

# Nove mogućnosti liječenja Parkinsonove bolesti

---

**Hero, Mario**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2021**

*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:184:128785>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-22**



*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

Mario Hero  
NOVE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA PARKINSONOVE BOLESTI  
Diplomski rad

Rijeka, 2021.

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

Mario Hero  
NOVE MOGUĆNOSTI LIJEČENJA PARKINSONOVE BOLESTI  
Diplomski rad

Rijeka, 2021.

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. Tea Schnurrer-Luke-Vrbanić, dr.med
3. Izv.prof.dr.sc. Olivio Perković, dr. med.

Rad sadrži 46 stranica, 1 sliku, 1 tablicu, 58 literaturna navoda.

## Zahvala

Veliko hvala mentorici doc.dr.sc. Vladimiri Vuletić, dr.med., na pruženoj prilici i pomoći prilikom izrade diplomskog rada, ali i na tome što mi je približila znanstvenu stranu medicine uključivši me u projekte na neurologiji.

Zahvaljujem se svim prijateljima zbog kojih će mi period studiranja ostati u najljepšem sjećanju.

Također, posebno zahvaljujem svojim roditeljima koji su mi bili najveća potpora od prvog dana.

## SADRŽAJ

|                                   |    |
|-----------------------------------|----|
| 1. Uvod.....                      | 1  |
| 2. Svrha rada.....                | 1  |
| 3. Parkinsonova bolest .....      | 1  |
| 3.1. Povijest bolesti .....       | 1  |
| 3.2. Epidemiologija.....          | 3  |
| 3.3. Etiologija.....              | 4  |
| 3.4. Neuropatologija .....        | 6  |
| 3.5. Patogeneza.....              | 8  |
| 3.6. Klinička slika .....         | 9  |
| 3.6.1. Motorički simptomi.....    | 9  |
| 3.6.2. Nemotorički simptomi ..... | 12 |
| 3.6.3 Subtipovi bolesti .....     | 16 |
| 3.7. Dijagnoza .....              | 17 |
| 3.7.1. Kliničke značajke .....    | 17 |
| 3.7.2. Slikovne tehnike.....      | 18 |
| 3.7.3. Biokemijski markeri.....   | 19 |
| 4. Liječenje.....                 | 20 |
| 4.1. Konvencionalne metode .....  | 20 |

|        |  |    |
|--------|--|----|
| 4.1.1. | Farmakološko liječenje .....                           | 20 |
| 4.2.   | Nove mogućnosti .....                                  | 25 |
| 4.2.1  | Prenamjena postojećih lijekova .....                   | 25 |
| 4.2.2  | Djelovanje na ne-dopaminergične neurotransmitere ..... | 27 |
| 4.2.3  | Imunoterapija .....                                    | 28 |
| 4.2.4  | Neurotrofički faktori .....                            | 29 |
| 4.2.5  | Regenerativna terapija.....                            | 30 |
| 4.2.6  | Duboka mozgovna stimulacija .....                      | 32 |
| 5.     | Rasprava .....   | 35 |
| 6.     | Zaključak .....  | 37 |
| 7.     | Sažetak.....   | 38 |
| 8.     | Summary.....   | 39 |
| 9.     | Literatura .....                                       | 40 |
| 10.    | Životopis .....  | 46 |

## POPIS KRATICA

1. PB – Parkinsonova bolešt
2. NMS – nemotorički simptomi
3. GPi – globus pallidus internus
4. SNpr – substantia nigra pars reticularis
5. GPe – globus pallidus externus
6. STN – subtalamička jezgra
7. SNpc – substantia nigra pars compacta
8. MRI – magnetna rezonancija
9. SPECT – jednofotonska emisijska tomografija
10. PET – pozitronska emisijska tomografija
11. MAO-B – monoaminooksidaza tipa B
12. COMT – katekol-O-metiltransferaza
13. GDNF – neurotrofički faktor dobiven iz glijalne stanične linije
14. NTN – neurotrofički faktor neurturin
15. DBS – duboka mozgovna stimulacija
16. ViM – ventralna intermedijalna jezgra talamusa
17. PPN – pedunkulopontina jezgra



## **1. Uvod**

Parkinsonova bolest (PB) je kronična progresivna neurodegenerativna bolest u kojoj dolazi do odlaganja abnormalnih agregata u područje pars compacte substantie nigre, što dovodi do gubitka dopaminergičnih neurona i strijatalne dopaminske deficijencije (1). To je drugi najučestaliji neurodegenerativni poremećaj koji pogađa čak 2-3% populacije u dobi od  $\geq 65$  godina (2). Bolest se obično dijagnosticira pojavom prvih motoričkih simptoma, poput bradikinezije, rigiditeta, tremora u mirovanju ili posturalne nestabilnosti. Uz motoričke simptome pojavljuju se i nemotorički simptomi (NMS), poput nedostatka emocionalne uključenosti i interesa (apatija), pretjerane dnevne pospanosti, problemi sa spavanjem i konstipacija, hiposmije, koji mogu započeti i do 10 godina prije same dijagnoze (3).

## **2. Svrha rada**

S obzirom na to da je PB drugi najučestaliji neurodegenerativni poremećaj postoji velika potreba za pronalaženjem boljih i učinkovitijih terapijskih rješenja u liječenju oboljelih. Kako se razvija sve više novih lijekova, uređaja i tehnika, individualizirano liječenje prilagođeno simptomima svakog pacijenta i zbrinjavanje njihovih potreba nikada nije bilo od veće važnosti. Odgovornost svakog liječnika trebala bi biti sakupljanje najnovijih medicinskih informacija i odabiranje terapije koja je najprikladnija za svakog pacijenta. Svrha ovog rada je pružiti edukativni pregled u nove mogućnosti liječenja PB.

## **3. Parkinsonova bolest**

### **3.1. Povijest bolesti**

1817. godine James Parkinson, engleski doktor, napisao je ključni esej pod nazivom „An essay on the shaking palsy“ u kojem je prepoznao i opisao karakteristične dijagnostičke značajke PB. Prije njegovog rada, simptomi PB su se smatrale zasebnim bolestima (4). Iako je James Parkinson prvi prepoznao bolest, opisi parkinsonizma mogu se naći i u ranijim radovima. Sylvius de la Boe je 1680. godine opisao tremor u mirovanju, dok je Sauvages 1768. godine opisao festinacije. Mnogo prije njih, postojali su tradicionalni indijski tekstovi koji datiraju otprilike 1000. godine prije nove ere te pružaju opise koji sugeriraju PB (5). James Parkinson je na temelju 6 slučajeva opisao progresivni poremećaj i nadao se da će njegov opis nadahnuti i potaknuti njegove vršnjake da otkriju patofiziološki mehanizam u podlozi poremećaja i pronađu efektivnu terapiju. Tijekom posljednjih 200 godina zabilježen je značajan napredak u razumijevanju patologije u podlozi PB koji je doveo do poboljšanog liječenja, ali napredak je nažalost bio spor i Parkinsonove nade za pronalaskom lijeka koji sprječava progresiju bolesti i dalje su nedostižne (4). Važno je istaknuti i Jean-Martin Charcota koji je posebno utjecao na modificiranje i proširivanje Parkinsonovog opisa bolesti te je zaslužan za međunarodno širenje informacija o PB. On je također odvojio PB od multiple skleroze i drugih poremećaja koje karakterizira tremor, a i pobrinuo se za imenovanje bolesti u čast Jamesu Parkinsonu (6). Rani tretmani Parkinsonove bolesti temeljili su se na empirijskim promatranjima, a antikolinergični lijekovi korišteni su već u devetnaestom stoljeću. Parkinson je preporučao venesekciju, posebno zagovarajući puštanje krvi s vrata, a zatim korištenje supstanci koje izazivaju stvaranje mjehura i upalu kože (5). Navedene metode liječenja bile su namijenjene da preusmjere krv i upalu dalje od mozga i leđne moždine i na taj način dekomprimiraju moždinu koju je Parkinson smatrao središtem neurološke disfunkcije (5). Kasnije su se upotrebljavali antimuskarinski alkaloidi,

poput alkaloida belladonne. On se u početku primjenjivao za suzbijanje sijaloreje, ali je kasnije prepoznat kao prvo farmakološko sredstvo koje smanjuje tremor (4). Tek su četrdesetih godina 20. stoljeća postali dostupni prvi sintetski antikolinergični lijekovi, a 1949. triheksifenidil se počeo prodavati za liječenje PB (7).

### **3.2. Epidemiologija**

PB je drugi najučestaliji neurodegenerativni poremećaj koji pogađa čak 2-3% populacije u dobi od  $\geq 65$  godina (2). Stope pojave PB u svijetu kreću se od 5 do 35 novih slučajeva na 100 000 ljudi godišnje, takve varijacija posljedica su karakteristika populacija koje se ispituju ili istraživačkih metoda korištenih u određenim studijama (2). Bolest je neuobičajena prije 50. godine, a u najstarijim dobnim skupinama doseže učestalost od čak 4% (8). U prvom desetljeću nakon početka bolesti smrtnost se ne povećava, ali se povećava nakon toga, udvostručujući se postupno u odnosu na opću populaciju. Duže preživljavanje, zahvaljujući unaprijeđenoj zdravstvenoj zaštiti, povezano je s porastom prevalencije PB. Između 2005. i 2030. predviđa se udvostručavanje broja osoba s PB. U većini populacija muškarci imaju dvostruko veću vjerojatnost od žena za razvoj PB, što se može povezati sa zaštitnim utjecajem ženskih spolnih hormona, genetskim čimbenicima povezanim sa spolom ili razlikama u osjetljivosti na okolišni rizik specifičnim za spol (2). Razlika incidencije pojave PB među populacijama još uvijek je diskutabilna, no prema nekim istraživanjima se smatra da je incidencija niža u Africi nego u Europi ili Sjevernoj Americi, dok u Sjedinjenim Državama nema značajne razlike između pripadnika bijele i crne rase. Uz to, prevalencija i učestalost PB pokazuje nižu incidenciju u azijskim zemljama nego u zapadnim zemljama; međutim, neizvjesno je jesu li ove varijacije posljedice proturječnih nalaza između studija ili utjecaja okoliša (9).

### 3.3. Etiologija

Nažalost, točan uzrok PB je još uvijek nepoznat, ali se pretpostavlja da bi bolest mogla biti multifaktorijalna, što bi uključivalo genetske i okolišne čimbenike. Najznačajniji čimbenik rizika za PB je dob, o čemu najbolje govori podatak da je u dobnim skupinama između 70 i 79 godina najveća incidencija PB te ona iznosi čak 93.1 na 100000 osoba godišnje (10). Također, uz dob rizici koji se povezuju s razvojem bolesti su: ruralna sredina, izloženost bunarskoj vodi, pesticidima, virusima, ozljede glave, introvertiranost, uporaba beta-blokatora i poljoprivredna zanimanja (11). Većina epidemioloških izvještaja pokazala su smanjeni rizik za razvoj PB kod pušača. Razlog za sniženi rizik nisu u potpunosti poznati. U laboratorijskim modelima pokazalo se da stimulacija nikotinskih acetilkolinških receptora na dopaminergičnim neuronima, nikotinom ili selektivnim agonistima, djeluje neuroprotektivno (12). Drugi faktor koji se povezuje sa smanjenim rizikom za nastup PB je kofein. Nekoliko je studija proučavalo utjecaj kofeina na razvoj PB i otkriveno je da osobe koje piju kavu imaju manju vjerojatnost za razvoj bolesti. Na mišjim modelima je pokazano da kofein svoj neuroprotektivni učinak ostvaruje djelujući kao antagonist adenozienskog A2A receptora. Uz kavu, smatra se da i ljudi koji redovno konzumiraju čaj imaju smanjeni rizik za razvoj PB (10).

