



Zaburzenia przewodności pokarmowej - objawy „pozaruchowe” czy „ruchowe” choroby Parkinsona ?

Anna Krygowska-Wajs

Katedra i Klinika Neurologii

Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum*

Zaburzenia przewodów pokarmowego choroba Parkinsona

- Zaburzenia połykania – faza ustna, gardłowa, przełykowa (wideofluoroskopia, manometria)
 - Ślinotok
- Opóźnione opróżnianie żołądkowe (gastropareza)
 - Zmniejszenie masy ciała
 - Nudności /wymioty
 - Zaburzenie wchłaniania pokarmów - fluktuacje
- Zaburzenie motoryki jelit
 - Zmniejszenie częstości ruchów okrężnicy (zaparcia)
 - Zaburzenie defekacji

Historia badań:

1817 Parkinson – ślinotok, dysfagia, zaparcia

Romberg, Charcot – wspomnieli zaburzenia żucia, połykania

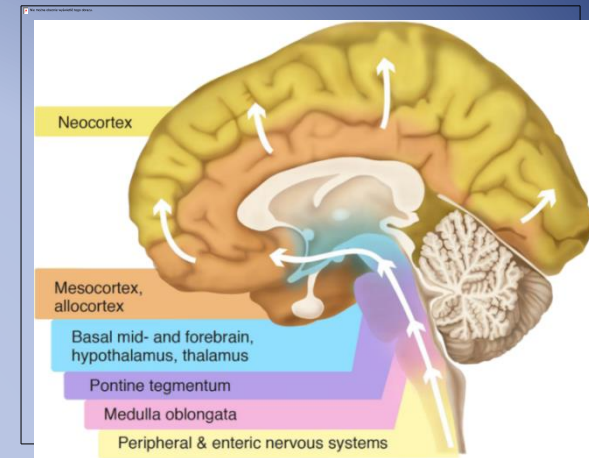
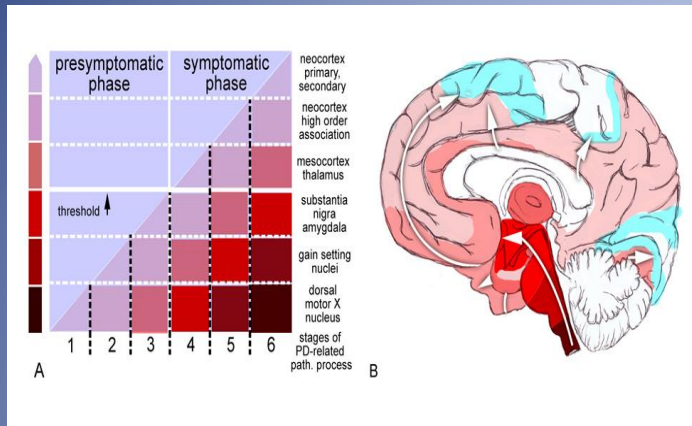
Hammond, Gowers – brak wzmianek

1965 Eadie i Tyrer – analiza 107 chorych z parkinsonizmem; zaburzenia żucia, dysfagia, ślinotok, zaparcia, zgaga

1990 Korczyn – opis dysfunkcji przewodów pokarmowych na wielu poziomach

1991 Edwards – obszerne badania zaburzeń przewodów pokarmowych

Okresy rozwoju choroby Parkinsona wg Braak'a



Przedruchowy okres choroby

I okres- Opuszka węchowa

II okres- Jądro grzbietowe nerwu błędnego (zaburzenie przewodu pokarmowego; zaparcia)

Zmiany w istocie czarnej pojawiają się w III okresie



α -synukleina w układzie trzewnym-
sploty podśluzówkowe i mięśniowe
w okresie przedruchowym choroby

