

# NEMOTORIČKI SIMPTOMI NAKON DBS TERAPIJE BOLESNIKA S PARKINSONOVOM BOLESTI

---

**Depolo, Toni**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:280240>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-05**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI, MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

MEDICINE



TONI DEPOLO

NEMOTORIČKI SIMPTOMI NAKON DUBOKO MOZGOVNE STIMULACIJE

BOLESNIKA S PARKINSONOVOM BOLESTI

DIPLOMSKI RAD

U RIJECI, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI, MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ

MEDICINE



TONI DEPOLO

NEMOTORIČKI SIMPTOMI NAKON DUBOKO MOZGOVNE STIMULACIJE

BOLESNIKA S PARKINSONOVOM BOLESTI

DIPLOMSKI RAD

U RIJECI, 2019.

Mentor rada: doc.dr.sc Vladimira Vuletić, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ u/na \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Mira Bučuk, dr. med.
2. Izv.prof.dr.sc. Olivio Perković, dr. med.
3. Izv.prof.dr.sc. Svjetlana Grbac, dr. med.

Rad sadrži 35 stranice, 0 slika, 4 tablice, 32 literaturna navoda.

*Zahvaljujem se svojoj mentorici doc.dr.sc Vladimiri Vuletić koja mi je pomogla pri pisanju ovog diplomskog rada, ali prije svega na njezinom trudu i pristupu u radu sa nama studentima da nam približi naš budući poziv. Za kraj, zahvaljujem se svojim prijateljima i obitelji koji su mi omogućili da pamtim svoj studij kao jedan od najljepših perioda u mom životu.*

## Sadržaj:

<b>Uvod</b> .....	<b>1</b>
<b>Povijest PB</b> .....	<b>1</b>
<b>Svrha rada</b> .....	<b>2</b>
<b>Epidemiologija PB</b> .....	<b>2</b>
<b>Etiologija PB</b> .....	<b>3</b>
<b>Patologija PB</b> .....	<b>5</b>
<b>Patogeneza PB</b> .....	<b>6</b>
<b>Klinička slika PB</b> .....	<b>7</b>
Podjela PB .....	8
Prodromalna faza ili rana pre-simptomatska faza PB .....	9
Motorički simptomi PB .....	10
Bradikinezija .....	10
Tremor.....	10
Poremećaji posture.....	11
Ostali motorički simptomi .....	11
Nemotorički simptomi PB .....	12
Disfunkcija autonomnog živčanog sustava.....	13
Poremećaji spavanja.....	13
Psihijatrijski poremećaji .....	14
Poremećaji kognicije.....	15
<b>Dijagnostika PB</b> .....	<b>15</b>
Klinički kriteriji .....	15
Slikovne metode .....	17
Biomarkeri .....	18
<b>Diferencijalna dijagnostika PB</b> .....	<b>18</b>
Esencijalni tremor .....	18
Willsonova bolest .....	19
Multisistemna atrofija .....	19
Kortikobazalna degeneracija .....	19
Progresivna supranuklearna paraliza .....	19
Demencija Levijevih tjelešaca .....	20

Normotenzivni hidrocefalus .....	20
Creutzfeld-Jakobova bolest .....	20
Lijekovima induciran parkinsonizam .....	20
<b>Terapija PB.....</b>	<b>21</b>
Medikamentno liječenje PB.....	21
Levodopa.....	23
Antikolinergici .....	24
Agonisti dopaminergičkih receptora.....	24
MAO-B inhibitori .....	25
COMT inhibitori .....	25
Amantadin.....	25
Nemedikamentno liječenje PB .....	26
Neurokirurško liječenje PB.....	26
Dubinska mozgovna stimulacija.....	26
<b>Rasprava .....</b>	<b>28</b>
<b>Zaključci.....</b>	<b>29</b>
<b>Sažetak.....</b>	<b>29</b>
<b>Summary .....</b>	<b>30</b>
<b>Literatura PB.....</b>	<b>31</b>
<b>Životopis.....</b>	<b>35</b>

## **Popis skraćenica i akronima**

**PB – Parkinsonova bolest**

**REM – rapid eye movement**

**MPTP – metil-fenil-tetrahidropirinidin**

**NSAR – nesteroidni antireumatski lijekovi**

**LRRK2 – lizinom bogata kinaza 2**

**Gpi – globus pallidus**

**SNpr – substantia nigra pars reticulata**

**ANS – autonomni živčani sustav**

**SŽS – središnji živčani sustav**

**PŽS – periferni živčani sustav**

**MS – motorički simptomi**

**NMS – nemotorički simptomi**

**CT – komjutorizirana tomografija**

**MRI – magnetna rezonancija mozga**

**SPECT – jednofotonska emisijska računalna tomografija**

**PET – pozitronska emisijska tomografija**

**LBD – demencija s Lewjevim tjelešcima**

**MSA – multisistemna atrofija**

**PSP – progresivna supranuklearna paraliza**

**CBD – kortikobazalna degeneracija**

**CJB – Creutzfeld-Jakobova bolest**



## **Uvod**

Parkinsonova bolest je sporoprogresivna neurodegenerativna bolest koja nastaje zbog propadanja nigrostrijatalnih dopaminergičnih neurona te posljedičnog nedostatka dopamina koji je prijeko potreban za kontrolu pokreta pa su kretanje oboljelih od PB iznimno spore (5).

## **Povijest PB**

Prve opise PB daje Galen, a sličnu bolest „kampavata“ (u prijevodu kampa – drhtajući, vata – akinetički) spominju i u prastaraj indijskoj medicini Ayurevedi, prije više od 4500 godina.

Zanimljivo je da su Indijci koristili za liječenje simptoma PB biljku *Mucuna pruriens*, za koju su znanstvenici otkrili da sadrži levodopu (1).

PB je najprije opisana od strane engleskog liječnika Jamesa Parkinsona 1817. godine u njegovome djelu „An Essay on the shaking Palsy“. Doktor Parkinson opisuje šest pacijenata sa simptomima tremora, neobične fleksirane posture i smanjene mišićne jakosti. Bolest je u svome radu opisao kao potresnu, tj. drhtavu paralizu (*paralysis agitans*). Pola stoljeća nakon objave parkinsonova rada, francuski neurolog Jean Martin Charcot, koji se danas smatra osnivačem moderne neurologije, je prepoznao važnost parkinsonova rada, i nazvao je Parkinsonovu bolest njemu u čast 1860. godine (2,3,4).

1867. godine predstavio je i prvo liječenje PB antikolinergičkim lijekom, s alkaloidom hioscinom, tj. skopolaminom. 1960. godine se počela u terapiji PB koristiti levodopa, a 1968. su objavljene prve studije na temu poboljšanja simptoma nakon oralnog uzimanja levodope te je tako od tad levodopa postao zlatni standard u liječenju PB (4).

## **Svrha rada**

Pri liječenju uznapredovalog oblika PB koji ne odgovara ili izrazito slabo odgovara na terapiju DBS predstavlja glavnu terapijsku opciju. Naime, prije pojave DBS koristile su se neurokirurške metode palidotomija i talamotomija. Ove metode imaju mnogo lošiji učinak od DBS, te ozbilnije nuspojave i komplikacije. Za nuspojave i komplikacije DBS u usporedbi sa palidotomijom može se reći da su rjeđe, puno blaže i reverzibilnog su karaktera. DBS terapija se još koristi i u liječenju esencijalnog tremora, distonije, opsesivno-kompulzivnog poremećaja, epilepsije i dr.

DBS ima ne samo kvalitetne učinke na motoričku komponentu, već i na nemotoričku komponentu PB, gdje se njen učinak na bol i osjetne tegobe može smatrati i najuspješnijim djelovanjem DBS.

Stoga je svrha ovog rada pobliže opisati DBS, naglasiti njene učinke na nemotoričku komponentu PB te usporediti DBS i druge neurokirurške postupke čime bismo dobili uvid u njenu ulogu i značaj u suvremenoj medicini.

## **Epidemiologija PB**

PB je iza Alzheimerove bolesti, po učestalosti druga najčešća neurodegenerativna bolest. Pojavljuje se u svim etičkim skupinama te u oba spola, s time da je pojavnost ponešto veća u muškom spolu. Porast prevalencije PB raste zajedno uz porast životne dobi bolesnika, te prevalencija PB u općoj populaciji starijih od 65 godina iznosi oko 1%. PB jako utječe na radnu sposobnost oboljelih pojedinaca, tijekom 5 godina trajanja ove bolesti 25% bolesnika postaje trajno radno nesposobno, a tijekom 9 godina taj postotak poraste i do 80% (5,6).