Posljednjih godina pronađeni su genetski čimbenici rizika za razvoj PB. Iako se uobičajeno vjeruje da genetske mutacije ne uzrokuju više od 5% ukupnih slučajeva PB i da su monogenetski uzroci rijetki, neki istraživači sugeriraju da monogenetske mutacije mogu biti uzrokom bolesti u čak 5-10% populacije s PB (13). U usporedbi s općom populacijom ili kontrolama, članovi obitelji koji su u bliskom rodu s oboljelima, imaju 2 do 3 puta veći rizik od razvoja bolesti.

U autosomno dominantne gene spadaju SNCA, LRRK2 i VPS35. Prva autosomno dominantna mutacija PB je otkrivena još 1997. godine, a riječ je o točkastoj mutaciji gena za alfa-sinuklein (SNCA). Upravo je otkriće SNCA kao monogenetskog uzroka PB izvrstan je pokazatelj kako nam genetski nalazi mogu otvoriti put k boljem razumijevanju patofizioloških mehanizama bolesti, jer je nedugo nakon, identificiran alfa-sinuklein kao glavni sastojak patognomoničnih Lewyjevih tijela u idiopatskom PD (13). S obzirom da ta mutacija nije česta, smatralo se da su monogenetski uzroci PB izuzetno rijetki, sve do otkrića mutacija lizinom bogate kinaze 2 (LRRK2), koje u nekim populacijama čine i do 40% slučajeva. In vitro studije prekomjerne ekspresije pokazuju da mutacije LRRK2 gena mogu uzrokovati toksičnost povećanjem autofosforilacijske/kinazne aktivnosti enzima. Od navedenih autosomno dominantnih gena, zadnji je otkriven VPS35. Protein kojega kodira navedeni gen je uključen u retrogradni transport proteina iz endosoma u trans-Golgijevu mrežu, što dodatno podupire hipotezu da je izmijenjeno stvaranje i transport vezikula ključni mehanizam patofiziologije PD (8).

U autosomno recesivne gene spadaju Parkin, DJ-1, PINK1 i DNAJC6. Parkin mutacije najčešći su uzrok autosomno recesivnog PB, posebno u obliku kojeg obilježava početak prije 30. godine. Patogenetski mehanizam još uvijek nije specificiran, ali se zna da je Parkin protein s funkcijom E3 ubikvitin ligaze koja katalizira prijenos ubikvitina na određeni ciljani protein (14). Doima se da su kod ove mutacije manje izraženi NMS i da je progresija bolesti sporija nego kod idiopatskog oblika PB. Nakon mutacija Parkina, mutacije PINK1 su drugi najčešći uzrok autosomno recesivne PB. Točan patogenetski mehanizam se još uvijek ne zna, ali se zna da PINK1 djeluje kao serin/treonin kinaza s važnim regulatornim funkcijama, a mutacije koje uzrokuju potpuni gubitak funkcije kinaze su povezane s ranim nastupom bolesti. Prvobitne studije su prijavile da

uz ovu mutaciju ide tipični parkinsonizam spore progresije, s dobrim i trajnim odgovorom levodope, ali kasnija istraživanja su zabilježila atipične značajke, poput distonije (14).

Uz navedene gene koji su češći uzročnici bolesti, postoje i rjeđi geni koji su također povezani s autosomno recesivnim oblikom PB. U te gene spadaju CHCHD2, TMEM230 i RIC3. Na kraju treba i spomenuti da su neki autosomno recesivnih geni povezani i s atipičnim parkinsonizmom, a u tu skupinu spadaju ATP13A2, PLA2G6, FBX07 i SYNJ1 (10).

### **3.4. Neuropatologija**

U idiopatskoj PB mozak je uglavnom makroskopski neupadljiv, s blagom frontalnom atrofijom i dilatacijom ventrikula u nekim slučajevima. Ključna morfološka promjena u mozgu osobe s PB može se vidjeti u poprečnim presjecima moždanog debla. U gotovo svim slučajevima se primjećuje gubitak tamno pigmentirane regije u substanciji nigri pars compacte i locusu ceruleusu. Taj gubitak pigmentacije je posljedica gubitka dopaminergičnih neurona koji sadrže neuromelanin (10). Zanimljivo je da se patologija PB vremenski ranije javlja u neuronima dorzalne motorne jezgre vagusa u meduli oblongati i prednje olfaktorne jezgre u olfaktornom bulbusu, a nešto kasnije u neuronima locusa ceruleusa i substantie nigre. U kasnijim fazama PB, patologija se širi dalje na neurone bazalnog dijela prednjeg mozga, amigdalu i strukture medijalnog sljepoočnog režnja, a u posljednjim fazama bolesti zahvaćeni su neuroni u konveksitetima moždane kore (15).

Na temelju podataka dostupnih od kvantitativnih morfometrijskih istraživanja, koja su provedena na postmortalnim mozgovima pacijenata s PB, izračunato je da je prilikom nastupa motoričkih simptoma približno izgubljeno čak 55% dopaminergičnih neurona (16). Posljedica

navedenog staničnog gubitka je denervacija nigrostrijatalnog puta, što rezultira smanjenjem raspoložive količine dopamina u strijatumu. Nemogućnost adekvatne dopaminergičke signalizacije dovodi do pojave glavnih motoričkih simptoma kod PB. Novija istraživanja su pokazala da gubitku neurona supstancije nigre prethodi gubitak njihovih aksona koji sežu u strijatum. Gubitak neurona i aksona kod PB započinje nekoliko godina prije nastupa simptoma, što sugerira da postoji značajan pretklinički stadij koji bi u budućnosti mogao igrati veliku ulogu u boljem zbrinjavanju bolesti (10).

Mikroskopski gledano, patološko obilježje PB je prisutnost abnormalnih intracitoplazmatskih inkluzija, Lewyjevih tijela koja su smještena u trupovima živčanih stanica. Lewyjeva tijela građena su od proteina  $\alpha$ -sinukleina, a njegovo otkriće ima veliku povijesnu vrijednost jer je to ujedno bio i prvi značajan dokaz genetske mutacije koja je dovela do PB. No, Lewyjevih tijela ne nalaze se samo u kod nositelja mutacija, nego i u uobičajenom sporadičnom obliku bolesti (17). Postoje dvije vrste Lewyjevih tijela, a to su klasično koje se nalazi u moždanom deblu i kortikalno. Lewyjeva tijela se sastoje od zrnate i fibrilarne jezgre koju okružuje okolni haloo, a veličina inkluzije varira od 5 do 30  $\mu\text{m}$  u promjeru (10). Njihovo nastajanje je uvjetovano nakupljanjem alfa-sinukleina i nastupa uslijed patoloških zamjena aminokiselina ili prekomjerne ekspresije normalnog proteina, što dovodi do oligomerizacije, fibrilizacije i agregacije proteina te naposljetku rezultira neurodegeneracijom. Lewyjeva tijela narušavaju sinaptičku funkciju i neurološku homeostazu ometajući subcelularni transport mikrotubula (18). Također, bitan čimbenik rizika koji ima ulogu u agregaciju alfa-sinukleina je lizosomski enzim beta-glukocerebrozidaza. Homozigotna mutacija u genu koji kodira beta-glukocerebrozidazu

uzrokovat će Gaucherovu bolest, dok heterozigotne mutacije uvjetuju pet puta veći rizik za PB (17).

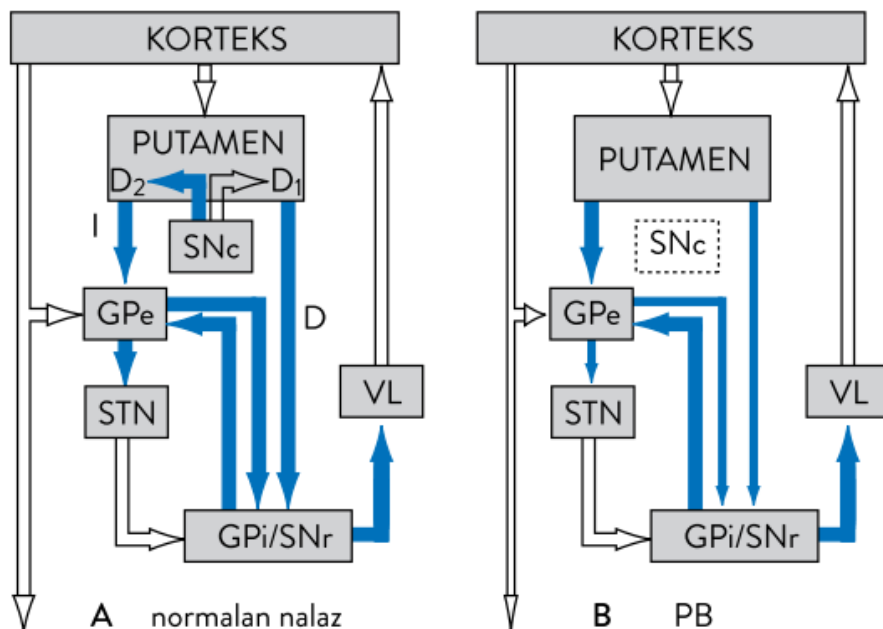
### **3.5. Patogeneza**

U zdravih ljudi ravnoteža između inhibicije i ekscitacije glavnih izlaznih jezgri bazalnih ganglija ima ključnu ulogu u kontroli normalne motoričke funkcije. To se postiže izravnim i neizravnim inhibitornim GABAeričnim projekcijama i ekscitacijskim glutaminičnim projekcijama. Izravne inhibitorne projekcije, aktivirane putem D1 receptora, pružaju se od strijatuma do globusa pallidusa internusa (GPi) i pars reticularisa substantije nigre (SNpr) te se putem njih inhibira inhibitorni učinak navedenih jezgri na talamus. Neizravne inhibitorne projekcije, aktivirane putem D2 receptora, inhibiraju inhibitorni učinak strijatuma na globus pallidus externus (GPe) i time osiguravaju inhibitorni učinak GPe na ekscitacijske glutaminične projekcije subtalamičke jezgre (STN). Normalno inhibirane ekscitacijske glutaminične projekcije izlaze iz STN i odlaze do GPi i SNpr. Ključnu ulogu u održavanju te ravnoteže igra prijenos dostatnih količina dopamina iz pars compacte substantije nigre (SNpc) u strijaturnu (19).

Glavna značajka PB je propadanje dopaminergičnih neurona u području SNpc, što rezultira smanjenjem stvaranja, otpuštanja i prijenosa dopamina nigrostrijatalnim putem prema području strijatuma. Prijenosom manjih razina dopamina smanjuje se i njegova koncentracija u području strijatuma, a to za posljedicu ima dvije stvari. Prvo, putem dopaminskih D1 receptora se smanjuje aktivnost prethodno ekscitiranih GABAeričnih interneurona. Drugo, putem dopaminskih D2 receptora pojačava se aktivnost u ranije inhibiranim GABAeričnih interneurona (20). Te dvije suprotne situacije rezultiraju identičnim učinkom pojačane inhibicije



talamusa. Inhibicijom talamusa smanjuje se njegovo odašiljanje impulsa prema precentralnoj vijuzi frontalnog korteksa, a to smanjuje i intenzitet ekscitacijskih impulsa koji povratno dolaze iz moždane kore u strijatum, STN, moždano deblo i kralježničnu moždinu te konačno nastupaju karakteristični klinički simptomi PB (21).



Slika 1. Patogeneza PB. Bijele strelice označavaju ekscitacijske, a plave strelice inhibicijske puteve. Širina strelice pokazuje razinu aktivnosti. Slovo I označava indirektnu, a slovo D direktne puteve (21).

### 3.6. Klinička slika

#### 3.6.1. Motorički simptomi

Glavni motorički simptomi PB, još se nazivaju i kardinalnim, mogu se nabrojati akronimom TRAP, što bi predstavljalo tremor u mirovanju, rigiditet, akineziju (ili bradikineziju) i posturalnu nestabilnost.

