

# NE - MOTORNI SIMPTOMI U PARKINSONOVOJ BOLESTI

---

**Pintarić, Mateja**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2015**

*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://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:284303>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-08-04**



*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**

**Mateja Pintarić  
NE - MOTORNI SIMPTOMI U PARKINSONOVOJ BOLESTI  
Diplomski rad**

**Rijeka, 2015.**

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Mateja Pintarić  
NE - MOTORNI SIMPTOMI U PARKINSONOVOJ BOLESTI  
Diplomski rad

Rijeka, 2015.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Olivio Perković, dr. med.

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

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

1. \_\_\_\_\_

2. \_\_\_\_\_

3. \_\_\_\_\_

Rad sadrži 31 stranica, 0 slika, 0 tablica, 14 literaturnih navoda.

## ZAHVALA

Zahvaljujem se mentoru doc. dr. sc. Oliviu Perkoviću, dr. med. na uloženom trudu i vremenu pri izradi diplomskog rada.

## SADRŽAJ RADA

1. UVOD .....	1
2. SVRHA RADA .....	4
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU .....	5
3.1. Depresija .....	5
3.2. Anksioznost .....	7
3.3. Psihoze .....	8
3.4. Demencija .....	10
3.5. Poremećaji spavanja .....	13
3.6. Poremećaji ponašanja .....	16
3.7. Autonomna disfunkcija .....	17
3.7.1. Kardiovaskularna disfunkcija .....	17
3.7.2. Gastrointestinalni simptomi .....	18
3.7.2.1. Konstipacija .....	18
3.7.2.2. Odgođeno pražnjenje želuca .....	19
3.7.2.3. Disfagija .....	19
3.7.2.4. Mučnine .....	19
3.7.3. Urinarna i seksualna disfunkcija .....	20
3.7.3.1. Disfunkcija mokraćnog mjehura .....	20
3.7.3.2. Seksualna disfunkcija .....	20
3.7.4. Hiperhidroza .....	20
3.8. Osjetna disfunkcija .....	21
3.8.1. Hiposmija/Anosmija .....	21
3.8.2. Vidni poremećaji .....	21
3.8.3. Bol .....	22
4. RASPRAVA .....	24
5. ZAKLJUČAK .....	25
6. SAŽETAK .....	27
7. SUMMARY .....	28
8. LITERATURA .....	29
9. ŽIVOTOPIS .....	31

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

PB - Parkinsonova bolest

MAO-B inhibitori - inhibitori monoamino-oksidge B

COMT - inhibitori enzima katekol-O-metiltransferaze

DBS - duboka stimulacija mozga (eng. *deep brain stimulation*)

MRI - magnetska rezonancija (eng. *magnetic resonance imaging*)

PET - tomografija emisije pozitrona (eng. *positron emission tomography*)

SPECT - jednofotonska kompjuterska tomografija (eng. *single-photon emission computed tomography*)

PD-D - demencija u sklopu Parkinsonove bolesti (eng. *Parkinson's disease dementia*)

NMDA inhibitori - inhibitori N-metil-D-aspartat receptora

RLS - sindrom nemirnih nogu (eng. *restless legs syndrome*)

EDS - pretjerana dnevna pospanost (eng. *excessive daytime sleepiness*)

REM faza sna - faza brzih pokreta očiju (eng. *rapid eye movement*)

RBD - poremećaj REM faze sna (eng. *sleep behaviour disorder*)

## 1. UVOD

Parkinsonova bolest (lat. *paralysis agitans*) je progresivna neurodegenerativna bolest, obilježena siromaštvom pokreta, rigidnošću, tremorom u mirovanju (akinetički tremor), te posturalnim smetnjama. Naziv je dobila po engleskom liječniku Jamesu Parkinsonu, koji ju je prvi puta i opisao 1817. godine.

Parkinsonova bolest zahvaća oko 1% populacije starije od 65 godina, s nešto većom prevalencijom u muškog spola.

Etiologija idiopatske Parkinsonove bolesti nije do kraja razriješena. Najprihvaćenija je tzv. "multifaktorska hipoteza", prema kojoj je PB posljedica međudjelovanja genskih i okolišnih čimbenika (oko 20% PB pacijenata ima pozitivnu obiteljsku anamnezu). Što se genskih čimbenika tiče, danas je poznato više od 10 genskih lokusa odgovornih za familijarnu pojavu ove bolesti (koji su nazvani PARK). (1) (2) (3) U nekim je obiteljima Parkinsonova bolest jasno naslijeđena po Mendelovim pravilima nasljeđivanja, i u nekim slučajevima su točno identificirani odgovorni geni. (4) Familijarni PB nastaje zbog mutacije gena za alfa-sinuklein (PARK 1 gen), te nastaju agregacije alfa-sinuklein pozitivnih filamenata, čime se formiraju tzv. Lewyjeva tjelešca. Navedeni proces započinje u dorzalnoj jezgri 10. kranijalnog živca (*n. vagus*) i okolnoj retikularnoj zoni, te olfaktornom bulbusu i prednjoj olfaktornoj jezgri, te nakon toga zahvaća moždano deblo (*locus coeruleus*, *n. gigantocellularis*, *nuclei raphe*, *amygdalae* i *pars compacta substantiae nigrae*), a na kraju i koru velikog mozga. (3) Ne - motorni simptomi se povezuju sa širom zahvaćenošću patologije alfa-sinukleina, koje nije ograničeno samo na dopaminergični nigrostrijatalni sustav (koji je odgovoran za glavninu motornih



simptoma PB). (5) Patoanatomski se najčešće nađe gubitak neurona supstancije nigre, koji su inače bogati melaninom, a u ovoj bolesti oni simetrično degeneriraju. Istraživanja su pokazala da simptomi ove bolesti nastaju tek kad se izgubi 60 do 80% dopaminergičkih neurona. (1) (2) Klinički simptomi nastaju zbog patoloških poremećaja u nigrostrijatalnim i strijatopalidalnim putevima.

