combination with agonists, apomorphin-pump system
  - Surgical treatment used in later course, especially to decrease side effects.
    - \*) Deep brain stimulation main method
  - Implantation treatment may be successful, but currently in experimental stage