Tremor u mirovanju je prepoznatljiv simptom PB. Tremor je jednostran, a javlja se frekvencijom između 4 i 6 Hz i često se manifestira u distalnom dijelu ekstremiteta. Rjeđe, tremor može zahvatiti usne, bradu i čeljust, ali, za razliku od esencijalnog podrhtavanja, vrlo rijetko uključuje vrat, glavu ili glas. Stoga ako se pacijent klinički prezentira tremorom glave najvjerojatnija dijagnoza je esencijalni tremor, cervikalna distonija ili oboje, a ne PB. Tremor u mirovanju tipično nestaje za vrijeme spavanja ili aktivnosti (22). Kod uznapredovalih slučajeva, odnosno pacijenata koji dugo godina boluju od PB, tremor se može naći i prilikom aktivnosti, no tada je i onaj u mirovanju puno izraženiji. Tremor u mirovanju je kardinalni simptom koji najmanje onesposobljava pacijenta, zato što se njegov intenzitet smanjuje svrhovitim djelovanjem (23).

Bradikinezija se često koristi kao sinonim s akinezijom i hipokinezijom. U pravilu, bradikinezija označava usporenost iniciranja voljnih pokreta, dok se akinezija odnosi na siromaštvo spontanih i vezanih pokreta, a hipokinezija označava da su pokreti manjeg opseg od željenog (24).

Bradikinezija predstavlja najprepoznatljiviju kliničku značajku PB. Uzrokovana je poremećajem bazalnih ganglija, a karakterizirana je poteškoćom s planiranjem, pokretanjem i izvršavanjem pokreta, što rezultira otežanim obavljanjem sekvencijalnih i simultanih zadataka. Progresijom bolesti se manifestira u gotovo svih pacijenata te čini vjerojatno najčešću manifestaciju PB, a ujedno i glavni uzrok invaliditeta. Pacijentima to bude simptom kojega najteže opisuju, a riječi koje najčešće upotrebljavaju su slabost, umor i nekoordiniranost. Bradikinezija se može klinički prezentirati i kao gubitak spontanih pokreta, slinjenje, poremećaj govora, lice poput maske te smanjeno treptanje (22).

Rigiditet je kardinalni simptom PB koji označava povećani otpor pasivnim pokretima. Rigiditet karakterizira jednaki otpor prilikom izvođenja cijelog opsega pokreta, a to je rezultat jednake

zahvaćenosti agonističkih i antagonističkih mišića. Za razliku od rigiditeta, kod spasticiteta najveći otpor uočava se na početku pokreta. Zbog toga kod rigiditeta opisujemo fenomen zupčanika, dok je kod spasticiteta prisutan fenomen džepnog nožića (25). Važno je istaknuti kako se uz rigiditet može pojaviti i bol, najčešće lokalizirana u ramenu. Vrlo često se bol u ramenu može pogrešno interpretirati kao ozljeda rotatorne manžete, artritis ili bursitis, a zapravo je riječ o ranoj kliničkoj manifestaciji PB (22). U uznapredovalom stadiju bolesti, zbog dugotrajnog rigiditeta, pojave se i posturalni deformiteti. Najčešće su u takvih pacijenata prisutni flektirani vrat, trup i ekstremiteti pa govorimo o flektiranoj posturi tijela (22).

Posturalna nestabilnost nastaje uslijed gubitka posturalnih refleksa, što posljedično dovodi do poremećaja ravnoteže i povećava rizik od padova. Ovaj simptom se manifestira u uznapredovalom stadiju bolesti, odnosno najčešće nakon nastupa ostalih kliničkih simptoma (22). Za evaluaciju posturalne nestabilnosti upotrebljavamo test povlačenja. Prilikom izvođenja testa pacijenta za ramena povučemo naprijed ili natrag. Test je pozitivan ako u pacijenta prilikom povlačenja izostane posturalni odgovor ili ako napravi 2 ili više koraka natrag i time zaključujemo da se radi o abnormalnom posturalnom odgovoru (26).

Karakterističan simptom PB je i poremećaj hoda. Pacijentima osobito teško bude započeti hod, što nastoje kompenzirati naginjanjem tijela prema naprijed, tj. anteropulzijom kako bi napravili prvi korak. Također, hod je karakteriziran sitnim koracima i smanjenim zamahom ruku.

Anteropulzija se može pojaviti i prilikom hoda, što pacijentu daje ubrzanje koje nastoji kompenzirati ubrzanjem sitnih koraka, festinacija (26). Posturalna nestabilnost udružena s poremećenim hodom je najveći uzrok padova i ozljeđivanja u ovih pacijenata (22).

Uz nabrojane simptome PB još obilježavaju i niže amplitude pisanja rukom (mikrografija), treperenje sklopljenih kapaka (blefaroklonus), nevoljno zatvaranje kapaka (blefarospazam), na zahvaćenoj strani tijela se može pojaviti blaga hiperrefleksija tetivnih refleksa i nemogućnost odupiranja treptanju na ponavljajuće tapkanje po glabeli (25).

### **3.6.2. Nemotorički simptomi**

NMS PB su prepoznati još od strane Jamesa Parkinsona te su čak i spomenuti u njegovom eseju „An essay on the shaking palsy“. Zanimljivo je da se neki NMS PB, poput depresije, konstipacije, poremećaja spavanja i hiposmije mogu pojaviti par godine prije motoričkih. Svakom pacijentu s PB u jednom trenutku će nastupiti NMS, a njihov broj se najčešće kreće između 8 i 12. Iz tog razloga PB je prepoznata kao bolest u kojoj NMS igraju jednako važnu ulogu kao i motorički (26). NMS mogu biti posljedica progresije bolesti, ali i lijekova korištenih u terapiji. Također, NMS su uzrokovani manjkom dopamina, ali i drugih neurotransmitera, poput serotonina i noradrenalina (27). O značaju NMS govori i podatak da su mjerenja kvalitete života, u pacijenata koji boluju od PB, u najvećoj korelaciji s rezultatom dobivenim skalom NMS (NMSS) (26).

Senzorni simptomi čine učestale NMS PB i svi pacijenti napredovanjem bolesti razviju barem neke od tih simptoma. U ovu skupinu simptoma spada hiposmija i ona predstavlja najčešći senzorni simptom koji se javlja čak u 90% pacijenata. S obzirom da se vrlo često pojavljuje prije nastupa motoričkih simptoma, hiposmija bi mogla poslužiti kao znak za dijagnozu premotornog stadija PB. Poremećaj vida još je jedan učestali senzorni simptom koji se pojavljuje u 78%

pacijenata (28). Napredovanjem bolesti povećava se pojavnost diplopije i vizualnih halucinacija, a vidna oštrina se smanjuje. Prije se smatralo da su vidne halucinacije posljedica terapije bolesti, ali danas se zna da se one pojavljuju i u neliječenih bolesnika. Ovoj skupini simptoma pripadaju još i bol i somatosenzorni poremećaji. Smatra se da je bol posljedica smanjene koncentracije dopamina u bazalnim ganglijima čime se mijenja senzorna percepcija i snizuje prag za bol. Uočeno je da se bolnost smanjuje prilikom unosa lijekova koji sadrže dopamin, dok se ona češće pojavljuje izvan razdoblja uzimanja lijekova (29).

Druga skupina NMS simptoma su neuropsihijatrijski simptomi i tu spadaju anksioznost, depresija, apatija, kognitivni deficiti i demencija i psihoza. Simptomi poput anksioznosti i depresije se mogu pojaviti u premotornom stadiju bolesti, ali i nakon pojave motoričkih simptoma. Uočeno je da ti simptomi fluktuiraju tijekom bolesti, ali se ipak češće pojavljuju izvan perioda uzimanja lijekova. Smatra se da se anksioznost pojavljuje u čak 60% pacijenata s PB, najčešće se manifestira u obliku generalizirane anksioznosti, socijalne fobije i napadaja panike. Zamijećeno je da se anksioznost češće pojavljuje u ženskih bolesnika i onih s uznapređovalom bolešću (30). Depresija je čest NMS u PB i smatra se da se pojavljuje u 35% bolesnika, ali je u usporedbi s ljudima koji nemaju PB najčešće blažeg oblika. Depresija se može pojaviti i u prodromalnom stadiju bolesti, a njena incidencija najviše korelira s duljinom trajanja bolesti, jačinom izražaja motoričkih simptoma, pojavnosti motoričkih komplikacija i doziranjem dopaminergičkih lijekova. Moguće je i preklapanje anksioznosti i depresije te ih je u tom slučaju važno prepoznati kako bi se mogli efikasno liječiti. Apatija je česti neuropsihijatrijski simptom i pojavljuje se u oko 60% oboljelih (29). Apatija se može javiti kao zaseban simptom ili biti pridružena depresiji i demenciji. Također, u kombinaciji s apatijom uobičajen je i umor kojega

karakterizira izražen osjećaj nedostatka energije i iscrpljenost, a javlja se u približno 50% bolesnika (31). Kognitivno opadanje i demencija se smatraju značajkama uznapredovale bolesti ili se pripisuju procesu starenja. Zapaženo je da pacijenti koji boluju od tremor-dominantnog oblika PB imaju veći rizik za razvoj demencije od onih koji boluju od akinetičko-rigidnog oblika bolesti. Glavni simptomi demencije su pogoršanje u vizualno-spacijalnim sposobnostima i prepoznavanju, kao i poremećaj epizodnog i semantičkog pamćenja. Psihoza, posljednji simptom u ovoj skupini NMS, javlja se u kasnijim godinama bolesti, a obično se manifestira u obliku vidnih halucinacija i deluzija (29).

Treću skupinu NMS čine poremećaji spavanja i budnosti. Procjenjuje se da 60-70% bolesnika s PB ima problema sa spavanjem i budnosti, a njihova prevalencija raste progresijom bolesti. Ovi simptomi se mogu pojaviti u različitim oblicima od koji su najčešći nesanica, dnevna pospanost koja može biti praćena napadima spavanja, sindrom nemirnih nogu i poremećaj REM faze spavanja. Glavnim uzročnim čimbenicima smatraju se neurodegenerativni procesi unutar moždanih sklopova zaduženih za spavanje, farmakološka terapija za PB, popratne bolesti i drugi NMS-i poput depresije. Poremećaj spavanja imaju izrazito negativan utjecaj na kvalitetu života pacijenata, stoga je važno takve poremećaje rano dijagnosticirati i efikasno liječiti (32).

Četvrtu skupinu NMS-a čine poremećaji funkcije autonomnog živčanog sustava. Autonomna disfunkcija se može pojaviti u prodromalnom stadiju PB, a progresijom bolesti prevalencija ovih poremećaja raste. U ovu skupinu NMS-a ubrajamo disfunkciju mokraćnog sustava, gastrointestinalnog sustava, spolne funkcije i kardiovaskularne poremećaje. Disfunkcija mokraćnog sustava manifestira se kao nikturija i povećana učestalost i hitnoća mokrenja, što je posljedica hiperrefleksije detruzora. Smatra se da je gubitak inhibitorne funkcije bazalnih

ganglija glavni uzrok hiperrefleksije detruzora (29). Disfunkcija gastrointestinalnog sustava javlja se u svim njegovim dijelovima pa tako pacijenti imaju simptome poput curenja sline, disfagije, otežanog pražnjenja želuca, konstipacije i poremećaja defekacije. Zbog otežanog pražnjenja crijeva može se javiti bakterijsko prerastanje tankog crijeva koje dodatno komplicira PB. Uzrok gastrointestinalnoj disfunkciji još uvijek nije poznat, ali se zbog složene interakcije više neurotransmitora i neuromodulatora u normalnom funkcioniranju crijeva, smatra da nije jedna farmakološka osnova odgovorna za cjelokupnu simptomatologiju gastrointestinalnog sustava u PB (26). Poremećaji autonomnog živčevlja srca se mogu javiti u čak 80% slučajeva PB, a ovdje spadaju ortostatska hipotenzija, dnevne fluktuacije krvnog tlaka od 100mmHg, noćna hipertenzija i postprandijalna hipotenzija. Također, uočeno je da na funkciju kardiovaskularnog sustava utječu fluktuacije motoričkih simptoma i da je prestanak uzimanja terapije povezan s povišenim krvnim tlakom, brojnijim otkucajima srca u mirovanju i višim ortostatskim padom krvnog tlaka (29).