Parkinsonizam se najčešće dijeli na primarni idiopatski parkinsonizam (sporadični i familijarni), sekundarni parkinsonizam, te atipični parkinsonizam. Parkinsonova bolest ima 2 fenotipa: tremor - dominantni i akinetsko - rigidni tip (lošije prognoze). (1)

Pacijenti pate od širokog spektra kliničkih simptoma, s najčešćim zahvaćanjem motornih funkcija, uključujući tremor u mirovanju, rigidnost, bradikinezu, posturalnu nestabilnost, oskudnu mimiku ("lice poput maske"), karakterističan hod brzim kratkim koracima ("festinacija"), mikrografija itd. Najčešće počinje unilateralno - najčešće jedna ruka, te kasnije nastaje zahvaćenost i ostalih udova. (1) (2) (6) Ne - motorni simptomi su često integralni dio bolesti i neki od njih, kao depresija, anksioznost i hiposmija, mogu prethoditi motornim simptomima. Drugi ne - motorni simptomi, kao psihoze, demencija, somnolencija i autonomne disfunkcije su gotovo nepromjenjivo prisutne u uznapređovalom stadiju bolesti, i u različitim kombinacijama mogu predstavljati glavninu problema i terapijski izazov, pogoršavaju kvalitetu života i predstavljaju velik uzrok hospitalizaciji, ali i mortaliteta. (7)

Liječenje Parkinsonove bolesti je simptomatsko, te uključuje kontrolu motornih i ne - motornih simptoma, radi poboljšanja kvalitete života ovih pacijenata. Na početku se koriste selektivni MAO-B inhibitori (inhibitori monoamino-oksidge B). Levodopa je

ostala zlatni standard liječenja PB (u kombinaciji s inhibitorima enzima dekarboksilaze) - karbidopa i benzerazid, a u svrhu sprječavanja razgradnje levodope na periferiji. Levodopa je prekursor dopamina. U oko 10% bolesnika nastaju tzv. "on-off" fenomeni, kad se iznenada gubi terapijski učinak, te se ovo stanje povezuje s daljnjim napredovanjem degeneracije. Sljedeći važni lijekovi su agonisti dopamina (npr. pergolid, bromokriptin, pramipeksol, ropinorol, apomorfin), koji stimuliraju strijatalne dopaminske receptore (primjenjuju se kao monoterapija ili u kombinaciji s levodopom). Inhibitori enzima katekol-O-metiltransferaze (COMT) produžuju biološku raspoloživost L - dope (npr. entakapon). Selektivni MAO-B inhibitori sprječavaju razgradnju dopamina (selegilin, rasagilin). Amantadin je također agonist dopamina, a posjeduje i antikolinergička, te antiglutaminergička svojstva. Mogu se primjenjivati i antikolinergici (biperidin) u tremor-dominantnom tipu PB. Benzodiazepini (alprazolam, klonazepam) i antidepresivi se najčešće koriste za liječenje anksioznih i depresivnih poremećaja u ovih pacijenata, te na kraju, atipični neuroleptici (antipsihotici) koji su indicirani kod pacijenata s izraženim halucinacijama i drugim psihotičnim simptomima (najčešće korišteni su kvetiapin i klozapin). (1) (3)

Za bolesnike kojima više nisu učinkoviti levodopa i ostali spomenuti lijekovi, preostaje neurokiruško liječenje (DBS, *deep brain stimulation*). (1)

U uznapredovaloj fazi bolesti, koristi se parenteralna terapija (duodopa-pumpa).

## **2. SVRHA RADA**

Parkinsonova bolest je jedna od najkompleksnijih bolesti, sa širokim spektrom motornih i ne - motornih simptoma.

Cilj je ovog rada opisati najčešće zastupljene nemotorne simptome Parkinsonove bolesti, kao što su razni psihijatrijski poremećaji i bolesti (depresija, anksioznost i psihoze), demencija, poremećaji spavanja, poremećaji ponašanja, te autonomne i osjetne disfunkcije. Ove simptome je bitno prepoznati, radi lakšeg prepoznavanja same bolesti, te što boljeg liječenja, jer uvelike narušavaju kvalitetu života ovih pacijenata.

### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

#### 3.1. Depresija

Depresivni poremećaji mogu predstavljati prvu manifestaciju PB godinama prije nastupa motornih simptoma. Iako učestala, depresija je vrlo često nedijagnosticirana i samim time neliječena. Gotovo 2/3 pacijenata koji zadovoljavaju kriterije za depresiju nisu liječeni, sa značajnim utjecajem na nesposobnost i na povećanu potrebu za simptomatskom terapijom PB-a. Depresija je često neprepoznata, jer može biti maskirana motornim simptomima (bradikinezom i hipomimijom) i jer se često javljaju drugi neuropsihijatrijski poremećaji (kognitivni poremećaji i anksioznost). (7) Nekoliko istraživanja je identificiralo određene psihijatrijske bolesti, osobito anksioznost, depresiju i shizofreniju kao rizične čimbenike za razvoj Parkinsonove bolesti. (8)

Spektar simptoma depresije u PB pacijenata je različit u usporedbi s pacijentima bez PB-a: viši stupanj anksioznosti, pesimizma, iracionalizacije, suicidalne ideje bez suicidalnog ponašanja i manje osjećaja krivnje su svojstvenije pacijentima koji boluju od Parkinsonove bolesti. Kombinacija disfunkcije dopaminergičnih i noradreneričnih sustava su dio patogeneze depresije u PB. Postojanje depresije se povezuje sa težom progresijom motornih funkcija. Neka istraživanja su pokazala višu učestalost velike depresivne epizode u pacijenata sa akinetsko – rigidnim tipom PB u usporedbi sa tremor – dominantim tipom. Simptomi anksioznosti i depresije mogu fluktuirati tokom dana. Još uvijek je kontroverzno da li je to povezano s motornim fluktuacijama. Povezanost depresije sa demencijom je

očiglednija. Velika depresivna epizoda je rizični faktor za razvoj demencije. Apatija se, s učestalošću od 17 do 33%, rijetko javlja sama i češće je povezana s demencijom i depresijom. (7)

