

Parkinsonin tauti

Etiologia

- Alkaa tavallisimmin 50–70-vuotiaalla, keskimäärin 62-vuotiaalla.
- Motoristen oireiden syynä on neuronien tuhoutuminen nigrostriataalisessa hermoadassa ja sen seurauksena dopamiinin väheneminen striatumissa.
- Etiologia on suurimmassa osassa tapauksista tuntematon. Harvinaisena syynä voi olla geenivirhe, mikä voi aiheuttaa taudin puhkeamisen jo alle 50-vuotiaana.
- Parkinsonin taudin kaltainen oireisto kuuluu myös ns. Parkinson plus -sairauksiin (ks. alla).
- Iatrogeeninen sekundaarinen parkinsonismi on tavallinen psykoosilääkkeitä tai metoklopramidia käyttävillä.
- Muita, harvinaisia sekundaarisen parkinsonismin syitä ovat myrkytykset (hiilimonoksidi, mangaani, MPTP, metanoli) sekä aivojen verenkiertohäiriöt, kasvaimet ja traumat.

Yleisyys

- Yli 16 000 potilasta saa Suomessa erityiskorvattavia Parkinsonin taudin lääkkeitä.
- Idiopaattisia tapauksia on yli 12 000.

Oireet

- Alkavat tavallisesti toispuolisina. Epäile muita syitä, jos on symmetrisiä bilateraalaisia oireita ilman vapinaa.
- Tavallisimmat
 - + Lepovapina (tremor) n. 75 %:lla

- + Liikkeiden hidastuminen (hypokinesia)
- + Lihastonuksen lisääntyminen
- Muita
 - + Lihaskipu
 - + Asennon poikkeavuudet
 - + Kaatumistaipumus
 - + Autonomisen hermoston häiriöt (ummetus, impotenssi, ortostaattinen hypotonia, virtsapakko ja virtsaamisvaikeus)
 - + Kuolaaminen, nielemisvaikeus
 - + Ihon rasvoittuminen
 - + Hajuaistin huonontuminen
 - + REM-unen aikainen käytöshäiriö
 - + Masennus (n. 40–50 %:lla), apatia ja ahdistuneisuus
 - + Muistihäiriöt etenkin ikääntyneillä
 - + Dementia pitkälle edenneissä tapauksissa (yli 30 %:lla potilaista)
 - + Hallusinaatiot ja psykoosioireet lääkehoitoon liittyen
- Lievät muistihäiriöt ovat demensiaa tavallisempia.
- Vapina on harvajakoista ja vähenee tahdonalaisen liikkeen aikana.
- Leuka voi vapista; sen sijaan pää ei yleensä liiku ("ei-ei"-liike = todennäköisesti ei Parkinsonin tautia).
- Rigiditeetti voi tuntua joko taivassaisena (lyijyputki-rigiditeetti) tai rytmisesti vaihtuvana vastuksena (hammasratas-rigiditeetti) pääosin vapinataipumuksen mukaan.
- Hypokinesia näkyy liikkeiden vähyytenä (akinesia) ja hitautena (bradykinesia).
- Kasvojen ilmeet ja silmien räpytys vähenevät (hypomimia) ja puhe voi



olla monotonista.

- Kirjoittaminen hidastuu ja käsiala on pientä (mikrografia).
- Myötaliikkeet vähenevät, askel lyhenee ja kävely hidastuu. Toispuolinen myötaliikkeen väheneminen usein ensioire.
- Pidempään sairastaneiden asento on usein etukumara.
- Kaatumistaipumus voi liittyä sekä motorisiin ongelmiin että ortostaattiseen hypotoniaan.
- Psykykkinen ja fyysinen rasitus pahentavat kaikkia oireita.
- Kaikkia oireita ei ole kaikilla potilailla.

Diagnoosi

- On todennäköinen, jos potilaalla on kaksi kolmesta pääoireesta (tremor, hypokinesia, rigiditeetti) erityisesti toispuolisina löydöksinä.
- Oireisto ei ala nopeasti muutaman päivän tai viikon aikana.