## **Etiologija PB**

Unatoč brojnim istraživanjima proteklih nekoliko desetljeća, sam uzrok PB nije u potpunosti razjašnjen, stoga se smatra da je etiologija bolesti multifaktorska. Multifaktorska teza smatra da PB nastaje djelovanjem genskih i okolišnih čimbenika, a sama činjenica da 20% bolesnika s PB ima u prvom koljenu pozitivnu obiteljsku anamnezu je temelj kojim je ova hipoteza i prihvaćena. Iako je incidencija PB veća u jednojajčanih u odnosu na dvojajčane blizance, ona nije 100%-tna, što ide u prilog čimbenicima okoliša, kao još jedna varijabla koju treba proučavati pri istraživanju ove bolesti. U rizične čimbenike spada i izloženost nekim drogama poput MPTP (metil-fenil-tetrahidropiridin). Naime, uzimanje MPTP u ljudi uzrokuje neuropatološke promjene identične onima u PB tako da se MPTP danas koristi za dobivanje eksperimentalnog modela PB na životinjama, poglavito majmunima. U zadnjih nekoliko godina razne epidemiološke studije izdvojile su niz bitnih čimbenika, za koje se smatra da pridonose razvoju PB: starija dob, život u ruralnoj sredini, izloženost bunarskoj vodi, virusima, pesticidima, ozljedama glave, uporaba nekih lijekova (beta blokatora), depresivnost, opsesivnost i introvertiranost. Rizik od bolesti snizuju redovita fizička aktivnost, čaj i uporaba nekih lijekova (blokatora Ca kanala, NSAR). Iznenadujuće, kava i pušenje također snizuju rizik od PB. Smatra se da upravo interakcija genskih i okolišnih čimbenika uzrokuje neurodegeneraciju. Naime, interakcijom nabrojanih rizičnih čimbenika dolazi do poremećene funkcije mitohondrija, gdje se zbog nagomilavanja slobodnih radikala razvija oksidativni stres, koji rezultira degeneracijom neurona. Nigrostrijatalni neuroni su regija SŽS-a bogata željezom, koja je posljedično tome predisponirana za nastanak slobodnih radikala, oksidativnog stresa, i neurodegeneracije (5).

Iako je velika većina PB idiopatska, ipak do 10% slučajeva je genetskog porijekla.

Identificirani su i autosomno recesivni i autosomno dominantni gen osjetljivosti, a do danas su otkrili više od 10 genskih lokusa koji su odgovorni za pojavu PB. PB s ranim početkom

nasljeđuje se monogeniski. Vodeći uzroci autosomno dominantnog oblika PB su mutacije PARK 2 i LRRK 2 gena, dok se ostali oblici uglavnom nasljeđuju autosomno recesivno. Mutacija PARK 2 gena uzrokuje gotovo polovicu slučajeva PB s ranim početkom. Mutacija na 6. kromosomu (6q25q27) dovodi do gubitka funkcije E3 protein-ubikvitin ligaze, što dovodi do akumulacije glikoziliranog alfa-sinukleina i drugih neurotoksičnih supstancija. Mutacija SNCA gena (alfa-sinukleina) bila je prva koja se identificirala kao genetski uzrok PB. Ova mutacija dovodi do nenormalnog nakupljanja alfa-sinukleina, koji ujedno i predstavlja sastavnu komponentu Levijevog tjelešca. SNCA mutacije, koje nisu toliko česte, povezane su ne samo sa autosomno-dominantnom PB ranog početka, već i demencijom Levijevih tjelešaca. Iznenadujuće, mutacije gena glukocerebrosidaze (GBA) su najčešća genetska odrednica PB, a do 30% sporadičnih slučajeva su zapravo heterozigotni nosioci GBA mutacije. Homozigotni nosioci GBA mutacije razvijaju Gaucherovu bolest, poremećaj lizosomskog skladištenja. G2019S mutacija gena LRRK2 (kinaze 2 bogate lizinom) je drugi najčešći genetski uzrok autosomno dominantno naslijeđene PB. LRRK2 mutacija obično oponaša sporadični oblik PB s kasnim početkom (10,27).

Autosomno-recesivni oblici PB općenito su ranog početka i rijetko su povezani s taloženjem Levijevih tjelešaca. Najčešći uzroci su homozigotne i složene heterozigotne mutacije parkin (PARK 5, PARK6, PARK7, PARK8 i PARK9) gena, a oboljeli su obično tinejdžeri ili u dvadesetim godinama sa simptomima distonije i parkinsonizma donjih udova. Diskinezije izazvane levodopa terapijom javljaju se vrlo rano i ozbiljne su, dok su NMS rjeđi nego kod sporadične PB. Ostali uzroci recesivnog oblika PB uključuju mutacije PINK1 i DJ1 gena (5,10).

## Patologija PB

Glavna patološka osobina PB jest degeneracija dopaminergičkih neurona supstancije nigre, koja dovodi i do degeneracije strijatuma i putamena. Smatra se da nedostatak dopamina dovodi do neravnoteže ekscitacijskih i inhibicijskih putova, kao i neurotransmitora.

Citoplazmatska eozinofilna inkluzijska tjelešca, tzv. Levijeva tjelešca, koja se sastoje od proteina alfa sinukleina, obilježje su propadanja dopaminergičkih stanica u PB. Stoga ta bolest zajedno s multiplom sistemskog atrofijom i demencijom Levijevih tjelešaca spada u skupinu bolesti nazvanu alfa-sinukleopatije (5).

U kasnijim idiopatskim PB i dominantno naslijeđenim varijantama PB dolazi do gubitka stanica u vezi s formiranjem Levijevih inkluzijskih tjelešaca. U manjoj mjeri su uključene i serotonergičke stanice u medijalnom rapheu, noradrenergičke stanice u locusu ceruleusu i kolinergičke stanice u bazalnoj jezgri, kao i druge pigmentirane jezgre i jezgre leđne moždine. U kasnijoj fazi bolesti Levijeva tjelešca se nalaze i u kortikalnim područjima limba i asocijativnog područja (10).

Nove spoznaje pokazuju da je patologija PB kompleksnija te da je uz alfa-sinuklein i Levijeva tjelešca u određenoj mjeri prisutna i patologija Alzheimerove bolesti, tj. prisutni su i beta-amiloidni plakovi i neurofibrilarni tau-proteinski snopići. Ova spoznaja korelira s bržim nastankom demencije kod oboljelih od PB. Neke pak druge neuropatološke studije negiraju prisutstvo Levijevih tjelešaca kod oboljelih od PB, te navode na mogućnost prisutstva drugih oblika nakupina alfa-sinukleina (5).

## Patogeneza PB

Kliničku sliku PB uzrokuje degeneracija dopaminergičkih neurona supstancije nigre, globusa pallidusa, putamena i bazalnih ganglija. Upravo poremećaji bazalnih ganglija imaju kao posljedicu ekstrapiramidne poremećaje.

U normalnim uvjetima supstancija nigra preko nigrostrijatalnog puta održava kontinuiranu razinu dopamina u striatumu. Ta tonička, normalna razina dopamina regulira strijatopalidalne putove živčevlja. D1 neuron potiče direktni put inhibicije GPi/SNpr (globus pallidus, substantia nigra pars reticulata) što kao rezultat dobiva disinhibiciju ventrolateralne jezgre talamusa i facilitaciju motorike. D2 neuron djeluje suprotno te on suprimira indirektni put GPi/SNpr što rezultira pojačanom inhibicijom GPi/SNpr, te se pojačava djelovanje direktnog puta koji stimulira motoriku.

U PB dolazi do promjene frekvencije i uzorka otpuštanja SNpc što u konačnici rezultira smanjenjem razine strijatalnog dopamina, što pak dovodi do promjene ravnoteže ekscitacijskih i inhibicijskih živčanih putova u motoričkoj petlji između korteksa, talamusa i bazalnih ganglija. Manjak dopamina izaziva povećani inhibicijski output GPi/SNpr preko direktnog i indirektnog puta, a to također dovodi do kompenzacijskog porasta acetilkolina u striatumu. U posljednje vrijeme proučava se utjecaj degeneracije pedunkulopontine jezgre te njezina povezanost s moždanim deblom i bazalnim ganglijima. Sve ovo skupa doprinosi inhibiciji talamusa, motoričkog korteksa i moždanog debla, što konačno rezultira apsolutnom redukcijom motorike i pojavom bradikinezije i rigidnosti.

## **Klinička slika PB**

PB je izrazito heterogen poremećaj. Razdoblje pojave prvih simptoma PB kreće se od trećeg desetljeća života do ekstremne starosti, no tipično se javljaju oko 60. godine života. Pojava prvih simptoma prije 21. godine života naziva se juvenilnim oblikom bolesti, a prije 50. godine života se smatra rano počelom PB i predstavlja izrazito negativni prediktivni čimbenik bolesti (5).