Korištenje levodope, iako se povezivala sa promjenama raspoloženja u pacijenata sa fluktuacijama raspoloženja, općenito ne ublažava depresivne simptome u PB pacijenata. Dok je učinak dopaminskih agonista na motorne simptome posredovan preko D2 receptora nigrostrijatalnog puta, stimulacija D3 receptora mezolimbickog puta bi mogla objasniti antidepresivna svojstva nekih dopaminskih agonista. Pramipeksol ima jednaku efikasnost kao i SSRI u liječenju velikih depresivnih epizoda u pacijenata sa ili bez Parkinsonove bolesti. Neka istraživanja su pokazala da pramipeksol ima djelotvoran učinak na raspoloženje i motivaciju u pacijenata koji boluju od Parkinsonove bolesti bez depresije. (7) Jedno istraživanje je uspoređivalo učinke pramipeksola (agonist dopamina) i sertralina (SSRI), te pokazalo da postoji bolji odgovor na liječenje pramipeksolom, te manje nuspojava u odnosu na sertralin, u PB pacijenata s velikim depresivnim poremećajem. (10) Triciklički antidepresivi (kao što su: amitriptilin, imipramin, nortriptilin) su učinkoviti u liječenju depresije u pacijenata s Parkinsonovom bolešću, ali općenito nisu dobro podnošljivi, jer mogu pogoršati ortostatsku hipotenziju, kognitivne poremećaje, kontipaciju i suhoću usta. Zbog nedostatka antikolinergičkih i sedativnih nuspojava, SSRI se općenito preferiraju u kliničkoj praksi u odnosu na tricikličke antidepresive, jer su bolje podnošljivi. Korištenje SSRI u pacijenata koji boluju od Parkinsonove bolesti se povezuje sa pogoršanjem motornih simptoma, jer pojačavaju inhibiciju posredovanu serotoninom (*nucleus raphe*) i smanjuju oslobađanje dopamina iz nigrostrijatalnog puta. Međutim, nedavna istraživanja su pokazala da paroksetin, sertralin,

fluvoksamin i citalopram smanjuju simptome depresije u pacijeneta oboljelih od Parkinsonove bolesti, bez pogoršavanja motornih funkcija. Kombinacija SSRI i MAO – B inhibitora (selegilin, rasagilin) mogu rezultirati razvojem potencijalno fatalnog serotoninskog sindroma, što predstavlja dodatnu brigu vezanu uz korištenje SSRI, iako se sindrom javlja vrlo rijetko, te se kombinacija vrlo često koristi u kliničkoj praksi. Serotoninski sindrom je rezultat prekomjerne stimulacije 5HT<sub>1A</sub> receptora sa selektivnim inhibitorima ponovne pohrane serotonina, tricikličkim antidepresivima, MAO - B inhibitorima ili drugih serotoninergičkih lijekova i karakteriziran je mentalnim, autonomnim i neurološkim poremećajima koji se naglo javljaju unutar 24 sata od početka serotoninergičkog liječenja ili predoziranja. (7)

### **3.2. Anksioznost**

Anksioznost se često javlja u toku PB-a. Međutim, ne postoji puno istraživanja koja se bave proučavanjem ovog simptoma u sklopu Parkinsonove bolesti. Anksioznost zahvaća otprilike 40% pacijenata koji boluju od PB. Kao i depresija, ovaj simptom može reagirati na antiparkinsoničku terapiju, te također može prethoditi motornim simptomima. Najčešći anksiozni poremećaji u PB su panični napadaji, generalizirani anksiozni poremećaj, te socijalne fobije. Rizični faktori koji se povezuju sa anksioznošću su stupanj bolesti, postojanje posturalne nestabilnosti ili ukočenosti hoda, diskinezije i „on/off“ fluktuacije. (7) Ostali rizični čimbenici su: ženski rod, ranija životna dob, raniji nastup Parkinsonove bolesti, lošija kvaliteta sna, diskinezije. (8) Ako se anksioznost pretežno javlja u „off“ periodima, potrebno je prilagođavanje antiparkinsonika. Benzodiazepini bi se trebali pažljivo koristiti jer mogu povećati

štetno djelovanje, kao što su konfuzija i autonomni poremećaji. Buspiron, anksiolitik čije farmakološko djelovanje uključuje dopaminergične učinke, se dobro podnosi. (7) SSRI su općenito prva linija u liječenju anksioznosti u PB pacijenata. Druge opcije uključuju tricikličke antidepresive i benzodiazepine. Benzodiazepini bi se trebali izbjegavati u starijih, kako zbog povećanog rizika padova i posljedičnih lomova, tako i zbog lošeg utjecaja na kognitivne funkcije. Nadalje, benzodiazepini se povezuju sa pogoršanjem ostalih simptoma Parkinsonove bolesti, te često vode u zlouporabu i ovisnost. Može se pokušati i s nefarmakološkim oblicima liječenja, kao što su psihoedukacija i vježbe opuštanja. (8)

### **3.3. Psihoze**

Najčešći tip psihotičnih simptoma u PB pacijenata su halucinacije i iluzije. Povezuju se sa lošijom prognozom Parkinsonove bolesti i povećanim rizikom demencije i mortaliteta. Deluzije se javljaju u do 10% pacijenata, često zajedno s halucinacijama, te uključuju ljubomoru, ideje proganjanja i osjećaj napuštenosti.

Halucinacije su osjetne percepcije bez vanjske stimulacije određenog osjetnog organa i u Parkinsonovoj bolesti su većinom vizualne. U većini slučajeva vizualne halucinacije su jednostavne i neprijeteće slike ljudi ili životinja, te se češće javljaju po noći. Općenito, pacijenti se naviknu na halucinacije, jer su one ponavljajuće i stereotipne, te kratko traju.

Smatra se da je patogeneza halucinacija multifaktorijalna. Tradicionalno, vizualne halucinacije se smatraju produktom prekomjerne stimulacije mezolimbickih D3 i D4

dopaminskih receptora, zbog dopaminergičkog antiparkinsoničkog liječenja. Halucinacije se aktiviraju prilikom uvođenja ili povećanja doze gotovo svih antiparkinsonika. Iako dopaminergički lijekovi igraju važnu ulogu u nastanku vizualnih halucinacija, drugi elementi se moraju razmotriti kao kofaktori u razvoju ovih psihijatrijskih poremećaja. Naime, ove halucinacije su se javljale u PB pacijenata koji se nikada nisu liječili od Parkinsonove bolesti. (7) Velik broj strukturalnih i funkcionalnih neuroslikovnih istraživanja se provodilo da bi se razumio centralni uzrok vizualnih halucinacija u PB. Istraživanja koja su koristila strukturalne slikovne metode su dokazala atrofiju sive tvari u brojnim regijama mozga, kao što su vidni dio kore, limbičke regije, te kolinergične strukture mozga, te se prema tome može zaključiti da u PB postoje promjene moždanih regija koje imaju ulogu u vizuospacijalnoj percepciji, kontroli pažnje i memoriji. Većina funkcionalnih neuroslikovnih istraživanja (MRI, PET, SPECT) su pokazala promijenjenu aktivaciju, protok krvi ili smanjen metabolizam u prednjem i stražnjem vidnom putu. (9) Odnos između halucinacija i demencije je jasan, jer je demencija rizični faktor za halucinacije, te je postojanje halucinacija povezano sa povećanim rizikom demencije. (7)

