

Parkinsoni tõvega seotud perifeersete närvide ja naha probleemid: kliinilisest pildist võimalike biomarkeriteni

Helo Maria Laatspera¹, Liis Väli^{2,3}, Pille Taba^{2,3}

Nahka ja perifeerseid närve uuritakse Parkinsoni tõve kontekstis mitmetel põhjustel. Haigust seostatakse erinevate nahaprobleemidega, nagu melanoom ja seborroiline dermatiit, kuna need esinevad Parkinsoni tõbe (PT) põdevatel patsientidel tavalisest sagedamini. Parkinsoni tõvega patsientide seas on levinud perifeerne neuropaatia ning higistamise düsregulatsioon, mis võivad eelneada PT mootorsetele sümptomitele ja diagnoosile. Kuna nahk ja närvikude pärinevad ühisest embrüonaalsest eellasest ektodermist, uuritakse nahka neurodegeneratiivsete haiguste, näiteks Parkinsoni tõve patofüsioloogia paremaks mõistmiseks, võimalike biomarkerite avastamiseks ja neuroprotektiivsete tehnoloogiate väljatöötamiseks. Nahabiopsia kui mitteinvasiivne meetod pakub teadlastele huvi oma potentsiaali tõttu biomarkerite allikana ning nahast saadud fibroblastide on kasutatud tüvirakkudena neuropaatiliste muutuste uurimisel ja tüvirakuteraapia väljatöötamiseks.

Parkinsoni tõbe (PT) on ajalooliselt nähtud pigem tsentraalse motoorse häirena, kuid viimasel ajal on leitud järjest rohkem tõendeid selle kohta, et PT on süsteemne haigus, mis haarab ka perifeerseid närve ja erinevaid elundeid, sealhulgas nahka (1). Parkinsoni tõve motoorsed sümptomid avalduvad alles siis, kui patoloogilised muutused närvisüsteemis on juba ulatuslikud. Sümptomite avaldumisel on aga sage valediagnoosimine, kuna kattuvus teiste parkinsonistlike sündroomidega on suur. Seetõttu on tõsine vajadus usaldusväärsete diagnostiliste ja prognostiliste biomarkerite järele. Lisaks sellele, et teadlikkus Parkinsoni tõve mittemotoorsetest sümptomitest, millel on oluline mõju patsiendi elukvaliteedile ja mis võivad aastaid eelneada mootorsetele avaldustele, järjest suureneb, pingutavad teadlased, et tuvastada Parkinsoni tõvega seotud ekstraneuropaatiliste kudede muutusi (2). Üheks selliseks on näiteks nahk, mis pakub erinevaid seoseid nii kliinilisel kui ka mikroskoopilisel tasandil.

NAHAPROBLEEMID JA PERIFERNE NEUROPAATIA PARKINSONI TÕVEGA PATSIENTIDEL

Nahaprobleemid võivad olla nii idiopaatilised kui iatrogenesed. Kuigi nahaga seotud kaebused ei ole Parkinsoni tõve haiguskäsitluses enamasti primaarsed, on need levinud

ja mõjutavad patsiendi elukvaliteeti (2, 3). Mõned nahaprobleemid, nagu rasuerituse ja higistamise häired, võivad olla tingitud autonoomsest düsfunktsioonist, lisaks võib naha terviklikkus häiruda liikumatuse tõttu (2).

Iatrogenesed komplikatsioonid on otseselt seotud ravimi manustamise või terapeutiliste protseduuridega. Erinevaid nahaprobleeme võivad tekitada transdermaalsed plaastrid, ravimi sub- või perkutaanne manustamine ning aju süvastimulatsiooni seadmete paigaldamine. Potentsiaalseteks komplikatsioonideks võivad olla lokaalsed nahareaktsioonid, erosioonid, haavainfektsioonid, noodulid jne (2). Artiklis on käsitletud Parkinsoni tõve seost perifeersete närvidega ning peamisi haigusega seostatud nahaprobleeme, nende potentsiaalseid tekkemehhanisme ja ravivõimalusi.

Perifeerne neuropaatia

Mitmed uuringud on näidanud polüneuropaatia (PNP) sagedasemat esinemist Parkinsoni tõvega patsientide seas. Võrreldes 8–9%-ga samaealises tavaelanikkonnas ulatub see PTd põdevatel patsientidel sõltuvalt valimist kuni 55%-ni. Sagedasemateks sümptomiteks on tasakaaluhäired, valu, tundlikkuse alanemine ja/või ebatavalised aistingud nagu torkimistunne ja „sipelgate jooksmine” nahal (1).

Eesti Arst 2024;
103(10):479–486

Saabunud toimetusse:
01.04.2024
Avaldamiseks vastu võetud:
21.05.2024
Avaldatud internetis:
24.10.2024

¹ TÜ meditsiiniteaduste valdkonna arstiteaduse eriala üliõpilane,

² Tartu Ülikooli kliinilise meditsiini instituudi närvikliinik,

³ TÜ Kliinikumi närvikliinik

Kirjavahetajaautor:
Helo Maria Laatspera
helo.maria.laatspera@ut.ee

Võtmesõnad:
Parkinsoni tõbi, perifeerne neuropaatia, nahabiopsia, biomarkerid, nahahaigused

Eesti Arstiteadusüliõpilaste Seltsi ja ajakirja Eesti Arst 2023/2024. õppeaasta artiklikonkursile „Minu esimene publikatsioon” esitatud töö.

PNP võib haarata nii motoorseid, autonoomseid kui sensoorseid närvikiude. Sensorset neuropaatiat saab jagada jämeda närvikiu (häiritud vibratsioonitundlikkus ja propriotseptioon) ning peenkiu neuropaatiaks (häiritud valu- ja temperatuuritundlikkus). PNP-l on mitu alatüüpi, millel on ka erinev kliiniline avaldumismuster. Diagnoosimisel on abiks süstemaatilised algoritmid, mille abil on võimalik valida kliinilisele pildile vastavad esmased diagnostikameetodid (4).

