

진행된 파킨슨병의 치료



고 성 범

고려의대 신경과학교실, 고대구로병원 신경과

Treatment of advanced Parkinson's disease

Seong-Beom Koh, MD, PhD

Department of Neurology, Korea University College of Medicine at Guro Hospital

Levodopa is a mainstay of pharmacotherapy for Parkinson's disease (PD). But because of levodopa's propensity to cause motor complications, many kinds of treatment strategies have been developed to overcome these complications and to maintain quality of life. Dopamine agonists are the next powerful drugs after levodopa. Although dopamine agonists are less likely to induce dyskinesia compared to levodopa, neuropsychiatric adverse effects are more common with dopamine agonists. Thus treatment strategies have been evolved to deal with the different phases of the natural history of PD and the presence of motor and/or nonmotor complications.

Key Words: Parkinson's disease, Motor complications, dyskinesia, deep brain stimulation

서 론

파킨슨병을 처음 진단 받은 환자의 치료는 환자의 연령, 인지기능, 일상생활이나 직업에서의 불편 정도, 경제적 능력과 같은 환자 인자(patient's factors)와 선택할 약물의 효과와 부작용 등을 고려하여야 한다. 다양한 약물이 사용되는데, 그 중 레보도파가 가장 효과적이며 대표적인 약물이다. 그 다음으로 효과적인 약물은 도파민작용제(dopamine agonists)이며, 이외에도 항콜린약물이나 아만타딘 등이 보조적으로 사용된다. 레보도파는 장기적으로 사용시 운동계 합병증을 초래할 가능성이 높으며, 도파민작용제는 운동계 합병증의 위험성은 상대적으로 적지만 정신증상의 발생 위험성은 높다. 정확한 연령 기준은 없지만 여명이 길지 않은 노인의 경우에는 레보도파를 선택하는 것이 가장 합리적이며, 도파민작용제를 남용하지 않는 것이 바람직한 것으로 생각된다. COMT 억제제의 경우 약효 소진과 같은 운동계 합병증이 있

는 진행된 환자에서 사용되는 약물이며, 처음 치료 약물로 선택하는 것은 근거가 없다. MAO-B 억제약물은 초기 환자에서 비교적 선호되지만, 신경보호 효과 여부는 불분명하다. MAO-B 억제약물 역시 약효 소진과 같은 운동계 합병증이 있는 진행된 환자에서 사용된다.

진행된 파킨슨병은 일반적으로 다음 중 한 경우로 정의한다. 첫째는 레보도파(levodopa) 치료 중인 상태에서도 독립적인 생활을 유지하지 못하는 상태, 둘째는 불안정한 자세 유지로 인해 보행에 지장이 있는 경우, 셋째는 동결 현상으로 인해 보행에 지장이 있는 경우, 넷째는 현저한 자세 변형이 있는 경우, 다섯째는 레보도파 치료와 관련된 약효 소진(wearing off)이나 변동(fluctuation), 이상운동증(dyskinesia), 정신증상(psychosis)이 발생한 경우이다. 다섯째 경우는 파킨슨병의 대표적인 치료 약물인 레보도파의 효과가 감퇴 혹은 소실되거나 합병증이 발생한 것으로 파킨슨병 치료에 있어서 주된 어려움이라 할 수 있다.

레보도파를 포함한 도파민성 약물 치료는 파킨슨병 치료의 주가 되지만 파킨슨병 환자의 모든 증상을 조절해 주지는 못한다. 도파민성 약물 치료는 팔, 다리 등에 나타나는 서동증 및 경직을 가장 효과적으로 조절하며, 다음으로 떨림에 대한 효과가 우수하다. 그러나 자세나 보행, 발음과 같은 증상

Seong-Beom Koh, MD, PhD
Department of Neurology, Korea University Guro Hospital, 148
Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 08308, Korea
TEL: +82-2-2626-3169 FAX: +82-2-2626-1257
E-mail: parkinson@korea.ac.kr

에 대해서는 효과가 좋지 않은 편이다. 이와 같은 증상을 흔히 중심축 증상(axial symptoms)이라고 하는데 정신 증상, 자율신경계 증상과 같은 비운동 증상과 함께 장기간 약물 치료를 받은 파킨슨병 환자에게서 흔히 나타나는 장애이다. 본 단원에서는 이와 같은 진행된 파킨슨병 환자의 다양한 증상의 병태생리와 치료에 대해 살펴보겠다.

1. 운동 합병증(motor complications)

1) 레보도파의 흡수 및 작용과 이에 영향을 주는 인자들

운동 합병증은 레보도파 약물 치료와 관련된 것으로 먼저 레보도파 약물에 대해 알아보고자 한다. 레보도파는 혈중 반감기가 60-90분 정도이고 경구 투여 시 십이지장(duodenum)과 상부 공장(proximal jejunum)에서 주로 흡수가 되는데 장 점막에 있는 아미노산 흡수 통로 중 하나인 큰 중성 아미노산 통로(large neutral amino acid transporter, LNAA)를 통해 흡수된다. 장에서 흡수된 레보도파는 혈관으로 흡수되고 혈액뇌장벽(blood-brain barrier, BBB)을 통과하여 뇌로 이동하는데 이 단계에서도 장에서 흡수되는 것과 같이 LNAA를 통해 이뤄진다. 뇌로 이동한 레보도파는 도파민 신경세포에서 도파탈탄산효소(dopa decarboxylase)에 의해 도파민으로 전환되고 소포(vesicle)안에 저장된다. 저장된 도파민은 연결 전 말단(presynaptic terminal)에서 분비된 후 연결 후 도파민 수용체(postsynaptic dopamine receptor)에 결합하여 그 작용을 나타내게 된다. 경구 투여 후 뇌까지 이동하는 과정을 말초 약력학(peripheral pharmacokinetics), 뇌에서 도파민성 신경세포에 흡수되어 도파민으로 전환된 후 소포안에 저장되기까지의 과정을 중추 약력학(central pharmacokinetics), 그리고 도파민이 분비되어 도파민 수용체에 작용하는 과정을 약동학(pharmacodynamics)이라고 한다(Fig. 1).^{1,2}

① 위 통과 시간(gastric transit time)

음식물이 위를 통과하는 시간을 연장시킬 수 있으므로 식전에 투여하는 것이 좋다.

② 아미노산과의 관계

단백질이 풍부한 음식(특히 고기류, 우유)은 레보도파와 trans mucosal transport system에서 흡수 경쟁을 한다. 또한 endothelial blood-brain barrier를 통과할 때에도 경쟁이 일어난다.

③ 위, 장관, 간에 풍부한 아미노산탈탄산효소(amino acid decarboxylase, AADC)나 카테콜오메틸전이효소(catechol-O-methyl transferase, COMT)로 인해 레보도파가 dopamine이나 3-O-methyl-dopa로 전환되어 레보도파의 생체이용률이 감소할 수 있다.

2) 약효 소진(wearing off)

초기 파킨슨병 환자의 경우 레보도파 약물을 중간에 실수로 복용하지 않더라도 특별한 증상의 악화나 불편함을 느끼지 않는다. 약물이 실제 반감기보다 오랜 시간 작용하는 것을 약물의 긴 반응(long duration response)이라고 하는데, 레보도파의 경우도 60-90분의 일반적인 반감기보다 더 오랫동안 작용한다. 몸 속에 레보도파가 저장되기 때문인데 특히 뇌 속 도파민 신경세포 말단부의 소포(vesicle) 안에 저장된 후 일정한 주기로 분비된다. 이와 같이 저장을 통해 일정량이 비축/분비되게 하는 기능을 완충(buffering) 작용이라고 한다. 그런데 진행된 파킨슨병 환자의 경우 완충작용을 할 수 있는 능력이 점차 소실되면서 약물의 작용시간이 점차 짧아지는 약효 소진 현상(wearing off)이 나타날 수 있다(Fig 2).³ 환자가 제 시간에 약물을 복용하지 못하면 증상이 나타나서 불편해지고 약물 복용 간격이 점차 짧아지게 된다. 환자가 약물 복용 후 떨림이 심해진다고 호소하는 경우가 있는

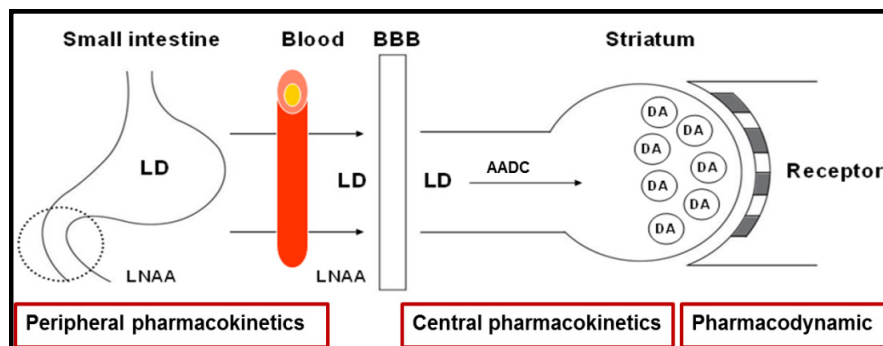


Figure 1. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa.

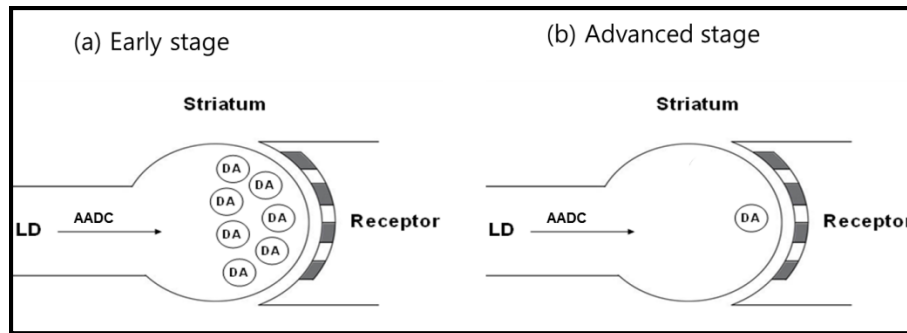


Figure 2. Dopamine buffering (storage and release) function according to disease stage.

데 레보도파 복용으로 인한 것이 아니라 약효 소진 현상으로 떨림이 발생하는 것이고 그 후에 복용한 약물이 아직 흡수되어 작용하기 전이기 때문인 경우가 많다. 약효 소진 현상은 이른 아침이나 수면 중에 주로 하지 말단부에 통증을 동반하는 근긴장이상증(painful dystonia)으로 나타날 수 있어 수면 장애를 일으키기도 한다.