Tablica 1. Pregled nabrojenih NMS.

| Skupina NMS  | Simptomi pojedine skupine   |
|--|---|
| 1. Senzorni simptomi                               | Hiposmija   |
|  | Poremećaj vida (diplopija, vidne halucinacije, pad vidne oštrine) |
|  | Bol i somatosenzorni poremećaji                                   |
| 2. Neuropsihijatrijski simptomi                    | Anksioznost   |
|  | Depresija   |
|  | Apatija   |
|  | Kognitivni deficiti i demencija                                   |
|  | Psihoza   |
| 3. Poremećaji spavanja i budnosti                  | Nesanica  |
|  | Dnevna pospanost  |
|  | Sindrom nemirnih nogu   |
|  | Poremećaj REM faze spavanja                                       |
| 4. Poremećaji funkcije autonomnog živčanog sustava | Disfunkcija mokraćnog sustava                                     |
|  | Disfunkcija gastrointestinalnog sustava                           |
|  | Poremećaj spolne funkcije   |
|  | Poremećaji kardiovaskularnog sustava                              |

### 3.6.3 Subtipovi bolesti

PB može se prezentirati širokim spektrom motoričkih i NMS. Takva heterogena klinička slika izazvala je pokušaje razvrstavanja PB na različite subtipove kako bi se povećala efikasnost primijenjene terapije. Ranije upotrebljavane klasifikacije razvrstavale su PB na temelju dobi početka bolesti i prevladavajućih motoričkih simptoma. Bolje razumijevanje PB dovelo je do promjena u ranijim klasifikacijama te novije klasifikacije u obzir uzimaju i NMS kao važan faktor (33).

Klasifikacija bolesnika s PB na temelju dobi početka je jednostavno rješenje za razvrstavanje bolesti u subtipove. PB s početkom u mlađoj dobi odnosi se na one kojima je bolest dijagnosticirana u dobi od 21 do 40 godina (26). Prema rezultatima studija, ovaj subtip PB ima tendenciju sporijeg napredovanja, za razliku od PB s kasnijim početkom koju obilježava početak iza 50. godine života. Treći subtip čini juvenilni parkinsonizam i ovdje spadaju pacijenti kojima se PB manifestira prije 21. godine života. Juvenilni parkinsonizam karakterizira familijarna pojavnost i atipična klinička slika (33).

Na temelju motoričkih simptoma PB klasificira se u tremor dominantni, akinetičko-rigidni i neodređeni subtip. Tremor dominantni subtip ima blaži klinički tijek i sporije napreduje, a kliničkom slikom dominira tremor. Akinetičko-rigidni oblik karakteriziran je sporim pokretima popraćenim ukočenošću mišića, posturalnom nestabilnošću i poteškoćama u hodu. Također, akinetičko-rigidni subtip povezan je bržim kognitivnim pogoršanjem, povećanom prevalencijom depresije, apatije i jače izraženim NMS. U neodređenom subtipu pacijenti se prezentiraju miješanim simptomima (26).



Treća klasifikacija razvrstava subtipove na temelju klaster analize podataka. Klaster analiza je metoda za razvrstavanje subtipova PB koja ima mogućnost integriranja širokog raspona značajki PB, uključujući i NMS koje predstavljaju važan faktor. Pouzdanost i preciznost ove metode ovisi o kvaliteti unesenih podataka na kojima se temelji daljnja analiza. Unatoč brojnim pokušajima klasifikacije subtipova ovom metodom, ona još uvijek nije u širokoj upotrebi zbog velike varijabilnosti u odabiru ulaznih podataka (33).

### **3.7. Dijagnoza**

#### **3.7.1. Kliničke značajke**

Dijagnoza PB temelji se na sposobnosti neurologa da prepozna karakteristične kliničke značajke i pridružene simptome bolesti. Još uvijek ne postoji poseban dijagnostički test kojim bi se bolest mogla dijagnosticirati. Točna dijagnoza bolesti od ključne je važnosti, zato što se na njoj temelji učinkovitost farmakoterapije. Naime, za razliku od PB, drugi oblici parkinsonizma slabo reagiraju na antiparkinsonike (34).

Dijagnoza PB se prvenstveno temelji na prepoznatljivim kliničkim značajkama u anamnezi i neurološkom pregledu. Anamnezom bi trebalo saznati prisutnost motoričkih i NMS. Treba imati na umu da se neki NMS pojavljuju rano u PB, ali da mogu i prethoditi nastupu motoričkih simptoma. To su simptomi poput konstipacije, hiposmije/anosmije, depresije, poremećaja spavanja, erektilne disfunkcije i urinarne disfunkcije. Opterećena obiteljska anamneza u kojoj pacijent ima rođaka prvog koljena s PB povećava vjerojatnost dijagnoze bolesti.

Potom bi trebalo napraviti detaljni neurološki pregled. Kako bi se što lakše dijagnosticirala bolest i smanjio broj pogrešnih dijagnoza Međunarodno društvo za poremećaj kretanja sastavilo

je 2015. godine kliničke dijagnostičke kriterije za PB (35). Preduvjet korištenja navedenih kriterija čini dijagnoza parkinsonizma, što se definira kao bradikinezija uz prisutnost tremora u mirovanju ili rigiditeta ili oboje (36). U pacijenta s PB karakteristično je da navedeni simptomi započinju na jednoj strani tijela, tj. asimetrično (11). Ukoliko pacijent ispunjava navedene kriterije za parkinsonizam, primijenit će se daljnji dijagnostički kriteriji kojim će se potvrditi ili odbaciti PB kao uzrok parkinsonizma. Za tu svrhu se koriste kriteriji za klinički utvrđenu PB ili klinički vjerojatnu PB. Kod klinički utvrđene PB (dijagnoza se temelji na prezentaciji kliničkih simptoma, ali nije patološki potvrđena bolest), pojedinci moraju zadovoljiti sljedeće kriterije: (1) imati odsutne apsolutne kriterije isključenja, (2) odsutne simptome crvene zastave, (3) zadovoljiti najmanje 2 od 4 podržavajuća kriterija. Dijagnoza klinički vjerojatne PB može se postaviti ako pojedinci imaju: (1) odsutne apsolutne kriterije isključenja i (2) uravnotežen broj simptoma crvene zastave i podržavajućih kriterija (za svaki simptom crvene zastave mora biti prisutan jedan podržavajući kriterij) (35). Podržavajući kriteriji su: (1) tremor u mirovanju, (2) značajno poboljšanje simptoma primjenom dopaminergične terapije, (3) prisutnost diskinezije izazvane levodopom i (4) oslabljen osjet mirisa ili simpatička srčana denervacija prikazana scintigrafijom miokarda. Potrebno je istaknuti da se diskinezije javljaju godinama nakon početka korištenja lijekova te iz tog razloga imaju ograničenu vrijednost kod dijagnoze bolesti (36).

### **3.7.2. Slikovne tehnike**

Slikovne tehnike se u novije vrijeme sve više koriste, zato što se njima dobiju slike visoke rezolucije koje mogu pomoći u potvrdi dijagnoze PB. Tradicionalne slikovne metode poput rendgena, kompjutorizirane tomografije i magnetske rezonancije ograničene su za identifikaciju dopaminergičnih deficita u PB. Ipak, strukturna MRI često se upotrebljava jer se njome može

prikazati nigralna i bazalna degeneracija prednjeg mozga, a uz to je široko dostupna i ne predstavlja veliki trošak (26). MRI je i korisna metoda za identifikaciju strukturnih lezija povezanih s drugim oblicima parkinsonizama, poput onih uzrokovanih vaskularnom patologijom ili novotvorinama, pa se iz tog razloga koristi u diferencijalnoj dijagnostici PB. Također, MRI se koristi i za mjerenje stupnja i raspodjele atrofije mozga (37). Uz MRI jeftina i lako dostupna slikovnu metoda je transkranijalna sonografija. Transkranijalnom sonografijom može se prikazati povećano nigralno taloženje željeza u osoba starije dobi s povećanim rizikom za PB (26).

Jednofotonska emisijska tomografija i pozitronska emisiona tomografija skuplje su slikovne metode i u njima se koriste radiofarmaci dobiveni ciklotronom za prikazivanje promjena na molekularnoj razini. Kao radiofarmak upotrebljava se DaTscan (ioflupan J123) koji sadrži malu količinu gama zračenja, što se može prikazati gama-kamerom. Datscan je razvijen za izravno mjerenje presinaptičke dopaminergične funkcije i može se koristiti za kvantificiranje promjena gustoće dopaminskih transportera (38). Kod pacijenata oboljelih od PB, PET i SPECT prikazom presinaptičke dopaminergičke funkcije utvrđeno je smanjenje vezikularnog monoaminskog transportera tipa 2, dopaminskog transportera i L-aromatske aminokiselinske dekarboksilaze. Navedene metode primarno se koriste se za procjenu funkcije stanica na razini receptora, ali mogu se koristiti i kao markeri za dijagnozu, te za praćenje težine i progresije bolesti (26).

### **3.7.3. Biokemijski markeri**

Dijagnostički kriteriji za PB omogućuju identifikaciju samo klinički manifestne bolesti koja se javlja i do nekoliko godina nakon započinjanja neurodegenerativnog procesa. U dijagnozi PB

mogu se koristiti SPECT i PET, no iako su to vrlo osjetljive tehnike, one nisu specifične za PB, a uz to su skupe i pacijente izlažu zračenjem. Zbog tih razloga, sve je veća potreba za korištenjem biokemijskih markera za ranu identifikaciju bolesnika s PB (39).

U proteklih 10 godina provedene su brojne studije koje su uvelike unaprijedile znanje o dijagnostičkom potencijalu biokemijskih markera za PB. Međutim, samo su neke od tih studija fokusirale na ranu fazu bolesti, tj. prije nastupa motoričkih simptoma. Od dijagnostičkih biokemijskih markera obećavajući rezultati dobiveni su proučavanjem molekula koje su povezane s patofiziološkim mehanizmom PB, poput proteina alfa-sinukleina, aktivnosti lizosomskih enzima, biokemijskih markera Alzheimerove bolesti i neurofilamentnih lakih lanaca. Dokazi o korisnosti biokemijskih markera su nesporni, s najvećom preciznošću kad se razmatra kombinacija nekoliko markera. Kako bi se našli u široj upotrebi, potrebno je sustavno potvrditi njihovu dijagnostičku i prognostičku vrijednost u premotornoj i motornoj fazi PB (39).

## **4. Liječenje**

### **4.1. Konvencionalne metode**

#### **4.1.1. Farmakološko liječenje**

##### **4.1.1.1. Levodopa**

Levodopa je još uvijek lijek s najboljim terapijskim učinkom u svim stadijima PB i poboljšava sve glavne kliničke simptome PB. Ovaj lijek se u tijelu, pomoću enzima aromatske aminokiselinske dekarboksilaze, dekarboksilira u svoj aktivni oblik, dopamin. Levodopa se koristi u kombinaciji s karbidopom ili benzerazidom koji djeluju kao inhibitori periferne aromatske aminokiselinske dekarboksilaze. Njihova kombinacija omogućuje primjenu četiri puta manjih doza levodope,

čime se smanjuju njezine periferne nuspojave (25). Kombinacija levodope i karbidope ili benzerazida se upotrebljava u fiksnim kombinacijama 1:10 ili 1:4 (karbidopa ili benzerazid/levodopa). Inicijalna doza levodope obično iznosi 50 do 100 mg dva do tri puta dnevno. Doza se postepeno titrira, ovisno o individualnim potrebama bolesnika i izraženosti simptoma, te može iznositi od 100 do 250 mg tri do četiri puta dnevno (26).