S obzirom da dopaminergičko liječenje može potaknuti nastanak psihoza u pacijenata koji boluju od Parkinsonove bolesti, intervencije se primarno baziraju na smanjenju ili prestanku uzimanja navedenih lijekova i, ako je potrebno, uvođenju atipičnih antipsihotika. Liječenje umjerenih halucinacija je još uvijek izazov, zbog mogućeg nastanka pogoršanja motornih simptoma. Klinička praksa predlaže smanjenje doza onih lijekova koji manje djeluju na motorne simptome i imaju viši rizik



izazivanja psihoza. Halucinacije imaju tendenciju da ustraju ako se ne liječe, te se pogoršavaju kroz vrijeme.

Unutar antipsihotika, klozapin je jedini atipični antipsihotik koji se preporuča za liječenje psihoza u Parkinsonovoj bolesti. Zapravo, klozapin može smanjiti ili čak u potpunosti onemogućiti nastajanje halucinacija u PB, bez pogoršavanja motornih simptoma. Međutim, u kliničkoj praksi se drugi antipsihotici općenito preferiraju u odnosu na klozapin. Moguća nuspojava klozapina je agranulocitoza, koja zahtijeva učestalo vađenje krvi. Kvetiapin predstavlja najčešće korišteni antipsihotik u PB pacijenata, jer se dobro podnosi. Drugi lijekovi, kao olanzapin i risperidon, su se pokazali manje učinkoviti i sa značajnim pogoršanjem motornih simptoma, u odnosu na klozapin. Ziprasidon se pokazao korisnim u kontroliranju psihoze, iako se rijetko koristi u starijih, jer je povezan s produljenjem QT intervala. Većina istraživanja izvještava da ziprasidon nije povezan sa pogoršanjem motornih simptoma, iako je povezan sa značajnim pogoršanjem estirpiramidalnih nuspojava u ljudi koji ne boluju od Parkinsonove bolesti. U starijih ljudi koji boluju od demencije, antipsihotici se povezuju s povećanim rizikom cerebrovaskularnih incidenata i mortalitetom, te također s pogoršanjem kognitivnih funkcija. (7) (10)

### **3.4. Demencija**

Pacijenti koji boluju od Parkinsonove bolesti imaju povećan rizik razvoja demencije. Prevalencija PB sa demencijom (PD – D) se procijenjuje između 30 do 40%, dok je zastupljenost u zdravoj populaciji 3 do 4%. Prosječno trajanje

Parkinsonove bolesti prije dijagnoze demencije je oko 10 godina. Međutim, čak i u ranim stadijima PB - a, mogu se identificirati suptilni kognitivni deficiti. (7) U pacijenata koji boluju od Parkinsonove bolesti postoji cijeli spektar kognitivnih disfunkcija, od blagog kognitivnog poremećaja, do prave demencije (PD - D). (10)

PD – D se povezuje sa smanjenom kvalitetom života i skraćenim preživljavanjem, u uspoređivanju s PB pacijentima bez kognitivnih poremećaja. Rizični faktori za PD – D uključuju podmaklu dob, vizualne halucinacije i teže motorne simptome, osobito rigidnost, posturalnu nestabilnost i smetnje hoda. (7) Istraživanja ukazuju da klinički fenotip Parkinsonove bolesti također predstavlja vezu s razvojem demencije, jer se demencija rjeđe javlja u tremor - dominantnom fenotipu, dok se u akinetsko - rigidnom neki oblici kognitivnih poremećaja javljaju već u ranijim fazama Parkinsonove bolesti. (9) Glavni patološki supstrat u PD - D je odlaganje Lewyjevih tjelešaca u limbičkom sustavu i neokorteksu, mada se nađe i patologija slična onoj kod Alzheimerove bolesti. Patološko oštećenje uzrokuje promjene sustava neurotransmitera u mozgu, što se očituje kao promjena u ponašanju pacijenata. (11)

Kliničke značajke PD – D uključuju podmakao početak simptoma i sporo napredujući tok kognitivnog pogoršanja, s istaknutim poremećajima u pažnji, izvršnim i vizuospacijalnim funkcijama. Halucinacije, deluzije, apatija i promjene raspoloženja se često javljaju zajedno sa demencijom. Dopaminergička terapija može izazvati delirij i daljnje kognitivno pogoršanje u PD – D pacijenata.

Liječenje demencije u PB uključuje sistematsku procjenu značajki koje bi mogle doprinosti kognitivnim poremećajima (npr. ako pacijent boluje od velike depresivne epizode, procijena PD – D mora biti odgođena dok se ne uvede valjana

antidepresivna terapija). Antikolinergici, amantadin i benzodiazepini bi se trebali izbjegavati, zbog njihove povezanosti sa smanjenjem u kognitivnim izvedbama. Dopaminski agonisti bi se također trebali oprezno koristiti, pošto su vizualne halucinacije čvrsto povezane sa kognitivnim pogoršanjem. Inhibitori kolinesteraze omogućuju poboljšanje kognitivnih poremećaja i ostalih bihevioralnih simptoma, vizualnih halucinacija i apatije. Memantin, NMDA inhibitor, u srednje teškom stupnju PD – D pokazuje poboljšanje kognitivnih simptoma, mada njegov učinak izazivanja psihoze ograničava njegovu upotrebu u kliničkoj praksi. (7) Liječenje kognitivnih poremećaja u PB pacijenata zahtjeva multidisciplinarni pristup, te je potrebna ispravna komunikacija sa svakim pacijentom i njegovim bližnjima. (11)

### 3.5. Poremećaji spavanja

Poremećaji spavanja se smatraju sastavnim dijelom Parkinsonove bolesti i prevalencija im je od 75 do 98%. (7) Poremećaji spavanja mogu biti uzrokovani različitim faktorima, kao što su noćni motorni simptomi (rigidnost, tremor u mirovanju, akineza, tardivna diskinezija), ne - motorni simptomi (bolovi, halucinacije), nokturija i nuspojave lijekova, zajedno s promjenama u ritmu spavanja koje se i normalno događaju procesom starenja. (12) Primarni neurodegenerativni proces Parkinsonove bolesti igra ulogu u razvoju poremećaja spavanja. Moguć uzrok poremećaja spavanja je neurodegenerativni proces u sklopu Parkinsonove bolesti koji zahvaća moždano deblo, i to njegove kolinergičke, serotoninergičke i noradrenergičke regije. (7) (12) Poremećaji usnivanja i održavanja sna su češći u pacijenata koji boluju od Parkinsonove bolesti nego u zdrave populacije, te su karakterizirani smanjenjem REM faze spavanja.