Kõige sagedasem on distaalne sümmeetriline polüneuropaatia, mille põhiliseks kliiniliseks leiuks on jalgadest algav sümmeetriline distaalne nõrkus ja sensoorse funktsiooni kadu koos vähenenud või puuduva kannarefleksiga (5).

PNPd ei saa alati diagnoosida vaid kliiniliste sümptomite ja patsiendi tausta põhjal ning enamasti on vajalik perifeer-

sete närvide uurimine elektroneurograafia ja elektroneuromüograafia (ENMG) abil. Jämeda närvikiu neuropaatia diagnoosimiseks hinnatakse närvi juhtekiirust ning elektrilise signaali amplituudi. Peenkiu neuropaatia diagnoosimiseks kasutatakse lisaks neuroloogiliste sümptomite hindamisele ka spetsiifilisi neurofüsioloogilisi meetodeid, nagu kvantitatiivne sensoorne testimine (KST) ja närvikiudude tiheduse hindamine (vt tabel 1) (1, 6). Need meetodid on kasutusel ka Eestis.

Haiguse algpõhjuse leidmiseks on oluline uurida ka teisi võimalikke mõjureid, nagu diabeet, alkoholi liigtarvitamine ja manustatavad ravimid. Lisaks tuleb kontrollida B₁₂-vitamiini taset ja teisi verenäitajaid (7).

Zisi jt koostatud süstemaatilises ülevaates hinnati jämeda närvikiu neuropaatia levimuseks PT-haigete seas 16,3% ning biopsiaga kinnitatud peenkiu neuropaatia

Tabel 1. Peamised polüneuropaatiate (PNP) kliinilised sümptomid ja diagnostilised meetodid. Algallikas 6, autori mugandused

PNP tüüp	Sümptomid	Kliiniline leid
Sensoorne PNP	Sügelus ja tuimus	Hüpesteesia, hüpalgeesia
	Surisev või torkiv tunne, põletustunne, kuumad või külmad paresteesiad	Kuuma ja külma allodüünia
	Põletav või neuropaatiline valu	Düsesteesia, allodüünia
	Kõnniraskus, kukkumised	Sensoorne ataksia
Motoorne PNP	Nõrkus, lihaskadu	Parees, vähenenud lihastoonus, lihastroofia, hüporefleksia
	Lihaskrambid, -fastsikulatsioonid	Lihaskrambid testimisel, fastsikulatsioonid
Autonoomne PNP	Kuiv nahk	Hüpo- või anhidroos
	Kehakarvade vähenemine, nahamuutused	Troofilised nahahäired
	Valgustundlikkus	
	Põie düsfunktsioon	
	Kõhukinnisus või diarröa	
	Gastrointestinaalsed sümptomid	Gastroparees
	Urogenitaalsed sümptomid (nt erektilne düsfunktsioon)	
Diagnostilised meetodid		
Neurofüsioloogilised uuringud	Neuro- ja müograafia	
Laboratoorsed uuringud	C-reaktiivne valk, 5osaline hemogramm, liikvorianalüüs, elektrolüüdid, maksa- ja neerufunktsioon, seerumivalgu elektroforees, kilpnääret stimuleeriv hormoon, HbA1c, süsivesikdefitsiitne transferriin, B ₁₂ -vitamiin, HIV jne	
Piltuuringud	Närviultraheli, magnetresonantsneurograafia	
Biopsia	Närvi- ja nahabiopsia	
Peenkiu PNP diagnostilised meetodid	Kvantitatiivne sensoorne testimine, spetsiaalsed esilekutsutud potentsiaalid, nahabiopsia	
Geeniuuringud	PMP22, GJB1, MFN2, geenipaneel, eksoomi trio-analüüs	

levimuseks 56,9% (8). Kühni jt uuringus tuvastati polüneuropaatialle omane elektrofüsioloogiline patoloogia 62%-l Parkinsoni tõvega patsientidest ning 86% patsientidest kinnitas küsimisel vähemalt ühte polüneuropaatia sümptomit (9). Corrà jt koostatud hiljutises uuringus esines perifeerne neuropaatia 40,4%-l patsientidest ning perifeerse neuropaatia esinemine oli seotud halvemate kõnnaku ja tasakaalu näitajatega (1). Kohortuuringus, kus perifeerne neuropaatia esines 31%-l PT-patsientidest, olid peamiseks sümptomiks valu (54,5%), tuimus (46,1%), põletustunne (41,6%) ja kihelustunne ehk „pins and needles“ (38,9%) (10).

Uuringud on näidanud sagedasemat perifeerse neuropaatia esinemist patsientidel, kes saavad levodoparavi, ning kuigi täpne mehhanism ei ole teada, on põhjusena toodud ravi tulemusena tekkivat kobalamiini ja homotsüsteiini düsbalaansi. On leitud, et perifeerne neuropaatia esineb suukaudse ravimvormi tarvitajatega võrreldes rohkem neil, kes saavad ravi levodopa intestinaalse geelina, millega suudetakse vältida esmast maksapassaaži (11).

Värskemad uuringud on andnud tõendeid, et perifeerne neuropaatia esineb ka levodopa ravist sõltumatult ning võib olla seotud väikeste närvikiudude vähenemisega alfa-sünukleini agregaatide ladestumise tõttu (7).

Ka Tartu ülikooli teadlased on uurinud PNP esinemist Parkinsoni tõvega patsientidel. 2023. aastal avaldatud uuringus leiti, et PNP levimus PT-patsientide seas oli 54,9% ning kontrollrühmas 21,9%. Seejuures ei olnud PNP esinemine seotud levodoparavi kestusega (12).

Sõltumata tekkemehhanismist on oluline PT-patsientidel perifeerset neuropaatiat märgata ja diagnoosida, kuna see võib oluliselt mõjutada elukvaliteeti ning viia motoorse funktsiooni täiendava halvenemiseni (1).

