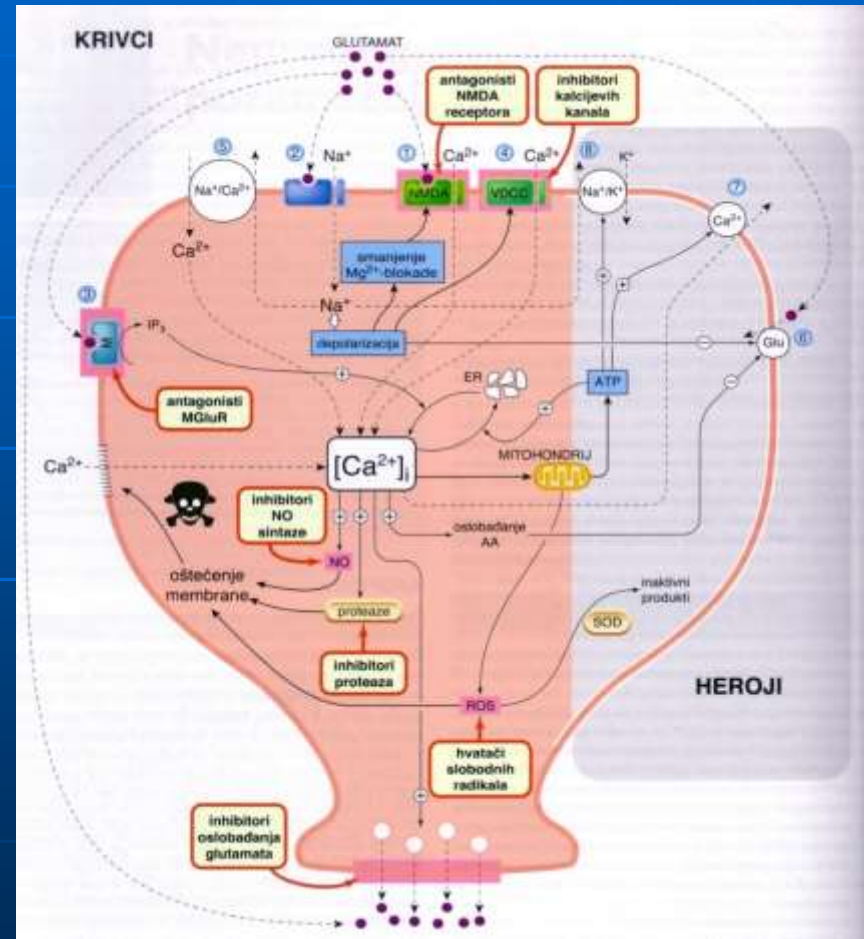


# NEURODEGENERATIVNI POREMEĆAJI

# Mehanizmi koji uzrokuju smrt neurona

- Nekroza neurona
- Apoptoza neurona
- Oksidacijski stres
- Ekscitotoksičnost – uzrokovana glutamatom
- Osnovni faktor ekscitotoksičnosti je povećanje razine kalcija u neuronima



