



Паркинсонова болест

Иван Миланов

По-късно прочутият невролог Жан-Мартен Шарко (Jean-Martin Charcot) наименува заболяването на името на Parkinson. Първоначалното описание на заболяването е толкова точно, че и досега почти нищо не може да бъде добавено към него.

Паркинсоновата болест е невродегенеративно заболяване с неясна етиология, свързана с генетични и фактори от околната среда. Не е ясно как комбинацията от тези фактори довежда до дегенеративния процес с последваща смърт на неврони в определени структури на мозъка. Патогенезата е свързана с митохондриални нарушения, оксидативен стрес, нарушения в нагъването на протеините и нарушение на множество молекулярни и клетъчни функции. Все още няма създадени медикаменти с доказано сигурно невропротективно действие, които да забавят развитието на дегенеративния процес.

Епидемиологичните проучвания установяват, че тютюнопушенето, пиенето на кафе, физическата активност и използването на стероидни противовъзпалителни средства категорично намаляват риска от развитие на Паркинсонова болест. Не са толкова категорични данните относно хранителната диета, професията, работата с пестициди и образованието. Влиянието

Заболяването е описано подробно за първи път от общопрактикуващия лекар Джеймс Паркинсон (James Parkinson) през 1817 г., след като наблюдавал хората по улиците на Лондон. Своите наблюдения върху 6 души, които никога не е преглеждал, той описва в монография, под наименованието *paralysis agitans* (трепереща парализа), защото е предполагал, че пациентите имат парализа на крайниците и треперене.

на тези фактори може да се модифицира от индивидуалните генетични вариации. При 10 % от пациентите се установява аутозомно доминантно или рецесивно унаследяване на заболяването и при тях заболяването обикновено започва в по-ранна възраст. Вероятно ефектът на кофеина, както и на никотина се осъществява чрез модулиране

на неврорецепторните и невротрансмитерни системи в мозъка.

Никотинът намалява риска от Паркинсонова болест с около 50 %. Протекцията е право пропорционална на броя изпушени дневно цигари, но със спиране на тютюнопушенето протекцията се прекратява. Има данни, че никотинът има ефект и върху намаляването на симптомите при пациенти с късна Паркинсонова болест, депресията, активиране на когнитивните възможности и повлияване на болката. Тютюнопушенето вероятно има директен химичен протективен ефект срещу токсичното увреждане на невроните. Установяването на точните механизми, чрез които тютюнопушенето оказва своите ефекти, може да помогне за установяване на етиологията и патогенезата на Паркинсоновата болест и разработване на нови невропротективни медикаменти, без страничните ефекти от тютюно-

пушенето. В момента се проучва ефектът от прилагането на никотинови лепенки.

Кофеинът е най-широко използваният в света психостимулант. Използването на кофеин намалява риска за развитие на заболяването с 30 – 50 %. Ефектът е право пропорционален на количеството приемани кофеинови напитки. Приемът на чай също намалява риска от възникване на Паркинсонова болест, но приемът на декафеинизирано кафе не оказва никакво влияние. От близо 40 години е известно, че кофеинът има и симптоматично действие при пациенти с Паркинсонова болест, като потенцира антипаркинсоновите ефекти на леводопатерапията и подобрява двигателните нарушения. Кофеинът е антагонист на аденозиновите A_{2A} рецептори в мозъка. Блокирането на тези рецептори обяснява ефекта му и забавянето на невродегенеративния процес, който обуславя Паркинсоновата болест. Синтетичните антагонисти на тези рецептори са нова възможност за симптоматично лечение на Паркинсоновата болест и вероятно имат неввропротективен ефект.

Антидепресантите могат да оказват модифициращи заболяването ефекти при пациенти с Паркинсонова болест. Различни антидепресанти модулират сигналните пътища, свързани с пластичността и преживяемостта на клетките. Антидепресантите от групата SSRI (инхибитори на обратния захват на серотонина) и трициклическите антидепресанти възстановяват серумните нива на достъпния от мозъка невротрофичен фактор (BDNF) и подобряват двигателната активност при пациенти с Паркинсонова болест. Лечението с антидепресанти може да забави скоростта на дегенерация на допаминергичните неврони при пациенти с Паркинсонова болест.