PB često započinje bolovima, što se prvo dovodi u svezu s degenerativnim promjenama kralježnice, koje u srednjoj dobi predstavljaju učestali popratni nalaz. U ovom se početnom stadiju PB vrlo često pojavljuje depresija, koja zapravo predstavlja psihičko stanje bolesnika u daljnjem tijeku bolesti, u kojem nisu rijetki ni drugi psihički poremećaji (6).

Uz sve to, blago se progresivno razvija parkinsonov trijas motoričkih simptoma, koji najprije asimetrično zahvaćaju jedan ud, pa drugi ud iste strane, a kasnije obuhvati i drugu polovicu tijela, pri čemu se gubi početna asimetrija zahvaćenosti motoričkih simptoma. Poremećaj je ponajviše određen prisutnošću upravo tih klasičnih motoričkih značajki, sveprisutne bradikinezije, akinetičkog tremora i rigidnosti, a specifično je da se upravo ti motorički simptomi pojavljuju kada propadne barem 50% stanica crne tvari (6).

Motorički simptomi PB (MS-PB), poglavito parkinsonov trijas (bradikinezija, tremor mirovanja i rigidnost), uglavnom se pripisuju gubitku dopaminergičkih neurona, ali oni simptomi koji uključuju poremećaje držanja, ravnoteže i hoda su uglavnom uzrokovani degeneracijom nedopaminergičkih puteva i značajno doprinose oštećenju i invalidnosti kod pacijenata s naprednim oblikom PB.

Nemotorički simptomi PB (NMS-PB) su rezultat višestrukih nedostataka neurotransmitera u SŽS i PŽS i uključuju: psihijatrijske poremećaje (depresija, apatija, halucinacije i deluzije), poremećaje ANS-a (konstipacija, ortostatska hipotenzija, urinarni i genitalni poremećaji), oštećenja kognitivnih funkcija (izvršnih funkcija, pamćenja, percepcije, čak i do demencije),

poremećaje spavanja, olfaktorne disfunkcije i bol. Sve nemotoričke značajke PB zajedno pridonose pogoršanju kvalitete života i invalidnosti pacijenta (7).

## Podjela PB

Tijek bolesti i spektar kliničkih značajki koji se manifestiraju kod pojedinih pacijenata uvelike variraju; neki imaju naizgled benigni poremećaj s trajnim odgovorom na levodopu i minimalne nedopaminergičke MS, dok drugi pokazuju više malignan tijek s ranom dominacijom nedopaminergičkih MS i NMS. Razlozi za ove kliničke razlike su slabo shvaćeni. Dob bolesnika i dob javljanja prvih simptoma bolesti najbolje su poznati (negativni) čimbenici utjecaja. Nezavisno od dobi nastupa, stariji pacijenti doživljavaju više MS otpornih na levodopu, autonomno oštećenje i opadanje kognitivnih sposobnosti.

Različiti klinički prikazi, različite kombinacije simptoma i znakova bolesti, stope progresije i vrijeme razvoja otpornosti simptoma na medikamentoznu terapiju ukazuju na prisutnost biološki različitih podtipova PB. Različite metode korištene su za definiranje različitih podtipova PB, uključujući odabrane MS, kao i NMS (npr. kognitivnu disfunkciju), dob početka bolesti te ocjenu progresije bolesti (8).

Podjela PB na podtipove se temelji na kliničkim značajkama, brzini progresije bolesti i pojavljivanju specifičnih simptoma u trenutku bolesti (npr. razvoj demencije).

Dva glavna pristupa podjeli su: empirijski pristup koji se temelji na kliničkim promatranjima, tj. na dominantnim simptomima i analitički pristup koji je poguran dokazanim podacima.

Najčešći empirijski pristup kliničkim podtipovima PB je podjela pacijenata na temelju dominantnih MS. Prema tome PB se klinički manifestira u 3 osnovna tipa:

Tremor dominantni tip – blaži oblik, karakteriziran tremorom u mirovanju te drugim simptomima početno ograničenima na jednu stranu tijela. Ujedno, to je tip s najboljom prognozom, bolesnici dobro odgovaraju na liječenje dopaminomimeticima.



Akinetičko-rigidni tip – teži oblik PB, praćen rigidnošću mišićne mase i osiromašenjem kretanja, poremećajima hoda i nestabilnošću posture. Bolesnici pokazuju dobar odgovor na farmakološko liječenje do otprilike osam godina od početka terapije, nakon čega terapijski učinak počinje slabiti.

Mješoviti tip – Prisutna je akineza, rigidnost i tremor. U ovom su tipu sva tri simptoma podjednako zastupljena.

Ranije studije usporedile su pojavnost NMS (negativni prediktivni čimbenik) u tremor-dominantnim oblicima s ostalim oblicima PB. Tako su dokazali povezanost između pojavnosti (rane) autonomne disfunkcije te (kasnog) gubitka kognitivnih funkcija sa tremor ne dominantnim oblicima, što apsolutno ide u prilog tvrdnji da je tremor dominantni oblik ujedno i benigniji oblik, tj. da oboljeli od ovog oblika PB imaju blaži oblik bolesti uz sporiju progresiju bolesti.

Kako se naše znanje o NMS i nedopaminergičkim MS povećalo, tako su se u podtipove ubacili i nemotorički oblici PB. Rana urinarna disfunkcija karakterizirala je podgrupu "nemotorički dominantnog" oblika PB i predložila je u jednoj studiji maligniji tijek ovog podtipa PB. U ovoj podgrupi brže je napredovanje svih kliničkih značajki, uz prisutnost urinarne disfunkcije, poremećaja spavanja, blagog kognitivnog oštećenja te ortostatske hipotenzije (8).

#### Prodromalna faza ili rana pre-simptomatska faza PB

Među najčešćim ranim simptomima koje pacijenti prijavljuju ubrajaju se hipoosmija, poremećaji spavanja, probavne smetnje poput konstipacije, vizualne promjene poput kontrastne osjetljivosti i problema razlikovanja boja, depresija, anksioznost i blaga kognitivna disfunkcija (19).

Ovi NMS se javljaju prije MS potrebnih za kliničku dijagnozu. Za dio njih se istražuje

korelacija sa progresijom bolesti, težinom kliničke slike te terapijskim odgovorom na L-Dopu (20).

## Motorički simptomi PB

### Bradikinezija

Bradikinezija je simptom PB za koji se smatra da najviše utječe na kvalitetu života oboljelih, jer otežava izvođenje svakodnevnih, uobičajenih pokreta. Akinezija ili teškoća u započinjanju pokreta, hipokinezija ili osiromašenje kretnji, te bradikinezija koja predstavlja poremećaj usporene i osiromašene spontane motorike. Pri bradikineziji pokreti su usporeni na način da je smanjena njihova amplituda i frekvencija, a njihovo započinjanje „odgođeno“.

Kod uobičajenih voljnih pokreta najviše se očituje uz hranjenje (rezanja hrane u tanjuru, prinošenje žlice ustima), održavanje osobne higijene (pranje zubi, umivanje, brijanje, itd.), hodanje, stajanje, pisanje i govor. Oboljelima od PB otežane su i fine kretnje poput pletenja, zakopčavanja dugmadi i drugih preciznih radnji. Također su prisutne poteškoće pri ustajanju iz sjedećeg u stojeći položaj, kao i pri okretanju u krevetu (5).

### Tremor

Tremor se tipično pojavljuje u mirovanju, pojačava se pri emocionalnom stresu, a smanjuje pri izvođenju kretnji. Frekvencija mu iznosi 4 - 6 Hz. Najviše je izražen u rukama i nogama, no nije rijedak ni u bradi ni u usnama. Rigidnost predstavlja hipertoniju muskulature koja se očituje povećanim otporom pri izvođenju pasivnih kretnji. Poremećaj tonusa odgovoran je za fleksijsko držanje tijela bolesnika. Pri ispitivanju tonusa, zbog prisutnosti tremora, dobije se dojam prelaženja preko zupčanika (5).

## Poremećaji posture

Od motoričkih značajki ističu se još i poremećaji posture koji se općenito javljaju kasnije u uznapređenoj fazi bolesti i stoga se više ne smatraju važnom dijagnostičkom značajkom.

Poremećaji posture uključuju flektirane udove, pogrbljen trup, tj. torakalnu kifoza, često uz skoliozu (kifoskolioza) kao i posturalnu nestabilnost zbog gubitka posturalnih refleksa.