- Kaatuilu ja dementia eivät kuulu taudin alkuvaiheeseen.
- Löydöksiin ei kuulu hyperrefleksiaa eikä positiivista Babinskin merkkiä.
- Eniten vääriä diagnooseja aiheuttaa essentiaalinen vapina
- Muita poissuljettavia ovat sairaudet, joihin liittyy parkinsonismin lisäksi jokin muu löydös (Parkinson plus).
 - + Progressiivinen supranukleaarinen halvaus (rajoittuneet silmänliikkeet)
 - + Monisysteemiatrofia (huomattava ortostaattinen hypotonia)
 - + Kortikobasaalinen degeneraatio (toispuolinen raajajäykkyys, apraksia)
 - + Normaalipaineinen hydrokefalus (alaraaja-ataksia, inkontinenssi)
 - + Lewyn kappale -dementia (varhainen dementia, hallusinaatiot)
 - + Multi-infarktioireyhtymä (muisti- ja emotionaaliset häiriöt, spastisuutta ja/tai positiivinen Babinskin merkki, ei lepovapinaa).
 - + Alzheimerin tauti ja muut vaikeaa dementiaa aiheuttavat sairaudet
 - + Lääkeaineparkinsonismi (alku yleensä nopea, harvemmin vapina)
- Eräitä parkinsonismia aiheuttavia sairauksia (Lewyn kappale -dementia, monisysteemiatrofia, kortikobasaalinen degeneraatio, progressiivinen supranukleaarinen halvaus) ei voida aina alkuvuosiin kluinisesti varmuudella erottaa Parkinsonin taudista.

Hoito

- Koostuu omaehtoisesta liikunnasta, lääkkeitä ja joskus kirurgiasta.
- Liikunta tähtää yleisen suorituskyvyn, tasapainon ja nivelten liikelaa-juuden säilyttämiseen.
- Hoidon aloituksen suunnittelun

ja erityisesti nuorempien (esim. työikäisten) hoidon pitäisi perustua neurologin arvioon pitkäkestoiseen hoitoon liittyvien sivuvaikutusten minimoimiseksi.

- Lääkehoito valitaan yksilöllisesti iän ja muiden sairauksien mukaan.
- Hoidossa ei pyritä välttämättä oireettomuuteen.
- Lääkkeiden vaikutus on syytä kertoa potilaalle. Samoin on hyvä kehottaa häntä pitämään kirjaa lääkkeiden otosta, aterioista ja lääkevaikutuksesta 2–3 päivältä ennen tuloaan kontrollikäynnille.
- Saatavissa on potilaalle suunnattuja ohjekirjoja.
- Suomen Parkinson-liitto ry järjestää erilaisia sopeutumisvalmennus- ja kuntoutuskursseja

Levodopa

- Dopaminergiset solut tekevät levodopasta dopamiinia.
- Annetaan yhdessä dekarboksylasi-inhibiittorin (karbidopa tai benseratsidi) kanssa. Inhibiittori estää levodopan hajoamisen muulla elimistössä ja vähentää perifeerisiä haittavaikutuksia.
- Hoito aloitetaan pienellä annoksella (50 mg × 3), ja lääkettä lisätään 3–5 päivän välein 100–200 mg × 3 annostukseen tehon ja haittavaikutusten mukaan.
- Imeytymisessä on yksilöllisiä eroja ja joskus tarvitaan suurempiakin annoksia.
- Lääkkeen vaikutus rytmitetään valvellaoloajalle. Annosteluajat ovat hoidon alkuvuosina kolmena annoksena otettaessa n. klo 7, klo 12 ja klo 17 (n. 5 tunnin välein), jos potilas on valveilla klo 7–22.
- Lääke otetaan ruokailun jälkeen 1–2 ensimmäisenä kuukaute- na (totutusvaihe), myöhemmin tyhjään vatsaan esim. n. 30–45 minuuttia ennen ateriaa, jolloin

vaikutus alkaa nopeammin ja imeytyminen on sekä parempi että luotettavampi (ei vaihtelee ottokerrasta toiseen). Poikkeuksen voi tietyissä tapauksissa tehdä depotvalmisteiden kohdalla, joiden imeytyminen on hivenen parempi, jos potilas on syönyt vähän.