# PARKINSONIZAM I POREMEĆAJI POKRETA

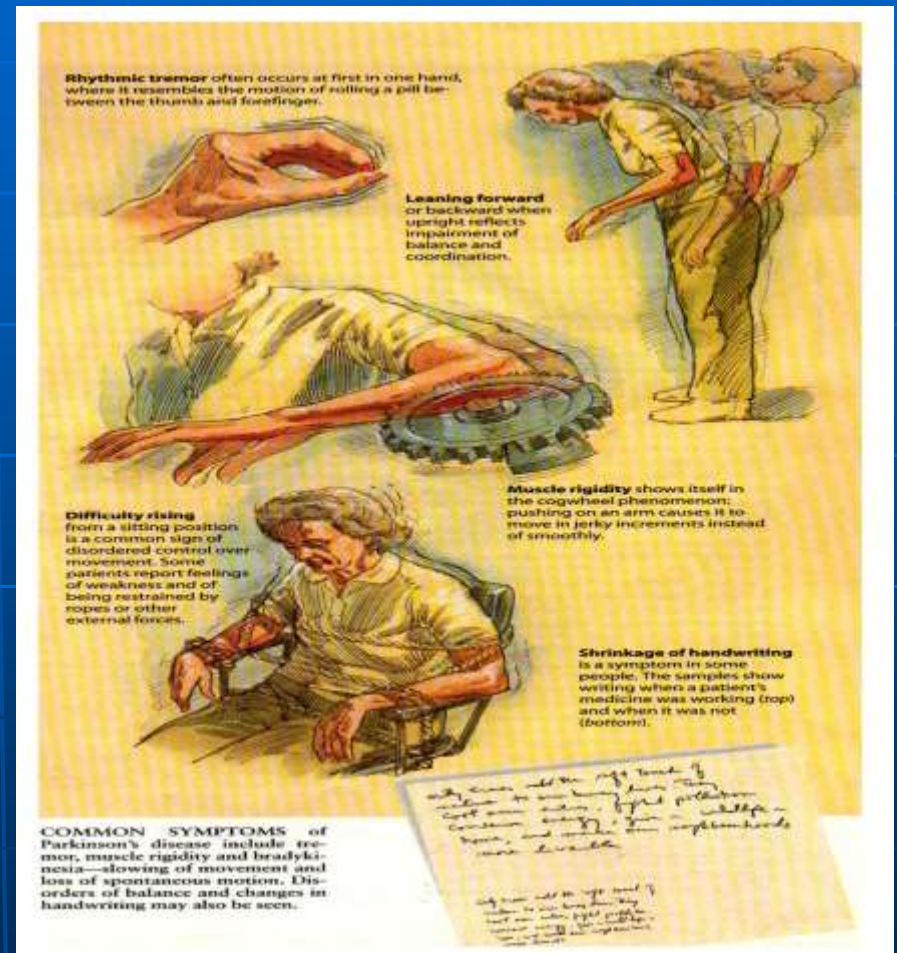
# POREMEĆAJI POKRETA

- **Tremor** – oscilirajući ritmički pokreti
  - U mirovanju – Parkinson
  - Posturani tremor
  - Intencijski tremor
- **Koreja** – balizam – nepravilni, nepredvidljivi, nevoljni, nagli pokreti djelova tijela
- **Atetoza** – abnormani, spori, izobličeni pokreti
- **Distonija** – abnormalan položaj tjela
- **Tikovi** – nagli, ponavljajući koordinirani pokreti