Braak H. et al. Neurobiol Aging 2003, Braak H. et al. Mov. Disord 2006

Synukleinopatia przewodu pokarmowego

- Badania kliniczne i neuropatologiczne:
 - obecność złożeń α -synukleiny wykryto w neuronach przewodu pokarmowego
 - Żołądek
 - Przełyk
 - Ślinianka podżuchwowa
 - Jelito grube - najwcześniej rozwijają się zmiany
- Patologię α -synukleiny wykazano w biopsji:
 - Chorych w średnim i zaawansowanym okresie choroby
 - We wczesnym okresie u chorych nieleczonych
 - Chorobie Incydentalnych ciał Lewy'ego-Incidental Lewy Body Disease – biopsja podśluzówkowa żołądka - w badaniu autopsyjnym

badania doświadczalne; podanie rotenonu i salsolinolu – α -synukleina w splotach trzewnych i zaburzenie motoryki żołądka

- myszy transgeniczne (mutacja α -synukleiny: A53T, A30P) – zwiększona ekspresja α -synukleiny w układzie trzewnym, zaburzenie pasażu jelitowego

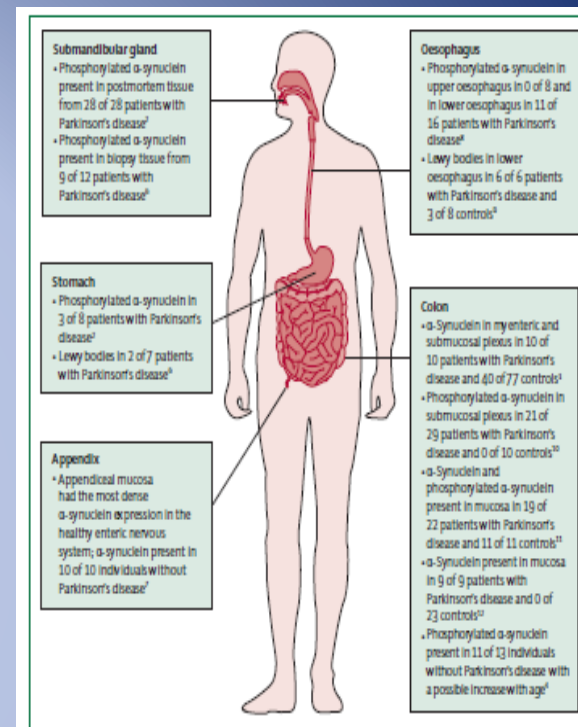


Figure 1: Distribution of α -synuclein and phosphorylated α -synuclein in the enteric nervous system in patients with Parkinson's disease

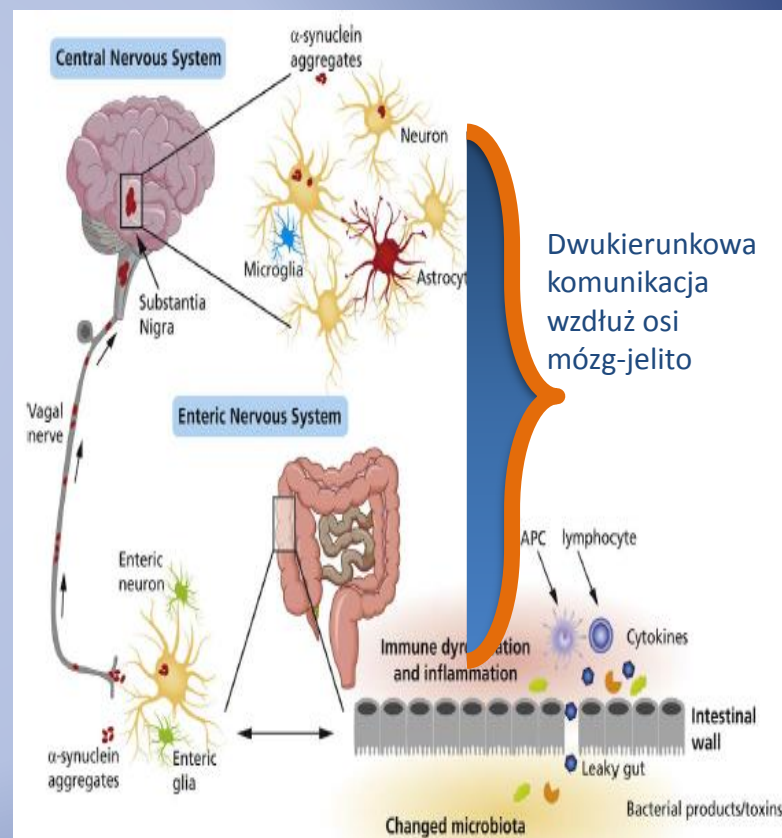
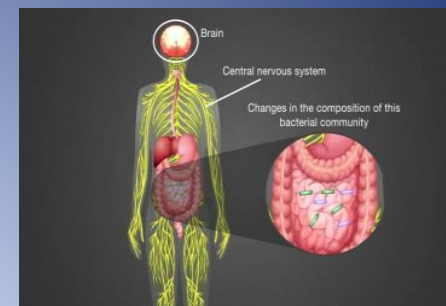
Pfeiffer *Lancet Neurol* 2015