Isprekidan san, najčešća manifestacija poremećaja spavanja (prevalencija: 38,9%), se javlja zbog motornih manifestacija PB, te zbog disfunkcije mokraćnog mjehura, poput nokturije. (7) Noćni motorni simptomi su uzrokovani tzv. hipodopaminergičnim stanjem, poput akinezije, povećanog tremora i rigidnosti, te tzv. hiperdopaminergičnim stanjem, kao što je diskinezija uzrokovana levodopom. Apomorfin se pokazao kao povoljan lijek, jer umanjuje broj buđenja tijekom noći, bolove, distoničke poremećaje i nokturiju u pacijenata s Parkinsonovom bolešću. (13)

Sindrom nemirnih nogu (RLS, restless legs syndrome) je češći u pacijenata koji boluju od Parkinsonove bolesti. Većina autora smatra RLS u PB posljedicom lokalnog nedostatka željeza u supstanciji nigri, koja uzrokuje dopaminergičnu

disfunkciju. Apneja za vrijeme spavanja, bilo opstruktivnog ili centralnog tipa, je povezana sa Parkinsonovom bolešću i prevalencija joj iznosi 20%. Ne postoji jasan odnos između prevalencije opstruktivne apneje za vrijeme spavanja u PB i trajanja bolesti, stupnja bolesti ili terapije. (7) Neke tvari mogu pogoršati RLS, kao što su kofein i alkohol, te neki lijekovi, npr. antihistaminici, agonisti dopamina i triciklički antidepresivi. (13)

Bolja kontrola motornih simptoma Parkinsonove bolesti može rezultirati poboljšanoj efikasnosti spavanja. Kada su prisutne, depresija i psihoza trebale bi biti odgovarajuće liječene, sa rezultatom bolje integracije sna. Kontrola nokturije također može poboljšati kvalitetu sna. Hipnotici bi se trebali koristiti samo kad prethodne mjere nisu dostatne i moraju se propisati sa oprezom, zbog njihovih potencijalnih nuspojava, osobito konfuzije i dnevne pospanosti. Ne postoje kontrolirani podaci o niti jednom specifičnom hipnotiku u Parkinsonovoj bolesti.

Pretjerana dnevna pospanost (EDS) je vrlo česta među pacijentima sa PB i zahvaća do 50% njih, u usporedbi sa 11% zdrave populacije. Faktori koji doprinose pretjeranoj dnevnoj pospanosti uključuju motorne simptome Parkinsonove bolesti, antiparkinsoničke lijekove, prisustvo depresije i demencije. Težina EDS ne korelira sa stupnjem poremećaja noćnog spavanja u Parkinsonovoj bolesti. Međutim, incidencija EDS se povećava sa progresijom bolesti. Istraživanja su pokazala veću prevalenciju somnolentnosti u pacijenata liječenih sa pramipeksolom i ropinirolom, nego kod onih koji su liječeni levodopom. Stimulansi koji se koriste za liječenje EDS su karakterizirani sljedećim nuspojavama: poteškoće usnivanja, konstipacija, vrtoglavice, proljevi i hipertenzija. Melatonin nije uspio poboljšati objektivne

pokazatelje sna i motorne funkcije, usprkos tome što su pacijenti izvijestili subjektivno poboljšanje.

Poremećaj REM faze sna (RBD) se sastoji od toničke mišićne aktivnosti tokom REM faze sna, prilikom kojeg se normalno javlja atonija. Također se u ovih pacijenata javljaju živahni i često zastrašujući snovi. (7) Pacijenti često izražavaju nestereotipne pokrete, popraćene pričanjem, vikanjem, udaranjem, skakanjem itd., te time mogu ozlijediti sebe ili druge. (7) (14) Prevalencija u PB pacijenata je između 33 i 60%. Nekoliko istraživanja je pokazalo da su poremećaji REM faze sna češći u muškaraca, ali je uzrok još uvijek nepoznat. Poremećaje REM faze sna mogu izazvati antidepresivi (triciklički, SSRI), beta - blokatori, te nagli prekid uzimanja barbiturata ili alkohola. (13) RBD se liječi klonazepamom u niskim dozama. Razvoj pretjerane dnevne pospanosti zbog korištenja klonazepama treba razmotriti prije liječenja, te ga izbjegavati kod pacijenata koji pate od opstruktivne apneje tijekom spavanja. (7)

### 3.6. Poremećaji ponašanja

Poremećaji kontrole impulsa su karakterizirani nemogućnošću odoljevanja impulsima, dolaženja u napast da se izvršavaju radnje koje su škodljive sebi ili okolini. Vrlo je bitno da se prepoznaju, jer su uzrok štetnosti sebi i ljudima koji brinu o njima, te imaju financijske i socio – familijarne posljedice. Prevalencija se kreće od 6 do 25%, ovisno o metodi koja se primjenila u određenim istraživanjima. Svejedno, to je više nego u zdravoj populaciji. Patološko kockanje je najviše istraživani poremećaj kontrole impulsa u Parkinsonovoj bolesti, i jedini je dijagnostički kriterij uključen DSM – IV. Hiperseksualizam je također čest u PB pacijenata (prevalencija: 7,2%). Najčešće se manifestira kao povećanje libida, ali ponekad može uključivati egzibicionizam i prostituciju. (7) Pacijenti također imaju pretjeranu žudnju za određenom vrstom hrane (npr. slatkišima), te su skloni prejedanju. (14)

Pacijenti koji razviju poremećaj kontrole impulsa (patološko kockanje) su najčešće muškarci, imaju raniji početak simptoma Parkinsonove bolesti, te osobnu ili obiteljsku povijest alkoholizma. Depresivno raspoloženje se smatra vrlo jakim rizičnim faktorom. Međutim, najjači rizični faktor je izloženost dopaminergičkim supstancijama. (7) Ovi poremećaji se ponekad nazivaju i "hedonističko-homeostatska disregulacija", te se pripisuju sindromu disregulacije dopamina, koji nastaje zbog korištenja dopaminergičnih lijekova, ali još uvijek nije dovoljno poznat mehanizam nastanka ovih poremećaja. (14) Liječenje poremećaja kontrole impulsa se sastoji od edukacije pacijenata i njihovih skrbnika, modifikacija dopaminske terapije, i u nekim slučajevima psihoaktivnim lijekovima. Svim pacijentima sa poremećajem kontrole

impulsa bi se trebala napraviti detaljna procjena za eventualni komorbiditet s nekom drugom psihijatrijskom bolesti.