# PARKINSONOVA BOLEST

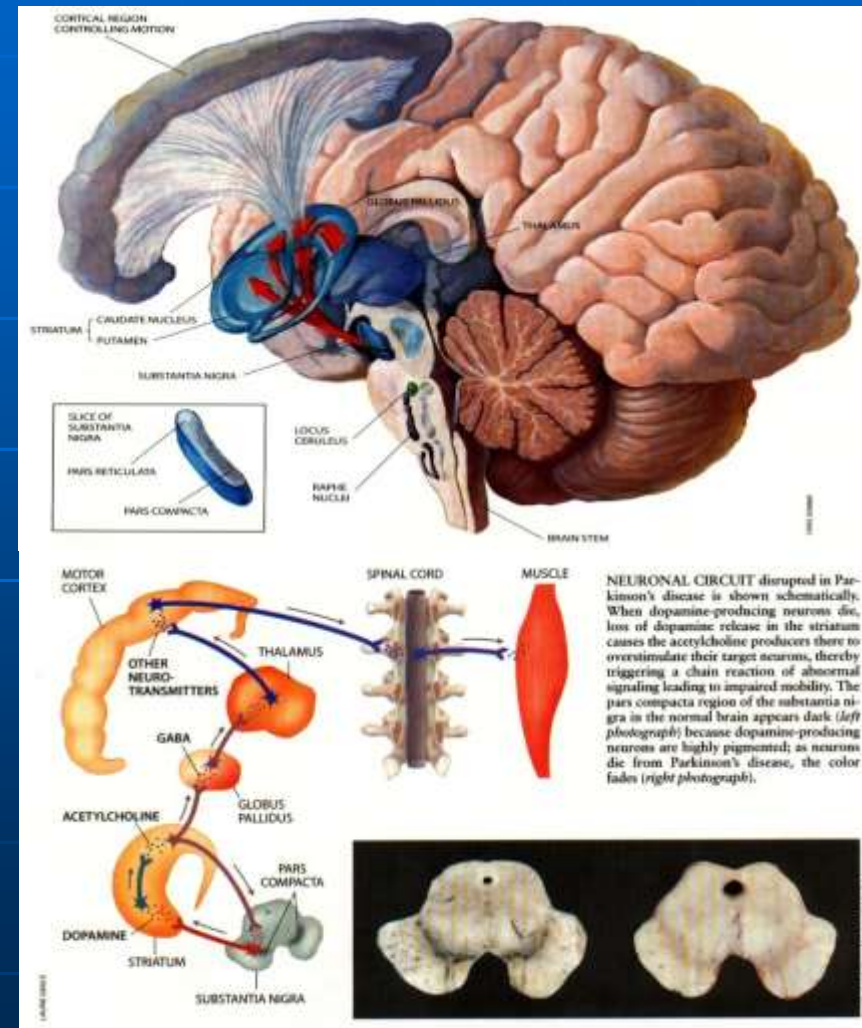
# PARKINSONOVA BOLEST

- Degenerativna boleť bazalnih ganglija
- Poremećaj pokreta
  - Tremor
  - Rigiditet mišića
  - Bradikinezija – otežano započinjanje i zaustavljanje motoričke aktivnosti



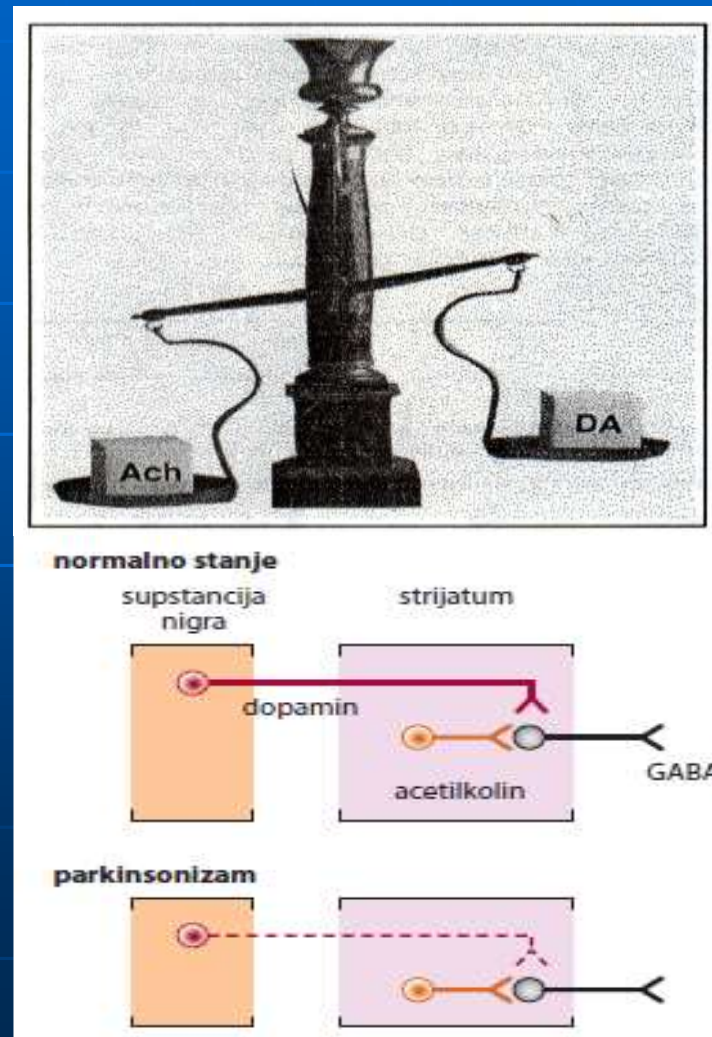
# PARKINSONOVA BOLEST

- Često je udružena sa demencijom
- Uglavnom bez poznatog uzroka
- Može biti posljedica ishemije, encefalitisa, lijekovi, i dr
- Genske mutacija
- Propadanje dopaminergičnih neurona u SN, degeneracija živčanih završetaka u strijatumu



# PARKINSONOVA BOLEST

- Karakterizira je niska koncentracija dopamina
- Razina 5-HT i noradrenalina je također manja