Iako je levodopa dosta učinkovita, postoje simptomi koji su rezistentni na njenu primjenu. U dopaminergične rezistentne motorne simptome spadaju posturalna nestabilnost, zamrzavanje hoda i poremećaj govora, dok u rezistentne NMS spadaju autonomna disfunkcija i kognitivna oštećenja. Također, dugotrajnim korištenjem levodope dolazi do nastupa motoričkih komplikacija (26). Pet godina od početka terapije levodopom 50% pacijenata razvije motorne komplikacije, a nakon deset godina izražene su u gotovo svih pacijenata (40). Gubitak učinkovitosti lijeka ili wearing-off fenomen je promjena u motoričkim simptomima PB koja je povezana s vremenom uzimanja levodope. ON razdoblje je period u kojem dolazi do poboljšanja simptoma zbog uzimanja terapije, dok je OFF razdoblje period u kojem dolazi do nastupa simptoma zbog manjkavog učinka levodope. Napredovanjem bolesti učinak levodope se smanjuje i pacijenti trebaju češće uzimati lijek ili povećati dozu terapije. Wearing-off može biti predvidiv i pojaviti se pri kraju djelovanja doze levodope, ali može biti i nepredvidiv i pojaviti se neovisno o vremenu djelovanja doze (41). Levodopom inducirane diskinezije se mogu manifestirati različitom fenomenologijom, poput koreje, balizma i distonije. One se mogu razvrstati, ovisno o vremenu uzete doze levodope, na diskinezije vršnih doza koje se pojavljuju u trenutku vršnog djelovanja levodope i bifazične diskinezije koje se pojavljuju neposredno prije ON razdoblja i na njegovom kraju. U motoričke komplikacije još spada i zamrzavanje hoda koje

se opisuje kao nemogućnost micanja stopala, nemogućnost pokretanja hoda i osjećaj zalijepljenosti stopala za pod (41).

Zbog problematičnosti navedenih motoričkih komplikacija, još uvijek postoje nesuglasice oko najboljeg trenutka za uvođenjem levodope. Iz tog razloga brojni liječnici odgađaju uvođenje levodope što je dulje moguće ili koriste dopaminske agoniste u kombinaciji s levodopom kako bi ju održali pri nižoj dozi i smanjili nuspojave (25). Ukoliko su motoričke komplikacije već nastupile, u njihovoj kontroli djelomično mogu pomoći mijenjanje intervala doziranja, smanjenje unosa proteina hranom, nove formulacije karbidopa/levodopa s produljenim oslobađanjem, primjena entakapona i davanje karbidope/levodope intraduodenalnom pumpom (25).

#### **4.1.1.2. Dopaminski agonisti**

Dopaminski agonisti su sintetička skupina lijekova koji djeluju na strijatalne dopaminske postsinaptičke receptore. U odnosu na levodopu, imaju povoljniji farmakokinetički profil. Dijelimo ih u dvije skupine, ergotaminski i neergotaminski derivati. Ergotaminski derivati su starija skupina lijekova i u njih ubrajamo bromokriptin, kabergolin i pergolid, a u neergotaminske derivate ubrajamo ropinirol, pramipeksol, piribedil i rotigotin. Ergotaminski derivati se koriste kao druga linija liječenja zbog ozbiljnih nuspojava koje izazivaju, poput pleuropulmonalne i valvularne srčane fibroze (26). Neergotaminski derivati su jednako učinkoviti kao i stariji agonisti, ali za razliku od njih nemaju opasne nuspojave. Neergotaminski derivati se mogu koristiti kao monoterapija u ranom stadiju PB ili kao dodatak levodopi.

Nuspojave neergotaminskih derivata su umor, mučnina, pospanost, nastajanje perifernih edema, diskinezije, zbunjenost, halucinacije i ortostatska hipotenzija (25).

#### **4.1.1.3. Inhibitori monoaminooksidaze tipa B**

Ova skupina lijekova inhibira enzim MAO-B i time smanjuje razgradnju dopamina čime se povećava njegova dostupnost. Tri glavna lijeka ove skupine su selegilin, razagilin i safinamid. Safinamid je noviji lijek koji se, za razliku od selegilina i razagilina, veže reverzibilno i ima dvojni mehanizam djelovanja. Dopaminergično djelovanje postiže selektivnom inhibicijom enzima MAO-B, a antiglutaminergični učinak ostvaruje djelovanjem na voltažne natrijeve kanale. MAO-B inhibitori imaju umjereni učinak na motoričke simptome PB, a uz to pozitivno djeluju na umor i raspoloženje ako se upotrijebe u ranom stadiju bolesti. Koriste se i kao dodatak levodopi kod pacijenata s uznapredovalom PB (26). Prilikom korištenja ovih lijekova uz tricikličke antidepressive ili inhibitore ponovne pohrane serotonina, postoji rizik od nastupa toksičnih interakcija tipa serotoninskog sindroma (25).

#### **4.1.1.4. Inhibitori katekol-O-metil transferaze**

COMT inhibitori se isključivo koriste kao dodatak levodopi, posebno u uznapredovalom stadiju PB. Oni smanjuju razgradnju levodope čime se olakšava njen prijenos u krv i kroz krvno-moždanu barijeru, a dovode i do stabilnijih razina lijeka u plazmi. Zbog stabilnijih razina lijeka u plazmi, smanjuju se i fluktuacije motoričkih simptoma. U ovu skupinu lijekova spadaju entakapon i tolkapon (25). Tolkapon je snažniji i dulje djeluje, a svoj učinak ostvaruje pojačavanjem oslobađanja dopamina u središnjem živčanom sustavu. Ovaj lijek u rijetkim slučajevima može izazvati hepatotoksičnost, stoga se jetreni parametri moraju redovito

testirati. Entakapon djeluje samo periferno i ima blaži učinak, ali je zato sigurniji za upotrebu. Nuspojave uključuju proljev, promjenu boje mokraće i diskinezije (26).

#### **4.1.1.5. Antikolinergici**

Antikolinergici su stari lijekovi koji se koriste kod mlađih pacijenata s PB, a mogu ublažiti tremor i ukočenost, ali slabo djeluju na bradikineziju. Najčešće propisivani lijekovi ove skupine su biperiden i triheksifenidil. Liječenje se započinje niskim dozama jednog antikolinergika i postepeno se podiže do ostvarivanja željenih učinaka ili nastupa nuspojava. Ako pacijent ne podnosi lijek, on se ukida i pokušava se primijeniti drugi antikolinergik (25). Zbog svojih čestih neuropsihijatrijskih i autonomnih nuspojava, poput gubitka pamćenja, konfuzije, suhoće usta, retencije urina i konstipacije, ne preporučuje se njihovo korištenje u pacijenata starijih od 65 godina (26).

#### **4.1.1.6. Amantadin**

Amantadin je antivirusni lijek koji se može primijeniti u blažem obliku PB kao monoterapija ili u kombinaciji s levodopom. Mehanizam njegovog djelovanja nije u potpunosti poznat, ali se zna da učinak ostvaruje inhibicijom glutaminičnih NMDA i muskarinskih kolinergičnih receptora i stimulacijom otpuštanja dopamina (25). Amantadin smanjuje tremor i rigiditet u svim stadijima bolesti, a u uznapredovalom stadiju ublažava diskinezije. Njegove nuspojave uključuju poremećaj spavanja, konfuziju, konstipaciju, suhoću usta, halucinacije i livedo reticularis (26).

#### **4.1.2. Neurokirurško liječenje**



Konvencionalne neurokirurške metode za liječenje PB su talamotomija i palidotomija. One se upotrebljavaju kod pacijenata rezistentnih na farmakoterapiju ili kod razvoja značajnih nuspojava na antiparkinsonike. Talamotomija ima dobar učinak na tremor, ali ne djeluje na ostale kardinalne simptome PB. Ova operacija može se izvesti samo na jednoj strani mozga pa nije korisna u pacijenata koji imaju tremor obje ruke. Palidotomijom mogu se ublažiti rigiditet i diskinezije uzrokovane lijekovima. Također, može se ublažiti tremor i smanjiti izraženost simptoma OFF razdoblja (25). Ovo su invazivne metode liječenja koje imaju značajan rizik mortaliteta i morbiditeta. Smrtnost kod talamotomije iznosi od 0.4-6%, a kod palidotomije 2-8%. Glavni uzroci smrti su intracerebralna krvarenja i termolitičke lezije okolnih struktura. Ove metode su posljednjih godina zamijenje DBS-om ciljnih jezgara koja ima dobre rezultate uz značajno smanjen morbiditet (42).

## **4.2. Nove mogućnosti**

### **4.2.1 Prenamjena postojećih lijekova**

Prenamjena postojećih lijekova je jednostavan način dobivanja novih lijekova za PB. S obzirom na to da su podaci o sigurnosti i farmakokinetici tih lijekova već dostupni, prenamjena bi ubrzala proces za njihovo korištenje u klinici. Ovdje bi se prvenstveno koristili lijekovi za koje je uočeno da smanjuju patološki proces nakupljanja alfa-sinukleina ili pozitivno djeluju na druge procese uključene u PB (43).

U istraživanju provedenom na miševima kod kojih je parkinsonizam induciran neurotoksinima i kulturi živčanih stanica dobivenih iz pluripotentnih matičnih stanica, uočen je pozitivan učinak beta-2-adrenergičnih agonista na zdravlje dopaminskih neurona. Smatra se da taj učinak

ostvaruju smanjenjem ekspresije SNCA gena i smanjenom produkcijom slobodnih radikala mitohondrija. Na taj način mogli bi pomoći očuvati funkciju nigralnih dopaminergičnih neurona koji su skloni mitohondrijskoj disfunkciji (44).

Glukagonu sličan peptid-1, eksenatid, pokazuje neuroprotektivne učinke na degeneraciju substantije nigre u staničnim i životinjskim modelima. Ovaj lijek je već u fazi kliničkih ispitivanja, a smatra se da svoj učinak ostvaruje inhibicijom apoptoze, smanjenjem neuroinflamacije, smanjenjem mikroglijane aktivacije, smanjenjem oksidacijskog stresa i poticanjem neurogeneze. U ispitivanju je do sada utvrđeno da je eksenatid relativno siguran za korištenje kod pacijenata s PB i da je povezan s poboljšanjem kognicije i motoričke funkcije (43).

Nilotinib je ABL inhibitor tirozin kinaze i koristi se u liječenju kronične mijeloične leukemije. On djeluje na način da potiče autofagiju i time uništava tumorske stanice u kroničnoj mijeloičnoj leukemiji. Nilotinib ima pozitivan učinak na PB i to na način da u mozgu inhibira Abl tirozinsku kinazu čime čuva dopaminergične neurone. Aktivirana Abl tirozinska kinaza potiče patologiju pogrešno sklopljenih proteina i oksidativni stres, dok njena inhibicija uzrokuje suprotne učinke. Ovaj lijek je testiran na malom uzorku ljudi i u kratkom periodu, ali dobiveni rezultati upućuju na to da je lijek siguran i ima pozitivne učinke u oboljelih od PB (45).

Terazosin je alfa-1-adrenergični antagonist koji se upotrebljava u liječenju benigne hipertrofije prostate. Uočeno je da terazosin ima neuroprotektivni učinak u beskičmenjaka i glodavaca kojima je parkinsonizam induciran neurotoksinima. Također, pokazalo se da je ovaj lijek smanjio razinu alfa-sinukleina u miševa, ali i u neuronima dobivenih od pacijenata s PB koji imaju LRRK2 mutaciju. Terazosin prolazi daljnja ispitivanja u randomiziranoj studiji, ali njegovo potencijalno

korištenje u kliničkoj praksi će vjerojatno biti ograničeno, zato što izaziva pad tlaka i ortostatsku hipotenziju (43).