Spetsiifiline ravi polüneuropaatialle puudub, sekundaarse polüneuropaatia ravis on esikohal põhihaiguse ravi. Parkinsoni tõvega patsientidel on potentsiaalse ravi võimalusena välja pakutud L-dopa kombineerimist katehool-O-metüültransferaasi (COMT) inhibiitoritega, et vähendada homotsüsteiini taset (7).

Perifeerse neuropaatia kõige sagedasemaks avalduseks on neuropaatiline valu. See erineb oma mehhanismidelt nootsitseptiivsest valust, mistõttu on vajalik teistsugune ravi-lähenemine. Neuropaatilise valu esmavaliku ravimid on gabapentiin, pregabaliin, dulokset-

tiin ja tritsüklilised antidepressandid. Silmas tuleb aga pidada võimalikke koostoimeid teiste PT-ravimitega ning jälgida patsiendi haigusprofiili ja kõrvaltoimeid. Kui valu esineb konkreetsetl piirdunud alal, võib abi olla ka toopilistest ravimitest, näiteks lidokaiini- või kapsaitsiiniplaastrist (6).

Higistamise regulatsiooni düsfunktsioon

Higistamishäirete levimus Parkinsoni tõvega haigetel varieerub eri uuringutes laialt, kuid mõjutab keskmiselt 30–60% patsientidest, seejuures on sagedamini tegemist liigse higistamise ehk hüperhidroosiga. Selle patofüsioloogia ei ole selge, kuid seda seostatakse tsentraalse düsfunktsiooni ja perifeerse autonoomse denervatsiooniga. Hüperhidroos puudutab sagedamini pea, kaela ja kehatüve piirkonda ning võib olla asümmeetriline. On välja pakutud, et see on kompensatoorne mehhanism, et tasakaalustada vähenenud higistamist distaalsetes kehaosades (2, 3).

Hüperhidroos võib olla nii krooniline kui paroksüsmaalne ning ei pruugi korreleeruda motoorsete sümptomite esinemise ega haiguse progressiooniga. Higistamine võib olla pidev ja kergeloomuline, aga on kirjeldatud ka nn lümbileotavaid higistamishooge, mis esinevad sagedamini öösiti. Teatud tüüpi higistamishäire esinemist on täheldatud dopamiinravi *off*-perioodidel või düskineesiaga *on*-perioodidel. Esimese puhul on nähtud paranemist dopamiinergilise ravi foonil (13).

On leitud, et hüperhidroos võib eelneada PT motoorsetele sümptomitele. ONSET PD uuringus oli liigne higistamine märgitud sagedasemate premotoorsete sümptomite seas ning esines 20%-l valimi hüperhidroosiga patsientidest 2–10 aastat enne motoorsete sümptomite avaldumist (14).

Ei ole kindel, kuidas higistamise düsfunktsioon korreleerub haiguse prognoosi ja teiste mittemotoorsete sümptomitega. 2019. aastal korraldatud uuringus leiti, et hüperhidroosiga patsientidel esinesid oluliselt kõrgemad skoorid PT mittemotoorsete sümptomite skaalal (NMSS) ning et krooniline hüperhidroos võib olla seotud PT düsautonoomia-dominantse fenotüübiga (15). Mõned uuringud on näidanud, et patsientidel, kel lisaks Parkinsoni tõvele esinevad autonoomse süsteemi abnormaalsused (sh higistamise düsfunktsioon), võib olla suurem risk haiguse kiiremaks progres-

siooniks ja lühemaks elumuseks (15). Personaliseeritud haiguskäsitluse arendamiseks on vajalikud laiapõhjalisemad uuringud PT erinevate alatüüpide ning nende seose kohta mittemotoorsete sümptomitega.

Hüperhidroosi ravivõimalused on piiratud. Dopamiinraviga seotud häire puhul saab korrigeerida raviskeemi. Kui häire on dopamiinravist sõltumatu, võib olla abi antiperspirantide kasutamisest või antikolinergilistest ravimitest. Viimaste kasutamine vanemaalistel võib aga olla problemaatiline kõrvaltoimete tõttu. Lisaks võib abi olla lokaalsetest botulismitoksiini süstidest (13).

Rasueritus ja seborroiline dermatiit

Seborroiline dermatiit (SD) on krooniline põletikuline nahahaigus, mida iseloomustavad hästi piirdunud punetavad ja ketendavad laigud, mis asuvad sagedamini suurema rasueritusega piirkondades nagu peanahk, nägu ja rindkere. Sagedasti kaasneb ka kerge kuni mõõdukas sügelus (16).

Kuigi SD patofüsioloogia on ebaselge, mängivad olulist rolli immuunsüsteemi vastuvõtlikkus ning naha kolonisatsioon *Malassezia* seenega, mis metaboliseerib rasunäärmete toodetud lipiide (17). Tavarahvastikus on SD levimus umbes 3–5% (3), Saksamaal koostatud populatsiooniuuringu kohaselt keskmiselt 3,2% ja vanuserühmas ≥ 65 eluaastat suurima levimusega ehk 4,4% (16).

Suur osa uuringutest, milles on kajastatud SD levimust Parkinsoni tõvega patsientidel, jääb eelmisse sajandisse. Levimuse hindamist takistab selliste uuringute väike valim ja diagnostiliste kriteeriumide ebahütsus, lisaks pole kindel, kui võrd on eristatud seborröad ja seborroilist dermatiiti või Parkinsoni tõbe ja muud tüüpi, näiteks ravimitest indutseeritud parkinsonismi (18). Fischer jt leidsid, et seborröa otsaesisel esines 18,6%-l Parkinsoni tõvega patsientidest (19).

2019. aastal korraldatud uuringus esines seborroiline dermatiit 20,5%-l parkinsonismiga patsientidest (20). Hiljutises uuringus leiti SD levimuseks PT-patsientide seas 36,1%, ning SD esinemine korreleerus ka motoorsete sümptomitega – SD kujunemise risk oli 1,8 korda suurem mõõdukate kuni tõsiste sümptomitega patsientidel võrreldes nendega, kellel olid kerged motoorsed sümptomid (21).