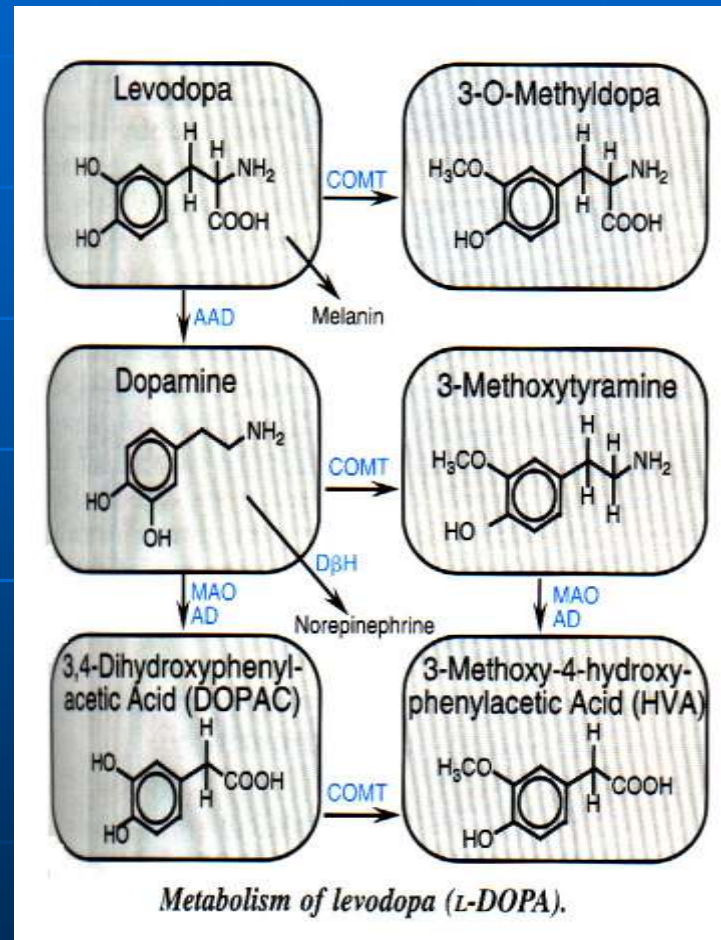
# PATOGENEZA PARKINSONOVE BOLESTI

- Ekscitotoksičnost, oksidativni stres, apoptoza
- Neurotoksini – smrznuti ovisnik – MPTP – razaranje nigrostrijatalnog puta
- MPTP – MAO – MPP – dopaminski sustav – oksidativni stres
- Herbicidi - rotenon