Liječenje također uključuje smanjenje doze dopaminske terapije ili zamjenu za neki drugi agonist. (7) (10)

### **3.7. Autonomna disfunkcija**

Disautonomija je česta pojava u pacijenata koji boluju od Parkinsonove bolesti i vjerojatno se javlja zbog neurodegenerativnog procesa same bolesti.

Simptomi poput konstipacije, nokturije i ortostatske hipotenzije značajno umanjuju kvalitetu života PB pacijenata. Štoviše, disfunkcija autonomnog živčanog sustava može biti inducirana interakcijom lijekova koji se koriste u liječenju Parkinsonove bolesti. (7)

#### **3.7.1. Kardiovaskularna disfunkcija**

Uključenost kardiovaskularnog autonomnog sustava u PB ima veliku važnost, jer mnogi pacijenti pate od ortostatske hipotenzije. Prevalencija široko varira, od 30 do 58%. Gotovo svi pacijenti s Parkinsonovom bolešću i ortostatskom hipotenzijom imaju značajno smanjenu simpatičku noradrenergičku inervaciju miokarda lijevog ventrikla. Rana dijagnoza i simptomatsko liječenje ortostatske hipotenzije jako može poboljšati kvalitetu života, i u slučajevima patološki povišenih vrijednosti krvnog tlaka,



vjerojatno smanjiti kardiovaskularni mortalitet. Pretpostavljajući da ovaj simptom može biti posljedica dopaminergičkog liječenja, često je potrebno smanjenje doza dopaminskih agonista. Domperidon, blokator perifernih dopaminskih receptora, se može koristiti u liječenju ortostatske hipotenzije kod pacijenata koji boluju od PB. Nefarmakološke mjere za liječenje ortostatske hipotenzije uključuju dizanje uzglavlja kreveta 10 do 30 stupnjeva, povećanje unosa soli i tekućine. Farmakološko liječenje uključuje smanjenje doza antihipertenziva u pacijenata koji su liječeni od hipertenzije i korištenje lijekova koji dižu krvni tlak, uključujući alfa – adreneričke lijekove (npr. midodrin) i mineralokortikoide (npr. fludrokortizon). (7) (10)

### **3.7.2. Gastrointestinalni simptomi**

#### **3.7.2.1. Konstipacija**

Konstipacija je jedan od najčešćih problema među PB pacijentima, s prevalencijom od 58%. Konstipacija u Parkinsonovoj bolesti smatra se rezultatom kombinacije neurodegenerativnih procesa koji zahvaćaju gastrointestinalni motilitet, zajedno s učincima dopaminergičkih lijekova.

Liječenje konstipacije uključuje tjelesnu tjelovježbu, promjene u prehrani (pravilna prehrana), povećanje unosa tekućine i konačno, upotreba laksativa. (7)

### **3.7.2.2. Odgođeno pražnjenje želuca**

Odgođeno pražnjenje želuca je još jedan simptom koji se javlja u pacijenata s Parkinsonovom bolešću, s prevalencijom od otprilike 70%. Pacijente bi trebalo savjetovati o utjecaju visokoproteinske prehrane na apsorpciju levodope.

### **3.7.2.3. Disfagija**

Disfagija je često asimptomatska i može biti uzrokom pogoršanja kvalitete života u uznapredovalim stadijima bolesti. Kada se posumnja na nju, mora se liječiti zbog stalnog rizika inhalacije hrane.

### **3.7.2.4. Mučnine**

Mučnina je sljedeći simptom koji se javlja u sklopu Parkinsonove bolesti, te je učestala uslijed primanja dopaminske terapije. Često se liječi vremenskom prilagodbom uzimanja levodope u odnosu na hranjenje, te korištenje domperidona.

### **3.7.2.5. Hipersalivacija**

Hipersalivacija je sljedeći učestali simptom, uzrokovan više smanjenom sposobnošću gutanja sline, nego njene prekomjerne proizvodnje. Terapeutske opcije su antikolinergici i injekcije botulinum toksina u žlijezde slinovnice.

### **3.7.3. Urinarna i seksualna disfunkcija**

#### **3.7.3.1. Disfunkcija mokraćnog mjehura**

Disfunkcija mokraćnog mjehura je slijedeći vrlo čest simptom u Parkinsonovoj bolesti. Pacijenti obično razviju hiperaktivnost mišića detruzora, koja uzrokuje učestalo mokrenje i nokturiju. Također su opisani i hipoaktivni detruzor s odgođenim pražnjenjem mokraćnog mjehura, poteškoćama započinjanja mokrenja i rekurentnim urinarnim infekcijama. Za što točniju dijagnozu indicirani su urološka evaulacija i urodinamičko testiranje.

#### **3.7.3.2. Seksualna disfunkcija**

Eretilna disfunkcija u muškaraca se javlja u više od 60% PB pacijenata. Depresija, fizička nesposobnost i autonomna disfunkcija pridonose povećanoj prevalenciji ovog poremećaja u PB pacijenata. Sildenafil citrat je siguran i efikasan način liječenja erektilne disfunkcije u ovih pacijenata.

#### **3.7.4. Hiperhidroza**

Hiperhidroza je još jedna manifestacija disautonomije u PB pacijenata. Uzrok hiperhidroze može se povezati sa disfunkcijom hipotalamusa. Opcije liječenja su ograničene. Propranolol se pokazao kao dobar izbor u nekim slučajevima. (7)

### **3.8. Osjetna disfunkcija**

Osjetni simptomi, kao što su olfaktorna disfunkcija, vidni poremećaji, bol, parestezije i akatizija su učestali, ali nerijetko neprepoznati kao simptomi Parkinsonove bolesti.