През последните години се появиха данни за обратна връзка между концентрацията на витамин D и риска от Паркинсонова болест. Основни източници на витамина са от храната, от допълнителен прием и през кожата, чрез процес, зависим от ултравиолетовата светлина. Слънчевата светлина е основният източник за витамина, която



Кофеинът намалява риска от развитие на Паркинсонова болест

попълва 90 % от неговите нужди. По-възрастните хора, жените, тези с тъмна кожа, хората, престояващи по-малко време навън и използващите слънцезащитни методи синтезират по-малко количество витамин.

Високите нива на общ и LDL холестерол намаляват риска от Паркинсонова болест и прилагането на статини повишава риска от Паркинсонова болест. Прилагането на невролептици също може да доведе при генетично възприемчиви пациенти до развитие на Паркинсонова болест, като отключва прогресираща невродегенерация.

На базата на тези епидемиологични данни се разработват критерии за диагностициране на продромалния стадий на Паркинсонова болест. Това ще даде възможност застрашените пациенти да бъдат третирани рано с модифицираща хода на заболяването терапия.

Причината за смъртта на невроните в мозъка остава неясна. Възможно е някакъв причинител да прониква от външната среда и по-късно да се разпространява към мозъка. Последните данни говорят в посока на прионна етиология на заболяването. В невроните на пациентите се установява един неправилно нагънат протеин (алфа-синуклеин), в хистологично установяващи се телца на Lewy. Наличието на тези телца в невроните е маркер за Паркинсоновата болест. Алфа-синуклеин протеинът в телцата на Lewy е ключовата причина за невронната смърт при пациентите с Паркинсонова



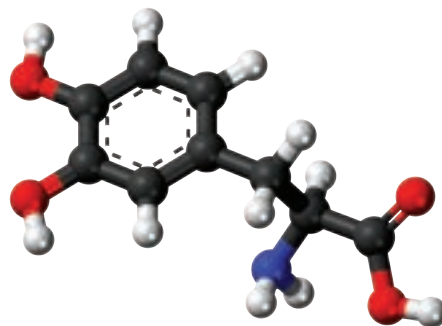
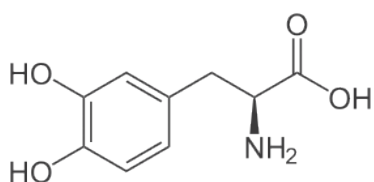
Акад. д-р Иван Миланов, проф. д.м.н., е невролог и неврофизиолог, прокурист на Университетската болница по неврология и психиатрия, председател на Дружеството по неврология и национален консултант. Работи основно по проблемите на болката, главоболието, Паркинсоновата болест, двигателните нарушения и множествената склероза.

болест. Вътреклетъчните агрегати от неправилно нагънатия алфа-синуклеин протеин са токсични. Той се намира в мозъка и кръвта, но неговите физиологични функции не са ясни. Също така той играе ключова роля в разпространението на невродегенеративния процес посредством прионо-подобен механизъм. Абнормно нагънатият α -синуклеин мигрира към незасегнатите неврони и действа като шаблон, който предизвиква патологично нагъване в α -синуклеина на здравите неврони. Разпространението на телцата на Lewy следва определен ред. Първоначално протеинът се установява в ядрата на краниалните нерви, които инервират носа, устата и храносмилателния тракт, където сигурно се осъществява връзката с етиологичния причинител. С прозресията на заболяването протеинът се разпространява и обхваща областите на мозъка, свързани с развитието на Паркинсонова болест. При някои хора разпространението продължава и тогава към паркинсоновия синдром се добавя деменция, подобна на тази при болестта на Алцхаймер (Alzheimer). Много вероятно е прион от външната среда да про-

никва първоначално в ядрата на краниалните нерви и после да се разпространява към групи невронни популации, като предизвиква тяхната смърт. Прионите са инфекциозни протеинни частици, без ДНК и РНК, съставени само от абнормно нагънат протеин. Прионният протеин възниква чрез промяна в структурата на нормалния клетъчен протеин в неправилно нагъната изоформа. Тази изоформа образува амилондни фибрили и плаки и предизвиква невродегенерация. Не е изяснен въпросът какво предизвиква превръщането на нормалния α -синуклеин протеин в патологично нагъната β форма, която има прионни свойства. Това превръщане е бавно, в продължение на много години. Вероятно нарушеното почистване на натрупаната нормална (α форма) от убиквитин протеозомната, автофагната и лизозомна система води до неговото натрупване и последващо превръщане в патологична форма. Нарушеното почистване може да се дължи на токсични фактори, оксидативен стрес или възпаление. Нарастването с 50 % на нормалния протеин е достатъчно, за да отключи процеса на трансформация. Тази теория поражда надеждата, че е възможно прилагането на ваксина срещу α -синуклеина. В момента се провеждат първите клинични проучвания с тази ваксина.