약효 소진 현상이 발생한 경우 치료 방법은 다음과 같다. 첫째는 효과를 보이는 최소 용량을 정하여 레보도파 약물을 자주 투여하는 것이다. 이 경우 약물 복용 횟수가 증가하여 환자가 불편을 호소하거나 용량 증가로 인해 레보도파 유발성 이상운동증(dyskinesia)이 발생할 위험성이 높아진다. 둘째는 레보도파 약물 중에서 작용시간이 긴 마도파®(Madopar®) HBS캡셀이나 시네메트®(Sinemet®) CR정과 같은 서방형 제제를 사용하는 것이다. 이와 같은 제형의 레보도파 약물은 위 안에서 일정한 속도로 분해되어 십이지장이나 공장에서 흡수되는데, 위 통과 시간이 길어지거나 소장을 지나 대장으로 이동할 때까지 충분히 분해되지 않을 수 있어서 일반형의 레보도파보다 생체이용률이 낮다는 단점이 있다. 또한 흡수 시간이 연장되어 약물의 작용 시간을 정확하게 예측하기 어렵거나 이상운동증이 뒤늦게 나타나는 경우가 있으므로 사용 시 약물 반응을 잘 모니터링해야 한다. 일반형과 서방형을 함께 투여할 수도 있는데 용량이 과한 경우 역시 이상운동증이 발생할 위험성이 있다. 셋째는 반감기가 긴 도파민 작용제(dopamine agonist)를 사용하는 것이다. 이 경우 일반적으로 레보도파와 약물과 도파민 작용제를 병용 투여하며, 고령인 환자에게 도파민 작용제 투여 시 망상이나 환각과 같은 정신증상 발생 여부를 확인해야 한다. 넷째는 레보도파나 도파민의 분해 효소를 억제하여 약물 작용을 연장시키는 COMT 억제제나 모노아민산화효소(monoamine oxidase, MAO)-B 억제제를 레보도파와 함께 사용하는 것이다. 스타레보®(Stalevo®)는 levodopa/carbidopa 약물에 COMT 억제

Table 1. Management of wearing off

- Maintaining more constant plasma levodopa concentrations which is stimulating many efforts to improve delivery systems
 - (1) More frequent dosing of levodopa
 - (2) Add long acting dopamine agonists
 - (3) Controlled release Levodopa preparations
 - (4) Add COMT inhibitor
 - (5) Add MAO-B inhibitor
- The efficient peripheral pharmacokinetics (also for delayed on)
 - (1) Before meal
 - (2) Protein redistribution diet
 - (3) Eradicating gastric Helicobacter pylori

제인 entacapone을 결합한 약물이고 아질렉트®(Azilect®, rasagiline)은 MAO-B 억제제이다. 두 약물 모두 약효 연장에 효과적이지만 역시 이상운동증의 위험성을 증가시킨다. 다섯째는 duodopa라고 하는 겔 형태의 레보도파 약물을 사용하는 것이다. 위천공술(gastrostomy)을 시행하여 관을 십이지장부위까지 삽입한 후 일정한 속도로 레보도파를 공급하는 제형으로 일정한 약물 농도를 유지해 약효 소진 현상에 도움이 될 수 있으나 아직 우리나라에서는 사용되고 있지 않다. 여섯째는 아침에 발생하는 약효 소진 현상의 경우 취침 전에 서방형의 레보도파 약물 혹은 반감기가 긴 도파민 작용제를 투여하거나 아침 일찍 흡수가 빠른 레보도파 약물(예: Madopar® 확산정)을 투여하는 것이다. Madopar® 확산정은 차광 보관해야 한다는 불편한 점이 있다.^{4,7}

이와 같은 투약 조절과 함께 레보도파의 흡수를 돕기 위해 식전에 레보도파를 투여하거나 위장에서 흡수장애를 일으킬 수 있는 H. pylori를 치료하여 약물 흡수를 원활하게 하는 방법도 도움이 될 수 있다.⁸ 수술적 방법도 고려할 수 있다(수술적 치료 참조).

3) 무작위 약효 소실(random off)

약효 소진 현상은 투약 이후 증상이 호전되었다가 다음 투

약 전에 약효가 소진되는 현상으로 예측이 가능하지만, 무작위 약효 소실의 경우 예측할 수 없이 무작위로 약효가 감소하여 파킨슨병의 증상이 악화되는 현상이다. 발생원인에 대해서는 도파민이 정상적으로 저장되어 있지 않은 연접전 말단(presynaptic terminal)의 소포(vesicle)에서 도파민이 유리된 경우 증상 악화가 발생한다는 의견(Fig. 3)과 연접후 도파민 수용체에 친화력 등 약력학의 변화가 생겨서 도파민에 대한 일정한 반응이 유지되지 않는다는 의견이 있다.⁹

이와 같은 운동계 합병증은 흔하지 않지만 발생하면 치료가 어려워지는데 무작위로 레보도파 약물에 대한 반응 변동이 있기 때문에 도파민 작용제를 병용 투여하는 치료 방법을 사용한다. 병용치료 시 이상운동증(dyskinesia)이 발생할 위험성이 높아지므로 레보도파 약물의 용량을 줄이는 것을 권

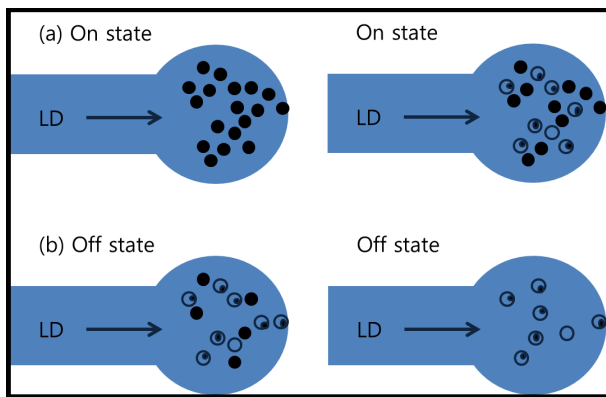


Figure 3. Presynaptic mechanism of random on-off (a) normal dopamine vesicle in presynaptic terminal, (b) abnormal, inadequate dopamine vesicle in presynaptic terminal.

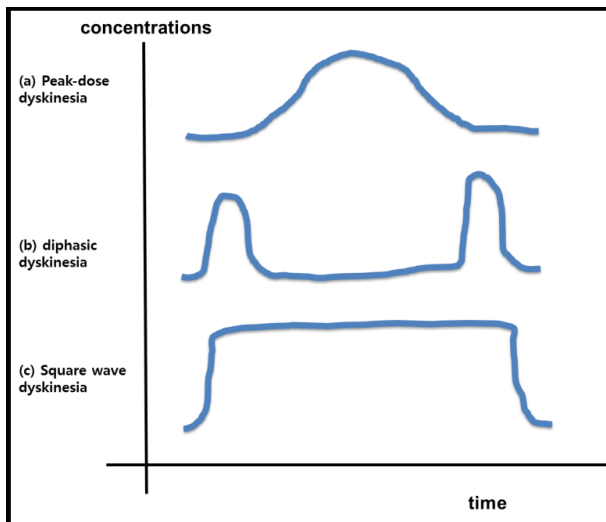


Figure 4. Pattern of levodopa related dyskinesia.

장한다.

4) 이상운동증(dyskinesia)

레보도파에 의해 몸이 불수의적으로 과다하게 움직여지는 이상운동증(dyskinesia)이 발생할 수 있는데, 레보도파 투여 후 농도 변화에 따른 이상운동증의 변화 양상을 다음과 같이 구분한다. 최대 용량 이상운동증(peak-dose dyskinesia)은 레보도파 반응이 최고점에 달했을 때 비대칭적으로 사지와 몸통, 목, 얼굴 등에서 무도증성 이상운동증이 나타난다. 양상성 이상운동증(diphasic dyskinesia)은 레보도파의 반응이 시작될 때와 소진될 때 나타난다. 진행된 환자의 경우 최대 용량과 양상성이 혼합되어 사각형 모양으로 지속적인 이상운동증이 나타날 수도 있다(Fig. 4).

이와 같은 현상은 도파민 신경세포가 손상되면서 생리적인 형태로 일정한 패턴의 연접전 도파민 분비(presynaptic dopamine release)가 일어나지 않고 복용한 레보도파 약물의 농도 변화에 따라 연접(synapse)으로 분비된 도파민과 도파민 수용체에 변화가 발생하여 나타나는 것으로 생각된다(Fig. 5).³

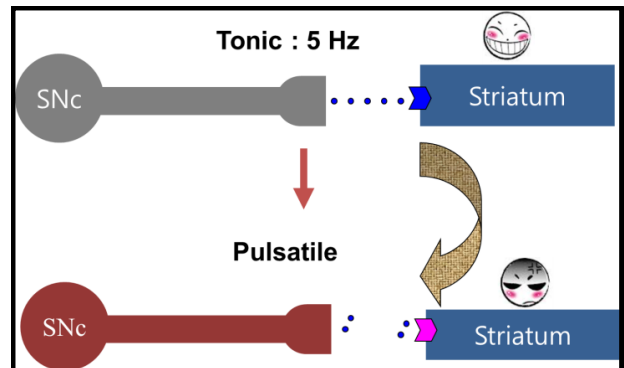


Figure 5. Dyskinesia associated with chronic levodopa therapy. Pulsatile stimulation of dopamine receptors makes a change of sensitivity and characteristics of dopamine receptors.

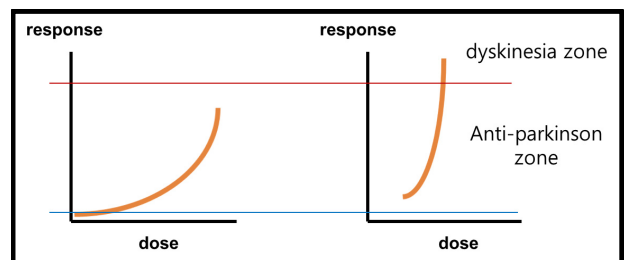


Figure 6. Dose-response curve between levodopa and clinical response in Parkinson's disease. Curve shifts to right and becomes to be steep.

레보도파 용량과 파킨슨증상 완화 반응을 용량-반응 곡선(dose-response curve)으로 표시할 수 있는데 장기간 레보도파를 사용할 경우 곡선이 우측으로 이동하고 기울기가 급격하게 가팔라지는 변화가 나타난다. 즉 호전 반응을 보이는데에 더욱 많은 용량이 필요하며 용량변화에 따른 반응이 급격하게 변화하여 이상운동증과 같은 비정상적인 반응이 쉽게 나타나는 것이다(Fig. 6).¹⁰

이와 같은 용량-반응 곡선의 변화는 레보도파와 임상적인 반응 관계에서 “on”에 이르게 하는 역치값(threshold)은 점차 높아지고, 이상운동증에 이르게 하는 역치값은 점차 낮아짐을 의미한다. 즉 “on” 상태를 유지하기 위한 레보도파 용량은 증가하면서 레보도파 용량의 작은 변화에도 쉽게 이상운동증이 발생한다는 것이다. 이와 같은 가설을 레보도파 관련 운동계 합병증의 역치 가설이라고 한다(Fig. 7).¹¹

흑질 선조체로 도파민 신경세포(nigrostriatal dopaminergic neuron)의 이상만으로 이상운동증을 완전히 설명하기는 힘들며 선조체에 분포하는 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 수용체가 이상운동증을 발생시킨다고 생각하기도 한다. 그 내용은 다음과 같다.