- Depotvalmisteiden hyötöosuus on n. 70 % verrattuna standardivalmisteisiin, plasman huippupitoisuudet pienemmät, vaikutusaika pidempi ja vaikutuksen alkaminen hitaampi (n. 2 tunnissa). Standardivalmisteiden vaikutus alkaa n. 45 minuutissa, ellei niitä pure ennen nielemistä. Nopein vaikutus on veteen liuotetulla valmisteella (Madopar Quick®).
- Tehoa yleensä hyvin etenkin jäykkyyteen ja liikuntavaikeuksiin, eikä alussa ole merkittävästi haittavaikutuksia.
- Haittavaikutukset
 - + Maha-suolikanavan oireet (pahoinvointi, poltot, närästys)
 - + Huimaus, hikoilu
 - + Sekavuus, harhat
 - + Joskus sydämen rytmihäiriöt
- Psykoosiläkkeet ja metoklopramiidi heikentävät tehoa.
- Pitkään jatkunut levodopahoito aiheuttaa tahattomia liikkeitä (dyskinesia) suurelle osalle potilaista. Ne vähenevät lääkemannosta vähentämällä, mutta usein Parkinsonin taudin oireet samalla pahenevat. Toinen tyypillinen ongelma on levodopan vaikutusajan lyhentyminen (wearing off). Puhutaan päivittäisestä tilanvaihtelusta.
- Nuoremmat potilaat saavat vanhempia herkemmin dyskinesian. Kun heillä samanaikaisesti on pidempi odotettavissa oleva hoitoaika, on aiheellista pyrkiä alkuvaiheessa käyttämään lääkkeitä, jotka eivät yksin käytettyinä synnytä dyskinesiaa (esim. MAO-B:n estäjät

ja dopamiinireseptoriagonistit). Tämä siirtää useissa tapauksissa levodopan käyttöönottoa **B** tai ainakin pienentää sen päivittäistä tarvetta.

- Vaikeissa levodopan komplikaatioissa voidaan tapauskohtaisesti harkita PEG-letkun kautta ohutsuoleen infusoitavan levodopan ja karbidopan yhdistelmä (Duo-dopa®).

MAO-B:n estäjät (selegiliini, rasagiliini)

- Estävät MAO-B-entsyymiä ja tehostavat levodopahoidon vaikutusta. Selegiliiniä annetaan tavallisesti 5–10 mg ja rasagiliinia 1 mg aamulla.
- Ei pidä käyttää samanaikaisesti MAO-A-estäjien kanssa (hypertensiivisen kriisin vaara).
- Selegiliini voi pahentaa ortostaattista hypotoniaa ja aiheuttaa unihäiriöitä.
- On viitettä siitä, että MAO-B:n estäjä saattaisi hidastaa taudin etenemistä, mutta tutkimustulokset ovat ristiriitaisia **B**.

Entakaponi

- Entakaponi on katekoli-O-metyyli-transferaasi (COMT) -entsyymien estäjä. Koska levodopa on COMT-entsyymien substraatti, entakaponi hidastaa elimistöön imeytyneen levodopan tuhoutumista ja näin pidentää levodopan vaikutusaikaa.
- Lääkettä otetaan yksi tabletti (200 mg) samanaikaisesti levodopan kanssa.
- On hyödyksi tilanvaihteluista kärsivillä potilailla ("wearing-off") **A**.
- Entakaponi ei vaikuta levodopan maksimaaliseen plasmapitoisuuteen standardilevodopavalmisteita käytettäessä, mutta saattaa lisätä maksimipitoisuutta depotvalmisteiden käytön yhteydessä.

- Voi lisätä dopaminergisiä haittavaikutuksia, kuten dyskinesian keskoa **C**. Levodopan depotvalmisteita käytettäessä myös dyskinesian voimakkuus voi lisääntyä. Näissä tapauksissa levodopan kertaannosta on syytä pienentää.
- Voi aiheuttaa ripulia ja vatsakipua sekä virtsan värjäytymistä.
- Käytössä on sekä erillinen entakaponitabletti (200 mg) että valmiste, jossa levodopa, karbidopa ja entakaponi ovat samassa tablettissa (Stalevo®).