Kuigi põhjuslikku seost ei saa nende haiguste vahel välja tuua, on püütud leida

seoseid patogeneesis, uurides muu hulgas rasuerituse kiirust, ühiseid geneetilisi riskitegureid, hormonaalseid näitajaid ja korrelatsiooni L-dopa raviga. Uuringute tulemused on aga vastuolulised ning üheste järeldusteni pole jõutud (22). Ühe hüpoteesina on toodud, et näolihaste vähenenud aktiivsus viib rasu kogunemiseni, mis koos muutustega hügieeniharjumustes soodustab mikroorganismide nagu *Malassezia* elulemist ning SD kujunemist PT-patsientidel (2). Hiljuti leiti näiteks, et PT-patsientide nahal on suurem *Malassezia* liikide varieeruvus võrreldes kontrollidega (22). Rasueritust võib mõjutada ka perifeerne autonoomne düsfunktsioon (2).

Kuigi seborroiline dermatiit on krooniline ja relapseeruv haigus, on sümptomid ravitavad. Raviga ei saa püsivaid tulemusi ning ravi tuleb ennetavalt või haigusnähtude süvenemisel korrata. Tüüpiliselt kasutatakse toopilisi antifungaalseid ja põletikuvastaseid ravimeid, nagu ravišampoonid ja niisutavad kreemid. Nahale määrimiseks kasutatakse ketokonasooli sisaldavat kreemi vaheldumisi 1% hüdrokortisoonkreemiga. Lisaks kasutatakse kombineeritult väävlit, tsinki ja salitsüülhapet sisaldavaid toopilisi ravimeid (23).

Üheks uurimisvaldkonnaks on ka Parkinsoni tõvega patsientide rasu koostis. 2016. aastal ilmus artikkel nn *super smeller*'ist, kes suutis lõhna alusel õigesti määrata PT esinemise või mitteesinemise 11 patsiendil 12-st. Hiljem selgus, et ühel patsiendil, kelle ta algselt ekslikult PT-patsientide alla kategoriseeris, diagnoositi haigus pärast eksperimenti (24). Hiljem on uuritud PT-patsientide rasu lenduvaid komponente ning ühes uuringus leiti, et võrreldes kontrollidega oli PT-patsientidel statistiline erinevus näiteks perillaldehüüdi ja eikosaani sisalduses (25).

Melanoomirisk ja geneetiline seos

Üldiselt on epidemioloogilised uuringud näidanud nii väiksemat üldriski kasvajate esinemiseks Parkinsoni tõvega patsientidel kui ka vähenenud riski PT väljakujunemiseks kasvajahaigetel (26). Üheks erandiks on erinevad nahavähid, sealhulgas melanoom. Melanoom on üks agressiivsemaid nahavähi vormidest ning areneb melanotsüütidest – rakkudest, mis toodavad melaniini ehk pigmenti, mis annab värvuse nahale, silmadele ja juustele (26).

2015. aastal tehtud metaanalüüsis leiti, et Euroopa ja Põhja-Ameerika populatsioonis oli

melanoomirisk suurem pärast PT diagnoosi (riskisuhe (*odds ratio*, OR) 2,42; 95% usaldusvahemik (uv) 1,77–3,32), aga mitte enne PT diagnoosi (OR = 1,09; 95% uv 0,78–1,54) (27). Seevastu hilisemas retrospektiivses kohortuuringus leiti, et PT-patsientidel oli võrreldes kontrollidega 3,8 korda suurem tõenäosus eelnevaks melanoomi esinemiseks ning melanoomiga patsientidel 4,2 korda suurem risk Parkinsoni tõve tekkeks (28).

Parkinsoni tõvel ja melanoomil on mitmed ühised riskitegurid, nagu kõrge vanus, meessugu, kaukaasia rass, punane juuksevärv ja hele nahk, samuti kokkupuude pestitsiidide ja muude toksiinidega (26). Lisaks on seoste seletamiseks välja pakutud melanotsüütide ja neuronite ühist embrüonaalset päritolu, metaboolseid radu, muutusi melaniini sünteesis ja ühiseid geenimutatsioone (2). Näiteks leidsid Inzelberg jt (2016) metastaatilise nahamelanoomiga patsientide somaatilisi mutatsioone uurides, et 48%-l melanoomiga proovidest oli vähemalt üks *Parkin-* (PARK) geeni mutatsioon ja 25% proovidest kandis mitme erineva PARK-geeni mutatsiooni (29).

Hiljutises uuringus koondati andmed erinevatest geneetilistest assotsiatsiooni-uuringutest ning leiti oluline positiivne geneetiline korrelatsioon Parkinsoni tõve ja melanoomi vahel. Lisaks tuli välja seitse geeni, mis võivad potentsiaalselt rohkem nende kahe haiguse vahel kattuda (30). Ka 2023. aastal avaldatud PT ning kasvajatega seotud polümorfisme uuriv metaanalüüs kinnitas PT ja melanoomi geneetilist seost (31).

Tõendite hulk naha pigmentatsiooni geenide ja PT patogeneesi vahelistest seostest järjest suureneb ning on pakutud, et need geenid võivad olla seotud ka neuromelaniini sünteesi ja funktsiooniga. Melaniin ja neuromelaniin on funktsioonilt ja struktuurilt sarnased ning edasist uurimist vajab see, kuidas neuromelaniin mõjutab keskaju dopamiinergilisi neuroneid (32).

Teised nahaprobleemid

Lisaks eespool kirjeldatutele on PT-patsientidel sagedamini esinevad nahahaigused ka rosaatsea ning bulloosne pemfigoid (2). Rosaatsea on sage põletikuline nahahaigus, millega kaasnevad näonahal punetus, sõlmekesed ja mädavillid. Seni on tehtud mõned populatsiooniuuringud ning nende hinnangul tõstab rosaatsea diagnoos PT väljakujunemise riski umbes 2 korda (2, 3).