선조체 중간크기 돌기신경세포(striatal medium-size spiny neuron)는 γ -aminobutyric acid (GABA)를 신경전달물질로 사용하는 신경세포로서 기저핵의 출구조직인 내측 담창구(globus pallidus interna)나 흑질망상부(substantia nigra pars reticulata)로 연결된다. 이 신경세포는 대뇌 피질로부터 글루타민성 흥분 신경성 정보를 받는데 이것을 흑질치밀부(substantia pars compacta)에서 생성된 도파민이 조절한다. 오랜 기간 도파민성 약물 치료를 받은 파킨슨병 환자에서는 도파민에 의한 조절 기능에 이상이 발생하여 약효 소진이나 이상운동증과 같은 운동계 합병증이 발생한다는 가설이 제

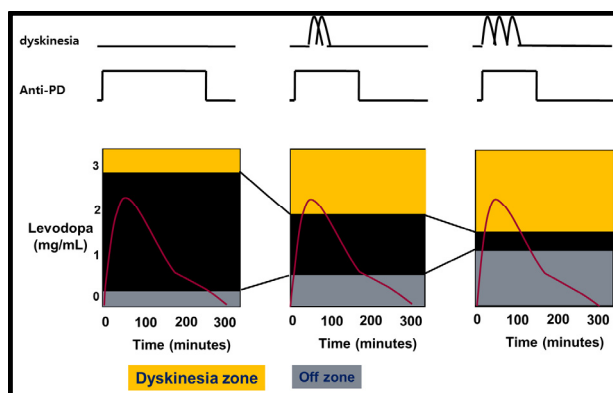


Figure 7. Temporal relation of dyskinesia and antiparkinsonian response.

시되고 있다. 그 내용을 요약하면 다음과 같다.

첫째, 도파민 신경세포가 손상되면 도파민에 의한 조절이 잘 안되거나 비정상적으로 이루어지게 된다. 이와 같은 조건이 되면 선조체에 비정상적으로 많은 글루타민성 자극이 오게 되고 이로 인해 선조체 중간크기 돌기신경세포의 세포 내 신호 전달 체계에 변화가 생긴다.

둘째, 이런 변화는 외부에서 투약한 레보도파에 의한 간헐적이며 비생리적(non-physiologic)인 도파민성 자극에 의해 더욱 증가되고, c-AMP response element (CREB)의 인산화와 함께 NMDA 수용체의 부분구조에 변화가 와서 NMDAR1, NMDAR2B가 증가된다. 이로 인해 NMDA 수용체는 피질에서 전달되는 흥분성 신경전달에 더욱 예민해진다.

이와 같은 변화는 피질-기저핵-시상-피질로 연결되는 신경 회로망, 특히 운동 학습에 관련된 체계 기억(procedural memory)에 이상을 초래하여 비정상적인 운동 패턴인 레보도파 유발성 이상운동증(levodopa induced dyskinesia)이 발생한다는 가설이다(Fig. 8).

도파민 이외에도 세로토닌 신경세포의 기능 이상이 이상운동증 발생에 기여한다는 가설도 있다. 진행된 파킨슨병 환자의 경우 도파민 신경 세포의 손상이 현저하여 레보도파 약물이 도파민 신경세포 이외에 다른 단가아민인 세로토닌 신경세포에 흡수되어 세로토닌과 함께 소포에 저장되었다가 분비된다는 것이다. 이와 같은 변화가 세로토닌 신경세포의 정상적인 분비와 되새김 기전을 통해 분비를 억제하는 시스템에 이상을 초래한다. 소포는 시냅스로 유리되지만 충분한 세로토닌이 분비되지 않아서 연결전 세로토닌 수용체와의 결합을 통한 음성 되새김 기전이 정상적으로 이루어지지 않고

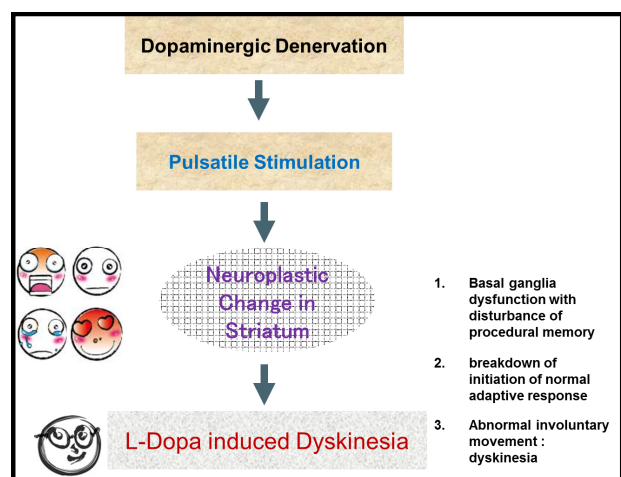


Figure 8. Proposed hypothesis of levodopa induced dyskinesia.

이로 인해 과다한 도파민 분비 현상이 발생한다. 이 가설을 바탕으로 1A 혹은 1B 세로토닌 수용체에 작용하는 세로토닌 작용제가 레보도파 유발성 이상운동증 치료에 사용되기도 한다(Fig. 9).¹²

이상운동증의 치료 전략은 크게 2가지로 나눌 수 있는데 첫째는 도파민성 약물을 조절하여 이상운동증상을 완화시키는 전략, 둘째는 직접적으로 이상운동증상을 완화시키는 전략이다. 첫 번째 전략은 레보도파 약물을 효과를 보이는 최소 용량(minimal tolerable dosage)으로 감량하거나 MAO-B 억제제 혹은 COMT 억제제를 병용하는 경우 감량하거나 사용을 중단하는 것이다. 이 경우에는 이상운동증 악화의 위험이 높으므로 도파민 작용제를 함께 투여하기도 한다. 서방형의 레보도파 약물로 전환하거나 일반형과 서방형을 병용 투여하는 것도 방법이 되지만, 투약 반응에 대한 정확한 예측이 어려운 경우가 있다. 레보도파 약물의 용량을 조절할 때 환자의 이상운동증이 주로 발생하는 시간이 늦은 오후나 저녁

이라면 오전 투약은 유지하면서 오후 투약만 감량하는 것도 방법이 될 수 있다. 두 번째 전략은 아만타딘(amantadine)이나 클로자핀(clozapine)을 사용하는 것인데 아만타딘의 경우 300-400 mg 정도 고용량을 사용해야 효과적이다.^{6,7} 최근 5-HT_{1A}, 1B 작용제를 투여하여 이상운동증을 조절하는 임상연구도 진행되고 있다.¹³ 뇌심부 자극술과 같은 수술적 치료도 도움이 된다.

5) 약효가 잘 나타나지 않는 경우(Drug Failure)

약물 투여에도 불구하고 “on”이 늦게 걸리거나(delayed on” phenomenon) 아예 걸리지 않는 경우(no “on” phenomenon)가 있다. 만성적으로 레보도파 치료를 하는 경우 위(stomach) 내의 도파민 수용체가 활성화되어 위장관의 운동성이 감소한다. 이에 따라 레보도파의 위 통과 시간이 증가되고 약물의 흡수 및 작용시작 임상반응(“start-up” clinical response)이 늦어지게 된다. 또한 위 내에 풍부한 AADC나 COMT같은 효소에 의해 도파민 혹은 3-O-methyldopa로 전환되어 약효가 나타나지 않을 수 있다. 이런 경우 식전에 레보도파 약물을 투여하거나 음식물의 위 통과를 촉진하는 약물을 함께 투여하여 치료할 수 있다.

2. 파킨슨병의 수술적 치료

파킨슨병의 수술적 치료방법으로 과거에는 파괴술(lesioning)을 사용했으나 1980년대 이후 전극을 삽입하여 병적인 신경 조직의 활성을 정상적인 형태로 조절하는 뇌심부 자극술을 사용하고 있다. 파괴술의 경우 비가역적이란 단점이 있지만 몸 안에 기구를 삽입하지 않는 장점이 있다. 뇌심부 자극술의 경우 기구가 몸에 삽입되어 이물감과 감염의 위험이 있고 배터리 교체를 위한 재수술이 필요하다는 단점이 있다. 그렇지만 가역적이며 자극의 강도 등을 조절할 수 있으며 양측 수술이 가능한 장점이 있어서 최근에는 주로 뇌심부 자극술이 시행되고 있다.

적응증은 크게 두 가지가 있는데 첫째는 이상운동증 등의 운동계 합병증, 둘째는 약물 치료에 반응이 없거나 효과가 미미하여 일상생활에 지장을 주는 떨림이다. 떨림의 경우 도파민성 약물 치료에 반응이 좋지 않은 경우가 있어 수술이 유용한 치료 방법이 될 수 있다. 운동계 합병증의 경우 주로 시상밑핵(subthalamic nucleus)나 내측 담창구(globus pallidus interna)가 주된 표적이며, 떨림의 경우 시상의 중간배쪽핵(ventral intermediate nucleus of thalamus)이나 뒤쪽 시상밑핵(posterior subthalamic nucleus)에 수술을 시행한다. 보

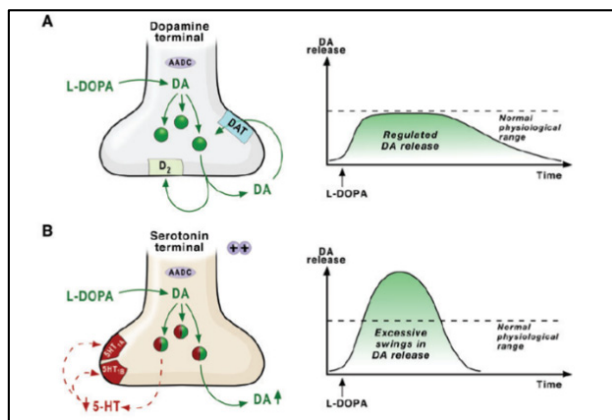


Figure 9. Serotonergic neuron and levodopa induced dyskinesia. (a) Normal (b) advanced stage of Parkinson's disease.¹²

Table 2. Management of levodopa induced dyskinesia

- Adjustment of DRT
 - (1) Optimization of levodopa dose: minimal tolerable dosage (Risk for worsening of motor symptoms)
 - (2) Add or use of DA agonist (long-acting DA agonist)
 - (3) Use of CR form (may exacerbate dyskinesia in biphasic dyskinetic pts)
- Anti-dyskinetic agents
 - (1) Clozapine (5HT_{2A/2C} antagonism; S/E: eosinophilia, neutropenia, aplastic anemia, myocarditis) or atypical neuroleptics
 - (2) Glutamate antagonist : amantadine (limitation : transient < 1yr & rebound phenomenon), IV amantadine therapy
- Surgery
 - (1) Deep brain stimulation subthalamic nucleus
 - (2) Deep brain stimulation globus pallidus interna

행 증상의 호전을 위해 다리뇌교핵(pedunculopontine nucleus)에 수술하는 방법이 시도되고 있으나 아직 효과는 확실하지 않다.