Ursodeoksikolna kiselina je sekundarna žučna kiselina koja se koristi u liječenju kolelitijaze, primarne bilijarne ciroze i primarnog sklerozirajućeg kolangitisa. Istraživanje provedeno na miševima izloženima rotenonu potvrdilo je da ursodeoksikolna kiselina ublažuje učinak neurotoksina na dopaminergične stanice i da poboljšava mitohondrijsku funkciju. Pretpostavlja se da te učinke ostvaruje antiapoptotičkim i protuupalnim mehanizmima. Uz dodatna istraživanja, ursodeoksikolna mogla bi biti nova terapijska opcija za PB (46).

#### **4.2.2 Djelovanje na ne-dopaminergične neurotransmitere**

PB bolest uzrokovana je degeneracijom dopaminergičnih neurona, što dovodi do manjka dopamina. Dugo vremena se smatralo da se na sve motoričke simptome PB može djelovati nadomještanjem dopamina, ali danas se zna da to nije slučaj. Neki motorički simptomi PB, poput zamrzavanja hoda i tremora, slabo reagiraju na dopaminsku terapiju. Novijim saznanjima došlo se do zaključka da su navedeni motorički simptomi posljedica nedostatka drugih neurotransmitera. Iz tog razloga sve je veća zainteresiranost za istraživanje lijekova koji imaju utjecaj na simptome PB otporne na dopamin (43).

Jedan od takvih lijekova koji se nedavno počeo koristiti u PB je safinamid. On djeluje kao reverzibilni inhibitor MAO-B, a uočeno je da učinak ostvaruje preko dopaminergičnih i ne-dopaminergičnih puteva. Ne-dopaminergični učinak ostvaruje preko glutamina, što se dovodi u korelaciju s poboljšanjem pojedinih NMS (43). Učinak i sigurnost safinamida je testirana u trećoj fazi randomizirane kontrolne studije i rezultati su obećavajući. Utvrđeno je da safinamid uz

nastavak uzimanja levodope poboljšava motoričke simptome i parkinsonizam bez negativnog učinka na diskinezije (47).

Uz safinamid, obećavajuće rezultate pokazuje i rivastigmin koji spada u skupinu inhibitora kolinesteraze. Rivastigmin je ispitan u drugoj fazi randomizirane slijepo studije i uočeno je da u ispitanika dovodi do sigurnijeg hoda i smanjuje rizik od padova. Rezultati su pokazali i da češće uzrokuje gastrointestinalne nuspojave, poput mučnine i povraćanja. Kako bi se dobila realnija slika o učinkovitosti i nuspojavama rivastigmina, potrebno je provesti treću fazu randomizirane slijepo studije (48).

Od lijekova koji djeluju na ne-dopaminergične neurotransmitere treba spomenuti i metilfenidat, iz skupine inhibitora ponovne pohrane serotonina, koji isto tako pokazuje povoljne učinke na hod i ravnotežu u PB. Također, treba istaknuti i serotoninergične agoniste za koje je primijećeno da smanjuju diskinezije uzrokovane levodopom u životinjskim modelima, ali uzrokuju pogoršanje ostalih motoričkih simptoma (43).

#### **4.2.3 Imunoterapija**

Imunoterapija ima za cilj usporiti nakupljanje ekstracelularnog alfa-sinukleina koristeći se specifičnim protutijelima. Protutijela se mogu dobiti na dva načina, prvi način je pasivna imunizacija u kojoj se pacijentu oboljelom od PB daju gotova protutijela, a drugi način je aktivna imunizacija pri čemu se pacijentu daje antigen na koji njegov vlastiti imuni sustav stvori protutijela. Oba načina imunoterapije pokazala su dobre rezultate u životinjskim modelima, a istraživanja o učinkovitosti na ljudima su u procesu provođenja (10).

PRX002 je monoklonsko protutijelo koje se veže na alfa-sinuklein i trenutno prolazi klinička ispitivanja. Interes za njegovim ispitivanjem proizlazi iz rezultata dobivenih od sličnog protutijela, 9E4, koje je ispitivano na miševima. Naime, zabilježeno je da protutijelo 9E4 u miševima smanjuje nakupljanje alfa-sinukleina, štiti od motoričkih i kognitivnih pogoršanja i usporava proces neurodegeneracije. Protutijelo PRX002 je u prvoj fazi randomiziranog kliničkog ispitivanja, provedenog na zdravim ispitanicima, imalo obećavajuće rezultate. Pokazalo se da je sigurno za upotrebu, da se dobro podnosi i da ima povoljnu farmakokinetiku. Također, primjena PRX002 protutijela nije izazvala nikakve štetne posljedice, niti je zabilježena toksičnost pa ni u jednom trenutku ispitivanja nije bilo potrebno prekinuti njegovu upotrebu. Primjena protutijela je dovela do smanjenja razine slobodnog alfa-sinukleina u serumu, dok je razina ukupnog alfa-sinukleina porasla, što se pripisuje učinku vezivanja protutijela (49).

S druge strane biotehnoška tvrtka AFFIRiS pokušava proizvesti antigen iz alfa-sinukleina, kojim se želi izazvati aktivna imunizacija. Tvrtka je postigla uspjeh proizvodnjom antigena AFFITOPE PD01A. Taj antigen se pokazao sigurnim za supkutanu aplikaciju, a uz to je u ispitanika zabilježena produkcija protutijela na antigen, ali i na alfa-sinuklein. Trenutno se provodi druga faza kliničkog ispitivanja (43).

#### **4.2.4 Neurotrofički faktori**

Upotreba neurotrofičkih faktora je interesantno područje istraživanja koje je za sada isporučilo dvojbene rezultate. Od neurotrofičkih faktora istražuje se učinak neurotrofičkog faktora dobivenog iz glijalne stanične linije (GDNF) i njegovog analoga, neurturina (NTN) (50).

U istraživanju provedenom u Švedskoj su štakorima s induciranim strijatalnim lezijama 6-hidroksidopamina aplicirali GDNF i NTN svaki treći dan. Istraživanje je trajalo 3 tjedna, a faktori su aplicirani, dan nakon induciranja lezije, u strijatum ili u moždane ventrikule. Zamijećeno je da je GDNF pruža 90 postotnu zaštitu od oštećenja nigralnih dopaminergičnih neurona te da postiže jednaku učinkovitost na oba načina primjene. Za NTN rezultati su bili lošiji pa je tako utvrđeno da postiže 72 postotnu zaštitu ako je primijenjen u strijatum, dok primjenom u moždane ventrikule ne postiže učinak. Kod GDNF-a, a u manjoj mjeri i kod NTN-a, zabilježeno je nicanje neurona u području globusa pallidusa gdje je oštećeni nigrostrijatalni aksoni završavaju (50).

Nažalost, ovako pozitivni rezultati nisu zabilježeni u istraživanju provedenom 2019. u Ujedinjenom Kraljevstvu. Istraživanje je bilo jednocentrično, randomizirano, dvostruko slijepo, a cilj je bio utvrditi učinak GDNF na motoričke simptome u OFF razdoblju. Ispitanici su bili pacijenti oboljeli od PB starosti od 35 do 75 godina koji najmanje 5 godina imaju motoričke simptome. GDNF je isporučen u putamen preko transkutanog porta svakih 4 tjedna u ukupnom trajanju od 40 tjedana. Pokazalo se da je lijek siguran za primjenu i da ga pacijenti dobro podnose, ali nije zabilježeno značajno poboljšanje motoričkih simptoma u OFF razdoblju (51). Unatoč dvojbenim rezultatima, upotreba neurotrofičkih faktora je inovativna metoda liječenja koja ima veliki potencijal.

#### **4.2.5 Regenerativna terapija**

Regenerativna terapija je još jedna zanimljiva metoda za liječenje PB. Ovdje se koriste genska terapija i terapija matičnim stanicama kako bi se nadomjestila funkcija izgubljenih

dopaminergičnih neurona. Glavna ideja ovih terapija je obnova dopaminergičnih neurona na fiziološki održiviji način u odnosu na nadomjesno liječenje dopaminom (43).

Genska terapija je noviji način liječenja u kojem se pomoću vektora genetski materijal prenosi u stanicu odgovornu za bolest i na taj način stanicu nastoji povratiti u normalno stanje. Trenutno je u fokusu istraživanja učinkovitost i sigurnost adeno-asociranog virusnog vektora serotipa-2 koji prenosi kod za sintezu enzima aromatične-L-aminokiselinske dekarboksilaze. 2019. godine provedeno je ispitivanje na pacijentima s PB koji imaju farmakološki rezistentne motorne fluktuacije. Ispitanici su podijeljeni u 3 skupine ovisno o količini primijenjene terapije. Utvrđeno je da su učinci ovisili o dozi primijenjene terapije pa su tako najbolje rezultate postigli ispitanici skupine s najvećom dozom. Šest mjeseci nakon početka primjene terapije PET-om je dokumentirana povećana aktivnost enzima aromatične-L-aminokiselinske dekarboksilaze te je pacijentima smanjena doza antiparkinsonika. Godinu dana od početka ispitivanja zabilježeni su porast broja pacijenata u ON razdoblju bez diskinezija i povećana kvaliteta života (52).

Terapija matičnim stanicama se već dugo istražuje, ali rezultati još uvijek nisu zadovoljavajući. Presađivanje fetalnih stanica ventralnog mezencefalona započelo je pred 40 godina. Iako je dokumentirano da su pojedini pacijenti imali periode u kojima im nisu bili potrebni lijekovi, terapija navedenim stanicama ne bi se mogla široko primijeniti zbog etičkih i logističkih prepreki (43). Unatoč dugogodišnjoj stagnaciji, terapija matičnim stanicama bi uskoro mogla postati nova opcija u liječenju PB zahvaljujući napretku biotehnologije. Trenutno se u svijetu testira nekoliko vrsta matičnih stanica od kojih treba obratiti pozornost na mezenhimalne, embrionalne i neuronalne matične stanice. Mezenhimalne matične stanice se lako umnožavaju i izoliraju, što im daje prednost nad ostalim vrstama. Također, pokušava se razviti metoda za njihovu

intranazalnu aplikaciju čime bi se osigurala jednostavnost u kliničkoj primjeni. Embrionalne matične stanice proučavaju se 20 godina i otkrivene su dvije metode za njihovu diferencijaciju prema živčanim stanicama. Prva metoda embrionalne matične stanice usmjerava u živčane stanice s visokim udjelom dopaminergičnih neurona, dok ih druga metoda usmjerava u embrioidna tjelešca. Nažalost, još uvijek se ispituje način na koji bi se mogle upotrijebiti kod oboljelih od PB (53). Naposljetku, neuronalne matične stanice predstavljaju još jednu terapijsku opciju. Za sada su prošle prvu fazu kliničkog ispitivanja provedenog u Turskoj. U ispitivanju su pacijentima presađene neuronalne matične stanice u bilateralno u strijatum i zabilježeno je poboljšanje motoričke funkcije bez nuspojava (54).