Kelly et al. *Mov Disord* 2014, Shannon et al. *Mov Disord* 2012, Shannon et al. *Mov Disord* 2012, Beach et al. *Acta Neuropathol* 2010, Braak et al. *Neurology* 2008, Drolet et al. *Neurobiol Dis* 2009, Zurowski, Gil, Krygowska-Wajs et al. *J Physiol Pharmacol* 2006, Kuo et al. *Hum Mol Genet* 2010

Oś mózg-jelito (*brain-gut axis*)

- Regulacja funkcji: trawiennych (motoryka przewodu pokarmowego, wydzielanie), immunologicznych – utrzymanie homeostazy przewodu pokarmowego
- Odbieranie i odpowiedź układu emocjonalnego na stymulację układu trzewnego
- Interakcja wzdłuż osi jelito-mózg przekazywana przez czynniki neuronalne, hormonalne, mediatory stanu zapalnego, mikrobiom przewodu pokarmowego (*gut microbiota*)

Oś mózg-jelito obejmuje: OUN (współczulny i przywspółczulny), układ trzewny, neuroendokryny, neuroimmunologiczny
Przekazywanie sygnałów przez nerw błędny



Dwukierunkowa komunikacja wzdłuż osi mózg-jelito

Zaburzenie osi jelitowo-mózgowej (microbiota-gut-brain axis)

Zaburzenie funkcji układu trzewnego występuje przed zaburzeniem w opuszce węchowej, zaburzeniem autonomicznej kontroli serca i rozwojem zmian w pniu mózgu (jądro grzbietowe nerwu błędnego)

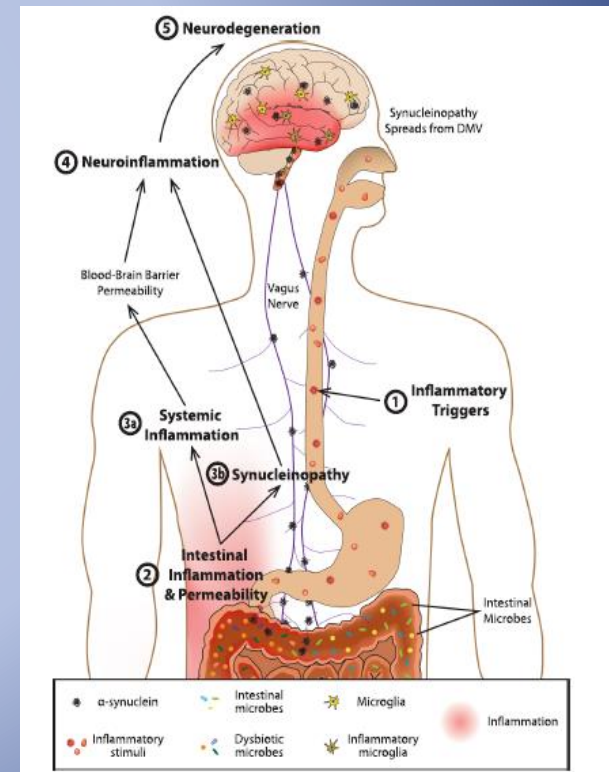
- Zwiększenie przepuszczalność jelit - gromadzenie α -synukleiny
- Wzrost poziomu pro-zapalnych cytokin, translokacje bakterii lub ich produktów (lipopolisacharydy)
- Dysregulacja gleju
- Zmniejszenie ilości bakterii (produkujących maśłany) wykazujących działanie przeciwzapalne : Blautia, Coprococcus, Roseburia
- Helicobacter pylori: zaburzenie przepuszczalności jelit, postępujący proces zapalny w przebiegu translokacji produktów bakteryjnych- objawy dyspeptyczne
- Ochronny wpływ wagoatomii na rozwój choroby Parkinsona
 - Poprawa zaburzeń motoryki żołądka
 - Zmniejszenie aktywności hydroksylazy tyrozynowej
 - Zmniejszenie ekspresji receptorów D2 w przewodzie pokarmowym

The gut-brain axis: is intestinal inflammation a silent driver of Parkinson's disease pathogenesis?