파킨슨병에서만 수술 효과가 있기 때문에 비전형적 파킨슨증후군 환자를 수술하지 않도록 수술을 결정하기 전 정확한 진단을 하는 것이 중요하다. 수술 시기에 대해서는 운동계 합병증이 발생한 초기에 시행해야 한다는 의견과 시간이 어느 정도 경과한 후 시행해야 한다는 의견이 모두 있다. 초기에 수술을 시행해야 한다는 의견은 환자가 다른 합병증 없이 수술받는 것에 무리가 없는 시기에 수술하자는 것으로 진행된 파킨슨병 환자의 경우 약물 치료에 대한 반응이 현저하게 없어지기 전에 환자의 삶의 질을 유지하는 것이 목적이다.^{14,15} 수술의 주된 표적이 되는 시상밑핵과 내측 담창구 수술에 대해서 알아보하고자 한다.

(1) 시상밑핵(subthalamic nucleus) 뇌심부 자극술

시상밑핵 자극술의 경우 직접적인 파킨슨병 운동증상의 호전 효과가 있으며 특히 서동증 및 경직의 호전이 가장 확

연하다. 수술을 시행하면 도파민성 약물을 감량할 수 있으며 이로 인해 간접적으로 이상운동증을 포함한 운동계 합병증의 호전이 나타난다. 주의할 점은 치료 약물을 감량할 때 천천히 감량하지 않을 경우 환자의 운동증상이 악화되거나 우울, 불안 혹은 주관적인 증상 악화를 호소하는 경우가 있어서 주의해야 한다. 특히 도파민 작용제를 사용한 경우 도파민 작용제 금단 증후군(dopamine agonist withdrawal syndrome)의 발생 여부를 신중하게 관찰하여야 한다.

수술의 금기로 인지기능 저하가 현저하거나 수술을 견디기 힘든 고령, 우울증상을 포함한 정신증상이 잘 조절되지 않는 경우, 현저한 자율신경계 이상증상을 포함한 비전형적 파킨슨증후군의 가능성을 시사하는 소견 그리고 MRI에서 뇌의 구조적인 이상이 발견되어 수술이 불가능한 경우가 있으며, 잘 관리해 줄 수 있는 보호자가 없는 경우도 상대적인 금기가 된다. 충동조절 장애가 있는 환자의 경우 수술 후에 호전된 경우와 다시 발생한 경우 모두 있다. 현재까지 연구 결과에 의하면 10년은 유지되는 것으로 생각된다.¹⁴

Part 1. Patient information			
1. Disease duration	/ mon		
2. LDED	Total:	L-dopa :	DA :
3. Comorbidity	HTN: Y/N DM: Y/N Stoke:Y/N		
4. Antiplatelet / Anticoagulation medication	Others:		
	Yes / No	Name:	

Part 2. Good indication			
5. L-dopa response	mUPDRS change (on/off)	% (/)	Good / Poor
6. On- Off fluctuation		Yes / No	Yes / No
7. Dyskinesia		Yes / No	
8. Medication resistant tremor		Yes / No	
9. Cognitive function	MMSE	/30	Good / Poor

Part 3. Poor candidate			
1. Severe dementia	MMSE	/30	Yes / No
2. Severe dysautonomia	Orthostatic hypotension	Yes / No	Yes / No
	Urinary incontinence	Yes / No	
3. Atypical parkinsonism	Description:		Yes / No
4. Lesions in brain MRI	Description:		Yes / No
5. Unstable psychiatric disease	Description:		Yes / No
6. Absence of a dedicated caregiver	Description:		Yes / No

More involved side	
Main target symptom	
Ideal target	
DBS candidate	Yes / No

Figure 10. Preoperative evaluation sheet for deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease.

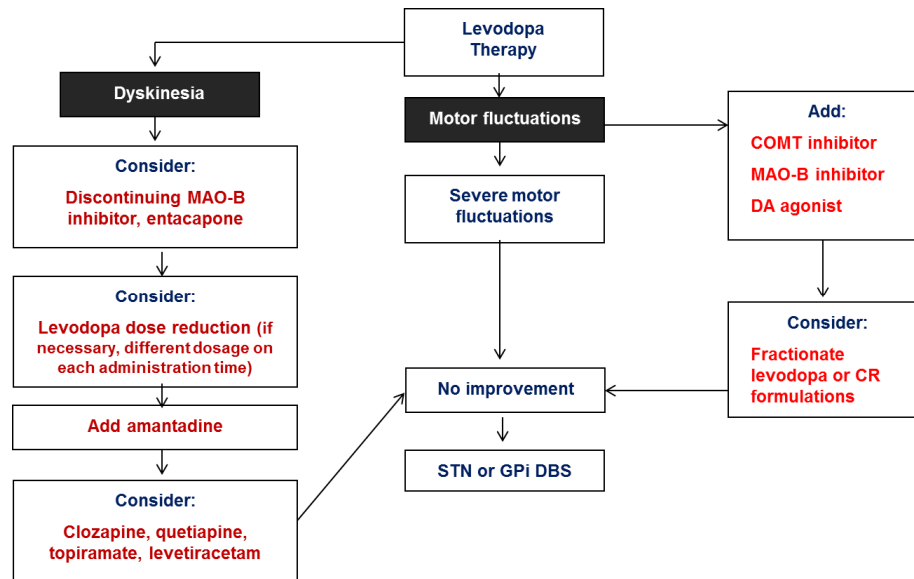


Figure 11. Management of motor complications in Parkinson's disease.

(2) 내측 담창구(globus pallidus interna) 뇌심부 자극술
 내측 담창구 뇌심부 자극술도 이상운동증을 직접적으로 호전시키는 효과가 있고 정신증상 발생의 위험성이 낮다. 사용 중인 파킨슨병 치료 약물을 그대로 유지하면서 내측 담창구 자극 정도를 조절할 수 있는 편리함이 있으나 고용량의 도파민성 약물을 투약하는 경우 감량할 수 없다는 단점이 있다. 여러 연구를 종합 분석한 연구에서 시상밑핵 자극술과 내측 담창구 자극술은 임상적으로 운동증상 및 비운동증상 모두에서 큰 차이가 없지만 off 기간 동안에는 항파킨슨 효과가 주된 작용인 시상밑핵 자극술이 증상 호전 효과가 우월하다고 보고하였다.¹⁴

수술적 치료를 결정하는 것은 매우 신중해야 하며, 수술 시행 전에 환자의 상태가 수술에 적절한 적응증인지 혹은 금기 사항에 해당되지 않는지를 자세하게 확인하는 것이 중요하다. 그림 10은 실제 병원에서 사용하는 수술 전 환자 평가지 예시이다.

결론

파킨슨병 환자의 주된 치료 방법은 약물 치료이며, 초기 환자의 경우 약물 치료에 매우 좋은 반응을 보이며 안정적인 상태를 잘 유지하지만 진행된 환자의 경우 약물 치료 효과의 지속 시간이 점차 감소하거나 과도한 이상운동증이 발생하는 등 운동계 합병증을 동반하는 경우가 많다. 운동계 합병

증 발생을 확인하고 적절한 치료를 하는 것이 환자의 삶의 질을 유지하는데 매우 중요하다. 그림 11에 운동계 합병증 환자의 치료 계획도를 그림으로 표시하였다.⁶

References

1. Fabbrini G, Mouradian MM, Juncos JL, Schlegel J, Mohr E, Chase TN. Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanisms, Part I. *Ann Neurol* 1988;24: 366-371.
2. Chase TN, Mouradian MM, Fabbrini G, Juncos JL. Pathogenetic studies of motor fluctuations in Parkinson's disease. *J Neural Transm Suppl* 1988;27:3-10.
3. Bravi D, Mouradian MM, Roberts JW, Davis TL, Sohn YH, Chase TN. Wearing-off fluctuations in Parkinson's disease: contribution of postsynaptic mechanisms. *Ann Neurol* 1994; 36:27-31.
4. Horstink M, Tolosa E, Bonuccelli U, Deuschl G, Friedman A, Kanovsky P, et al. Review of the therapeutic management of Parkinson's disease. Report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies (EFNS) and the Movement Disorder Society-European Section (MDS-ES). Part II: late (complicated) Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2006;13:1186-1202.
5. Poewe W, Mahlknecht P, Jankovic J. Emerging therapies for Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2012;25:448-459.
6. Jankovic J, Poewe W. Therapies in Parkinson's disease. *Curr Opin Neurol* 2012;25:433-447.
7. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of

- the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol* 2013;20:5-15.
8. Lee WY, Yoon WT, Shin HY, Jeon SH, Rhee PL. Helicobacter pylori infection and motor fluctuations in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008;23:1696-1700.
 9. de la Fuente-Fernandez R, Schulzer M, Mak E, Calne DB, Stoessl AJ. Presynaptic mechanisms of motor fluctuations in Parkinson's disease: a probabilistic model. *Brain* 2004;127:888-899.
 10. Mouradian MM, Juncos JL, Fabbrini G, Schlegel J, Bartko JJ, Chase TN. Motor fluctuations in Parkinson's disease: central pathophysiological mechanisms, Part II. *Ann Neurol* 1988;24:372-378.
 11. Sohn YH, Metman LV, Bravi D, Linfante I, Aotsuka A, Mouradian MM, et al. Levodopa peak response time reflects severity of dopamine neuron loss in Parkinson's disease. *Neurology* 1994;44:755-757.
 12. Carta M, Carlsson T, Kirik D, Bjorklund A. Dopamine released from 5-HT terminals is the cause of L-DOPA-induced dyskinesia in parkinsonian rats. *Brain* 2007;130:1819-1833.
 13. Bezard E, Carta M. Could the serotonin theory give rise to a treatment for levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease? *Brain* 2015;138:829-830.
 14. Deuschl G, Agid Y. Subthalamic neurostimulation for Parkinson's disease with early fluctuations: balancing the risks and benefits. *Lancet Neurol* 2013;12:1025-1034.
 15. Volkmann J, Albanese A, Antonini A, Chaudhuri KR, Clarke CE, de Bie RM, et al. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *J Neurol* 2013;260:2701-2714.

Korea University
Guro Hospital



Parkinson's disease: Treatment

Seong-Beom Koh

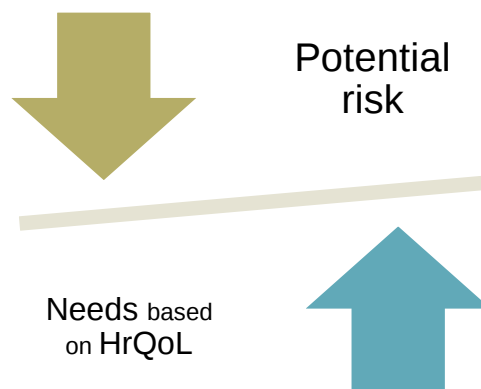
Department of Neurology, Parkinson's disease Centre
Korea University College of Medicine, Guro Hospital

Korea University
Guro Hospital

Today's Talk

- Drugs used in PD
- Management of advanced PD

Parkinson's disease: Treatment

DRUGS USED IN PD**Considerations**

- Therapy needs to be **individualized** for both timing and choice of drugs.