Dopamiinireseptoriagonistit

- Stimuloivat dopamiinireseptoreja eli vaikuttavat dopamiinin tavoin.
- Osa lääkkeistä (bromokriptiini **C**, kabergoliini **B**) ovat ergotjohdannaisia, osa uudemmissa valmisteista **A**, ropiniroli **C**, rotigotiini) eivät.
- Potilas täytyy totuttaa lääkkeeseen hitaasti.
- Lääkitys aloitetaan pienellä annoksella lisäten annoskokoa yleensä 4–8 viikon aikana hoitoannokseen.
- Teho on heikompi kuin levodopan, mutta parempi kuin amantadiinin, antikolinergien tai MAO-B:n estäjien.
- Etuna on levodopaa pidempi vaikutusaika, sillä lääkkeiden puoliintumisajat ovat useita tunteja (levodopalla n. tunti).
- Haittavaikutukset muistuttavat levodopan haittavaikutuksia, mutta ovat tavallisempia kuin levodopahoidossa.
- Hoidon alkuvaiheessa voi esiintyä erityisesti pahoinvointia ja oksentelua **B**. Pitkäaikaiskäytössä tavallimmat haitat ovat hallusinaatioit **B** alaraajaturvotus ja ortostatismi. Lääkkäät sietävät lääkkeitä huonommin kuin nuoremmat.
- Erityinen haittavaikutus on nuukahtaminen, joka voi tapahtua

äkillisesti. Sitä on kuvattu kaikkien dopamiinagonistien käytön yhteydessä, samoin kuin käyttäytymismuutoksia, kuten lisääntynyttä libidoa ja pelihimoa.

- Ergotjohdannaiset (bromokriptiini, kabergoliini) voivat aiheuttaa pleuriittia ja fibroosia etenkin keuhkoihin, sydänläppiin ja vatsan alueelle. Tähän liittyvät nesteiden kertyminen keuhkopussiin sekä kohonnut lasko ja CRP-arvo. Lääkkeen lopettamisen jälkeen pleuraneste poistuu, mutta keuhkofibroosin seurauksena on voinut syntyä pysyvä hengitysfunktion alenema.
- Ergotjohdannaisia käytettäessä on aiheellista seurata laskoa ja CRP-arvoa vähintään 6 kuukauden välein. Myös sydämen ultraäänitutkimus on aiheellinen.
- Pleuriitin saaneet potilaat voivat käyttää non-ergot-agonistia. Toiseen ergot-agonistiin vaihtaminen johtaa residiiviin.
- Ei-ergotjohdannaisien käyttöä voi suosittaa paremman turvallisuusprofiilin vuoksi.
- Apomorfiini on vanha dopamiinireseptoriagonisti. Euroopassa on käytössä apomorfiinikynä (s.c. antoon) sekä insuliinipumppua muistuttava infuusiomuoto. Nämä ovat erityisluvalla saatavissa.

NÄYTÖN ASTEEN LUOKITUS:

- A = VAHVA TUTKIMUSNÄYTTÖ**
- B = KOHTALAINEN TUTKIMUSNÄYTTÖ**
- C = NIUKKA TUTKIMUSNÄYTTÖ**
- D = EI TUTKIMUSNÄYTTÖÄ**

Artikkelin täydellinen versio on luettavissa Lääkärin tietokannoista Terveysportista www.terveysportti.fi

Lääkärin käsikirja 4.10.2010
Seppo Kaakkola

© 2012 Kustannus Oy Duodecim

- Apomorfiinin vaikutus alkaa minuuteissa ja kestää lyhyen aikaa (1–2 tuntia).

Antikolinergit

- Kaikilla potilailla saadaan vaatimaton hoitovaste. Usein ilmenee myös haittavaikutuksia.
- Hoito aloitetaan pienellä annoksella, jota lisätään vähitellen, kunnes saavutetaan tyydyttävä teho tai haittavaikutukset estävät annoksen suurentamisen.
- Antikolinergien haittavaikutuksia: ahdaskulmaglaukooman (hoitamattoman) paheneminen, hyvämuististenkin muistin huononeminen, näköhäiriöt, sekavuustilalat (varo, jos kyseessä vanhus tai huonomuistinen), suun kuivuminen, ummetus, virtsaumpi (varo, jos prostatahypertrofiaa).