Bulloosne pemfigoid on eakatel esinev krooniline autoimmuunne nahahaigus, mida iseloomustab muu hulgas kihelus, villiline nahalööve normaalsel või punetaval nahal, ning urtikaaria ehk nõgeslööve. Haigus esineb enamasti jäsemete painutuskohtadel või kõhupiirkonnas. Bulloosset pemfigoidi on seostatud mitmete neuroloogiliste häiretega ning erinevate retrospektiivsete uuringute andmetel hinnatakse selle levimuseks PTga patsientide seas 2,3–17,9% (2). Mõlema haiguse puhul ei ole patogeneetiline seos neurodegeneratiivsete haigustega veel täpselt teada.

NAHABIOPSIA JA POTENTIAALSSED DIAGNOSTILISED BIOMARKERID

Perifeersete närvide haaratus on Parkinsoni tõve kontekstis aktiivne uurimisvaldkond ning mitmed uuringud on keskendunud nahanärvide paiknemise ja morfoloogiaga seotud muutustele. Võrreldes tervete kontrollidega on täheldatud dermaalsete närvikiudude kadu ja intraepidermaalsete närvikiudude vähenenud tihedust ning leitud on ka korrelatsiooni denervatsiooni ja haiguse kestuse vahel (33, 34, 35).

Vacchi jt uuringus progresseerus denervatsioon kaheaastase perioodi jooksul ning madalam algne intraepidermaalsete närvikiudude tihedus oli seotud ka kognitiivse ja motoorse funktsiooni langusega (34).

Naha autonoomset funktsiooni on püütud uurida ka aksoni refleksi teste kasutades. Siepmann jt leidsid, et võrreldes kontrollidega oli PT-patsientidel häiritud naha sümpaatiline vastus ja adrenergiline pilomotoorne funktsioon, mis korreleerus ka motoorsete sümptomitega. Kolinergiline sudomotoorne funktsioon aga ei erinenud patsientide ja kontrollide vahel (33).

Eesti teadlased on uurinud Parkinsoni tõve seost naha geeniekspressiooniga. Planken jt viisid RNA sekveneerimise abil läbi naha kogu transkriptoomi uuringu ning leidsid, et võrreldes kontrollidega oli PT-patsientide nahas teisiti ekspresseeritud üle 1000 geeni (80% geenidest olid alla reguleeritud), mis mõjutavad erinevaid rakulisi protsesse. Eesti teadlaste uuring kinnitab teooriat, et neurodegeneratiivsete haigustega seotud patogeneetilised mehhanismid esinevad ka perifeersetes kudedes, ning näitab, et nahk kui potentsiaalne biomarker väärrib edasist uurimist (36).

Alfa-sünukleiin

Alfa-sünukleiin on presünaptiline neuro-naalne valk ning Parkinsoni tõve patofüsioloogiaga seotud Lewy kehakeste põhiline valguline komponent. Patoloogiliste protsessidega on seotud alfa-sünukleiooni ebanormaalsed vormid, millest enim on uuritud fosforüleeritud alfa-sünukleiooni (P-alfa-sünukleiin) (2). Uuringud on näidanud, et alfa-sünukleiooni ja selle ebanormaalseid agregate esineb lisaks kesknärvisüsteemile ka perifeersetes autonoomsetes närvides. Alfa-sünukleiooni agregate on leitud erinevates kudedes, sealhulgas nahas, süljenäärmetes, neerupealistes, südames, reetinas, haistmislimaskestas ja gastrointestinaalses traktis. Need leiud on andnud alust uurida alfa-sünukleiooni kui potentsiaalset biomarkerit Parkinsoni tõve ja teiste sünukleinoopaatiate kirjeldamiseks (37).

Biomarkerite otsinguks on nahal võrreldes teiste elunditega eelis, kuna nahabioptaadi võtmine on mitteinvasiivne protseduur ning ei vaja erilist preoperatiivset ettevalmistust. Samuti on nahk võrreldes kehavedelikega vähem mõjutatud erinevatest kõrvalistest faktoritest. Bioptaadi võtmiseks on eelistatud proksimaalsed kohad. Kõige sagedamini valitakse lülisamba kaelaosa (eriti C7), kuid võimalikeks kohtadeks on ka küünarvarred, reied, sääre distaalne osa ning kehatüvi (vt joonis 1) (38).

Mitmed hiljutised uuringud on näidanud, et Parkinsoni tõvega patsientide auto-

noomsetes nahanärvides on võrreldes tervete kontrollidega palju suurem nii alfa-sünukleiooni kui ka selle erinevate agregaatide (peamiselt P-alfa-sünukleiooni) kontsentratsioon (39, 40–42).

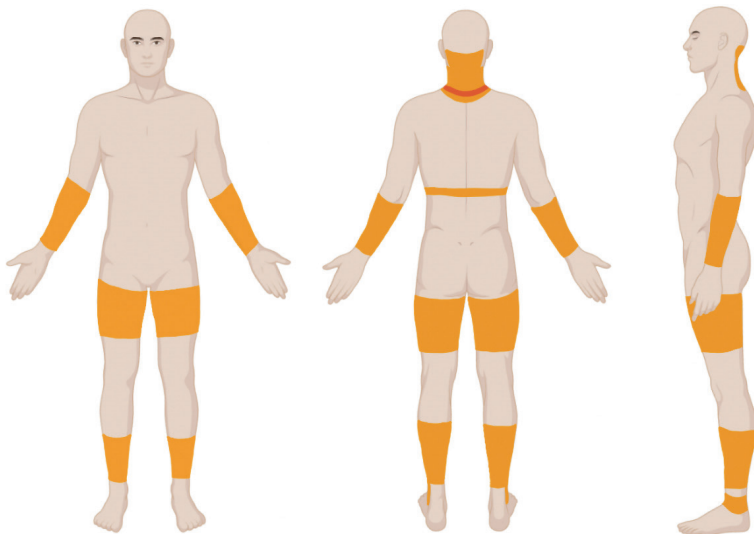
Kuzkina jt uurisid alfa-sünukleiooni ladestusi PT ja multisüsteemse atroofiaga patsientide nahanärvides ning leidsid, et valgu agregaadid on vormilt sarnased ajust leitud alfa-sünukleiooni agregaatidega (43).