Opinions

- Acceptable
 1. Levodopa
 - most effective symptomatic agent in PD
 - more motor fluctuations or dyskinesia
 2. Dopamine agonists
 - less motor complications ,
 - more neuropsychiatric adverse effects
- Controversies or not acceptable
 1. Levodopa toxicity
 2. Disease modifying effects of MAO-B inhibitor
 3. CR-levodopa or LD + DA or LD+E: postpone the development of motor complications

Medications available for PD

- **Dopaminergic Agents**
 - Dopamine precursor : levodopa
 - Dopamine agonist: pramipexole, ropinirole, rotigotine
 - COMT inhibitor: entacapone
 - Dopamine releaser & reuptake inhibitor: amantadine
 - MAO B inhibitor: selegiline, rasagiline
 - Dopamine synthesizer: zonisamide
- **Non-dopaminergic Agents**
 - Anti-muscarinics : trihexyphenidyl, benztropine, amantadine
 - Anti-glutamatergics : amantadine
 - Anti-depressant : TCA, SSRI
 - Anti-anxiety
 - Anti-orthostasis: midodrine

Option # 1 MAO-B inhibitors

- Pros

- ✓ Well tolerated
- ✓ Easy to use (good compliance)
- ✓ Possible disease modifying

- Cons

- ✓ Mild to moderate efficacy

- Which drug to use

- Rasagiline
- Selegiline

Selegiline

- Indications

- disease modifying effects in early PD
- Wearing off in advanced PD (?)

- Dosage: 5mg (morning) → 5-5mg (morning-noon)

- Side effects

- Most common side effects
 - nausea, **dizziness (orthostatic BP drop)**, **insomnia**, agitation, **confusion**
- Infrequent side effects
 - **Dyskinesia** (involuntary movements), headaches
- Rare side effects
 - **drug interactions (with SSRI: serotonergic syndrome)**, depression, hallucinations

Rasagiline

- **Moderate symptomatic effect**
 - TEMPO (TVP-1012 in Early Monotherapy for Parkinson's disease)¹ : monotherapy in early PD
 - LARGO (Lasting effect in Adjunct therapy with Rasagiline Given Once daily)²: levodopa sparing effects
 - PRESTO (Parkinson's Rasagiline: Efficacy and Safety in the treatment of "Off")³: on time prolongation
 - ANDANTE (Add on to Dopamine Agonists in the Treatment of Parkinson's disease)⁴
- **Potentially disease modifying action**
 - TEMPO
 - ADAGIO (Attenuation of Disease progression with Azilect Given Once daily)⁵: significant better outcomes in 1mg, but not in 2 mg (Floor effect ?)
 - ADAGIO post hoc (for upper quartile UPDRS)⁶: significance in both 1mg and 2 mg
- **Dosage**: 1mg once a day
- **Adverse effects**
 - Drug interaction: Serotonergic syndrome with SSRI, TCA, meperidine

1. Arch Neurol 2002;59:1937-43
2. Lancet 2005;365:947-54
3. Arch Neurol 2005;62:241-8
4. AAN meeting 2013
5. N Eng J Med 2009;361:1268-78
6. Lancet Neurol 2011;10:415-23

Option # 2 Levodopa

- | | |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Pros <ul style="list-style-type: none"> ✓ Best efficacy ✓ Can be used in most situations | <ul style="list-style-type: none"> • Cons <ul style="list-style-type: none"> ✓ More motor complications |
|---|--|

- Other issues
 - Controlled-release vs. Immediate-release
 - F/Up 5 year study : no difference btw IR & CR (Neurology 1999;53:1012-9)
 - The CR first study group : no difference (Eur Neurol 1997;37:23-27)
 - Combined with COMT-inhibitor
 - STRIDE PD : failed, onset of dyskinesia occurred earlier in stalevo group (Ann Neurol 2010;68:18-27)
 - FIRST step

Adverse effect

- peripheral acting : **nausea/ vomiting**
- peripheral/ central : **orthostatic hypotension**
- central : motor fluctuation, dyskinesia, mental change
- Cautions/ contraindication: angle closure glaucoma, history of malignant melanoma or skin cancer
- Controversial issues: malignant melanoma (related to PD itself)

Levodopa Therapy in PD

- **Advantages**
 - Most symptomatically efficacious anti-parkinson drug
 - Virtually all PD patients respond
 - Improved disability and prolongs capacity to maintain employment and independent ADL
- **Disadvantages**
 - Majority develop adverse events
 - Dyskinesia
 - Motor fluctuations
 - Neuropsychiatric problems
 - **Sedation**
 - Does **not** treat all features of PD such as freezing, postural instability, autonomic dysfunction, and dementia
 - **GI side effects**

Sinemet-CR/ Madopar HBS

- Aim
 - Smooth out fluctuations
 - Useful as a 1st line drug in older patients (70 years old <): lower peak level → **less** peak dose drowsiness or confusion
- Limitation
 - Some of medication reached in large intestine **before** all of it was **absorbed** in small intestine
 - **Difficulty** in **predicting 'on' time** (sometimes delayed response → night time med: sustained severe dyskinesia during night)

Parkinsonism Hyperpyrexia syndrome

- | | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Related with DRT withdrawal in all kinds of parkinsonism • NMS like syndrome • Signs and Symptoms <ul style="list-style-type: none"> – Muscle rigidity (with or without tremor) – Pyrexia (>38°C) – Reduced conscious level (confusion to coma) – Autonomic instability (labile blood pressure, tachycardia, diaphoresis, urinary incontinence) – Dysarthria, dysphagia | <ul style="list-style-type: none"> • Laboratory findings <ul style="list-style-type: none"> – Raised CK – Leukocytosis – Deranged liver function tests – Metabolic acidosis |
|--|---|

Management of PHS

- Replace antiparkinson medications
 - Levodopa (pre-morbid dose) orally, via nasogastric tube or via intravenous infusion (50-100mg infused over 3 hours)
 - Dopamine agonist therapy, oral or nasogastric:
 - Bromocriptine 7.5 - 15.0mg three times daily (Ropinirole 1 – 2mg three times daily, or Pramipexole 0.125 – 0.25mg (base) three times daily may be preferred); transdermally: Rotigotine 2 – 4mg/24 hours;
- Supportive measures
 - Manage patient in high dependency or intensive care setting
 - Intravenous fluid replacement
 - Anti-pyretics and cooling measures
 - Dantrolene (10mg/kg per day in 3-4 divided doses) (if rigidity is severe and not responding to other measures)

Option # 3 Dopamine agonists

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • Pros <ul style="list-style-type: none"> ✓ moderate efficacy ✓ Less motor complications ✓ Delays use of L-dopa | <ul style="list-style-type: none"> • Cons <ul style="list-style-type: none"> ✓ Moderate efficacy ✓ Slow titration ✓ More psychosis, ICDs |
|---|---|

- Issues
 - Immediate-release vs Slow-release
 - dosage

Dopamine agonists

Name	D1	D2	D3	5HT	α -adrenergic	T $\frac{1}{2}$ (Hr)	metabolism	Recommended daily dose (mg)
Bromocriptine	-	++	++	1A,1B	α_1, α_2	6	? (bile)	10-60
Pramipexole	0	+++	++++	1A	α_2	8-12	renal	1.5-4.5
Ropinirole	0	+++	++++	1A	α_2	6	hepatic	6-24
Pramipexole-ER	0	+++	++++	1A	α_2		renal	
Ropinirole-PD	0	+++	++++	1A	α_2		hepatic	
Rotigotine patch	+	++	+++	1A	α_2	5-7	hepatic (avoid first-pass hepatic metabolism)	8-16

+:agonist; -:antagonist;0:no activity;D:dopamine;5HT:5-hydroxytryptamine

Receptor affinity

- **Reversal of parkinsonian symptoms**
 - Synergic activation of both D1 & D2 receptors
 - Both D1 & D2 receptors (ideal)
 - apomorphine, pergolide
 - Mainly interact with D2 receptors
 - other DAs (ropinirole, pramipexole, rotigotine)
- **D3 receptor**
 - Localized in *forebrain limbic areas*, low in striatum
 - High affinity on D3 receptor : ropinirole, pramipexole, rotigotine
 - Potential benefit for **depression**, but risk of **psychosis** & **ICDs**

Pharmacokinetics

- **Bioavailability after oral administration**

Very high	Intermediate	Low
pramipexol	rotigotine / ropinirole	bromocriptine

- Equivalent dose
 - Pramipexole: Rotigotine: Ropinirole: Bromocriptine = 1:4:4-5:10

- **Hepatic clearance**

- Ropinirole, bromocriptine
- With CYP450 inhibitor (**ciprofloxacin**) : dose reduction required

- **Renal clearance**

- Pramipexole : excreted unchanged by renal tubular secretion
- Competition with H2 blocker(**cimetidine**), **diuretics**, **verapamil**

Adverse Events Profile

Adverse events	Dopamine agonists (Relative Risk to placebo)
Hallucination	Ropinirole < Pramipexole = Rotigotine
Confusion	Ropinirole < Pramipexole = Rotigotine
Hypotension	Ropinirole > Pramipexole (6.46 : 1.65)
Somnolence	Ropinirole > Pramipexole (5.73 : 2.01)
Constipation	Ropinirole = Rotigotine < Bromocriptine

Drug Saf. 2003;26(6):439-44
Drug Saf. 2010;33(2):147-61

ICRBD

- **Impulse control and repetitive behavior disorders**

- **Impulse control disorders**

- **Repetitive behavior disorders**

- **Punding**

- Walkaout

- **Dopamine dysregulation syndrome**

❖ Risk factors : dopamine agonist, younger age-onset

증례

- 3년 전부터 파킨슨병 투약 중인 42세 남자 환자가 최근 공금까지 사용하며 도박을 하고 있다.치료는?

Dopamine agonist (ropinirole, pramipexole) 중지 혹은 소량으로 유지
Amantadine, zonisamide, etc 투약 고려 (evidence는 없음)



문제점

1. motor symptoms의 악화
2. DAWS 발생



해결 방안

LD 용량 증량 혹은 COMT inhibitor 추가 (MAO-B inhibitor 추가시에는 주의 요망!)