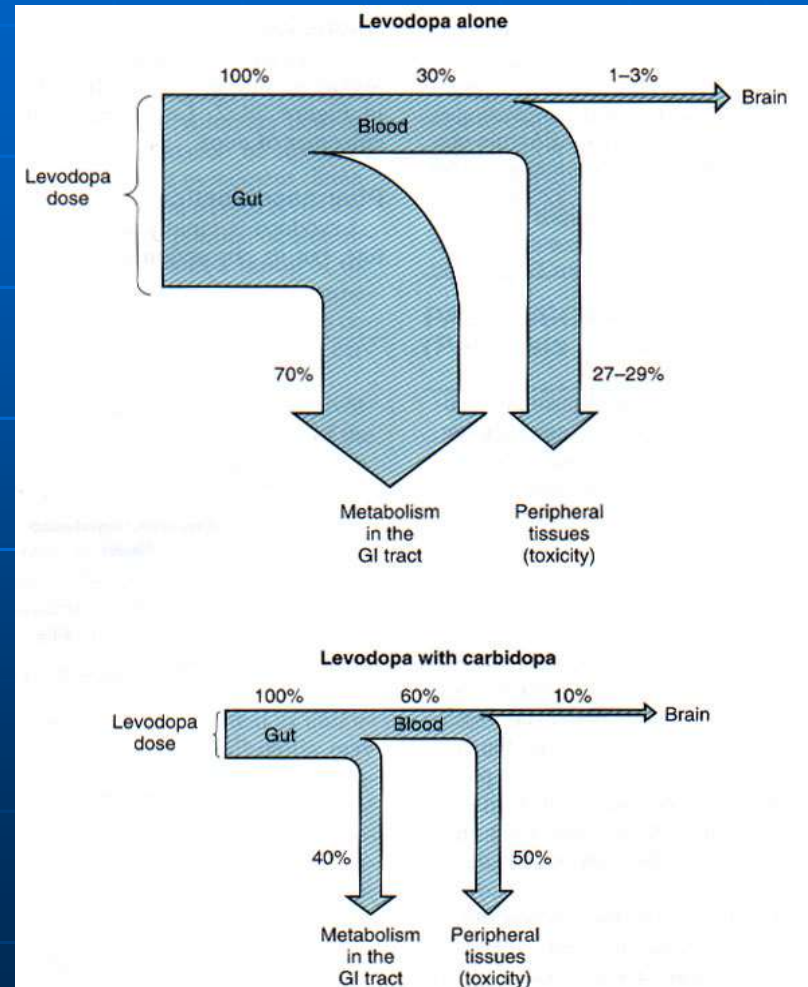
# Levodopa

- D1 i D2 receptori
- Lijek prvog izbora
- Kratak poluvijek – 2 sata
- Nemaju utjecaj na progresiju bolesti
- Smanjuju simptome



# Levodopa

- Kombinacija sa inhibitorima dopa dekarboksilaze (**karbidopa, benzerazid**)
- Kombinacija sa inhibitorima COMT-a – **tolkapon, entakapon** – bolji učinak
- Fluktuacije koncentracije



# Levodopa

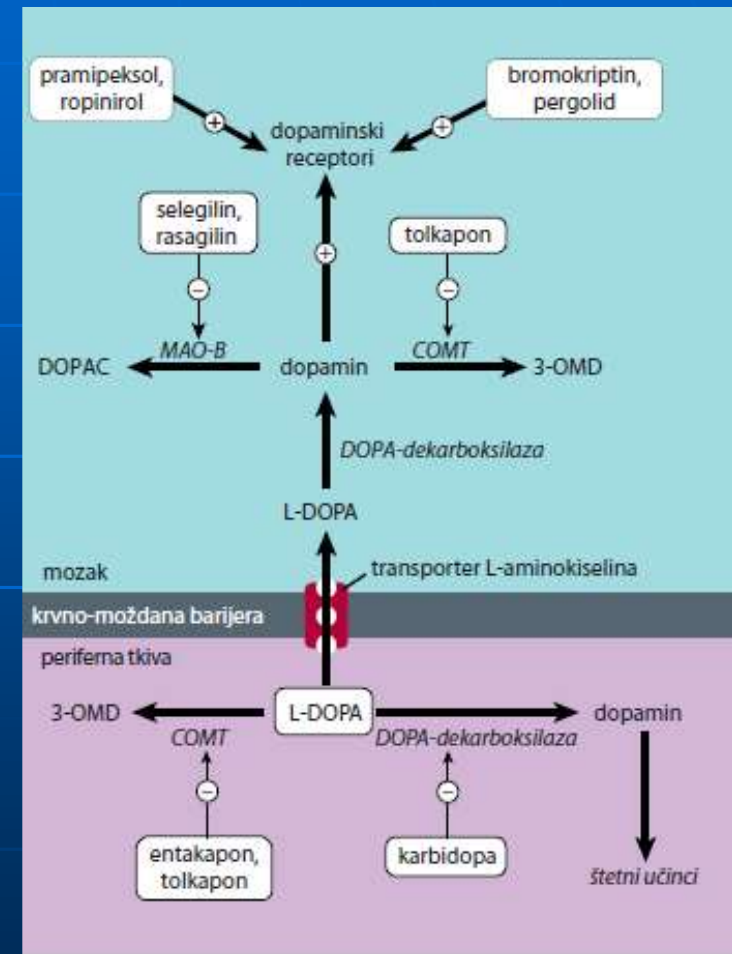
## Nuspojave

- mučnina, povraćanje (uz obrok manje)
- ortostatska hipotenzija
- aritmije
- konfuzije, nesanica, halucinacije, depresija
- koreiformni pokreti - diskinezija
- on-off effect
- Midrijaza – glaukom