(14)

#### **3.8.1. Hiposmija/Anosmija**

Olfaktorna disfunkcija je snažno povezana sa PB, sa prevalencijom između 70 do 100%, s gubitkom osjeta mirisa koji predhodi nastupu motornih simptoma. (7)

Smatra se da je olfaktorna disfunkcija posljedica ili gubitka neurona u kortikomedijalnim amigdalama, ili smanjenog broja dopaminergičnih neurona olfaktornog bulbusa. (14)

#### **3.8.2. Vidni poremećaji**

U pacijenata s PB javljaju se abnormalnosti percepcije boja i osjetljivosti na kontraste boja, zbog kombinacije retinalne dopaminergičke disfunkcije i uključenosti vidnog dijela moždane kore u prekliničkoj fazi Parkinsonove bolesti. Inervacija oko foveje je velikim dijelom dopaminergička i istraživanja na pacijentima sa neliječenom Parkinsonovom bolesti pokazuju da je retinalna koncentracija dopamina snižena, u usporedbi sa liječenim pacijentima. Vidni simptomi u uznapredovaloj bolesti postaju klinički izraženi i doprinose nesposobnosti, kompromitirajući pacijentovu sigurnost.

(7)

### 3.8.3. Bol

Među ne - motornim simptomima Parkinsonove bolesti, bolni simptomi su često neprepoznati i slabo liječeni. Bol je važan uzrok nesposobnosti za PB pacijente. Istraživanja pokazuju da više od 80% pacijenata sa Parkinsonovom bolešću trpe bolne simptome tokom dana. Četiri različita tipa bolova se kategoriziraju u PB:

1. Muskuloskeletalna bol (zbog rigidnosti, reumatoloških bolesti ili deformiteta kostiju)
2. Distonička bol
3. Radikularno-neuropatska (zbog lezije korijenova, fokalna ili periferna neuropatija)
4. Centralna bol.

Među njima, muskuloskeletalna i distonička su najčešće prijavljivana od strane pacijenata. Distonička bol je od svih najčešće povezana sa motornim fluktuacijama i učincima dopaminergičkih lijekova. Centralna bol je definirana kao osjećaj žarenja, probadanja, svrbeža ili osjećaja trnaca u nedefiniranim regijama tijela, ili nedorečeni osjećaj napetosti ili nelagode svugdje po tijelu, koji slabo odgovara na dopaminergičku terapiju. Osim dopamina, i neki drugi neurotransmiteri, poput serotonina i noradrenalina bi mogli biti uključeni u patogenezu centralne boli u Parkinsonovoj bolesti. U vrlo ranom stadiju ove bolesti, serotoninergičke jezgre (npr. *nuclei raphe*) i noradrenergičke jezgre (npr.

*locus coeruleus*) su uključeni u neurodegenerativni proces i njihova degeneracija bi mogla biti povezana s patološkom modulacijom boli u PB. (7)

#### 4. RASPRAVA

Parkinsonova bolest je progresivni, degenerativni poremećaj središnjeg živčanog sustava, karakteriziran različitim motornim i ne - motornim simptomima. Četiri glavna motorna simptoma su: akinetički tremor (tremor u mirovanju), bradikineza (usporenost pokreta), povišen tonus mišića po tipu rigora, te gubitak posturalnih refleksa. Najčešće započinje asimetrično. Javlja se tzv. "*freezing*", blokiranje kretnji, koji odgovara prolaznoj nemogućnosti započinjanja pokreta. Osim ovih motornih simptoma, jednako su važni i teško potpuno izlječivi, ne - motorni simptomi, a u njih spadaju različiti psihijatrijski poremećaji (anksioznost, depresija, psihoze, poremećaji ponašanja), demencija, autonomne (gastrointestinalne, kardiovaskularne, spolne i urinarne disfunkcije i hiperhidroza) i osjetne disfunkcije (vidni poremećaji, smanjenje gubitka osjeta mirisa do potpunog gubitka - anosmija, te različiti bolni simptomi). Liječenje Parkinsonove bolesti obuhvaća simptomatsku kontrolu motornih i ne - motornih simptoma, jer uzročno liječenje danas još uvijek ne postoji. Liječenjem motornih simptoma donekle pomaže u smanjenju ne - motornih simptoma. Najviše korišteni lijekovi su: levodopa, agonisti dopamina, selektivni MAO-B inhibitori, antikolinergici, benzodiazepini, antidepresivi, te atipični antipsihotici.

## 5. ZAKLJUČAK

Parkinsonova bolest je progresivna neurodegenerativna bolest, obilježena rigidnošću, akinetičkim tremorom, osiromašenjem pokreta, te posturalnom nestabilnošću. Zahvaća oko 1% populacije starije od 65 godina. Etiologija idiopatske Parkinsonove bolesti nije do kraja razjašnjena. Najprihvaćenija je tzv. "multifaktorska hipoteza", prema kojoj Parkinsonova bolest nastaje međudjelovanjem genskih i okolišnih čimbenika. Parkinsonova bolest ima 2 fenotipa: tremor - dominantni i akinetsko - rigidni. Pacijenti pate od širokog spektra kliničkih simptoma, s najčešćim zahvaćanjem motornih funkcija, uključujući tremor u mirovanju, rigidnost, bradikinezu, posturalnu nestabilnost, oskudnu mimiku itd. Najčešće počinje asimetrično. Ne - motorni simptomi su često integralni dio bolesti i neki od njih, kao depresija, anksioznost i hiposmija mogu predhoditi nastupu parkinsonizma. Psihoze, demencija, i autonomne disfunkcije su vrlo često prisutne u kasnijim stadijima bolesti. Ako nisu liječeni, uvelike pogoršavaju kvalitetu života ovih pacijenata. Većina ne - motornih simptoma su rizični faktor za nastajanje ostalih ne - motornih simptoma. Najčešći ne - motorni simptomi uključuju: depresiju, anksioznost, psihoze, demenciju, poremećaje spavanja, poremećaje ponašanja, autonomne poremećaje (kardiovaskularni poremećaji, gastrointestinalni poremećaji, urinarne i seksualne disfunkcije i hiperhidroza) i osjetne poremećaje (hiposmija/anosmija, različiti vidni poremećaji i bolne simptome). Liječenje Parkinsonove bolesti je simptomatsko, te uključuje kontrolu motornih i ne - motornih simptoma. Zlatni standard liječenja je levodopa. Ostali najčešće korišteni lijekovi su: agonisti dopamina, selektivni MAO-B inhibitori, antikolinergici, benzodiazepini, antidepresivi, atipični antipsihotici, te ostala



simptomatska terapija. Liječenje pacijenata zahtjeva multidisciplinarni pristup, te je potrebna pravilna komunikacija s pacijentima i njihovim bližnjima.