1. Parkinsonism Relat Disord 2013;19:483-484
2. Mov disord 2015; 30:150-159

DAWS: Definition

- **A cluster of physical & psychological symptoms that**
(usually consists of **non-motor symptoms**: psychological, autonomic, sensory, GI symptoms)
 - Correlate with DA withdrawal
 - Cause distress or social/occupational dysfunction
 - Do **not** respond to **levodopa** or **other medications**
 - Are not explained by other clinical factors

Rapidly improve with DA repletion

DAWS: Symptoms

- **Psychiatric**
 - Anxiety
 - Dysphoria
 - Depression
 - Panic attacks
 - Agoraphobia
 - Sleep disturbance
 - Irritability
 - Confusion
 - Drug craving
- **GI/ Autonomic**
 - Nausea
 - Fatigue
 - Diaphoresis
 - Postural hypotension
- **Sensory**
 - Generalized pain/ malaise
 - Restless legs syndrome

DAWS: Clinical features

- Usually occurs in patients with **ICDs** (main risk factor).
- ✓ Relationship between **DAWS** and **DA dosage**.
- **No** known treatment *except dopamine agonists*.
(**levodopa** is **ineffective**)
- ✓ The result can be **permanent ICDs**.
- Sudden, unexplained severe **psychiatric decompensation**.
- ✓ Differential diagnosis: **non-motor fluctuation**

Option # 4 Anticholinergics

- Clinical use
 - Less effective than dopaminergic drugs
 - Helpful in reducing all symptoms of PD
 - Special favor in reducing the severity of **tremor**
- Commercial drugs
 - Cogentin (Benztropine) Tab 0.5, 1, 2 mg
 - Usual dose: 1- 2 mg/day
 - Trihexin (Trihexyphenidyl) Tab 2 mg
 - Usual dose: 3-6mg/day
 - Proimer (Procyclidine) Tab 5mg
 - Usual dose: 7.5-15mg/day

Adverse effect

- Peripheral adverse effects
 - dry mouth, urinary retention, impairment of ocular accommodation, decrease of sweating, constipation
- Central side effect (especially in old age)
 - memory disturbance, confusion, psychosis with hallucination
 - * attention ; not recommended to old age (esp, >70)

Option # 5 Amantadine

- Mode of action
 - dopaminergic transmission
 - Release of dopamine from nerve terminal
 - Block dopamine uptake into nerve terminals
 - mild anticholinergic properties
 - NMDA receptor antagonism
- Clinical use
 - To reduce PD symptoms in about two-thirds of patients.
 - Amantadine monotherapy can be effective in early PD. (tolerance)
 - Dosage: 100-300 mg/day
 - For L-dopa induced dyskinesia: high dosage (400mg)
 - Oral 300mg/day for 30 days (MSA-P)

Amantadine - side effect

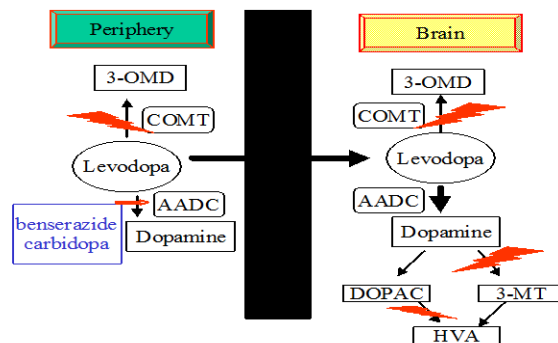
- Usually transient, mild & reversible
 - ankle edema, livedo reticularis, dry mouth, visual hallucination/ confusion
 - Corneal edema (usually reversible)
- mainly kidney excretion
 - Warning to patients with renal dysfunction
 - Dosage > 200 mg/day : usually not recommended for old age

Intravenous amantadine

- Short-term effect of amantadine sulphate on motor performance and reaction time in patients with idiopathic Parkinson's disease (Pinter et al 1999)
 - After 14d of iv amantadine, a significant improvement on UPDRS part III (45.3 to 39.4) and motor performance task
- Levodopa "Drug Holiday" with amantadine infusions as a Treatment of Complications in Parkinson's Disease (Koziorowski 2007)
- Intravenous amantadine is safe and effective for the **perioperative** management of patients with Parkinson's disease (Kim YE et al 2011)

Option # 6. COMT inhibitor

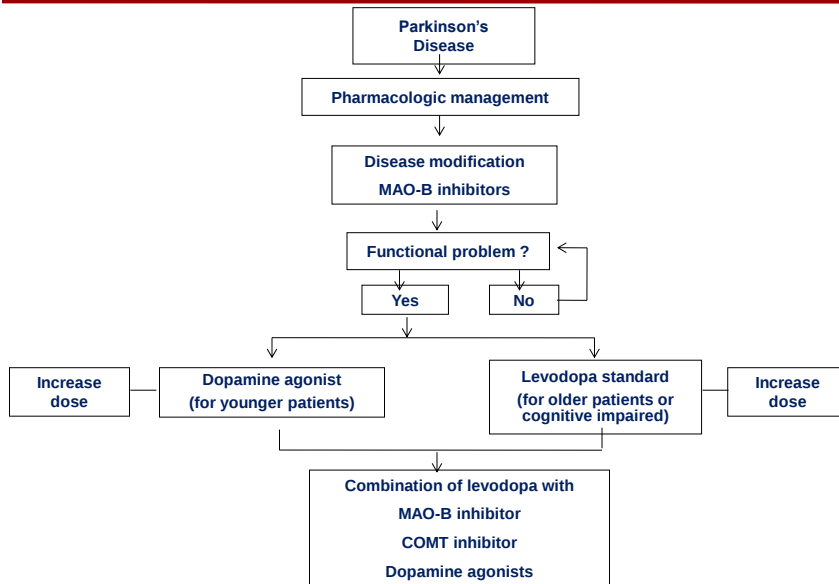
- central acting ; tolcapone
- peripheral acting ; entacapone, nitecapone, tolcapone
- tolcapone - risk of fatal hepatic failure, diarrhea



Entacapone

- Indication: wearing off
 - Increase elimination half of levodopa: 1.3 → 2.4 hr
 - Increase amount of "on" time a day
 - In PD patients, maximal effect occurs with 200 mg of entacapone
- Clinical use
 - Initial maintain dosage, fixed dosage on each dose (200mg)
 - Should be administered concomitantly with each dose of levodopa and carbidopa (average 4-6 times per day)
 - Adverse effects
 - urine discoloration (brownish orange); constipation; diarrhea; dizziness; drowsiness; dry mouth; nausea; stomach pain; tiredness; vomiting

Suggested Algorithm for Early PD



With these algorithm

- If possible, early diagnosis & early treatment is considered.
- In **early PD** patients,
 - For young patients, consider *MAO-B inhibitors* and/or *dopamine agonists*.
 - For older patients, consider *L-dopa*.
- ❖ Early L-dopa vs L-dopa phobia

파킨슨 증후군을 일으킬 수 있는 약물

위장관 운동 조절 약물	Levosulpiride, Metoclopramide, Clebopride
정신증상 치료 약물	Haloperidol, Chlorpromazine, Fluphenazine, Promethazine, Prochlorperazine, Perphenazine, Pimozide, Sulpiride, Risperidone, Olanzapine, Ziprasidone, Aripiprazole
편두통 및 어지럼증 치료약	Flunarizine, Cinnarizine
경련 (뇌전증) 치료약	Valproic acid, Phenytoin
기타	Reserpine, Tetrabenazine, Verapamil

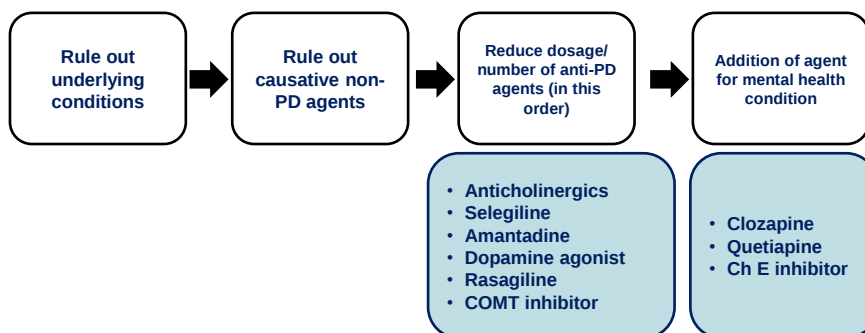
- ▶ 이외에도 Itopride, Motilone 등의 위장관 운동 촉진 약물 혹은 구토 치료 약물은 파킨슨 증상을 악화시킬 위험성에 대한 주의가 필요합니다.
- ▶ 새로운 약물을 처방 받으실 경우 파킨슨 환자를 알려주시고 반드시 담당 의사선생님과 상의하시기 바랍니다.

고려대학교 구로병원 신경과 파킨슨병 및 이상운동질환 센터



Management of Parkinson's Disease & comorbid Mental Health Disorder

Stepwise approach for treating PD patients with a comorbid mental health disturbance (2001, 2015 Guidelines)

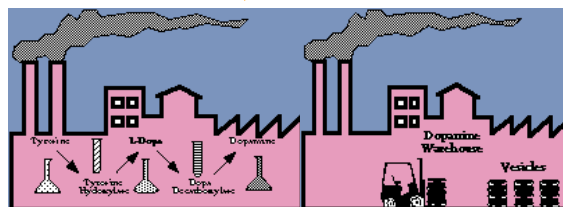
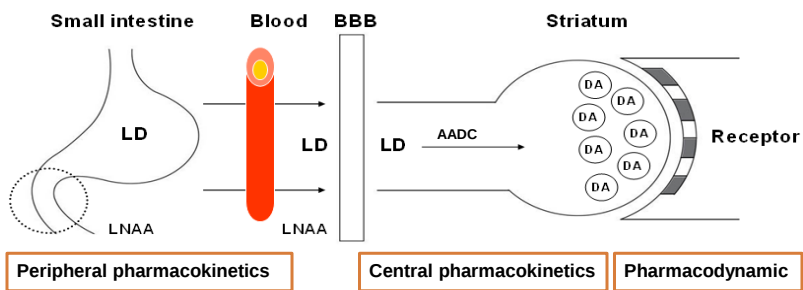


Goldman JG, Holden S. Treatment of psychosis and dementia in Parkinson's disease. *Curr Treat Options Neurol*. 2014;16:281.
Bountouri I, Zis P, Chaudhuro KR, Schrag A. Psychosis in Parkinson's disease. In *Neuropsychiatric symptoms of Movement disorders*. Springer; 2014.
Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology*. 2001;56(11 suppl 5):S1-S88.