Prisutan je i fenomen festinacija, tj. hod sitnim koracima, gdje su sve brža kretanja, a koraci sve sitniji. Blokiranje kretanja ili freezing odgovara prolaznoj nemogućnosti kretanja, nastupa u kasnijoj fazi bolesti, obično pri započinjanju pokreta, pri okretanju, približavanju cilja, prelaženju ulice, i sl. Bolesnici oboljeli od PB su skloni padovima, a tomu doprinose upravo gubitak posturalnih refleksa, festinacija i freezing (5).

## Ostali motorički simptomi

Rukopis je izmjenjen, dolazi do mikrografije, s time da su u početku slova velika, a poslije toga postaju sve manja i teško čitljiva. Poremećeni su i sinkinetski pokreti, asocirani pokreti udova poput pokreta ruku pri hodu i pri govoru.

Crte bolesnikova lica su mekane, izraz lica je fiksiran sa malo mimike, usne su poluotvorene te se ne nazire emotivni izražaj, za takvo lice se često navodi izraz - lice poput maske.

Hipomimija ili oskudna pokretljivost miškulature lica nastaje rano i postupno napreduje, a kao posljedica toga nastaje i sijaloreja, tj. curenje sline preko usnog kuta. Treptaji postaju sve rjeđi.

Istraživanja utemeljena na objektivnim mjerama ukazuju da 40-80% bolesnika ima problema sa glasom, govorom i gutanjem, i to već u početnoj fazi bolesti, ponekad joj i prethode. Glas gubi jačinu (hipofonija), postaje hrapav i dublji, jednoličan (monoton), te gubi mu se raspon (monofonija). Problemi govora se na to nadovezuju najprije zbog otežanog započinjanja govora (palijalija), te slabije artikulacije i dizarrije, koji zajedno dovode do nerazumljivog

govora i velikih poteškoća u komunikaciji. Nekad je prisutna i tahifemija, tj. ubrzanje govora do nerazumljivosti.

Poremećaji gutanja se prezentiraju zbog festinacija jezika te usporene i oslabljene pokretljivosti jezika, ždrijela i jednjaka, što dovodi do otežanog formiranja i kontroliranja bolusa, disfagije, želučanog refluksa, aspiracije hrane, a moguća su i gušenja kao i aspiracijska pneumonija. Problemi s gutanjem, poglavito slinjenje, sporo hranjenje i strah od gušenja, imaju veliki impakt na psihu čovjeka i jako ograničavaju kvalitetu života bolesnika (9).

#### Nemotorički simptomi PB

Nemotorički simptomi (NMS) veliki su teret PB. Mogu se pojaviti u ranoj pre-simptomatskoj fazi kao i cijelim tijekom bolesti pri čemu se još i pogoršavaju. Koliko oni utječu na pogoršanje kvalitete života pacijenta još uvijek je u raspravi, no neupitno je da imaju utjecaj na kvalitetu života pacijenata. Da li je taj utjecaj veći ili manji varira od pacijenta do pacijenta ovisno o samoj osobi, njegovom subjektivnom osjećaju te podtipu PB.

NMS možemo podijeliti u 4 različite skupine: poremećaji ANS, poremećaji spavanja, psihijatrijski poremećaji i poremećaji kognicije. Najčešći NMS su urinarne disfunkcije, poremećaji spavanja, gastrointestinalne tegobe, ANS disfunkcije poput termoregulacijske disfunkcije, kardiovaskularnih tegoba, seksualne disfunkcije, također česta je i depresija, kao i umor (5).

## Disfunkcija autonomnog živčanog sustava

Ortostatska hipotenzija je jako česta i javlja se primarno u sklopu ANS poremećaja PB te sekundarno kao posljedica levodopa terapije. Zajedno uz MS (gubitka posturalnih refleksa, festinacije i freezinga) pridonosi učestalim padovima kod oboljelih.

Sijaloreja ili pojačano izlučivanje žlijezda slinovnica je prisutno u više od polovice bolesnika sa PB, a kod velikog broja je prisutna i pojačana aktivnost žlijezda lojnica.

Urinarna disfunkcija je jedan od najčešćih NMS u PB, gdje više od polovice oboljelih ima urinarne tegobe, no u radu O'Sullivanova, prezentiraju se samo u 16.5% bolesnika od ukupnog broja NMS. Ovaj postotak je ranije bio puno veći, no suvremenim metodama liječenja bilježi se poboljšanje, tj. pad postotka.

Kod muškaraca može biti prisutna erektilna disfunkcija, a utjecaj sildenafilna kao terapije na ovaj simptom je manjkav i upitan.

Gastrointestinalne tegobe su jako često uočljive u bolesnika oboljelih od PB, i najčešće prevladavaju disfagija i konstipacija, često su dio premonitornih simptoma bolesti (11).

## Poremećaji spavanja

Poremećaji spavanja vrlo često nastaju zbog loših navika, tj. tzv. higijene spavanja u općoj populaciji. Javljaju se na početku same bolesti, u ranoj pre-simptomatskoj fazi ili kasnije tijekom bolesti. Poremećaj spavanja je vrlo česti simptom PB koji zahvaća više od polovice bolesnika. Drijemanje i pospanost tijekom samog dana su najčešće manifestacije ovog poremećaja. Bradikinezija, rigiditet miškulature, tremor i nevoljni pokreti udova mogu uzrokovati nesanicu. Fragmentirano spavanje može nastati kao posljedica nikturije i otežanog okretanja u krevetu. Često su prisutni sindrom nemirnih nogu, poremećaj REM faze spavanja i apneja sindrom i to čak prije nastupa MS PB (12).

## Psihijatrijski poremećaji

Zanimljivo je da u svojem radu dr. Parkinson nije spomenuo nikakve poremećaje psihe, inteligencije, spoznaje i kognicije. Poremećaji psihe se tek od nedavno proučavaju u sklopu PB, a dr. Parkinson, koji je živio krajem 18. i početkom 19. stoljeća, ih najvjerojatnije nije ni primjetio zbog nedostatne tehnologije pri dijagnostici ove bolesti, te njihove individualne i subjektivne prirode (8).

Iz skupine psihijatrijskih poremećaja najviše se ističu depresija i anksioznost, od čega se najčešće javlja depresija (13).

Depresija je okarakterizirana gubitkom raspoloženja, tugom, žaljenjem, osjećajem krivnje i nedostatkom samopouzdanja (14).

Učestalost i stupanj depresije variraju kod bolesnika oboljelih od PB, no smatra se da depresija danas pogađa otprilike polovicu pacijenata, što je od velike važnosti, jer izaziva veliku zabrinutost i potrebu za medicinskom intervencijom (15).

U radu O'Sullivanova pak, tek 12,1% bolesnika od ukupnog broja NMS se prezentiraju sa simptomima depresije i anksioznosti, što svakako potvrđuje činjenicu da pravovremena spoznaja ovih simptoma uz adekvatnu terapiju može poboljšati njihovu kvalitetu života, a samim time i opada postotak bolesnika koji se prezentiraju ovim simptomima (11).

Narušena funkcija serotoninergičkog sustava je zapravo biokemijska podloga za nastanak anksioznosti i paničnih napadaja.

Od ostalih simptoma prisutni su još osjećaji straha, napadaji panike, apatija, halucinacije i demencija (16).

## Poremećaji kognicije

Progresivna kognitivna deterioracija može varirati od blage egzekutivne disfunkcije s poremećenom kontrolom planiranja, usmjeravanja pažnje i regulacijom ponašanja, sve do razvoja demencije u kasnim stadijima. Smatra se da je blagi kognitivni deficit prisutan u čak 20-40% ranih PB (17).

Inicijalno, poremećaji kognicije se očituju kao oštećenje egzekutivnih funkcija, smanjenje pažnje, i vizuospacijalnog deficita. Vrlo rano se javljaju problemi poput poteškoće u apstraktnom mišljenju, izvršavanju kompleksnih radnji, odlučivanju i rješavanju problema.

Demencija, danas vodeći javnozdravstveni problem, kasnije se javlja u nemalom broju pacijenata oboljelih od PB. U porastu je prepoznavanje njene pojavnosti kod ovih pacijenata, te je u jednoj studiji došlo se do podatka da se postotak kreće prema 40% bolesnika koji pati od demencije. Taj je postotak još veći kad se gleda samo ženska populacija (18).

## **Dijagnoza PB**

### Klinički kriteriji

Iskusni neurolog će u većini slučajeva prepoznati potencijalnog bolesnika, već pri samom ulasku bolesnika u njegovu ordinaciju. Dijagnoza PB danas je još uvijek vođena kliničkim pregledom, jer nema primjerenog testa kojim bismo je sa sigurnošću dokazali, osim pri genskim testiranjima i procjeni genskog rizika u malobrojnim slučajevima.