Interakcije: antipsihotici, piridoksin, inhibitori MAO,

# Agonisti dopaminskih receptora

- **Bromokriptin** – derivat ergot alkaloida
- Agonist D2 receptora
- Poluvijek oko 6 sati
- Koristi se u liječenju ginekomastija i galaktoreje
- **Pergolid** – bolest zalistaka
- **Paramipeksol** – D3, antioksidativni učinak
- Kod blage i teške bolesti
- Učinak na afektivne tegobe
- **Ropinirol** – D2



# Agonisti dopaminskih receptora

- NUSPOJAVE
- Anoreksija, mučnina, povraćanje, opstipacija, ulkus
- Ortostatka hipotenzija, spazam krvnih žila, aritmije, oštećenje zalistaka
- Diskinezije
- Halucinacije, deluzije, konfuzije, kompulzivni poremećaji
- Glavobolja, kongestija nosa, plućni infiltrati, fibroza, eritromegalija
- Kontraindikacije: IM, ulkusna bolest, psihoza, bolest perifernih krvnih žila

# INHIBITORI MAO

- **SELEGILIN**
- MAO B inhibitor
- MAO B se nalazi u dopaminergičnom dijelu SŽS
- Nema neželjenih perifernih učinaka
- Usporava razgradnju DA
- Mali učinak pri monoterapiji
- Smanjuje dozu L dope
- Usporava propadanje DA neurona? (DATATOP studija)
- Sprečava pretvorbu MPTP-a u MPP+
- **RASAGILIN** – potentniji
- Oprez pri primjeni neselektivnih MAO, tricikličkih antidepresiva

# Agonisti dopaminskih receptora

- **APOMORFIN**
- Sc primjena
- Dopaminski agonist
- Kod teške akinezije on off effect
- Mučnina, diskinezija, pospanost, bol u prsima, znojenje
- **Amantadin** – antivirusni lijek
- Povećava oslobađanje dopamina
- Inhibira preuzimanje amina
- Ima izravne učinke na D receptore
- Kratkotrajni učinci
- Nuspojave vezane za CNS ili KVS