Kuigi PT eristamisel tervetest kontrollidest ulatub uuringutes alfa-sünukleiooni spetsiifilisus kuni 100%-ni, varieerub sensitiivsus suurel määral. Esinevad suured erinevused nahaproovi paksuses ja võtmise kohas, ning kuigi klassikaliseks tehnikaks biopsiate uurimisel on olnud immuno-fluorestsentsvärvimine, arendatakse välja mitmeid uusi tehnoloogiaid nagu RT-QuC (ingl *real-time quaking-induced conversion*) ja PMCA (ingl *protein misfolding cyclic amplification*). Lisaks pole veel teada, millises haiguse faasis perifeersetes närvides ladestused tekivad (38).

On leitud, et nii Parkinsoni tõve kui multisüsteemse atroofia puhul esines deneratsioon ning P-alfa-sünukleiooni ladestused juba parkinsonismi varases faasis (44).

Peale haiguse varajase avastamise ning progressiooni ennustamise on biomarkerite otsingu eesmärk ka Parkinsoni tõve eristamine teistest sarnase haiguspildiga sündroomidest. On leitud, et P-alfa-sünukleiooni ladestuste esinemine nahas võib potentsiaalselt aidata eristada Parkinsoni tõbe progresseeruvast supranukleaarparalüüsi ning kortikobasaalsündroomist (42). On täheldatud erinevusi ka Parkinsoni tõve ja multisüsteemse atroofia vahel, kuid alfa-sünukleiooni ladestused esinevad mõlemal juhul üsna ulatuslikult (38).

Fosforüleeritud alfa-sünukleiooni on leitud ka prodromaalse PTga patsientide nahast. REM-une aegne käitumishäire (RBD) on üks tugevamatest Parkinsoni tõve ja teiste alfa-sünukleinoopaatiate prodromaalsetest riskiteguritest. Doppler jt leidsid, et P-alfa-sünukleiin oli tuvastatav 55,6% RBDga patsientide nahas, 80% varajase Parkinsoni tõvega patsientide nahas ning 0%-l kontrollidest (45). Jätkuuringus selgus, et biopsia tulemused on järjepidevad ning 21,7%-l algsetest positiivse biopsiaga RBD-patsientidest tuvastati hiljem Parkinsoni tõbi või muu Lewy kehakeste haigus (46). Sarnaseid uuringuid on tehtud mitmeid,



Joonis 1. Võimalikud kohad nahabiopsia võtmiseks. Parkinsoni tõve kontekstis on enim eelistatud kuklaosa ja lülisamba kaelaosa (C7-segment). Koostatud allika 38 põhjal.

ning hiljutises uuringus leiti alfa-sünukleini kogumeid 78,4%-l RBD-patsientide biopsiatest, 70%-l PT-patsientide biopsiatest ning 7,9% kontrollide biopsiast (47). Artikli ulatusest jääb teema täpsem käsitus välja, kuid selleks, et suurendada nahabiopsia kui biomarkeri tundlikkust ja spetsiifilisust, tuleks seda uurida koos teiste potentsiaalsete biomarkeritega.

MIS KASU VÕIB OLLA FIBROBLASTIDEST

Neurodegeneratiivsed haigused, sealhulgas Parkinsoni tõbi, on keerulise mitmetegurilise patogeneesiga. Nüüdseks on leitud, et oma osa on erinevatel subtsellulaarsetel protsessidel, näiteks oksüdatiivsel stressil ja mitokondriaalsetel kahjustustel. Naha fibroblastid on lihtsasti juurdepääsetavad rakud, mida on võimalik ümber reprogrammeerida funktsionaalseteks neuroniteks. Nii saab peegeldada organismis ja ka neuronites toimuvaid varaseid metaboolseid ja mitokondriaalseid muutusi ning molekulaarsel tasandil uurida Parkinsoni tõvega seotud riskitegureid ja patogeneetilisi protsesse (48, 49).

On leitud, et Parkinsoni tõvega patsientide fibroblastides esineb muutusi nii mitokondrite morfoloogias kui funktsionaalsuses. Näiteks on nii peaaegu kui naha fibroblastides täheldatud mitokondrite aeglasemat kasvu ja I mitokondriaalse kompleksi vähenenud aktiivsust. Samuti on leitud, et mutatsioonid fibroblastide *Parkin*-geenides on seotud häiritud mitofaagia ehk mitokondrite lagundamisega (48).

Naha fibroblaste on kasutatud ka indutseeritud pluripotentsete tüvirakkude loomiseks, mida on võimalik diferentseerida keskaju dopamiinergiliste neuronite eellasrakkudeks. On avaldatud üks juhtumiaruanne, kus niimoodi saadud dopamiinergiliste neuronite eellasrakke siirati 69aastase Parkinsoni tõvega mehe keskajju ning saavutati autorite teatel mõningane sümptomite paranemine (50), kuid see ravitehnoloogia vajab veel põhjalikke edasisi uuringuid.

KOKKUVÕTE

Parkinsoni tõbi on praegusaja käsitluse järgi süsteemne haigus, millega kaasnevad muutused ka perifeersetes närvides ja ekstraneuronaalsetes kudedes. Mittemotoorsed sümptomid võivad muu hulgas avalduda näiteks nahas ning eelneada motoorsete sümptomite avaldumisele. Parkinsoni

tõvega patsientide seas on levinud polüneuropaatia ning haigusega seostatakse mitmeid nahaprobleeme, nagu higistamise düsfunktsioon ja seborroiline dermatiit. Need häired võivad avaldada olulist mõju haiguse progressioonile ning patsiendi heaolule, mistõttu on vajalik neid märgata ning võimalusel ravida. Parkinsoni tõvega haigetel on leitud ka keskmisest suurem risk melanoomi tekkeks, kuna PT ja melanoom jagavad mitmeid ühiseid riskitegureid ning geenimutatsioone. Püüdluses selgitada PT patofüsioloogiat ja leida usaldusväärseid biomarkereid on teadlased avastanud nahast ka mitmeid haigusega seotud mikroskoopilisi muutusi. Sage leid PT-haigete nahabiopsias on kutaansete närvide vähenenud tihedus ning alfa-sünukleini ebanormaalsed agregaadid perifeersetes autonoomsetes närvides. Üheks uurimisvaldkonnaks on ka naha fibroblastid, mis võivad olla potentsiaalseteks eellasrakkudeks uudse tüvirakuteraapia väljakujundamisel.