Prvi korak u dijagnosticiranju PB je pažljivo uzimanje anamnestičkih podataka o prodromalnim simptomima (poremećaj spavanja, poremećaj osjeta njuha, probavne smetnje, depresija i anksioznost), o načinu života te izloženosti toksinima iz okoliša.

Zatim slijedi opsežni neurološki pregled, s posebnim naglaskom na identifikaciju klasičnog parkinsonovog trijasa (akinetički tremor u mirovanju, bradikinezija i rigor). Ako vidimo

navedene simptome da se pojavljuju asimetrično, to je pak patognomoničan znak PB i diferencira ju od sličnih stanja (5).

U svrhu otklanjanja dijagnostičkih pogrešaka, Međunarodno udruženje za poremećaje pokreta (MDS-PD Criteria) donijelo je 2015. godine nove kriterije za dijagnozu, koji se revidiraju sukladno otkriću novih spoznaja (21).

Tablica 1. MDS-PB kriteriji za PB, kriteriji za parkinsonizam

<p><u>MDS klinički dijagnostički kriteriji za Parkinsonovu bolest</u></p> <p>Prvi bitni kriterij je parkinsonizam, koji je definiran kao: Bradikinezija i tremor u mirovanju i/ili rigidnost.</p>
<p>Nakon dijagnoze parkinsonizma:</p>

Tablica 2. MDS-PB kriteriji za PB, dijagnostički kriteriji za uspostavljenu PB i vjerojatnu PB

<p><u>Dijagnoza klinički uspostavljenog PB zahtijeva:</u></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Nepostojanje kriterija apsolutne isključenosti</li><li>2. Najmanje dva potporna kriterija i</li><li>3. Bez crvenih zastava</li></ol>	<p><u>Dijagnoza klinički vjerojatnog PB zahtijeva:</u></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Nepostojanje kriterija apsolutne isključenosti</li><li>2. Prisutnost crvenih zastava je ujednačena prisutnošću potpornih kriterija (maksimalno 2)</li></ol>
---	---

Tablica 3. MDS-PB kriteriji za PB, kriteriji podrške

<p><u>Kriteriji podrške:</u></p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Jasan i dobar odgovor na dopaminergičku terapiju</li><li>2. Prisutnost diskinezije izazvane levodopom</li><li>3. Tremor u mirovanju udova, dokumentiran kliničkim pregledom</li><li>4. Slabljenje mirisa ili srčana denervacije na MIBG (Metajodobenzylguanidin) scintigrafiji</li></ol>
--



## Slikovne metode

Klasični radiološki postupci u dijagnostici morfoloških promjena PB dugo su smatrani nedostatnima i nepouzdanima. Od radioloških metoda, ističu se kompjutorizirana tomografija (CT) i magnetna rezonancija mozga (MRI). CT pretragom se traže depoziti kalcija koji su karakteristični za neke druge bolesti, a strukturna MRI omogućava dvodimenzionalne i trodimenzionalne slike intrakranijalnih struktura koristeći visoko magnetsko polje za pobuđivanje atoma vodika u molekuli vode. Kod PB ove dvije tehnike se uglavnom upotrebljavaju za ispitivanje diferencijalne dijagnoze (22).

Volumetrijska magnetna rezonanca upotrebljava iste principe kao i strukturna MRI, tj. mjeri trodimenzionalne veličine volumena tkiva. Tehnika se koristi za ispitivanje veličina različitih struktura zahvaćenih patološkim promjenama PB. Suvremene slikovne molekularne metode koje nisu dio rutinske obrade služe za praćenje terapijske učinkovitosti liječenja kao i ranu dijagnozu u cilju dodatnog sprečavanja oštećivanja neurona.

Kod specifične jednofotonske emisijske računalne tomografije (SPECT) 123I-joflupanom, DAT-scan služi za procjenu suspektog presinaptičkog deficita dopamina. DAT-scan je dokazano uspješan kod kliničkih nesigurnosti u diferencijalnoj dijagnostici između idiopatske PB te esencijalnog tremora i lijekovima inducirano parkinsonizma (23,24).

Pri pretrazi normalan je unos kaudate i putamena prisutan kod osoba sa esencijalnim tremorom, neuroleptički izazvanim parkinsonizmom, a smanjen je kod osoba sa PB, kao i LBD, MSA i PSP.

Pozitronska emisijska tomografija (PET) se koristi pri određivanju stupnja neuralnog oštećenja u području bazalnih ganglija. Osjetljiva je metoda za rani prikaz smanjene dopaminergične aktivnosti bazalnih ganglija. Pretraga je pristupna, no ne koristi se baš zbog skupoće i zahtjevnosti, a pogotovo jer nije prisutna u svim bolničkim centrima (25).

## Biomarkeri

Dokazana korelacija između progresije bolesti i prodromalnih simptoma, kao i razina specifičnih tvari u biološkim tekućinama ( $\alpha$  sinuklein, tau protein,  $\beta$  amiloid, urati), na kraju nije rezultirala utvrđivanjem vjerodostojnog biomarkera za PB. Još uvijek su prisutne nedoumice o nužnosti korištenja biomarkera u rutinskoj kliničkoj praksi, stoga se primarnim smatra njihova uloga u diferencijaciji od rjeđih kliničkih entiteta (26).

## Diferencijalna dijagnostika PB

U diferencijalnoj dijagnostici vrlo je važno razlikovati idiopatski od atipičnih oblika parkinsonizma, što je posebno teško u početku bolesti. Pokazalo se da je u oko 25% bolesnika s prvobitno postavljenom dijagnozom PB, kasnije bio utvrđen neki drugi uzrok parkinsonizma. Generalno gledano, uzroke sindroma parkinsonizma možemo podijeliti na primarne (idiopatski i juvenilni oblik PB), sekundarne (stečeni, simptomatski) te druge neurodegenerativne bolesti uključujući i parkinson plus sindrom.

## Esencijalni tremor

Esencijalni tremor može uzrokovati poteškoće u diferencijalnoj dijagnozi PB. Razlikovanje omogućuje ranija pojavnost simptoma (oko 15. godine života), pozitivna obiteljska anamneza te izostanak ostalih simptoma parkinsonizma. Simptomi tremora nestaju s primjenom alkohola. U esencijalnom tremoru se pojavljuje tremor glave, dok kod PB se pojavljuje tremora usana i brade. Ponekad se razlika može pronaći samo uz upotrebu DAT- scanom.

### Willsonova bolest

Willsonova bolest se pojavljuje u mlađim dobnim skupinama, te se može nekada prezentirati simptomima parkinsonizma, s time da je tremor netipičnih akinetičkih karakteristika. U serumu bolesnika nalazimo snižene vrijednosti bakra, a u njegovom urinu povišene. Konačnu dijagnozu dovodi prisustvo Kayser-Fleischerovog prstena u rožnici kao i molekularno genetičko testiranje.

### Multisistemna atrofija

MSA sa izraženim simptomima parkinsonizma može sličiti PB. Simptomi se obično javljaju u šestom i sedmom desetljeću života kao i kod PB. Bolesnici obično imaju disfunkciju ANS (ortostatska hipotenzija, poremećaji mokrenja) i cerebelarne simptome. Još se javljaju dizartrija, antekolis i disfonija. MRI ukazuje na cerebelarnu i pontinu atrofiju čime pomaže pri dijagnosticiranju.

### Kortikobazalna degeneracija

CBD je okarakterizirana ne samo simptomima parkinsonizma, već i mioklonizmima, sindromom nemirnih nogu, akatizijom, unilateralnim distoničkim držanjem ruke, kortikalnim osjetnim simptomima, dizartrijom, apraksijom i demencijom.

### Progresivna supranuklearna paraliza

PSP uključuje uz simptome parkinsonizma, rani gubitak posturalnih refleksa, paralizu vertikalnih pokreta bulbusa, rigidnost aksijalnih mišića kao i mišića vrata sa retrokolisom, govor poput robota, pseudobulbarni afekt, simptome oštećenja frontalnog režnja, ranu pojavu disfagije i disartrije. U liječenju PSP levodopa nema učinka.

### Demencija s Levijevim tjelešcima

U ovom slučaju demencija prethodi simptomima parkinsonizma. Bolesnici imaju kognitivno oštećenje, poremećaje spavanja, vidne halucinacije, a nekad i mioklonizme. Polovičan je odgovor na levodopa terapiju.

### Normotenzivni hidrocefalus

Simptomi ove bolesti vezani su uz donje udove te se prezentiraju hodom sitnim koracima i gubitkom posturalnih refleksa što dovodi do učestalih padanja. Bolest potvrđuje CT, ukazujući na povećanje ventrikularnog sustava. Liječi se operacijom pri kojoj se provodi derivacija likvora u druge tjelesne prostore.