#### **4.2.6 Duboka mozgovna stimulacija**

Tehnologija za DBS dobivena je prenamjenom baterija i implantacijske tehnike od srčanih pacemakera. DBS se u Europi koristio još 1970-ih godina u liječenju boli, ali je u Americi odobrena tek 1997. godine od strane američke uprave za hranu i lijekove za liječenje tremora (55). Glavna uloga DBS-a je isporučiti električne impulse do ciljne jezgre. Osnovni dijelovi DBS sustava su intrakranijalna elektroda, spojna žica i implantabilni pulsni generator. Operacija za ugradnju DBS sastoji se od 2 dijela, u prvom dijelu se postavi intrakranijalna elektroda uz ciljnu jezgru, dok se u drugom implantira pulsni generator u pectoralnu regiju. Ciljne jezgre uz koje se postavljaju elektrode su subtalamička jezgra (STN), globus pallidus internus (GPi), ventralna intermedijalna jezgra talamusa (ViM) i pendunkulopontina jezgra (PPN). PB je trenutno najčešća neurološka bolest za primjenu DBS, a uz to se koristi i u drugim poremećajima kretanja, poput distonije i esencijalnog tremora i psihijatrijskim poremećajima, kao što je opsesivno-kompulzivni poremećaj (56).



Mehanizam djelovanja DBS-a još nije u potpunosti poznat. Smatra se da stimulacija izaziva prekid patoloških moždanih sklopova djelujući na ionskoj, proteinskoj, staničnoj i mrežnoj razini. Također, zna se da stimulacija visoke frekvencije od 100Hz uzrokuje različit (inhibicijski) odgovor moždanih stanica od stimulacije niskih frekvencija od 10Hz. DBS na staničnoj razini uzrokuje otvaranje natrijskih kanalnih proteina i time stvara električne potencijale koji se šire prema aksonima. Podraženi aksoni u stanju su pratiti visoke frekvencije od 100Hz, ali sinaptička transmisija nije. Sinaptička transmisija je proces koji ovisi o količini presinaptičkih proteina i postsinaptičkih receptora. Visoka frekvencija podraživanja dovodi do potrošnje ograničenog broja pohranjenih presinaptičkih neurotransmitora i do depresije postsinaptičkih neurona. Na taj način dolazi do sinaptičkog filtriranja, mehanizma kojim bi se mogao objasniti jedan od glavnih učinaka DBS-a (57).

Ciljne jezgre za DBS kod PB su STN i GPI. Odabir jezgre ovisi o preferencijama i iskustvu kliničkog centra, zastupljenosti diskinezija i distonije, riziku kognitivnog ili psihijatrijskog komorbiditeta u budućnosti i preoperativnoj potrebi za levodopom. Također, izrazito je važno uzeti u obzir i jedinstvene potrebe pojedinca (58). DBS najviše pomaže u liječenju motoričkih simptoma ovisnih o dopaminu, naročito kada se pojave nuspojave izazvane levodopom. Potvrđeno je da DBS značajno poboljšava motoričke simptome i fluktuacije. Njegov učinak je kod nekih pacijenata s uznapredovalom PB bolji od najbolje farmakološke terapije. Nažalost, osim tremora, simptomi rezistentni na dopamin, poput posturalne nestabilnosti i poremećaja hoda, slabo reagiraju stimulaciju. Kako bi se djelovalo na navedene rezistentne simptome ispituje se nova ciljna jezgra, PPN. Iako su rezultati za sada obećavajući, potrebna su daljnja ispitivanja kako bi se potvrdila njena učinkovitost (43).

DBS se donedavno razmatrao samo za pacijente s uznapredovalom PB. Takvi pacijenti imali su izražene srednje i teške motoričke fluktuacije, a vrijeme od dijagnosticiranja bolesti do razmatranja DBS-a je prosječno iznosilo 10 godina. Danas se zna da i pacijenti s ranom PB mogu imati velike koristi od DBS-a. U prilog tome govori studija provedena na ispitanicima s prosječnim trajanjem PB od 7.5 godina i motoričkim komplikacijama liječenja u trajanju od 4 godine. Ispitanici su praćeni 2 godine nakon ugradnje elektroda i uočeno je da imaju smanjene motoričke fluktuacije, povećanu aktivnost u svakodnevnom životu, smanjene diskinezije izazvane levodopom i dulja razdoblja dobre pokretljivosti (58).

DBS će se u budućnosti sve više koristiti, a među glavnim razlozima za to su rastući broj ljudi oboljelih od PB i dokazana učinkovitost stimulacija u njezinom ranom stadiju. Povećanjem broja pacijenata koji koriste DBS, javlja se i potreba za njegovim unaprjeđenjem. Trenutno se radi na razvoju adaptivnog DBS-a koji bi bio učinkovitiji, a ujedno i proces liječenja učinio jednostavnijim za pacijente i liječnike. Treba spomenuti i da je nedavno odobren vagalni stimulator zatvorene petlje za liječenje refraktorne epilepsije. Stimulator zatvorene petlje još nije spreman za korištenje kod PB jer složena dinamika bolesti čini povratne signale teškim za pravilnu interpretaciju i time onemogućava adekvatnu stimulaciju (56).

## 5. Rasprava

PB je najčešći poremećaj kretanja i druga najčešća neurodegenerativna bolest koja zahvaća 1-2 osobe na 1000 ljudi. Bolest se najčešće pojavljuje između 65. i 70. godine života, a početak prije 40. godine uočava se u manje od 5% slučajeva. S obzirom na veću prevalenciju bolesti u starijim godinama života i porast starosti svjetskog stanovništva, broj oboljelih od PB izrazito brzo raste (9).

Iako danas puno bolje razumijemo genetiku, patogenezu i različite kliničke manifestacije PB, još uvijek nije napravljen veliki iskorak u njenom liječenju. Činjenica, da je levodopa koja je otkrivena 1960. godine još uvijek najefikasniji lijek u simptomatskom liječenju PB, je razočaravajuća. Levodopa ima dobar učinak na većinu simptoma PB, ali postoje i simptomi koji su rezistentni na njenu primjenu. Također, dugotrajnim korištenjem levodope dolazi do nastupa motoričkih komplikacija, poput wearing-off fenomena i levodopom induciranih diskinezija (26). Uz levodopu se primjenjuju i drugi lijekovi, poput dopaminskih agonista, antikolinergičnih lijekova, amantadina, MAO-B i COMT inhibitora, ali su manje efikasni i teže se podnose (25). Neurokirurške metode liječenja, poput talamotomije i palidotomije, poboljšavaju tremor i diskinezije, ali imaju značajan rizik mortaliteta i morbiditeta (42).

Zbog sve većeg broja oboljelih od PB i ograničene učinkovitosti sadašnjeg liječenja, postoji velika potreba za razvoj efikasnijih terapija. Brojne obećavajuće i inovativne metode napredovale su do faza kliničkih ispitivanja te bi se za nekoliko godina mogle široko upotrebljavati u klinici. DBS je već svjetski priznata metoda koja se koristi se u pacijenata s uznapredovalom PB. Potvrđeno je da DBS značajno poboljšava motoričke simptome i

fluktuacije, ali slabo djeluje na posturalnu nestabilnost i poremećaje hoda. Iz tog razloga se ispituje nova ciljna jezgra, PPN, koja za sada pokazuje dobre rezultate. Radi se i na razvoju adaptivnog DBS-a koji bi bio učinkovitiji, a ujedno i proces liječenja učinio jednostavnijim za pacijente i liječnike (56). Prenamjena postojećih lijekova je jednostavan način dobivanja novih lijekova za PB. S obzirom na to da su podaci o sigurnosti i farmakokinetici tih lijekova već dostupni, prenamjena bi ubrzala proces za njihovo korištenje u klinici. Sve više truda se ulaže u istraživanje lijekova koji djeluju na ne-dopaminergične neurotransmitere. Razvojem takvih lijekova moglo bi se napokon učinkovito djelovati na simptome koji nisu pod utjecajem dopamina, poput posturalne nestabilnosti i zamrzavanja hoda. Imunoterapija, zanimljiva je metoda kojom se pomoću aktivne i pasivne imunizacije želi usporiti nakupljanje ekstracelularnog alfa-sinukleina. Upotreba neurotrofičkih faktora već se duže vrijeme proučava, ali za sada su dobiveni dvojbeni rezultati. Od neurotrofičkih faktora istražuje se učinak GDNF-a i njegovog analoga, NTN-a. Razvoj novih faktora mogao bi uvelike unaprijediti ovo područje istraživanja. Naposljetku, regenerativna terapija ima za cilj obnoviti dopaminergične neurone upotrebom genske terapije i terapije matičnim stanicama. Unatoč dugogodišnjoj stagnaciji, terapija matičnim stanicama bi uskoro mogla postati nova opcija u liječenju PB zahvaljujući napretku biotehnologije (43).

## 6. Zaključak

Unatoč boljem razumijevanju PB, još uvijek nije napravljen veliki iskorak u njenom liječenju. Zabrinjavajuća činjenica je da je levodopa zlatni standard liječenja PB već 60 godina. Iako ima dobar učinak na većinu simptoma PB, postoje i simptomi koji su rezistentni na njenu primjenu. Također, dugotrajnim korištenjem levodope dolazi do nastupa motoričkih komplikacija koji uvelike narušavaju kvalitetu života pacijenata. Drugi konvencionalni lijekovi su manje efikasni i teže se podnose, dok starije neurokirurške metode, talamotomija i palidotomija, imaju značajan rizik mortaliteta i morbiditeta.

Zbog ograničene učinkovitosti sadašnjeg liječenja i sve većeg broja oboljelih od PB, potreba za novim terapijama nikada nije bila veća. Novija saznanja o patogenezi i genetici PB otvorila su put k razvoju novih terapijskih metoda. Brojne obećavajuće i inovativne metode napredovale su do faza kliničkih ispitivanja te bi se za nekoliko godina mogle široko upotrebljavati u klinici.

## 7. Sažetak

PB je kronična progresivna neurodegenerativna bolest u kojoj dolazi do odlaganja abnormalnih agregata u područje pars compacte substantie nigre, što dovodi do gubitka dopaminergičnih neurona i strijatalne dopaminske deficijencije. To je najčešći poremećaj kretanja i drugi najučestaliji neurodegenerativni poremećaj koji pogađa čak 2-3% populacije u dobi od  $\geq 65$  godina. Bolest se najčešće pojavljuje između 65. i 70. godine života, a početak prije 40. godine uočava se u manje od 5% slučajeva. Nažalost, točan uzrok PB je još uvijek nepoznat, ali se pretpostavlja da bi bolest mogla biti multifaktorijalne, što bi uključivalo genetske i okolišne čimbenike. Patološko obilježje PB je prisutnost abnormalnih intracitoplazmatskih inkluzija, Lewyjevih koja su građena od proteina alfa-sinukleina. Glavni motorički simptomi PB, još se nazivaju i kardinalnim, mogu se nabrojati akronimom TRAP, što bi predstavljalo tremor u mirovanju, rigiditet, akineziju (ili bradikineziju) i posturalnu nestabilnost. Uz motoričke simptome prisutni su i NMS-i, poput senzornih, neuropsihijatrijskih, poremećaja spavanja i budnosti i poremećaja autonomnog živčanog sustava. Levodopa je već 60 godina zlatni standard u liječenju PB. Iako ima dobar učinak na većinu simptoma PB, postoje simptomi koji su rezistentni na njenu primjenu. Također, dugotrajnim korištenjem levodope dolazi do nastupa motoričkih komplikacija. Drugi konvencionalni lijekovi su manje efikasni i teže se podnose, dok starije neurokirurške metode, talamotomija i palidotomija, imaju značajan rizik mortaliteta i morbiditeta. Novija saznanja o patogenezi i genetici PB otvorila su put k razvoju novih terapijskih metoda. Brojne obećavajuće i inovativne metode napredovale su do faza kliničkih ispitivanja te bi se za nekoliko godina mogle široko upotrebljavati u klinici.