VÕIMALIKU HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvide konflikt seoses artiklis kajastatud teemaga.

SUMMARY

Peripheral neuropathy and skin problems in Parkinson's disease: from clinical manifestations to potential biomarkers

Helo Maria Laatspera¹, Liis Väli^{2, 3}, Pille Taba^{2, 3}

According to the modern approach, Parkinson's disease (PD) is a systemic disease, which is accompanied by changes in peripheral nerves and extraneuronal tissues. Non-motor symptoms can also manifest in the skin, and precede the manifestation of motor symptoms. Polyneuropathy is common among patients with PD, and several skin problems such as dyshidrosis and seborrheic dermatitis are also associated with the disease. These disorders can have a significant impact on the progression of the disease and the patient's well-being, which is why it is necessary to notice and, if possible, treat them. Patients with Parkinson's disease have also been found to have a higher than average risk of developing melanoma, as PD and melanoma share several common risk

¹ Student, Faculty of Medicine, University of Tartu,

² University of Tartu, Institute of Clinical Medicine, Neurology Clinic, ³ Tartu University Hospital Neurology Clinic

Correspondence to: Helo Maria Laatspera helo.maria.laatspera@ut.ee

Keywords: Parkinson's disease, peripheral neuropathy, skin biopsy, biomarkers, skin disorders

factors and gene mutations. In an effort to elucidate the pathophysiology of PD and find reliable biomarkers, researchers have also discovered several microscopic changes in the skin associated with the disease. Reduced density of cutaneous nerves and abnormal aggregates of alpha-synuclein in peripheral autonomic nerves are common findings in skin biopsies of PD patients. Skin fibroblasts, which can be potential progenitor cells for the development of novel stem cell therapies, are also one of the areas of research.