Treatment of PD

ADVANCED PD

Levodopa : Pharmacologic considerations



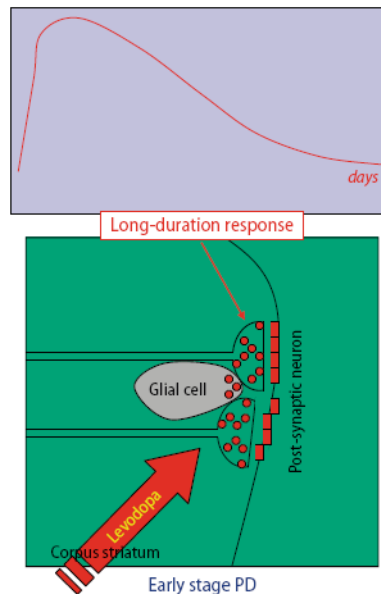
L-dopa : Motor Effects with different Temporal Patterns

- **L-dopa Responses:**
 1. Short-duration improvement (minutes to hours)
 2. Long-duration improvement (days to months)
 3. Inhibitory response
- **Superimposed on:**
 - Endogenous dopamine effects
 - Diurnal patterns (sleep benefits)

39

Long-duration Responses

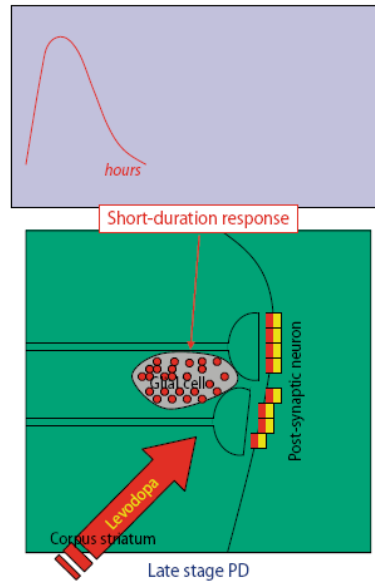
- Prolonged benefit after a single dose of levodopa
- Presynaptic buffering Function



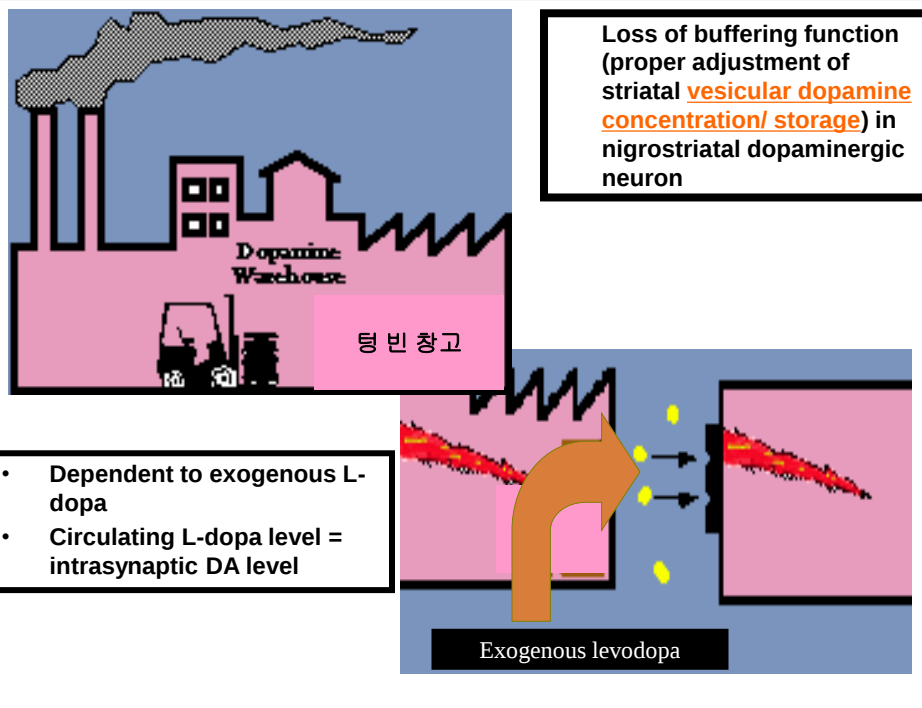
40

Short-duration Responses 1

- L-dopa
 - $T_{1/2} = 60-90$ min
 - Short-duration effect,
 - Parallel to the rise & fall of plasma LD concentrations



41



Short-duration Responses 2

- Responsible for **motor fluctuations** and **dyskinesia**
- **Pharmacokinetics**
 - Short half-life (60-90 min)
 - Erratic absorption (second to erratic gastric emptying)
 - Variable transport to brain (secondary to saturated BBB LNAA transport)

43

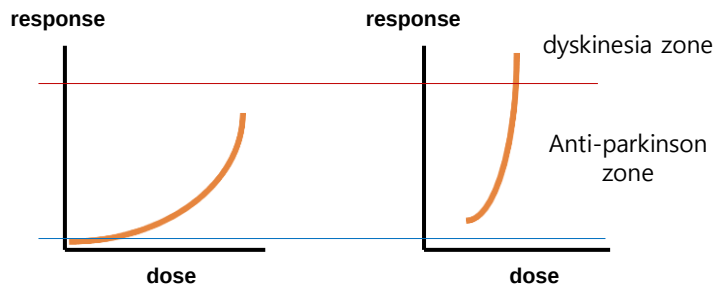
Short-duration Responses 3

- Pharmacodynamics
 - Magnitude of **anti-PD effects** and **dyskinesia** are ***not dose-related***
 - “All or nothing” response is a consequence.
 - Duration of response is dose related.
 - **Oscillation** in response occur at ***threshold concentrations***.

44

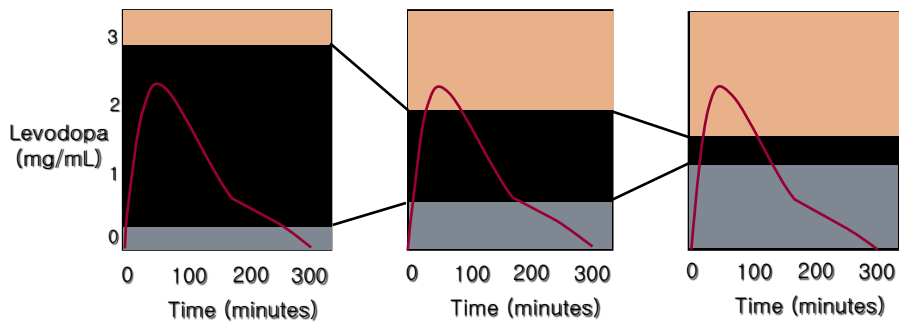
Dose –response curve between levodopa and movement response in Parkinson's disease

Curve shifts to right and becomes to be more steep



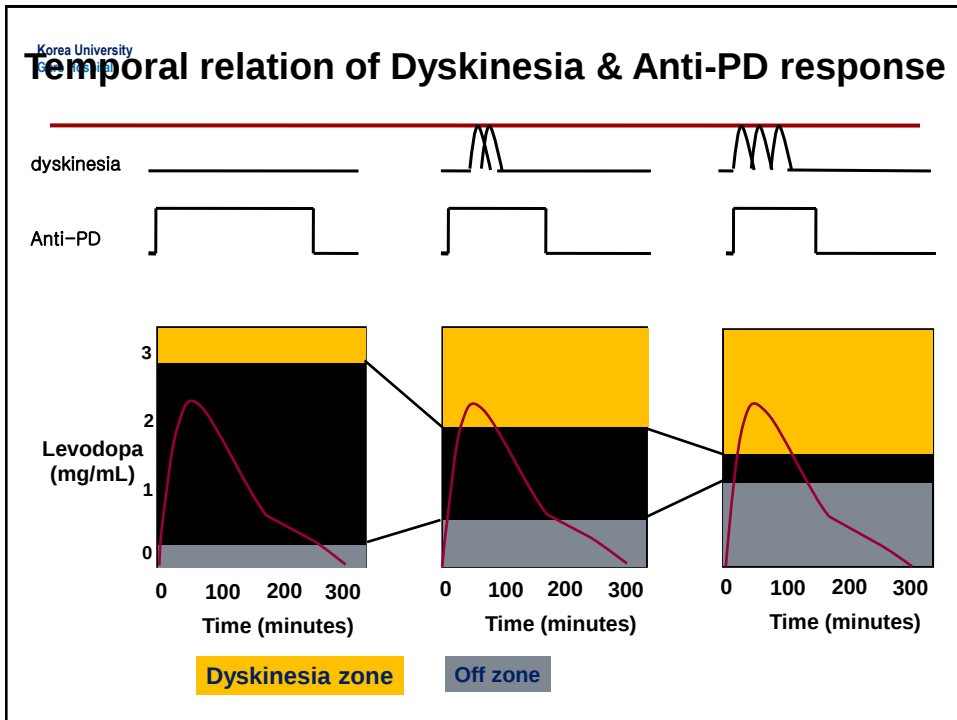
Threshold Hypothesis

Dyskinesia zone



Off zone

- "on" threshold : increase
- Dyskinesia threshold : decrease



Levodopa in Advanced PD : Motor complications

- Motor Fluctuation : “wearing off” & random “on-off”
- Levodopa-related dyskinesia
 - Related to off state
 - “off” dystonia (esp, early morning dystonia)
 - Related to on state
 - Peak-dose choreoathetosis/ dystonia
 - Biphasic choreoathetosis/ dystonia
 - Square wave choreoathetosis
 - Myoclonus asterixis
- Graft –related dyskinesia