Amantadiini

- Kehitettiin alun perin influenssälääkkeeksi.
- Sattumalta todettiin edullinen vaikutus Parkinsonin taudin oireisiin.
- Vaikutusmekanismi oli kauan huonosti tunnettu, kunnes 1990-luvulla todettiin yhdeksi vaikutusmekanismiksi erään glutamaattireseptorin (N-metyyli-D-aspartaatti, NMDA) salpaus.
- NMDA-reseptorit liittyvät dyskinesiaan. Tätä kautta yhdeksi amantadiinin käyttöindikaatioksi on muodostunut dyskinesian vähentäminen.
- Teho taudin varsinaisiin oireisiin on antikolinergien luokkaa, vaikka tietoa kontrolloiduista tutkimuksista on niukasti ^D.
- Totutusvaihetta ei tarvita, eikä haittavaikutuksia yleensä ilmene.
- Vaikutus on joskus ohimenevä.
- Hankalin haitta on livedo reticularis. Myös alaraajaturvotukset ovat mahdollisia.

Stereotaktinen kirurgia

- Aivoihin stereotaktisesti implanoidun elektrodin kautta annettava sähköstimulaatiohoito on suurimaksi osaksi syrjäyttänyt aiemmin käytetyt paikalliset leesiot (talamotomia, pallidotomia ^C).
- Elektrodi voidaan asentaa tois- tai molemmipuolisesti.
- Subtalaamisen tumakkeen stimulaatiosta on apua erityisesti tilanvaihteluihin (dyskinesia, wearing-off) ^B.
- Talamuksen stimulaatiosta on hyötyä vapinan hoidossa.

Erityisiä hoitongelmia

- Dystonia
 - + Kyseessä pitkäkestoinen ja joskus hyvinkin kivulias lihaskouristus.
 - + Levodopa voi auttaa, mutta intensiteetti voi myös lisääntyä lääkkeen veripitoisuuden nousu- ja laskuvaiheissa.
 - + Aamulla ja yöllä esiintyvän dystonian hoitoon voi käyttää dopamiinireseptoriagonisteja, koska niillä on pitkä vaikutusaika, sekä diatsepaamia (5 mg) nukkumaan käydessä.
 - + Aamulla mahdollisimman nopea levodopavaikutus saadaan levodopan quick-muotoa käyttäen.
- Parkinsonlääkkeiden käyttöön liittyvä sekavuus ja hallusinaatiot
 - + On usein vaikea ongelma.
 - + Pitkäkestoisessa sairaudessa ja vanhoilla henkilöillä sekavuus useimmiten korreloi kognitiivisen tason laskun kanssa esiintyen myös muiden Parkinsonin taudin lääkkeiden kuin levodopan yhteydessä.
 - Liittyy usein dopamiinireseptoriagonistien käyttöön ^B. Lääkemäärää pitää vähentää

- tai käyttö lopettaa lisäämällä kompensatorisesti levodopaa.
- + Klassisia psykoosilääkkeitä ei voi käyttää, sillä ne salpaavat dopamiinireseptorit ja pahentavat Parkinsonin taudin oireita.
- + Ns. atyyppiset neuroleptit, kuten ketiapiini, tulevat kyseeseen pienin annoksin totuttaen (se-daatio voi tulla käytön esteeksi).
- + Koliiniesteraasin estäjistä (AKE-estäjät) voi olla hyötyä psykoosin hoidossa. Lääkkeet saattavat lisätä Parkinson-oireita.
- Parkinsonin taudin dementia
 - + Eroaa Alzheimerin taudista: vähemmän muistihäiriötä, mutta enemmän toiminnanohjauksen ongelmia.
 - + AKE-estäjiä voidaan käyttää hoitona (rivastigmiinin tehosta selkein näyttö ^B).
- Loppuvaiheen liikuntakyvyttömän potilaan hoito
 - + Levodopan hyöty on heikentynyt, mutta muitakaan lääkkeitä ei kannata käyttää.
 - + Hoidollisesti epäkiitollinen (perushoito)

Kirjallisuutta

1. Liimatainen S, Haapasalo H, Kähärä V, Paetau A, Honkaniemi J. Epätyypilliset parkinsonismit - haasteellinen tautiryhmä. Duodecim 2005;121(16):1757–66
2. Parkinsonin tauti (online). Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologisen Yhdistyksen asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2006.
3. Pekkonen E. Levodopainfuusio ja apomorfiini Parkinsonin taudin hoidossa. Duodecim 2008;124(4):402–9
4. Kaakkola S. Parkinsonin tauti – paljon muutakin kuin motoriikkaa. Duodecim 2008;124:2807–14.