Madelyn C. Houser¹ and Malu G. Tansey¹

The state of the intestinal environment can have profound effects on the activity of the central nervous system through the physiological contributions of the microbiota, regulation of intestinal barrier function, and altered activity of peripheral neurons. The common language employed for much of the gut-brain communication is the modulation of immune activity. Chronic proinflammatory immune activity is increasingly being recognized as a fundamental element of neurodegenerative disorders, and in Parkinson's disease, inflammation in the intestine appears particularly relevant in pathogenesis. We review the evidence that intestinal dysfunction is present in Parkinson's disease and that it may reflect the earliest manifestations of Parkinson's disease pathology, and we link these findings to dysregulated immune activity. Based on this, we present a model for Parkinson's disease pathogenesis in which the disorder originates in the intestine and progresses with inflammation as its underlying mechanism. More in-depth investigations into the physiological mechanisms underlying peripheral pre-motor symptoms in Parkinson's disease are expected to lead to the development of novel diagnostic and therapeutic measures that can slow or limit progression of the disease to more advanced stages involving debilitating motor and cognitive symptoms.

npj Parkinson's Disease (2017)3:3 | doi:10.1038/s41531-016-0002-0



Patofizjologia zaburzeń przewodów pokarmowego

- Zaburzenia ruchowe i pozaruchowe
- Fluktuacje ruchowe związane z wchłanianiem leków przeciwparkinsonowskich
- Patogeneza choroby Parkinsona

Zaburzenie ośrodkowego układu nerwowego

- Zwoje podstawy
- Jądro grzbietowe nerwu błędnego
- Jądro pośrednio-boczne istoty siatkowatej
- Podwzgórze
- Jądro miejsca sinawego i szwu

Zaburzenie obwodowych ośrodków regulacji autonomicznej - mechanizmy obwodowe

- Układ trzewny (sploty mięśniowe Auerbacha i podśluzówkowe Meissnera)
Złogi α -synukleiny, ciała Lewy'ego, zanik neuronów dopaminergicznych

α -synukleina; biomarker wczesnego okresu choroby Parkinsona

Patologia α -synukleiny

- Potwierdzenie rozpoznania we wczesnym okresie choroby
- Badania chorych ze zwiększonym ryzykiem choroby
 - Krewni chorych z chP
 - Chorzy z klinicznymi objawami przedruchowego okresu choroby:
 - Nadmierna senność w ciągu dnia (excessive daytime sleepness)
 - Idiopatyczne zaparcia
 - Brak węchu
 - Zaburzenia snu w czasie fazy REM