Pattern of L-dopa related Dyskinesia

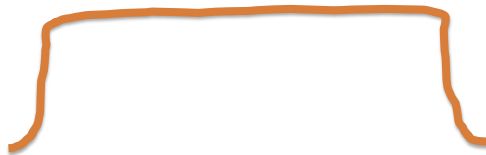
Peak-dose
dyskinesia



diphasic dyskinesia

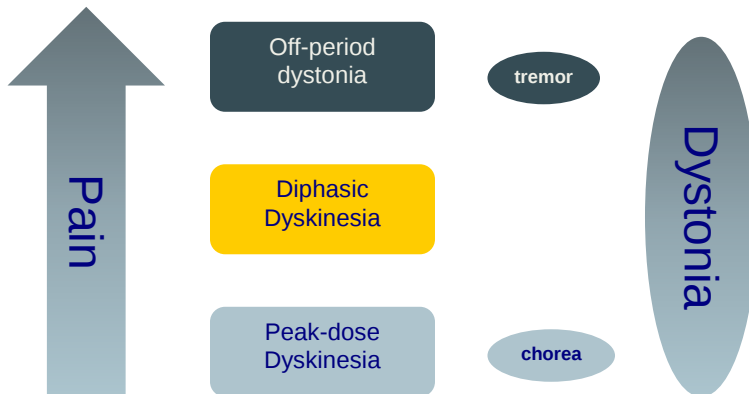


Square wave
dyskinesia



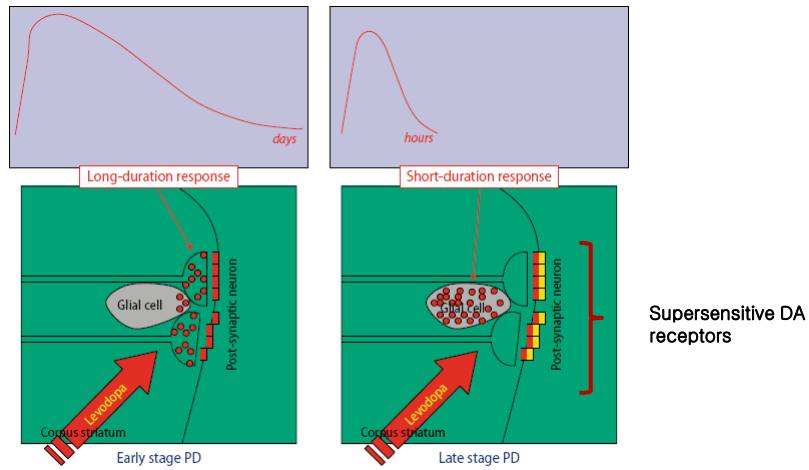
49

Korea University
Guro Hospital



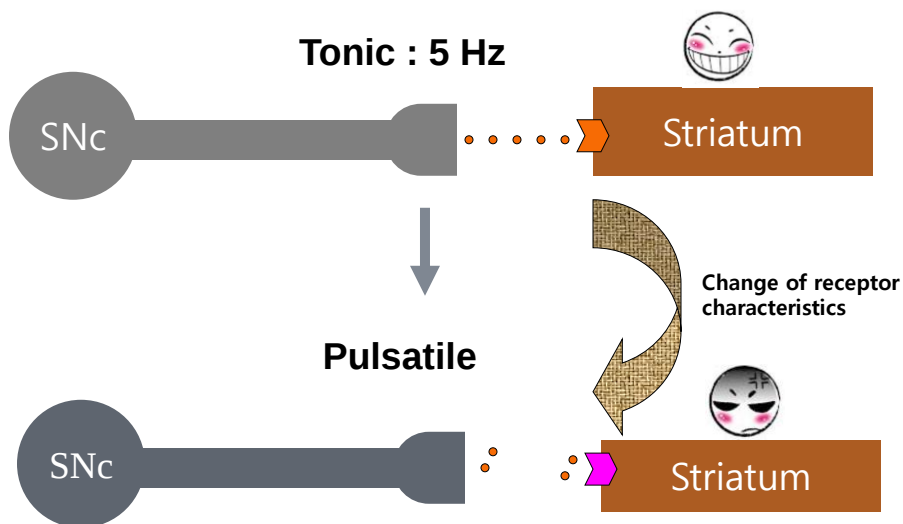
50

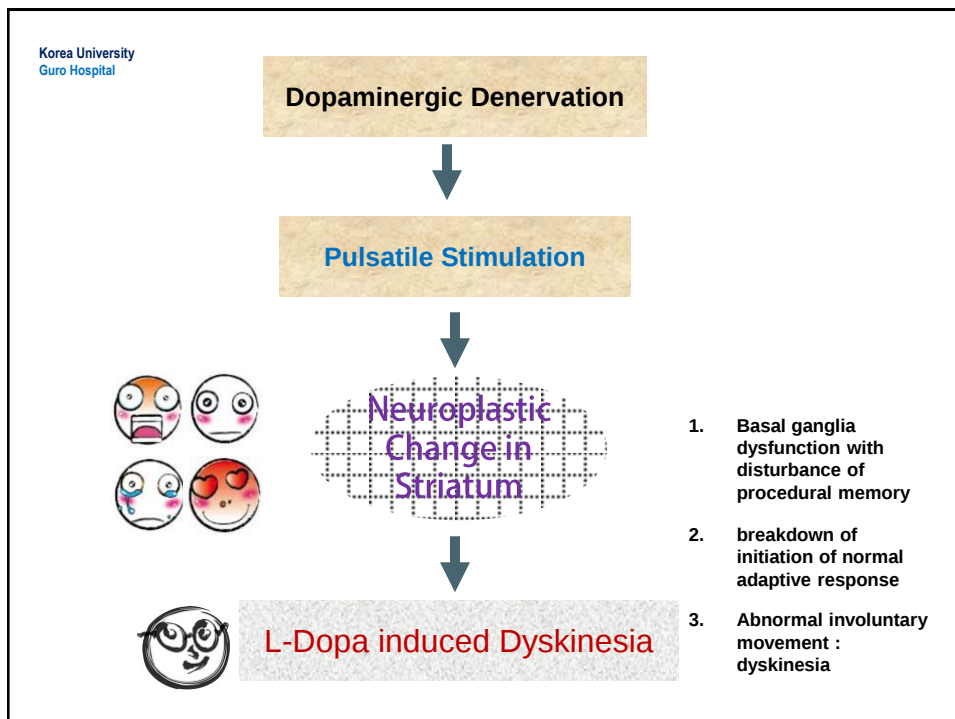
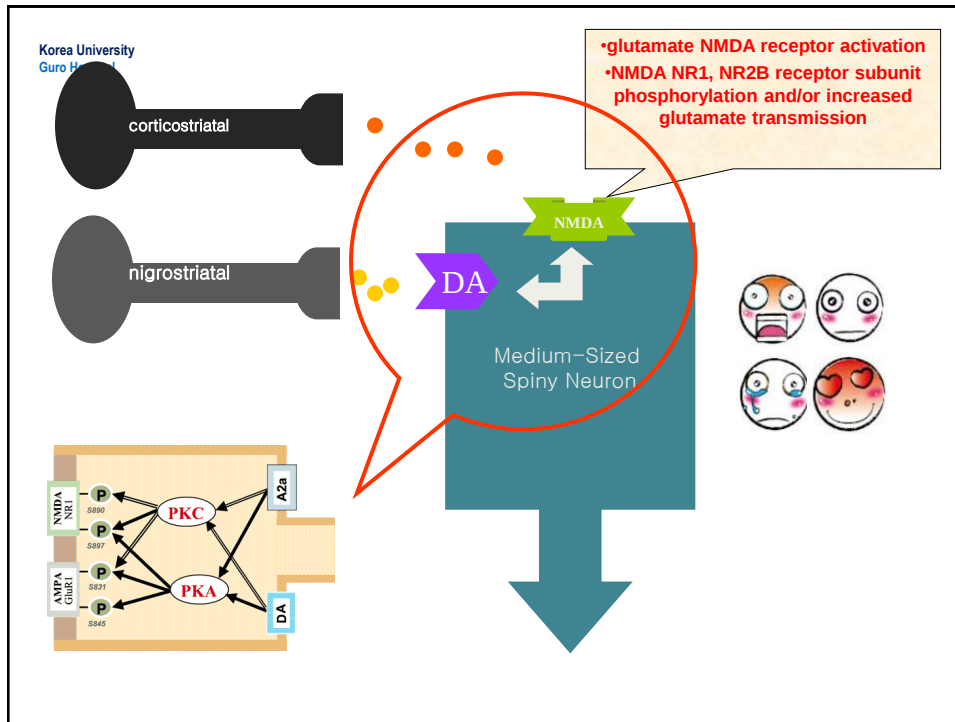
Mechanism of Dyskinesia



51

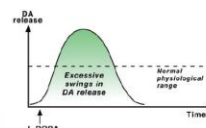
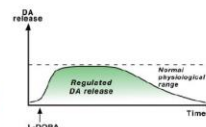
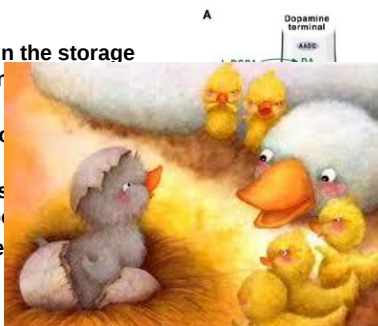
Motor complications associated with chronic levodopa therapy may be due to pulsatile stimulation of dopamine receptors



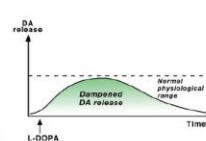
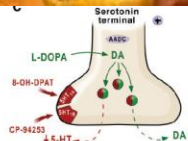


Non-dopaminergic : 5-HT_{1A/1B} agonist for LID

1. DA accumulating in the storage vesicles of serotonergic terminal
2. lack of normal auto feedback
3. DA released from serotonergic terminals will be produced
4. uncontrolled, excessive in DA release
→ dyskinesia.



- The 5-HT_{1A} and 5-HT_{1B} receptor agonists
 - dampening the excessive swings in L-DOPA-derived DA release from the striatal serotonergic terminals.
 - Buspar (2004, 2007, 2014)
 - Eltoprazine, anpirtoline (2007,2008, 2015 Brain)



Carta M. et al. Brain. 2006;130:1819

55

1. DRT adjustment to overcome wearing off

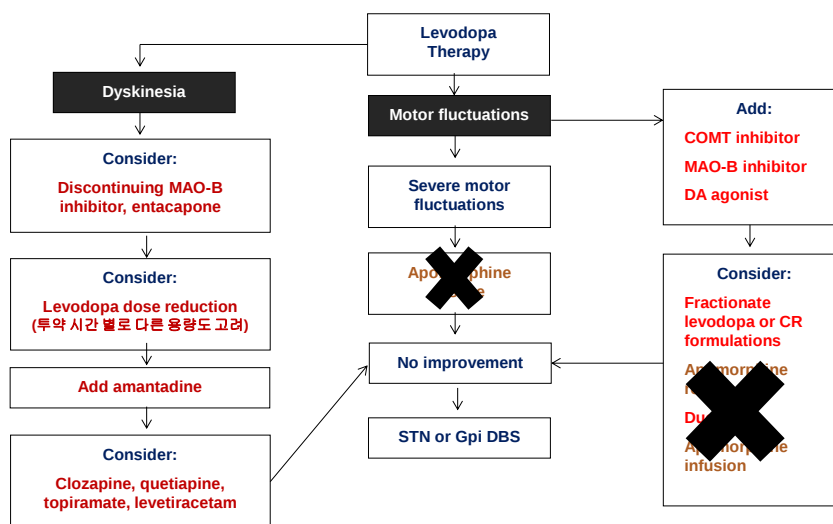
- maintaining more **constant plasma LD concentrations** which is stimulating many efforts to improve delivery systems
 - Add long acting dopamine agonists
 - controlled release preparations
 - Add COMT inhibitor
 - Add MAO-B inhibitor
- The efficient peripheral pharmacokinetics (also for delayed on)
 - Before meal
 - Protein redistribution diet
 - Eradicating gastric *Helicobacter pylori*

56

2. Management for dyskinesia

- **Adjustment of DRT**
 1. Optimization of levodopa dose: minimal tolerable dosage (Risk for worsening of motor symptoms)
 2. Add or use of DA agonist (long-acting DA agonist)
 3. Use of CR form (may exacerbate dyskinesia in biphasic dyskinetic pts)
 - **Anti-dyskinetic agents**
 1. Clozapine (5HT_{2A/2C} antagonism; S/E: eosinophilia, neutropenia, aplastic anemia, myocarditis) or atypical neuroleptics
 2. Glutamate antagonist : amantadine (limitation : transient < 1yr & rebound phenomenon), IV amantadine therapy
 - **Surgery**
 - STN/GPi-DBS in PD
- ❖ **Dyskinesia versus OFF (immobile)**

Management of motor complications in PD



Jankovic J, Poewe W Curr Opin Neurol 2012

Take Home Message