### Creutzfeld-Jakobova bolest

CJB se također može prezentirati simptomima parkinsonizma. Dijagnoza se potvrđuje nalazom EEG, gdje se pojavljuje trifazični kompleks. Od ostalih simptoma ističu se demencija, mioklonizmi te ispadi piramidnog sustava uz ataksiju.

### Lijekovima inducirani parkinsonizam

Simetrična je pojavnost simptoma parkinsonizma. Još mogu biti prisutne distonija, diskinezija i akatizija, posebice ako je od lijekova korišten antipsihotik. Simptomi se obično povlače nakon što prođe par mjeseci od posljednjeg uzimanja lijeka koji je i izazvao te simptome.

## Terapija PB

Liječenje PB je uglavnom simptomatsko, usmjereno je pretežito na kontrolu motoričkog deficita te na unaprjeđenje kvalitete života. U početku bolest se liječi samo jednim lijekom, pretežito levodopom, i on je dostatan za liječenje simptoma bolesnika, no kasnije kako bolest napreduje politerapija je obavezna. Kod nekih bolesnika u kasnijoj fazi bolesti simptomi bolesti se više ne mogu adekvatno kontrolirati unatoč svoj medikamentoznoj terapiji te tada treba početi razmišljati o invazivnom liječenju PB duodopnom i apomorfinskom pumpom ili dubinskom mozgovnom stimulacijom (DBS).

PB je sporo progresivna dugim nizom godina uz izmjenjujuće faze bržeg i sporijeg napredovanja bolesti. Uglavnom kod slučajeva oboljelih od PB u roku do 10 godina se razvije neki oblik invalidnosti, katkad ta invalidnost bude u blažem obliku prisutna dulje i od 20 godina. PB sama po sebi nije smrtonosna te danas uslijed postojanja adekvatne terapije očekivano trajanje života oboljelih od PB je gotovo jednako onome kao i kod ostalog dijela zdrave populacije. Svakom pacijentu treba pristupiti individualno, ovisno o njihovoj dobi te stadiju bolesti. Budući da pričamo o bolesti koja zahvaća brojne sustave, neophodan je i multidisciplinarni pristup (28).

Uz kombinaciju medikamentnog (farmakološkog) i neurokirurškog liječenja, veoma je važna i neurorehabilitacija. Neurorehabilitacija je jako kompleksna i s njome valja započeti već pri samoj dijagnozi PB kako bismo spriječili i ublažili moguće komplikacije koje bi nastupile te potaknule redundancijske i kompenzacijske mehanizme te neuroplasticitet.

### Medikamentno liječenje PB

Terapija lijekovima može biti neuroprotektivna i simptomatska. Farmakoterapija ne otklanja sam uzrok bolesti, već pomaže kontrolirati simptome i usporava progresiju bolesti.

U farmakoterapiji PB se primjenjuju sljedeći lijekovi: dopaminski prekursori (levodopa),

antikolinergici (biperiden, triheksifenidil), agonisti dopaminergičkih receptora (ergotski derivati bromokriptina i neergotski derivati pramipeksol, rotigotin i ropinirol), inhibitori MAO-B (rasagilin i selegilin), inhibitori COMT enzima ili katehol-O-metil-transferaze (entakapon), amantadin...

Neuroprotektivno liječenje MAO-B inhibitora i agonista dopaminergičkih receptora smanjuje oksidativni stres. Ovi lijekovi djeluju načinom da "hvataju" slobodne radikale. Oksidativni stres je povećan u ranijim fazama bolesti te time oštećuje neurone na staničnoj razini.

Tablica 4. Opća načela terapije:

I.	Liječenje započinje levodopom kod bolesnika starijih od 65 godina, a kod mlađih agonistima dopaminergičkih receptora
II.	Liječenje obično počinje jednim lijekom, a u kasnijim stadijima uzimaju se različite kombinacije antiparkinsonika.
III.	Ukoliko bolesnik ne reagira na lijek iz jedne skupine, tada mora biti zamijenjen lijekom iz druge skupine.
IV.	Terapiju valja započeti niskim dozama lijekova, a zatim se titrira prema odgovoru bolesnika.
V.	Ako se uvodi i drugi lijek, doza prvog lijeka, ukoliko je moguće, treba biti snižena kako bismo smanjili na minimum neželjene učinke.
VI.	Terapiju se ne smije prekidati jer u protivnom dolazi do progresije bolesti i potencijalnog razvoja malignog neuroleptičkog sindroma

## Levodopa

Zlatni standard liječenja PB. U mozgu se pretvara u dopamin, čime nadoknađuje njegov nedostatak. Levodopa je najefikasniji lijek i temelj liječenja PB. Najviše pomaže pri liječenju bradikinezije i mišićne rigidnosti. Po uzimanju levodopa terapije brzo nastupa olakšanje simptoma, a oni bolesnici s blažim oblikom bolesti mogu se vrlo brzo vratiti u normalan život. Kako bi se zaustavila razgradnja levodope na periferiji te nuspojave poput probavnih smetnji, crvenila lica, posturalne hipotenzije i srčane aritmije, daje se zajedno s perifernim inhibitorom dopa dekarboksilaze poput karbidope ili benzerazida. Levodopa ima vrlo kratak poluvijek jer se brzo metabolizira i u samom početku bolesti je jako učinkovit lijek, no dugotrajnom upotrebom (više od pet godina) terapijski učinci levodope jenjavaju, a istovremeno dolazi do neželjenih učinaka poput motoričkih oscilacija, diskinezija i psihijatrijskih poremećaja. Primjer motoričke oscilacije bio bi tzv. on-off fenomen koji predstavlja kolebanje terapijskog odgovora na levodopu. Prisutan je nagli preokret u pokretljivosti bolesnika, od stanja stabilizacije pacijenta bez simptoma do dramatičnog stanja sa prevagom svih simptoma parkinsonizma. Ovaj simptom je vezan uz koncentraciju levodope u organizmu tako da sniženje njegove doze ili zamjena nekim drugim lijekom može biti vrlo učinkovita. Drugi neželjeni učinak kao posljedica dugotrajne primjene lijeka je njegovo slabljenje djelovanja prije sljedeće doze tzv. „wearing off“ ili „end dose“ fenomen. Rješenje može biti dodavanje još jednog antiparkinsonika ili pak primjena levodope s produljenim djelovanjem. Lijek se unosi zajedno s hranom da se spriječe probavne smetnje, no nužan je oprez pri uzimanju hrane bogate proteinima jer oni smanjuju učinkovitost lijeka. Zbog gore navedenih nuspojava, propisivanje levodope se odgađa što dulje moguće, koristeći lijekove drugih skupina, pogotovo kod bolesnika koji su mlađi od 65 godina.

## Antikolinergici

Antikolinergici su prvi lijekovi koji su se koristili u liječenju PB, a danas se poglavito koriste radi smanjivanja tremora. Od levodope su učinkovitiji u liječenju simptoma tremora i rigidnosti, no slabije djeluju na simptome bradikinezije i posturalne nestabilnosti. Mogu se uzimati pojedinačno ili kao dodatak levodopi u liječenju rane faze bolesti. Uzrokuju nuspojave poput suhih usta, smanjenog znojenja, probavnih smetnji, urinarne retencije i povišenog intraokularnog tlaka. Kod starijih bolesnika uzrokuju još i vrtoglavicu, dezorijentaciju, halucinacije i slabljenje pamćenja te se zbog toga gotovo i ne koriste u liječenju PB.

## Agonisti dopaminergičkih receptora

Agonisti dopamina su poslije levodope najučinkovitiji antiparkinsonici. Mehanizam njihovog djelovanja je da direktno stimuliraju dopaminergičke receptore. Imaju duži poluživot eliminacije od levodope te zbog toga dosta manje izazivaju motoričke fluktuacije. Koriste se pojedinačno ili kao dodatak levodopi, a mogu se uzimati u kombinaciji sa antikolinergicima i adamantadinom. Dijele se na ergotske i neergotske preparate. Predstavnik ergotske skupine bromokriptin se najčešće koristi u kombinaciji sa levodopom kada je oslabio terapijski učinak levodope. Predstavnici neergotske skupine su pramipeksol, ropinirol i rotigotin.

Česte nuspojave ove skupine lijekova su: probavne smetnje, halucinacije, pospanost i ortostatska hipotenzija. Bromokriptin može izazivati plućnu i valvularnu kardijalnu fibrozu. Noviji neergotski agonisti mogu uzrokovati periferne edeme, diskineziju i smetenost. Vrlo je važna edukacija bolesnika da pravovremeno prepoznaju simptom posturalne hipotenzije kako bi spriječili potencijalne padove.