biopsja w czasie rutynowej kolonoskopii

biopsja ślinianki podżuchwowej

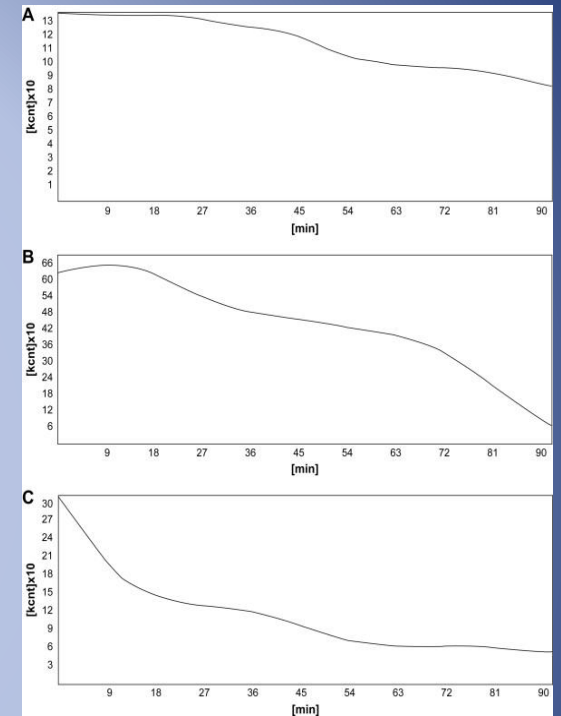
Zaburzenia połykania

- Występują u ponad 80% chorych
- badania czynnościowe (siarczan barytu)
wideofluoroscopia: 75-97% chorych
 - zaburzenie fazy ustno-gardłowej (zaburzenie funkcji języka, bradykinezja ruchów gardła podstawy języka, nagłośni)
zachłyśnięcie – stan zagrażający życiu, aspiracje – infekcje dróg oddechowych, zapalenie płuc
 - zaburzenie fazy przełykowej- achalazja, zaburzenie rozkurczu mięśnia pierścienno-gardłowego (zwieracz górny przełyku) – spowolnienie przemieszczania pokarmu
- Funkcjonalne badania neuroobrazowe: hypometabolizm w dodatkowym polu ruchowym i zakręcie przednim obręczy

Zaburzenie motoryki żołądka

Opóźnione opróżnianie żołądkowe

- 70 - 100% osób z chorobą Parkinsona wykazuje zaburzenie motoryki żołądka
- Wydłużenie czasu opróżniania żołądka występuje już we wczesnym okresie choroby, chorzy *de novo*
 - Wydłużenie czasu opróżniania żołądka
 - 59 min. PD v. 44 min. w grupie kontrolnej
- Gastropareza narasta wraz z postępem choroby
- Zależność pomiędzy opóźnieniem opróżniania żołądkowego a stopniem nasilenia choroby ocenianym wg skali UPDRS
- Zaburzenie opróżniania żołądkowego bardziej nasilone w rodzinnej niż sporadycznej chorobie Parkinsona
 - mutacja α -synukleiny (SNCA), *Parkin* (PRKN) odmienny wzór zaburzeń autonomicznych



Dynamiczna scyntygrafia żołądka
A. rodzinna choroba Parkinsona
B. sporadyczna choroba Parkinsona
C. zdrowa osoba

Thomaidis et al. *J Neurol* 2005, Goetze et al. *Neurosci Lett* 2005, Goetze et al. *Neurogastroenterol Motil* 2006, Krygowska-Wajs et al. *Parkinsonism Relat Disord* 2009, Unger et al. *Mov. Disord* 2011

Opóźnione opróżnianie żołądkowe

- Wpływ na farmakokinetykę lewodopy – nasila fluktuacje ruchowe: opóźnienie odpowiedzi na lewodopę „delayed-on” „no-on”
 - Zaburzenie wchłaniania lewodopy w proksymalnej części jelita cienkiego
 - Zwiększa konwersję lewodopy do dopaminy w żołądku (dekarboksylaza w błonie śluzowej żołądka) uniemożliwiając następowe wchłanianie w jelicie
 - Dopamina stymuluje receptory dopaminowe - rozluźnienie żołądka i hamowanie motoryki żołądka

Gastropareza

objawy kliniczne: uczucie wczesnej pełności po posiłku, wzdęcia, nudności/wymioty

Niedożywienie

Ryzyko niedożywienia: 3-60% chorych

Przyczyny: zmniejszenie spożywania pokarmów (dysfagia, nudności, zaburzenia węchu, smaku, depresja), zwiększony wydatek energii (dyskinezy, sztywność), zaburzenia wchłaniania pokarmów (opóźnione opróżnianie żołądkowe, zaburzenie mikrobiota)

Zaburzenie poziomu neuropeptydu modulującego motorykę żołądka (grelina), wpływ lewodopy na metabolizm tłuszczu, wychwyt glukozy i poziom hormonów (leptyna)

Zmniejszenie masy ciała u 52% , w 22% o ponad 12,5 kg (*Abbot et al. Eur J Clin Nutr 1992*)

Niewystarczający stan odżywienia u 21% chorych (*Chen et al. Parkinsonism Rel Disord 2010*)