KIRJANDUS / REFERENCES

- Corrà MF, Maia LF, Vila-Chã N, et al. Peripheral neuropathy in Parkinson's disease: prevalence and functional impact on gait and balance. *Brain* 2022;146:225–36.
- Niemann N, Billnitzer A, Jankovic J. Parkinson's disease and skin. *Parkinsonism Relat Disord* 2021;82:61–76.
- Škorvánek M, Bhatia KP. The Skin and Parkinson's Disease: Review of clinical, diagnostic, and therapeutic issues. *Mov Disord Clin Pract* 2016;4:21–31.
- Lehmann HC, Wunderlich G, Fink GR, Sommer C. Diagnosis of peripheral neuropathy. *Neurol Res Pract* 2020;2.
- Mirian A, Aljohani Z, Grushka D, Florendo-Cumbermack A. Diagnosis and management of patients with polyneuropathy. *Can Med Assoc J* 2023;195:E227–E233.
- Sommer C, Geber C, Young P, et al. Polyneuropathies. *PubMed* 2018;115:83–90.
- Paul DA, Qureshi AR, Rana AQ. Peripheral neuropathy in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 2020;41:2691–701.
- Zis P, Grünewald RA, Chaudhuri R, Hadjivassiliou M. Peripheral neuropathy in idiopathic Parkinson's disease: A systematic review. *Neurol Sci* 2017;378:204–9.
- Kühn E, Averdunk P, Huckemann S, et al. Correlates of polyneuropathy in Parkinson's disease. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;7:1898–1907.
- Ramachandran A, Jose J, Gafoor AVDS, Balaram, N. Prevalence and Risk Factors of Peripheral Neuropathy in Parkinson's Disease. *Ann Indian Academy Neurol* 2022; 25:1109–15.
- Romagnolo A, Merola A, Artusi C. Levodopa-Induced Neuropathy: A Systematic Review. *Mov Dis Clin Pract* 2018;6:96–103.
- Sabre L, Saare K, Sikk K, et al. N^o224 – Polyneuropathy in patients with Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2023;150:e144.
- Factor SA. Treatment of drenching sweats in Parkinson's Disease. In: Reich SG, Factor SA, eds. *Current clinical neurology*. Humana Press, 2019:65–66.
- Pont-Sunyer C, Hotter A, Gaig C, et al. The Onset of Nonmotor Symptoms in Parkinson's disease (The ONSET PD Study). *Mov Disord* 2014;30:229–37.
- Van Wamelen DJ, Leta V, Podlewska A, et al. Exploring hyperhidrosis and related thermoregulatory symptoms as a possible clinical identifier for the dysautonomic subtype of Parkinson's disease. *Neurology* 2019;266:1736–42.
- Zander NE, Sommer R, Schäfer I, et al. Epidemiology and dermatological comorbidity of seborrheic dermatitis: population-based study in 161 269 employees. *British J Dermatol* 2019;181:743–8.
- Ådalsteinsson JA, Kaushik S, Muzumdar S, et al. An update on the microbiology, immunology and genetics of seborrheic dermatitis. *Exp Dermatol* 2020;29:481–9.
- Mastrolonardo M, Diaferio A, Logroscino G. Seborrheic dermatitis, increased sebum excretion, and Parkinson's disease: a survey of (im)possible links. *Med Hypotheses* 2003;60:907–11.
- Fischer M, Gemende I, Marsch WC, Fischer P. Skin function and skin disorders in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2001;108:205–13.
- Antunes I, Purim KSM, Grande LL, et al. Dermatoses in parkinsonism: the importance of multidisciplinary follow-up. *Rev Assoc Med Bras* 2019;65:791–5.
- Tomić S, Kurić I, Kurić TG, et al. Seborrheic dermatitis is related to motor symptoms in Parkinson's disease. *J Clin Neurol* 2022;18:628.
- Han X, Bedarf JR, Proske-Schmitz S, et al. Increased diversity of Malassezia species on the skin of Parkinson's disease patients. *Fron Aging Neurosci* 2023;15.
- www.inimene.ee. Ekseem, seborroiline. Kättesaadav: <https://www.inimene.ee/haigused/list/haigused-ja-seisundid/ekseem-seborroiline/?module=Haigused%20ja%20seisundid> (vaadatud 08.03.2024).
- Morgan J. Joy of super smeller: sebum clues for PD diagnostics. *Lancet Neurol* 2016;15:138–9.
- Trivedi DK, Sinclair E, Xu Y, et al. Discovery of Volatile Biomarkers of Parkinson's Disease from Sebum. *ACS Central Sci* 2019;5:599–606.
- Ye Q, Wen Y, Al-Kuwari N, Chen X. Association between Parkinson's disease and melanoma: Putting the pieces together. *Front Aging Neurosci* 2020;12.
- Huang P, Yang X, Chen S, Xiao Q. The association between Parkinson's disease and melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Transl Neurodegener* 2015;4:21.
- Dalvin LA, Damento GM, Yawn BP, et al. Parkinson disease and melanoma. *Mayo Clin Proc* 2017;92:1070–9.
- Inzelberg R, Samuels Y, Azizi E, et al. Parkinson disease (PARK) genes are somatically mutated in cutaneous melanoma. *Neurol Gen* 2016;2.
- Dube U, Ibáñez L, Budde J, et al. Overlapping genetic architecture between Parkinson disease and melanoma. *Acta Neuropathol* 2019;139:347–64.
- Sugier P, Lucotte EA, Domenighetti C, et al. Investigation of shared genetic risk factors between Parkinson's disease and cancers. *Mov Disord* 2023;38:604–15.
- Krainc T, Monje MH, Kinsinger M, et al. Melanin and neuromelanin: linking skin pigmentation and Parkinson's disease. *Mov Disord* 2022;38:185–95.
- Siepmann T, Arndt M, Sedghi A, et al. Two-Year observational study of autonomic skin function in patients with Parkinson's disease compared to healthy individuals. *Eur J Neurol* 2023;30:1281–92.
- Vacchi E, Senese C, Chiaro G, et al. Alpha-synuclein oligomers and small nerve fiber pathology in skin are potential biomarkers of Parkinson's disease. *NPJ Parkinson's Dis* 2021;7.
- Doppler K, Ebert S, Üçeyler N, et al. Cutaneous neuropathy in Parkinson's disease: a window into brain pathology. *Acta Neuropathol* 2014;128:99–109.
- Planken A, Kurvits L, Reimann E, et al. Looking beyond the brain to improve the pathogenic understanding of Parkinson's disease: implications of whole transcriptome profiling of Patients' skin. *BMC Neurol* 2017;17.
- Ma L, Liu G, Wang D, et al. Alpha-Synuclein in peripheral tissues in Parkinson's disease. *ACS Chem Neurosci* 2019;10:812–23.
- Peng H, Chen S, Wu S, et al. Alpha-synuclein in skin as a high-quality biomarker for Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2023;451:120730.
- Chahine LM, Beach TG, Brumm MC, et al. In vivo distribution of α -synuclein in multiple tissues and biofluids in Parkinson disease. *Neurology* 2020;95.
- Liu X, Yang J, Yuan Y, et al. Optimization of the detection method for phosphorylated A-Synuclein in Parkinson disease by skin biopsy. *Front Neurol* 2020;11.
- Wang N, Garcia J, Freeman R, Gibbons CH. Phosphorylated Alpha-Synuclein within cutaneous autonomic nerves of patients with Parkinson's disease: the implications of sample thickness on results. *J Histochem Cytochem* 2020;68:669–78.
- Giannoccaro MP, Avoni P, Rizzo G, et al. Presence of skin α -synuclein deposits discriminates parkinson's disease from progressive supranuclear palsy and corticobasal syndrome. *J Parkinson's Dis* 2022;12:585–91.
- Kuzkina A, Schulmeyer L, Monorano C, et al. The aggregation state of α -synuclein deposits in dermal nerve fibers of patients with Parkinson's disease resembles that in the brain. *Parkinsonism Relat Disord* 2019;64:66–72.
- Nolano M, Caporaso G, Manganelli F, et al. Phosphorylated A-Synuclein deposits in cutaneous nerves of early parkinsonism. *J Parkinson's Dis* 2022;12:2453–68.
- Doppler K, Jentschke H, Schulmeyer L, et al. Dermal phospho-alpha-synuclein deposits confirm REM sleep behaviour disorder as prodromal Parkinson's disease. *Acta Neuropathol* 2017;133:535–45.
- Doppler K, Antelmi E, Kuzkina A, et al. Consistent skin α -synuclein positivity in REM sleep behavior disorder – A two center two-to-four-year follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord* 2021;86:108–113.
- Kuzkina A, Panzer C, Seger A, et al. Dermal Real-Time Quaking-Induced conversion is a sensitive marker to confirm isolated rapid eye movement sleep behavior disorder as an early A-Synucleinopathy. *Mov Disord* 2023;38:1077–82.
- Deus CM, Pereira SP, Cunha-Oliveira T, et al. Mitochondrial remodeling in human skin fibroblasts from sporadic male Parkinson's disease patients uncovers metabolic and mitochondrial bioenergetic defects. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis* 2020;1866:165615.
- Olesen MA, Villavicencio-Tejo F, Quintanilla RA. The use of fibroblasts as a valuable strategy for studying mitochondrial impairment in neurological disorders. *Transl Neurodegener* 2022;11:36.
- Schweitzer JS, Song B, Herrington TM, et al. Personalized iPSC-Derived Dopamine Progenitor cells for Parkinson's disease. *New Engl J Med* 2020;382:1926–32.