## MAO-B inhibitori

MAO-B inhibitori su indicirani u ranoj fazi bolesti, ali i kao dodatak levodopi kod pacijenata kod kojih dolazi do pogoršanja zbog slabljenja terapijskog učinka levodope. Radi se o selektivnim inhibitorima MAO-B u mozgu koji sprječavaju razgradnju dopamina. Najčešće se daju bolesnicima koji imaju „wearing off“ fenomen te se time skraćuje „off“ period. Ne smiju se davati zajedno s inhibitorima sekundarne pohrane serotonina (SSRI) i tricikličkim antidepressivima.

## COMT inhibitori

COMT inhibitori djeluju i na periferni i na središnji metabolizam kateholamina, što obuhvaća i levodopu. U PB se koriste kao nadopuna levodopi kad njen učinak počinje jenjavati. Kod tolkapona je u nuspojave zabilježeno fatalno zatajenje jetre. Nagli prestanak uzimanja entakapona može uzrokovati stanje nalik na neuroleptički maligni sindrom zbog prisutstva simptoma vrućice i smetenosti.

## Amantadin

Amantadin je lijek koji primarno ima virostatički učinak, no pri liječenju PB zapravo se koristi njegovo antiglutamatergičko djelovanje. U terapiji ranog i blagog parkinsonizma njegovo je djelovanje učinkovito u dvije trećine bolesnika. Koristi se samostalno ili u kombinaciji sa levodopom čije učinke pojačava, a usput i smanjuje simptome diskinezije. Terapijski se učinci zapažaju unutar prvih par tjedana od početka uzimanja lijeka. Kontraindiciran je kod srčanih bolesnika.

## Nemedikamentno liječenje Parkinsonove bolesti

### Neurokirurško liječenje PB

Neurokirurško liječenje se primjenjuje tek kod bolesnika kod kojih su iscrpljene sve druge mogućnosti farmakološkog liječenja. To su bolesnici u uznapređenoj fazi bolesti, sa izraženim diskinezijama, motoričkim fluktuacijama, ili sa jako izraženim tremorom koji ne odgovara na farmakološku terapiju. Postupak je kontraindiciran kod bolesnika sa psihijatrijskim bolestima poput anksioznosti, depresije i demencije.

U modernoj medicini primjenjuju se sljedeći postupci: stimulacija bazalnih ganglija implantacijom elektroda, tj. duboka mozgovna stimulacija (DBS) te rjeđe palidotomija i talamotomija...

Palidotomija je zahvat koji se izvodi u svrhu smanjenja učinaka diskinezije i distonije. Ovo je zahvat u kojem se učini mala lezija u području mozga zvanom globus pallidus. Ova metoda je ireverzibilna i oštećenje tkiva koje uzrokuje je trajno, a moguće posljedice su trajni gubitak govora, poremećaji vida, napadaji, moždani udar te infekcija. Zanimljivo, može imati kao rezultat liječenja bolji kognitivni status u odnosu na DBS terapiju, i to bi bila jedna od rijetkih komponenti u kojoj je iznad DBS (29).

### Duboko mozgovna stimulacija

DBS je tehnika minimalno invazivne neurokirurgije i predstavlja puno kvalitetniju terapijsku opciju u odnosu na druge neurokirurške metode. Za razliku od palidotomije i talidotomije DBS ne ostavlja trajno oštećenje tkiva na mozgu.

Za DBS terapiju je bitan DBS tim. Za vrijeme ovog zahvata u sali su prisutni neurokirurg, neurolog, anesteziolog i ostalo osoblje. Neurokirurg je taj koji vodi sam zahvat, a neurolog je taj koji postavlja indikaciju te vodi brigu o preoperativnom i postoperativnom praćenju

pacijenta.

Dobar rezultat zahtijeva kvalitetan odabir pacijenta, temeljitu pripremu, precizno postavljanje elektroda te održavanje pravilne ravnoteže između jačine elektrostimulacije i terapijske doze lijekova.

Stimuliraju se bazalni gangliji postavljanjem medicinskog uređaja kod kojeg su elektrode postavljene u precizna ciljna mjesta u mozgu i spojene su na pulsni generator u prsištu koji generira visokofrekventnu elektrostimulaciju, što dovodi do terapijskog učinka. Koristi se medicinski uređaj, neurostimulator koji simbolično nazivaju "brain pacemaker" i „elektrostimulator mozga“.

Njegovi signali u većini slučajeva omogućuju bolju funkciju moždanih krugova koji kontroliraju pokret. Kao rezultat, bolesnik može osjetiti veću kontrolu nad pokretima tijela, zbog čega mu postaje lakše obavljati svakodnevne zadatke.

DBS je neurokirurška intervencijska metoda koja se koristi u terapiji bolesnika koji boluju od uznapredovalie PB, esencijalnog tremora, distonije, opsesivno-kompulzivnog poremećaja i epilepsije. Eksperimentalno se još koristi kao terapija Touretteovog sindroma, Alzheimerove bolesti, kronične boli, teške depresije i drugdje.

Od nuspojava DBS terapije, ističu se psihičke smetnje (halucinacije, kognitivna disfunkcija, hipomanija, depresija, suicidalno ponašanje), moždana krvarenja, te infekcije.

Pokazalo se da DBS pogodno djeluje na simptome diskinezije, smanjuje trajanje off perioda i popravlja kvalitetu života (30,31).

Malo je istraživanja koja ispitivaju učinak DBS na NMS. Jedna takva studija pokazala je da DBS dovodi do 58% smanjenja NMS, s time da je smanjenje boli i osjetnih simptoma nešto bolje, oko 84%, a smanjenje neuropsihijatrijskih simptoma je nešto lošije, oko 30%.

Sveukupno gledajući, DBS jako pogodno djeluje na NMS. Poslije zahvata pacijenti imaju značajno slabije i manje učestale NMS.

U dvogodišnjoj kohortnoj studiji uočeno je da DBS smanjuje broj i jačinu simptoma u OFF fazi bolesnika, dok se NMS potpuno stišaju u ON fazi.

## **Rasprava**

Raspravlja se o etičkim dilemama koje su uvijek prisutne pri zahvatima na mozgu. Hoće li doći do nuspojava, komplikacija te da li će terapija biti djelotvorna?

Nuspojave poput hipomanije, depresije, suicidalnog ponašanja iako su rijetke i dalje su prisutne te uvijek postoji, iako mala, mogućnost da ova vrsta terapije donese više štete nego koristi. Što se tiče komplikacija zahvata poput moždanih krvarenja te infekcija, kod pacijenata koji su uglavnom u starijim godinama, jako su opasne, moguće čak i smrtonosne.

Ono čime se ova metoda terapije izdvaja od ostalih neurokirurških terapijskih metoda jest da je reverzibilna, što u slučaju javljanja nuspojava ili nezadovoljavajućeg terapijskog učinka znači da se dubokomozgovni stimulator i njegovi vodovi mogu jednostavno ukloniti iz bolesnika, koji se tada nastavlja liječiti drugim terapijskim metodama. Što se tiče komplikacija, one dosta ovise o kontroli radnih uvjeta pri izvođenju zahvata te preciznosti samog neurokirurga.

Raspravlja se i o primjeni DBS terapije kod psihijatrijskih bolesnika. Kako su nuspojave uglavnom psihijatrijske, dovodi se u pitanje da li je i koliko je njihova učestalost u ovom slučaju povećana. Terapijski su učinci, kao što vidimo u tekstu iznad, najslabiji u liječenju psihičkih NMS, stoga je upotreba DBS u ovom slučaju jako diskutabilna.

## **Zaključci**

PB je vrlo složena i teška bolest. Ne zna joj se uzrok i ne može se izliječiti. Premda je, uz suvremenu terapiju, životni vijek oboljelih koliko toliko očuvan, kompromitirana im je kvaliteta života i to pogotovo u uznapredovalom stadiju bolesti.

Gledajući na rezultate koje nam daje DBS terapija možemo reći da se radi o vrlo efikasnoj, sigurnoj te reverzibilnoj metodi koja polako postaje zlatni standard u liječenju upravo tog uznapredovalog oblika PB koji ne reagira ili slabo reagira na medikamentoznu terapiju.