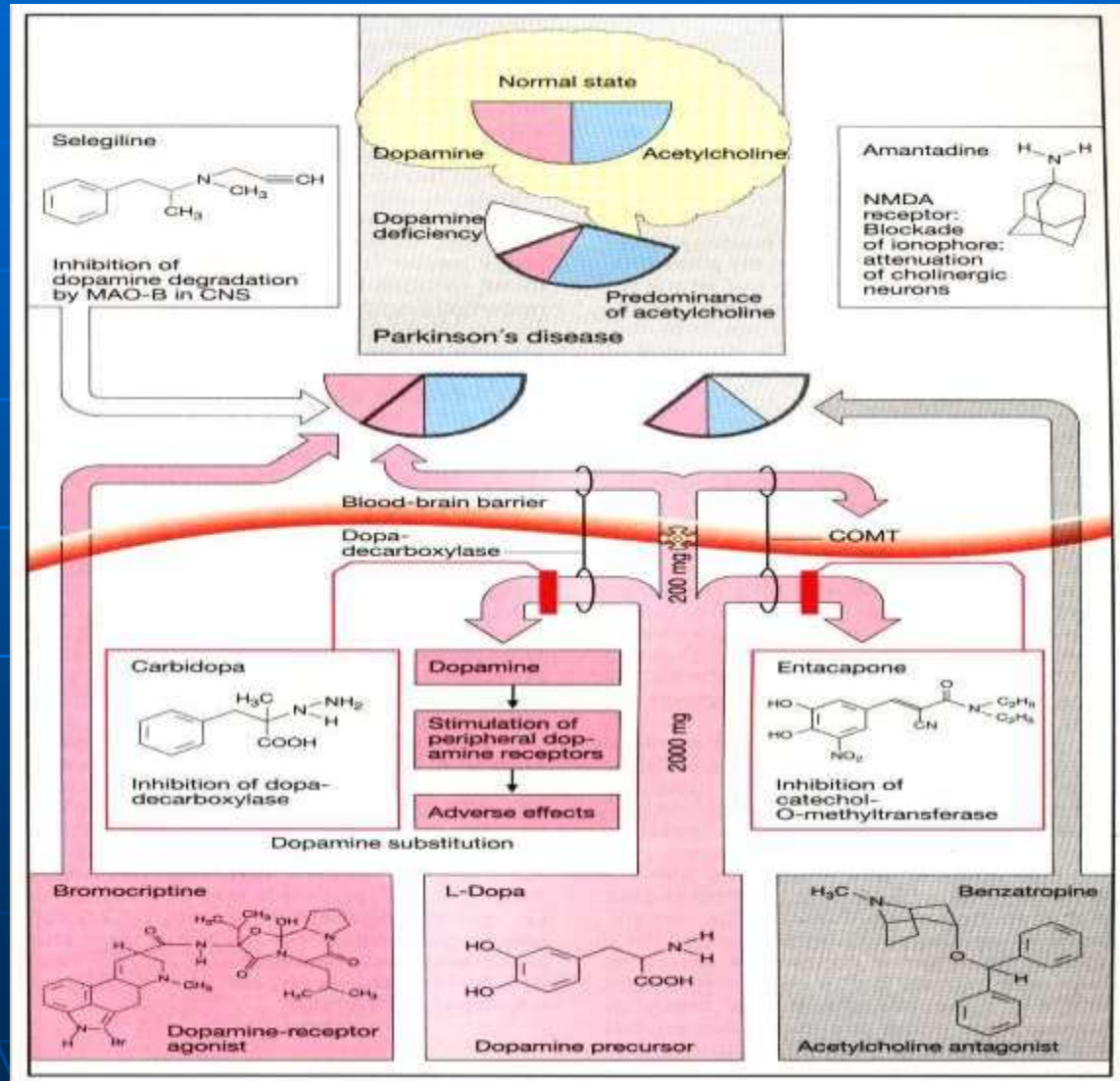
# Antagonisti muskarinskih receptora

- **Benzatropin, biperidin**
- Snažnije ublažavaju tremor, ne djeluju na bradikineziju
- Više perifernih nuspojava
  - Suha usta
  - Opstipacija
  - Poremećaji vida
  - Retencija urina

# Ostali pristupi liječenju PB

- Kirurško liječenje – talamotomija, palidotomija, vf stimulacija, transplantacija
- Neuroprotektivna terapija – antioksidansi, antiglutamatne tvari, antiapoptotske tvari
- Genska terapija