## 8. Summary

PB is a chronic progressive neurodegenerative disease in which abnormal aggregates are deposited in the area of the pars compacta substantia nigra, leading to loss of dopaminergic neurons and striatal dopamine deficiency. It is the most common movement disorder and the second most common neurodegenerative disorder affecting as many as 2-3% of the population aged  $\geq 65$  years. The disease most often occurs between the ages of 65 and 70, and onset before the age of 40 is observed in less than 5% of cases. Unfortunately, the exact cause of PB is still unknown, but it is hypothesized that the disease could be multifactorial, involving genetic and environmental factors. The pathological feature of PB is the presence of abnormal intracytoplasmic inclusions, Lewy bodies that are constructed from the alpha-synuclein protein. The main motor symptoms of PB, also called cardinal, can be listed by the acronym TRAP, representing tremor at rest, rigidity, akinesia (or bradykinesia), and postural instability. In addition to motor symptoms, NMSs are present, such as sensory, neuropsychiatric, sleep and wakefulness disorders, and autonomic nervous system disorders. Levodopa has been the gold standard in the treatment of PB for 60 years. Although it has a good effect on most symptoms of PB, some symptoms are resistant to its application. Also, long-term use of levodopa leads to motor complications. Other conventional drugs are less effective and more difficult to tolerate, while older neurosurgical methods, thalamotomy and pallidotomy, have a significant risk of mortality and morbidity. Recent findings on the pathogenesis and genetics of PD have paved the way for developing new therapeutic methods. Numerous promising and innovative approaches have advanced to the stages of clinical trials and could be widely used in the clinic in a few years.

## 9. Literatura

1. Rafael ASR, Barbosa JMP, Rosas MJSL, Garrett MCLA. Parkinson's disease and development of Levodopa induced motor complications: Influence of baseline features and first medical approach. Vol. 1, Porto Biomedical Journal. 2016. p. 136–41.
2. Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, et al. Parkinson disease. Nat Rev Dis Prim. 2017;3:1–21.
3. Sveinbjornsdottir S. The clinical symptoms of Parkinson's disease. J Neurochem. 2016;139:318–24.
4. McDonald C, Gordon G, Hand A, Walker RW, Fisher JM. 200 Years of Parkinson's disease: What have we learnt from James Parkinson? Age Ageing. 2018;47(2):209–14.
5. Goetz CG. The history of Parkinson's disease: Early clinical descriptions and neurological therapies. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011;1(1).
6. Lees AJ. Unresolved issues relating to the Shaking Palsy on the celebration of James Parkinson's 250th birthday. Mov Disord. 2007;22.
7. CORBIN KB. TRIHEXYPHENIDYL. J Am Med Assoc. 1949 Oct 8;141(6):377.
8. Tysnes OB, Storstein A. Epidemiology of Parkinson's disease. J Neural Transm. 2017;124(8):901–5.
9. Elbaz A, Carcaillon L, Kab S, Moisan F. EPIDEMIOLOGY OF PARKINSON'S DISEASE The Rotterdam Study. Rev Neurol (Paris). 2015;1580(1):1–13.
10. Stoker TB, Greenland JC. Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects. Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects. 2018.
11. Vuletić V. Parkinsonova bolest – nove spoznaje. Medicus. 2019;28(1 Neurologija):27–32.
12. Srinivasan R, Henley BM, Henderson XBJ, Indersmitten T, Cohen BN, Kim CH, et al. Smoking-Relevant Nicotine Concentration Attenuates the Unfolded Protein Response in Dopaminergic Neurons. 2016;36(1):65–79.



13. Lill CM. Genetics of Parkinson's disease. *Mol Cell Probes*. 2016 Dec;30(6):386–96.
14. Kim C, Alcalay R. Genetic Forms of Parkinson's Disease. *Semin Neurol*. 2017 May 16;37(02):135–46.
15. M. Christopher AMLS. Neuropathology of Parkinson disease. *Physiol Behav*. 2016;176(1):100–106.
16. Ma SY, Røyttä M, Rinne JO, Collan Y, Rinne UK. Correlation between neuromorphometry in the substantia nigra and clinical features in Parkinson's disease using disector counts. *J Neurol Sci*. 1997 Oct;151(1):83–7.
17. Antony PMA, Diederich NJ, Krüger R, Balling R. The hallmarks of Parkinson's disease. *FEBS J*. 2013;280(23):5981–93.
18. Sheng ZH, Cai Q. Mitochondrial transport in neurons: Impact on synaptic homeostasis and neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci*. 2012;13(2):77–93.
19. Gasparini F, Di Paolo T, Gomez-Mancilla B. Metabotropic Glutamate Receptors for Parkinson's Disease Therapy. *Parkinsons Dis*. 2013;2013:1–11.
20. Kammerer M, Hebel JM, Feuerstein TJ. The mode of action of electrical high frequency stimulation. *J Biomed Sci Eng*. 2010;03(10):1030–9.
21. Brinar Vesna i suradnici. *Neurologija za medicinare*. Medicinska naklada, Zagreb, 2019.
22. Jankovic J. Parkinson's disease: Clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79(4):368–76.
23. Louis ED, Levy G, Côte LJ, Mejia H, Fahn S, Marder K. Clinical correlates of action tremor in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2001;58(10):1630–4.
24. Berardelli A, Rothwell JC, Thompson PD, Hallett M. Pathophysiology of bradykinesia in parkinson's disease. *Brain*. 2001;124(11):2131–46.
25. Roger P. Simon, Michael J. Aminoff, David A. Greenberg. *Clinical Neurology*, tenth edition. McGraw-Hill Education. 2018.

26. Janak P, Jenner P. International Review of Neurobiology - Parkinson's Disease. Vol. 132. 2017.
27. Barone P. Neurotransmission in Parkinson's disease: Beyond dopamine. *Eur J Neurol.* 2010;17(3):364–76.
28. Bohnen NI, Studenski SA, Constantine GM, Moore RY. Diagnostic performance of clinical motor and non-motor tests of Parkinson disease: A matched case-control study. *Eur J Neurol.* 2008;15(7):685–91.
29. Schapira AHV, Chaudhuri KR, Jenner P. Non-motor features of Parkinson disease. *Nat Rev Neurosci.* 2017;18(7):435–50.
30. Lin CH, Lin JW, Liu YC, Chang CH, Wu RM. Risk of Parkinson's disease following anxiety disorders: A nationwide population-based cohort study. *Eur J Neurol.* 2015;22(9):1280–7.
31. Marin RS, Fogel BS, Hawkins J, Duffy J, Krupp B. Apathy: A treatable syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1995;7(1):23–30.
32. Schrempf W, Brandt MD, Storch A, Reichmann H. Sleep disorders in Parkinson's disease. *J Parkinsons Dis.* 2014;4(2):211–21.
33. Qian E, Huang Y. Subtyping of Parkinson's disease - Where are we up to? *Aging Dis.* 2019;10(5):1130–9.
34. Tarakad A, Jankovic J. Diagnosis and Management of Hansen ' s Disease. *Semin Neurol.* 2017;37(2):118–26.
35. 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.
36. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2020;323(6):548–60.
37. Reimão S, Ferreira JJ. Neuromelanin MR imaging in Parkinson ' s disease. *Oru – CNS J.* 2016;2(1):24–9.

38. Castrejón AS, Vicente AMG, Romera MC, Cano JV, Marina SR, García VMP, et al. 123-I loflupane (Datscan®) presynaptic nigrostriatal imaging in patients with movement disorders. *Brazilian Arch Biol Technol*. 2005;48(SPECIL ISS. 2):115–26.
39. Parnetti L, Gaetani L, Eusebi P, Paciotti S, Hansson O, El-Agnaf O, et al. CSF and blood biomarkers for Parkinson's disease. *Lancet Neurol*. 2019;18(6):573–86.
40. Thanvi BR, Lo TCN. Long term motor complications of levodopa: Clinical features, mechanisms, and management strategies. *Postgrad Med J*. 2004;80(946):452–8.
41. Freitas M, Hess C, Fox S. Motor Complications of Dopaminergic Medications in Parkinson's Disease. *Semin Neurol*. 2017 May 16;37(02):147–57.
42. Obeso JA, Guridi J, Obeso JA, DeLong M. Surgery for Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997 Jan 1;62(1):2–8.
43. Stoker TB, Barker RA. Recent developments in the treatment of Parkinson's Disease. *F1000Research*. 2020;9:1–12.
44. Mittal S, Bjørnevik K, Im DS, Flierl A, Dong X, Locascio JJ, et al.  $\beta$ 2-Adrenoreceptor is a regulator of the  $\alpha$ -synuclein gene driving risk of Parkinson's disease. *Science* (80- ). 2017 Sep 1;357(6354):891–8.
45. Pagan F, Hebron M, Valadez EH, Torres-Yaghi Y, Huang X, Mills RR, et al. Nilotinib effects in Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *J Parkinsons Dis*. 2016;6(3):503–17.
46. Abdelkader NF, Safar MM, Salem HA. Ursodeoxycholic Acid Ameliorates Apoptotic Cascade in the Rotenone Model of Parkinson's Disease: Modulation of Mitochondrial Perturbations. *Mol Neurobiol*. 2016;53(2):810–7.
47. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M, Chirilineau D, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord*. 2014;29(2):229–37.
48. Henderson EJ, Lord SR, Brodie MA, Gaunt DM, Lawrence AD, Close JCT, et al.

- Rivastigmine for gait stability in patients with Parkinson's disease (ReSPonD): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016;15(3):249–58.
49. Schenk DB, Koller M, Ness DK, Griffith SG, Grundman M, Zago W, et al. First-in-human assessment of PRX002, an anti- $\alpha$ -synuclein monoclonal antibody, in healthy volunteers. *Mov Disord.* 2017;32(2):211–8.
  50. Rosenblad C, Kirik D. Protection and regeneration of nigral dopaminergic neurons by neurturin or GDNF in a partial lesion model of Parkinson's disease after administration into the striatum. *Eur J.* 2008;11(September 1998):1554–66.
  51. Whone A, Luz M, Boca M, Woolley M, Mooney L, Dharia S, et al. Randomized trial of intermittent intraputamenal glial cell line-derived neurotrophic factor in Parkinson's disease. *Brain.* 2019;142(3):512–25.
  52. Christine CW, Bankiewicz KS, Van Laar AD, Richardson RM, Ravina B, Kells AP, et al. Magnetic resonance imaging-guided phase 1 trial of putaminal AADC gene therapy for Parkinson's disease. *Ann Neurol.* 2019;85(5):704–14.
  53. Yasuhara T, Kameda M, Sasaki T, Tajiri N, Date I. Cell Therapy for Parkinson's Disease. *Cell Transplant.* 2017;26(9):1551–9.
  54. Lige L, Zengmin T. Transplantation of neural precursor cells in the treatment of Parkinson's disease: An efficacy and safety analysis. *Turk Neurosurg.* 2016;26(3):378–83.
  55. Krauss JK, Lipsman N, Aziz T, Boutet A, Brown P, Chang JW, et al. Technology of deep brain stimulation: current status and future directions. *Nat Rev Neurol.* 2021;17(2):75–87.
  56. Mohammed A, Bayford R, Demosthenous A. Toward adaptive deep brain stimulation in Parkinson's disease: a review. *Neurodegener Dis Manag.* 2018;8(2):115–36.
  57. Lozano AM, Lipsman N, Bergman H, Brown P, Chabardes S, Chang JW, et al. Deep brain stimulation: current challenges and future directions. *Nat Rev Neurol.* 2019;15(3):148–

- 60.
58. Kogan M, McGuire M, Riley J. Deep Brain Stimulation for Parkinson Disease. *Neurosurg Clin N Am.* 2019;30(2):137–46.

## **10. Životopis**

Mario Hero rođen je u Rijeci 30.08.1996. Osnovnu školu Vežica završio je 2011. godine, a Prvu sušačku hrvatsku gimnaziju 2015. godine nakon čega upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. Tijekom studiranja bio je aktivni član studentske udruge CroMSIC u kojoj je obnašao dužnost asistentna za profesionalne razmjene. Sudjelovao je kao pasivni i aktivni sudionik na studentskim kongresima. U slobodno vrijeme bavi se košarkom.