Загиването на невроните в мозъка основно е съсредоточено в т.нар. черна субстанция. Оцветена е в черно поради голямото количество невромеланин в невроните. Тази част на мозъка синтезира невромедиатора допамин, който е свързан основно с двигателната дейност. Намалването на количеството синтезиран допамин довежда до основните симптоми на заболяването.

Началото на заболяването е толкова постепенно и незабележимо, че болните не могат да посочат първия симптом. Появяват се различни неспецифични симптоми (прогреси), като бърза уморемост, неразположение, намалено обоняние и личностови промени. Двигателните симптоми се усещат от пациентите като слабост, затруднения при писане, леко нарушение на координация-



Химическата формула и молекулата на леводопа

та, болки в рамото, в гърба, в мускулите и стегнатост на крайниците. При някои болни симптомите се появяват само при стрес и чак след известно време те стават постоянни. Това води до трудности при поставяне на диагнозата и закъснение с лечението.

Треморът на ръцете се приема като основен симптом при пациентите, но трябва да се знае, че треперене на ръцете настъпва 10 пъти по-често при друго заболяване – тремор на Минор. Това води до свърхдиагностика и неправилно лечение на пациентите с есенциален тремор на Минор.

Постепенно се развиват основните симптоми на заболяването – тремор на ръцете, повишен тонус на мускулите, нарушения в позата и походката, забавеност на движенията, масковидно лице. Симптомите на заболяването първоначално обхващат едната страна на тялото, но бързо (до 2 години) се обхваща и другата страна. Симптомите се засилват, добавят се когнитивни нарушения и депресия. Еволюцията на заболяването е обикновено бавно прогресираща, продължаваща 10 и повече години. Инвалидността приковава към леглото болните средно след 14 години. Тежестта на симптомите се засилва във времето, появяват се нови симптоми и се обхващат нови анатомични области.

С поставянето на диагнозата се започва лечението на заболяването, като основното лечение е с леводопа – субстанция, която в мозъка се превръща в допамин и по този начин се замества липсващият в мозъка допамин.

Лечението на заболяването е успешно през първите 5 години, след което постепенно медикаментите намаляват своята ефективност. Основна причина за това е промяната в активността на допаминовите рецептори поради краткотрайния

ефект от прилаганите леводопа-медикаменти. Поради тази причина не се бърза с прилагането на леводопа-медикаментите, а се предпочита, докато е възможно, лечението да се провежда с други групи лекарства, които, макар и по-слабо ефективни, дават възможност за по-дълготрайно лечение на пациентите. Когато възможностите за лечение се изчерпят и пациентът остане прикован към леглото поради невъзможност да се движи, се започва прилагането на леводопа-медикаментите в течен вид директно в дванадесетопръстника. Подаването на медикамента става чрез тръбичка, изведена през кожата и свързана с компютър, който подава плавно медикамента. По този начин двигателната активност на пациента се възстановява и той може да продължи да живее пълноценно. По-малко приложение в тази фаза на заболяването намират неврохирургичните методи на лечение с имплантиране на електроди в мозъка, през които се подава електрически ток. Методът има строги индикации за приложение и сериозни странични ефекти. Може да се приложи и течен допаминов агонист (апоморфин) подкожно чрез компютризирана система за повлияване на двигателните нарушения.

В заключение, съвременната медицина е на прага на създаване на принципно нови модели за лечение на двигателните симптоми на Паркинсоновата болест и на усложненията от дълготрайното лечение. Вероятно скоро ще разполагаме и с първите медикаменти, модифициращи хода на заболяването, които ще забавят неговото развитие и ще удължат живота на пациентите. Това ще наложи диагнозата на Паркинсоновата болест да се поставя в предклиничния стадий, за да може да се предотврати нейната прогресия. ■