# SAŽETAK



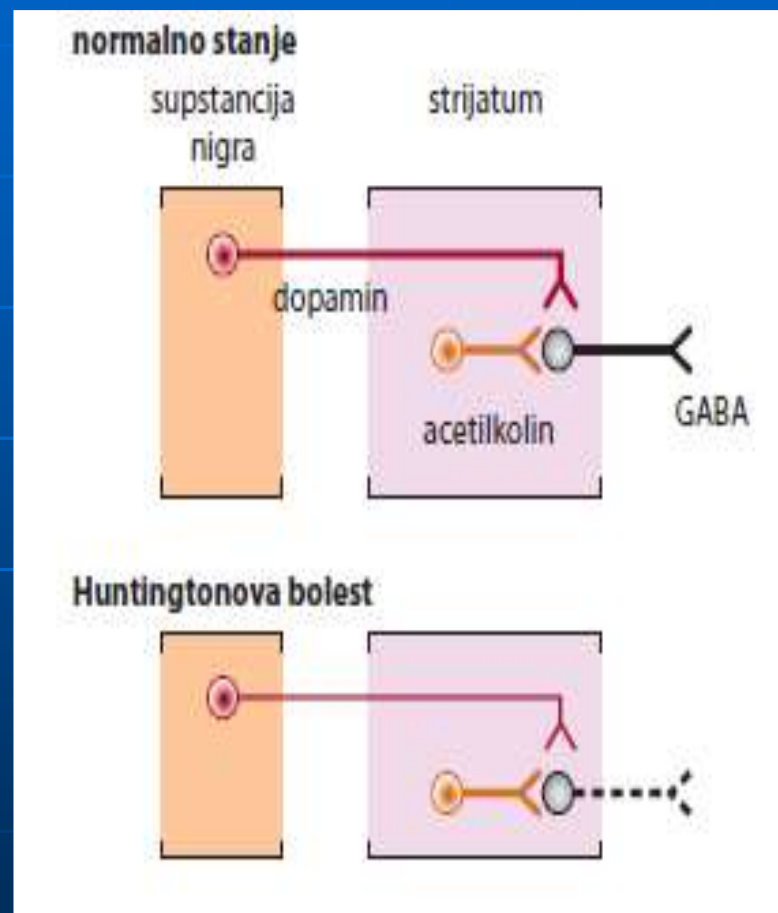
# HUNTINGTONOVA BOLEST

# Huntingtonova bolest

- Autosomno dominantna nasljedna bolest
- Trinukleotidno ponavljanje – CAG
- Veći broj ponavljanja ranije javljanje bolesti
- Huntingtin stupa u reakciju sa regulatornim proteinima apoptoze
- Progresivna demencija i nevoljni grčeviti pokreti

# Huntingtonova bolest

- Redukcija dekarboksilaze glutaminske kiseline – odgovorna za sintezu GABA
- Smanjena količina GABA – uzrok koreje
- U liječenju se primjenjuju
  - Dopaminski antagonisti (klorpromazin)
  - GABA agonist – baklofen
  - Rezerpin



# OSTALI POREMEĆAJI POKRETA

- **TREMOR** – ritmički oscilirajući pokreti
- Intencijski, esencijalni, u mirovanju
- Th: beta blokatori, anksiolitici, antiepileptici
- **TIKOVI** – sy Gilles de la Tourette
- Th: haloperidol, antipsihotici, antiepileptici, botulinum toksin
- **DISKINEZIJE UZROKOVANE LIJEKOVIMA** – akutne diskinezije, tardivna diskinezija, tardivna distonija, tardivna akatizija, neuroleptički maligni sindrom
- Uzročnici - dopaminergični agonisti
- Th: antikolinergici, rezerpin, mioreksansi (dantrolen)

# OSTALI POREMEĆAJI POKRETA

- **SINDROM NEMIRNIH NOGU** – nevoljni pokreti nogu ili ruku u opuštenom stanju
- Th: dopaminski agonisti, diazepam, gabapentin
- **WILSONOVA BOLEST** – poremećaj metabolizma bakra
- Th – penicilamin, kalijev sulfid, trientin
- Spongiformne encefalopatije
- **Creutzfeldt-Jakobova bolest – kravlje ludilo**
- Kuru bolest – kod ljudoždera, Scarpi bolest u ovaca
- Nisu lako prenosive bolesti
- Th: Kilokinol – antimalarik, Klorpromazin – antipsihotik



# ALZHEIMEROVA BOLEST

# ALZHEIMEROVA BOLEST

- Gubitak intelektualnih sposobnosti je normalan u starijoj dobi
- AB – presenilna demencija
- Ne prethode joj trauma mozga, moždani udar, alkoholizam
- Prevalencija 5% od 65 god, 90% u 90. god
- Smatralo se da su ishemija i nekroza uzrok

# Patogeneza AB

- Gubitak neurona u području hipokampusa i donjeg dijela prednjeg mozga
- Gubitak kolinergičkih neurona i smanjena aktivnost CAT
- Amiloidni plakovi i neurofibrilarni čvorovi
- Posljedica poremećaja pretvorbe amiloida iz njegovog prekursora (APP)
- Genski poremećaj na 21 kromosomu
- Nastaju i u normalnim uvjetima, ali u manjoj količini i u kasnijoj dobi

# Terapijski pristup

- Inhibitori kolinesteraze
  - **Takrin** - 4x dnevno, povraćanje, hepatotoksičnost
  - **Donepezil** – nije hepatotoksičan
  - **Rivastigmin** – dužeg djelovanja, selektivan za SŽS
  - **Galantamin** – alkaloid iz visibabe – inhibira CAT, aktivira ACH receptore u mozgu
  - Drugi agonisti muskarinskih i nikotinskih receptora

# Terapijski pristup

- **Dihidroergotamin** - vazodilatacija
- Piracetam, Aniracetam – poboljšavaju pamćenje, oslobađanjem glutamata
- NSAID – ibuprofen, indometacin
- Kelatori bakra i cinka – kilokinol
- Faktori rasta
- **Memantin** – blokira glutamatne NMDA receptore