- Badania prospektywne – zmniejszenie masy ciała rozpoczynało się przed wystąpieniem objawów ruchowych choroby
 - 174 chorych – zmniejszenie masy ciała 2,35 kg w ciągu 10 lat przed rozpoznaniem choroby
 - 3,5 kg w ciągu 8 lat po jej rozpoznaniu
 - Największy spadek masy ciała w ciągu 4 lat poprzedzających rozpoznanie (*Chen et al. Ann Neurol 2003*)

Leczenie gastroparezy

Leki stosowane w zaburzeniach opróżniania żołądkowego

Lek	Początek działania	Dawkowanie	Najczęstsze objawy niepożądane
Domperidon	30 minut (po podaniu doustnym)	10 mg 3 x dziennie	Zaburzenia rytmu serca
Metoklopramid (antagonista receptorów DA)	Przechodzi przez barierę krew/mózg	Przeciwwskazany w chorobie Parkinsona	Nasila objawy ruchowe
cizapryd (stymuluje uwalnianie Ach splotów trzewnych)	30 do 60 minut	30 do 60 minut	Bóle brzucha, biegunka, komorowe zaburzenia rytmu serca
Itopryd (antagonista receptorów DA, stymuluje uwalnianie Ach)	30 minut	25-50mg 3 x dziennie	Bóle i zawroty głowy, bóle brzucha, biegunka
erytromycyna (antybiotyk makrolidowy-agonista motyliny)	60 minut (po podaniu doustnym)	200 mg 3 x dziennie	bóle brzucha, biegunka, wymioty
Relamorelin Agonista greliny		W trakcie badań klinicznych wieloośrodkowych	

Metody leczenia gastroparezy z pominięciem żołądka

Wlewy dojelitowe lewodopa/karbidopa, apomorfiny, lizurydu

Rotygotyna podawana przezskórnie

Rozrusznik żołądka

Wstrzyknięcia botoksu do zwieracza odźwiernika

Obustronna głęboka stymulacja jądra niskowzgórzowego (STN DBS)

Zaburzenie motoryki jelita cienkiego

- Zaburzenie pasażu jelitowego (badanie manometryczne)
- Wzdęcia występujące w okresie „off”
- Zaburzenia wchłaniania pokarmów w jelicie
 - zmniejszenie masy ciała

*Pfeiffer . Parkinson's Disease 2013,
Dutkiewicz et al. J Neural Transm 2015*

Zaburzenie motoryki jelita grubego


- Najczęściej rozpoznawany objaw zaburzeń funkcji żołądkowo-jelitowych
- Częstość występowania 20-89%
- Wydłużenie czasu pasażu jelitowego u 80% chorych (badania z zastosowaniem doustnych radioznaczników)
- Czynniki ryzyka rozwoju choroby Parkinsona
 - Zaparcia zwiększają ryzyko choroby Parkinsona 2,7-4 razy
 - Badania prospektywne i retrospektywne – zaparcia występują 15-24 lat przed rozpoznaniem choroby Parkinsona

Pfeiffer. Parkinsonism Rel Disord 2013, Abbot et al. Mov Disord 2007, Sawica et al. Neurology 2009, Postuma et al. Mov Disord 2013, Adams-Carr et al. J Neurol Neurosurg Psych 2015



Zaburzenia defekacji

- Dyssynergia miedniczno-brzuszną u 60% osób
- Zaburzenie relaksacji:

zewnątrznego zwieracza odbytu i mięśnia łonowo-odbytniczego  ogniskowa dystonia

- Badania: manometria , elektromiografia, defekografia; obniżenie ciśnienia zwieracza, fazowe skurcze mięśnia zwieracza i mięśnia łonowo-odbytniczego
- Leczenie : dopaminergiczne, toksyna botulinowa, stymulacja nerwu krzyżowego