## 6. SAŽETAK

Pacijenti koji boluju od Parkinsonove bolesti pokazuju znakove i simptome oštećenja različitih dijelova živčanog sustava. Parkinsonova bolest se nebi smjela razmatrati samo u okviru njenih motornih poremećaja, već treba uzeti u obzir i njene, ne manje važne, ne - motorne simptome, koji još i dodatno doprinose ionako bitno narušenoj kvaliteti života.

Klinička dijagnoza Parkinsonove bolesti se najčešće temelji na kriterijima postavljenih od strane UK Parkinson's disease society brain bank. Potrebna je prisutnost barem 2 ili 3 motornih simptoma da bi se sa velikom sigurnošću potrdilo postojanje Parkinsonove bolesti. Međutim, ovi kriteriji nisu dostatni za razlikovanje Parkinsonove bolesti od drugih oblika parkinsonizma, niti uzimaju u obzir ne - motorne simptome.

Najčešći ne - motorni simptomi Parkinsonove bolesti (psihijatrijski poremećaji, demencije, poremećaji spavanja, autonomni poremećaji) su vrlo često neprepoznati, i zato i neliječeni.

Važno je znati da ne - motorni simptomi najčešće imaju sličnu etiologiju kao i motorni. Kada se kvalitetno liječi jedan simptom, često se vidi poboljšanje na razini drugih simptoma. Također treba uzeti u obzir da liječenje jedne vrste simptoma može uzrokovati pogoršanje osnovne bolesti. Zato bi liječenje Parkinsonove bolesti trebalo biti multidisciplinarno.

Unatoč silnim istraživanjima, danas još uvijek nije dostupna dovoljno dobra terapija ni da bi se bolest spriječila, ni zaustavila kad već jednom započne.

## 7. SUMMARY

Patients suffering from Parkinson's disease show signs and symptoms of damage to the various parts of the nervous system. Parkinson's disease shouldn't be considered only in the context of its motor disorders, but should be considered by its, no less important, non - motor symptoms, which still further add to the already significantly disrupted life quality.

The clinical diagnosis of Parkinson's disease is usually based on criteria set by the UK Parkinson's Disease Society Brain Bank. There must be present at least 2 or 3 of motor symptoms, so that the existence of Parkinson's disease can be firmly confirmed. However, these criteria are not sufficient enough to distinguish Parkinson's disease from other forms of parkinsonism, nor do they contemplate the non - motor symptoms.

The most common non - motor symptoms of Parkinson's disease (psychiatric disorders, dementia, sleep disorders, autonomic disorders) are often unrecognized and therefore untreated.

It is important to know that non - motor symptoms usually have similar etiology as motor symptoms. When one symptom is well treated, we can often see an improvement in another symptoms. One must also take into account that the treatment of the symptoms of one type can cause deterioration of the underlying disease. Therefore, the treatment of Parkinson's disease should be multidisciplinary.

Despite the instense research, there is still no good enough available therapy to prevent the onset of Parkinson's disease, or to stop its progression.

## 8. LITERATURA

1. Brinar, V., Neurologija za medicinare, Medicinska naklada, Zagreb, 2009., str. 272.- 283.
2. Damjanov, I., Jukić, S. , Seiwert, S., Patologija, Medicinska naklada, Zagreb, 2014., str. 766.
3. Demarin, V., Trkanjec, Z., Neurologija, Medicinska naklada, Zagreb, 2008., str. 169.-179.
4. Foltynie T., Sawcer S., Brayne C., Barker R. A., The genetic basis of Parkinson's disease, Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry, 2002;73:363-370.
5. Jellinger, K. A., Neuropathobiology of non-motor symptoms in Parkinson disease, Journal of neural transmission, 2015 May 15.
6. Guyton, A.C., Hall, J.E., Medicinska fiziologija, Medicinska naklada, Zagreb, 2003., str. 659.-660.
7. Ceravolo, R., Rossi, C., Kiferle, L., Bonucelli, U., Nonmotor symptoms in Parkinson's disease: The dark side of the moon, Future neurology, 2010; 5(6):851-871.
8. Grover, S., Somaiya, M., Kumar, S., Avasthi, A., Psychiatric aspects of Parkinson's disease, Journal of neurosciences in rural practice, 2015 Jan-Mar; 6(1): 65-76.

9. Lenka, A., Jhunjhunwala, K. R., Saini, J., Pal, P. K., Structural and functional neuroimaging in patients with Parkinson's disease and visual hallucinations: a critical review, *Parkinsonism Relat Disord*, April 2015; 15:153-4.
10. Sandoval-Rincón, M., Sáenz-Farret, M., Miguel-Puga A., Micheli, F., Arias-Carrión, O., Rational pharmacological approaches for cognitive dysfunction and depression in Parkinson's disease, *Front Neurol*. 2015; 6: 71.
11. Cosgrove, J., Alty, J. E., Jamieson, S., Cognitive impairment in parkinson's disease, *Postgraduate medical journal*, 2015 Apr; 91(1074):212-20.
12. Suzuki, K., Miyamoto, M., Miyamoto, T., Hirata, K., Parkinson's disease and sleep/wake disturbances, *Current neurology and neuroscience reports*, 2015 Mar;15(3):8.
13. Suzuki, K., Miyamoto, M., Miyamoto, T., Hirata, K., Sleep disturbances associated with Parkinson's disease, *Parkinson's disease*, 2011;2011:219056
14. Jankovic, J., Parkinson's disease: clinical features and diagnosis, *Journal of neurology, neurosurgery and psychiatry*, 2008;79:368-376.

## 9. ŽIVOTOPIS

Mateja Pintarić rođena je 22. 09. 1986. godine u Čakovcu.

Nakon završetka osnovne škole "Vladimira Nazora" Pribislavec upisuje Opću gimnaziju "Josipa Slavenskog" u Čakovcu, te je završava 2005. godine.

Po završetku srednjoškolskog obrazovanja položenim prijemnim ispitom upisuje Studij medicine na medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci 2005. godine, te ga ovim diplomskim radom završava.