## **Sažetak**

PB je dosta kompleksna bolest. Utjecana je od strane velikog broja rizičnih faktora, no još uvijek joj se ne zna pravi uzrok. Prije nastupa same bolesti prethodi joj prodromalna faza u kojoj dominiraju NMS. PB čine i MS i NMS, a sama bolest zahvaća podosta šire neuroanatomsko područje no što se to prije mislilo, te se danas zna da PB ima puno opširniju kliničku sliku, no što se o njoj spominje u djelu dr. Parkinsona. Ova bolest predstavlja veliki izazov kako za bolesnika, tako i za bolnički tim. Nažalost temelj dijagnostike je još uvijek klinički kriterij, slikovne metode nam koliko toliko pomažu u diferencijalnoj dijagnostici, a na pravi biomarker bolesti se još uvijek čeka. Terapijski odgovor levodope i ostalih antiparkinsonika nakon nekoliko godina jenjava. Iako PB nema izlječenja, zahvaljujući suvremenoj terapiji, životni vijek oboljelih je vrlo sličan onome koji je i kod zdrave populacije, te kvaliteta života oboljelih je znatno poboljšana u odnosu na kojoj je razini bila prije ere antiparkinsonika. DBS se može smatrati još jednom prekretnicom koja poboljšava kvalitetu života oboljelih od PB, i to upravo onih bolesnika koji se nalaze u jako uznapredovaloj fazi bolesti.

## Summary

Parkinson's disease (PD) is quite a complex disease. It is influenced by a huge variety of risk factors, but we still don't know the true cause of it. Before the onset of the disease itself, it is preceded by a prodromal phase dominated by NMS. PD is comprised of MS and NMS, and the disease itself covers a much broader neuroanatomical area than previously thought, and it is nowadays known that PD has a much broader clinical picture than it is mentioned in Dr.

Parkinson's work. This disease presents a great challenge for both the patient and the medical

team. Unfortunately, the basis of diagnostics is still the clinical criteria, imaging methods are

of minimal help with differential diagnosis, and we are still waiting on the discovery of the

true biomarker of this disease. The therapeutic response of levodopa and other

antiparkinsonics reduces with time. Although PD has no cure, but thanks to modern therapy,

the life expectancy of patients is very similar to that of a healthy population, and the quality of

life of patients is much improved compared to what it was before the antiparkinsonics era.

DBS can be considered as another milestone that improves the quality of life of patients with

PD, particularly those patients who are in a very advanced stage of the disease.

## Literatura

1. S. L. Johnson, H. Y. Park, N. P. Seeram. Levodopa-Reduced *Mucuna pruriens* Seed Extract Shows Neuroprotective Effects against Parkinson's Disease in Murine Microglia and Human Neuroblastoma Cells, *Caenorhabditis elegans*, and *Drosophila melanogaster*.
2. Parkinson J. *An Essay on the Shaking Palsy*. London, England: Sherwood, Neely and Jones; 1817.
3. Palacios-Sanchez L, Torres Nupan M, Botero-Menses JS. James Parkinson and his essay on "shaking palsy", two hundred years later.
4. Zlatko Trkanjec. Milestones in neurology in the last 50 years.
5. Brinar Vesna i suradnici. *Neurologija za medicinare*. Medicinska naklada, Zagreb, 2009.
6. D Božidević, V Birnar, Z Brzović, N Zurak. *Neurologija*. Zagreb: Školska knjiga; 2000. Str. 341-347
7. F. Magrinelli, A. Picelli, P. Tocco, A. Federico, L. Roncari, N. Smania, G. Zanette and S. Tamburin. Pathophysiology of Motor Dysfunction in Parkinson's Disease as the Rationale for Drug Treatment and Rehabilitation
8. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D, et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. *Mov Disord*. 2017; 32(9):1264–310.
9. Michelle R. Ciucci, Laura M. Grant, Eunice S. Paul Rajamanickam, Breanna L. Hilby, Katherine V. Blue, Corinne A. Jones, and Cynthia A. Kelm-Nelson. Early Identification and Treatment of Communication and Swallowing Deficits in Parkinson Disease
10. Glenda Halliday, Karen Murphy, in *Blue Books of Neurology*, 2010
11. O'Sullivan S.S., Williams D.R., Gallagher D.A., Massey L.A., Silveira-Moriyama L., Lees A.J (2008) Nonmotor symptoms as presenting complaints in Parkinson's disease: a

- clinicopathological study. *Mov. Disord.*, 23: 101-106, 2008.
12. Alatraste-Booth V, Rodríguez-Violante M, Camacho-Ordoñez A, Cervantes-Arriaga A (2015) Prevalence and correlates of sleep disorders in Parkinson's disease: a polysomnographic study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2015 Mar;73(3):241-5.
  13. Telarovic S, Telarovic I, Begic D (2011) Parkinsonova bolest i depresija. *Socijalna psihijatrija* 2011, 39(4):243-8.
  14. Dobkin R, Tröster A, Rubino J, Allen L, Gara M, Mark M, Menza M (2014) Neuropsychological outcomes after psychosocial intervention for depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2014, 26:1.
  15. Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern M.B (2003) Recognition and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Geriatric Psychiatry Neurol* 16:17883.
  16. Shiba M, Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Peterson BJ, Ahlskog JE (2000) Anxiety disorder and depressive disorder preceding Parkinson's disease: a case control study. *Mov Disord* 15:669-77.
  17. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *Lancet Neurol.* 2009; 8(12):1128–39.
  18. Sinanović O, Hudić J, Zukić S, Kapidžić A, Zonić L, Vidović M (2015) Depression and dementia in Parkinson's disease. *Acta Clin Croat.* 2015 Mar;54(1):73-6.
  19. Adler CH. Premotor Symptoms and Early Diagnosis of Parkinson's Disease. *Int J Neurosci.* 2011; 121(sup2):3–8.
  20. Wu Y-H, Lee W-J, Chen Y-H, Chang M-H, Lin C-H. Premotor Symptoms as Predictors of Outcome in Parkinson's Disease: A Case-Control Study. *PLoS One.* 2016; 11(8):e0161271.
  21. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015; 30(12):1591–601.



22. Massano J, Bhatia K (2012) Clinical Approach to Parkinson's Disease: Features, Diagnosis, and Principles of Management. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Jun; 2(6): a008870.
23. Bega D, Gonzalez-Latapi P, Zadikoff C, Spies W, Simuni T. Is There a Role for DAT-SPECT Imaging in a Specialty Movement Disorders Practice? Neurodegener Dis. 2015; 15(2):81–6.
24. Yomtoob J, Koloms K, Bega D. DAT-SPECT imaging in cases of drug-induced parkinsonism in a specialty movement disorders practice. Parkinsonism Relat Disord. 2018; doi:10.1016/j.parkreldis.2018.04.037.
25. Massano J, Bhatia K (2012) Clinical Approach to Parkinson's Disease: Features, Diagnosis, and Principles of Management. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012 Jun; 2(6): a008870.
26. Eller M, Williams DR. Biological fluid biomarkers in neurodegenerative parkinsonism. Nat Rev Neurol. 2009; 5(10):561–70.
27. Shimura H, Hattori N, Kubo S, Mizuno Y, Asakawa S, Minoshima S et al. Familial Parkinson disease gene product, parkin, is a ubiquitin-protein ligase. Nat Genet 2000;25:302-5.
28. Telarović S (2013) Parkinsonova bolest: specifični oblici rehabilitacije. Neurol Croat 2013; 62(Suppl 5): 70-71.
29. Strutt A, Lai E, Jankovic J, Atassi F, Soety E, Levin H, Grossman R, York M (2009) Five year follow-up of unilateral posteroventral pallidotomy in Parkinson's disease. Surg Neurol. 2009 May; 71(5): 551–558.
30. Barbara Čalušić Dubinska mozgovna stimulacija: U KBC-u Rijeka vodeća metoda liječenja za uznapredovalu Parkinsonovu bolest, Novi list, 2017. Dostupno na:

<http://www.novolist.hr/Vijesti/Rijeka/Dubinska-mozgovna-stimulacija-U-KBC-u-Rijeka-vodeca-metoda-lijecenja-za-uznapredovalu-Parkinsonovu-bolest>

31. V. Vuletić Parkinsonova bolest – nove spoznaje. *Medicus* 2019;28(1):27-32

32. Martínez-Fernández R, Schmitt E, Martinez-Martin P, Krack P. The hidden sister of motor fluctuations in Parkinson's disease: A review on nonmotor fluctuations. *Mov Disord* 2016;31(8):1080-94

## **Životopis**

Toni Depolo je rođen 01. 03. 1994. godine u Dubrovniku. Osnovnu školu Marina Getaldića je završio 2008. godine, te Opću gimnaziju Dubrovnik 2012. godine. Iste godine upisuje Medicinski fakultet u Rijeci. Za vrijeme fakultetskog obrazovanja sudjelovao je kao pasivni sudionik na raznim nacionalnim i internacionalnim kongresima.