Leczenie zaburzeń motoryki jelitowej

Lek	Początek działania	Dawkowanie	Najczęstsze objawy niepożądane
błonnik nasiona babki płesznika, babka jajowata (zwiększenie objętości stolca)	12–72 godzin	25-35g 10–20 g dziennie	Wzdęcia, bóle brzucha wzdęcia, skurcze jelit, interakcje z lekami, zaburzenia wchłaniania
dokuzan sodowy (zmiękczenie stolca)	24–72 godzin	100 mg 1–3 × dziennie	nudności, wymioty, bóle brzucha, biegunka, hipokaliemia
sole magnezu (działanie osmotyczne)	1–3 godzin	30–60 ml dziennie	hipermagnezemia, hipokaliemia, wzdęcia, nudności
antranoidy (liść senesu) (stymulacja wypróżnienia)	8–12 godzin	12–30 mg dziennie	skurcze jelit, wzdęcia, melanoza jelit, hipokaliemia
Prukalopryd (agonista 5-HT ₄) (działanie prokinetyczne)	3–4 dni	2 mg 1 × dziennie	bóle głowy, bóle brzucha, nudności

Leczenie zaburzeń motoryki jelitowej

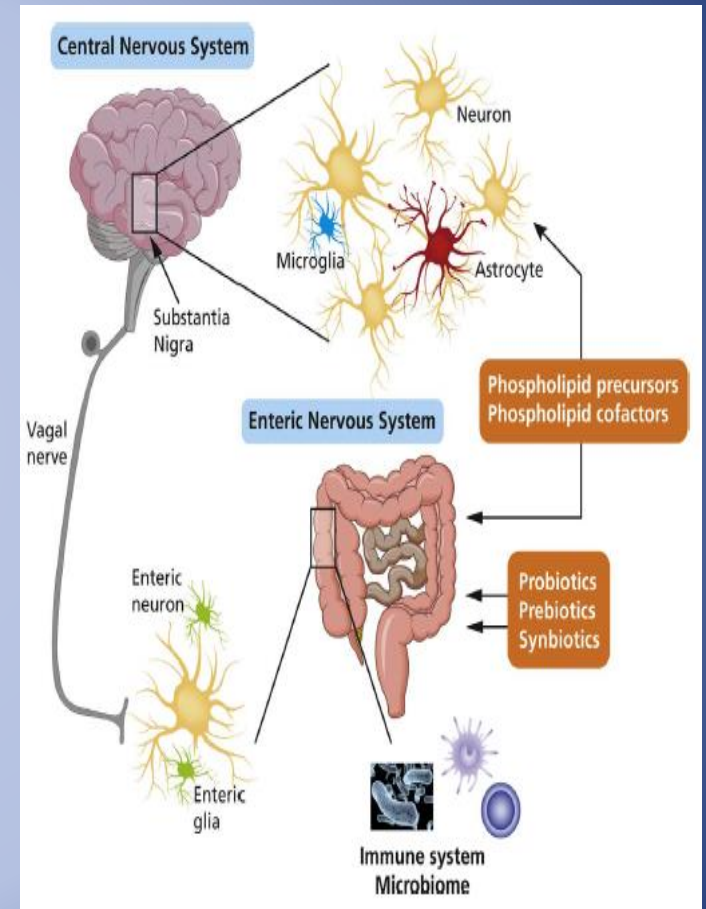
Leki cholinomimetyczne – pirydostygmina, neostygmina

Modyfikacja mikrobiomu jelitowego
– hamowanie procesu zapalnego –
zmniejszenie degradacji α -synukleiny w
układzie trzewnym

Probiotyki: *Lactobacillus casei* Shirora
Prebiotyki

Utrzymanie prawidłowej równowagi
mikrobiomu

DIETA – śródziemnomorska
zmniejszenie aktywności
metaloproteinazy macierzowej



Podsumowanie

Zaburzenia funkcji przewodu pokarmowego pojawiają się wiele lat przed neurodegeneracją ośrodkowego układu nerwowego i rozpoznaniem choroby

Odgrywają rolę w patogenezie choroby Parkinsona – zaburzenie osi mózg-jelito, początek neurodegeneracji w jądrze grzbietowym nerwu błędnego i układzie trzewnym

Synukleinopatia – relatywnie wrażliwy i specyficzny wskaźnik patologii choroby; immunoreaktywność α -synukleiny w biopsji jelita lub ślinianki podżuchwowej – potencjalny wczesny marker rozpoznania choroby Parkinsona