

# Diferencijalna dijagnoza parkinsonizma

---

**Katić, Damir**

**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:184:711821>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-01-15**



*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

Damir Katić

**DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA PARKINSONIZMA**

Diplomski rad

U Rijeci, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Damir Katić

**DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA PARKINSONIZMA**

Diplomski rad

U Rijeci, 2021.

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

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

pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. prim. dr. sc. Vladimira Vuletić (predsjednik Povjerenstva)

2. Izv. prof. dr. sc. Mira Bučuk

3. Doc. dr. sc. Siniša Dunatov

Rad sadrži 30 stranica i 34 literaturna navoda.

## ZAHVALA

Zahvaljujem se prof. dr. sc. Oliviu Perkoviću na mentorstvu, pristupačnosti i ljubaznosti. Zahvaljujem se svojim roditeljima i braći na silnom odricanju, potpori, neizmjernom strpljenju i ljubavi za vrijeme studija. Veliko hvala mojim Brnadima što su vjerovali u mene i bili moja druga obitelj. Posebno se zahvaljujem svojoj zaručnici Meliti, moja velika ljubav, najbolji prijatelj i najveća snaga u teškim trenucima. Hvala rodbini i prijateljima koji su mi pomagali sve ove godine. Hvala onima kojih više nema među živima, do zadnjeg daha ste vjerovali u mene, neka vam je laka zemlja i vječni pokoj.

# SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA .....	4
3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU.....	5
3.1. SEKUNDARNI PARKINSONIZAM .....	5
3.1.1. LIJEKOVIMA INDUCIRANI PARKINSONIZAM .....	5
3.1.2. VASKULARNE BOLESTI.....	6
3.1.3. NORMOTENZIVNI HIDROCEFALUS .....	6
3.1.4. TOKSINI .....	7
3.1.5. TUMORI.....	8
3.1.6. METABOLIČKE BOLESTI .....	8
3.1.7. ENDOKRINOLOŠKI POREMEĆAJI .....	10
3.1.8. UPALA.....	10
3.1.9. KRONIČNA TRAUMATSKA ENCEFALOPATIJA .....	11
3.2. PARKINSONIZAM U SKLOPU NEURODEGENERATIVNIH OBOLJENJA.....	11
3.2.1. WILSONOVA BOLEST .....	11
3.2.2. HUNTINGTONOVA BOLEST .....	12
3.2.3. SPINOCEREBELARNA ATAKSIJA .....	13
3.2.4. PKAN (pantothenate kinase-associated neurodegeneration).....	13
3.3. ATIPIČNI PARKINSONIZAM .....	14
3.3.1. PROGRESIVNA SUPRANUKLEARNA PARALIZA .....	14
3.3.2. KORTIKOBAZALNA DEGENERACIJA .....	15
3.3.3. MULTISISTEMNA ATROFIJA.....	16
3.3.4. DEMECIJA SA LEWYJEVIM TJELEŠCIMA.....	17
4. RASPRAVA .....	18
5. ZAKLJUČCI.....	22
6. SAŽETAK .....	23
7. SUMMARY.....	24
8. LITERATURA.....	25
9. ŽIVOTOPIS .....	30

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

PB - Parkinsonova bolest

REM – (eng. rapid eye movement) faza sna

EEG - elektroencefalografija

DM – diabetes melitus

TIA – tranzitorna ishemijska ataka

CT – (eng. computed tomography) kompjutorizirana tomografija

MR – magnetna rezonancija

PET – pozitronska emisijska tomografija

FDOPA – florodopa

CSF – (eng. cerebral spinal fluid) cerebrospinalna tekućina

CNS – (eng. central nervous system) središnji živčani sustav

HDL – (eng. high density lipoprotein) lipoprotein visoke gustoće

HCC – (eng. hepatocellular carcinoma) hepatocelularni karcinom

HSV-1 – herpes simplex virus tip 1

VZV – varicella-zoster virus

HIV – (eng. human immunodeficiency virus) virus humane imunodeficijencije

CK – (eng. creatine kinase) kreatin kinaza

## 1. UVOD

Parkinsonova bolest progresivna je neurodegenerativna bolest uzrokovana degeneracijom dopaminergičkih neurona, najvećim dijelom u supstanciji nigri, ali i locusu ceruleusu i moždanom deblu. Neuroni supstancije nigre pružaju se u nucleus caudatus i putamen, pa njihovim propadanjem dolazi do pada razine dopamina u subkortikalnim jezgrama mozga. Uzrok propadanju je poremećaj funkcije mitohondrija i pojačano nakupljanje slobodnih radikala u dopaminergičkim neuronima sa razvojem oksidativnog stresa (1). Bolest je idiopatska i smatra se kako je riječ multisistemnoj i multiorganskoj bolesti sa kombinacijom motornih i nemotornih simptoma, a ne samo kompleksnoj motornoj bolesti sa ekstrapiramidnom simptomatologijom. Nastaje kao rezultat složene interakcije nasljednih i okolišnih čimbenika. Bolest se javlja u sporadičnom ili familijarnom obliku (2). Dokazano je kako više od 15% bolesnika sa PB ima pozitivnu obiteljsku anamnezu. Od okolišnih čimbenika, ističu se izloženost pesticidima, virusne infekcije i ranija ozljeda glave. Čitav niz genskih mutacija, kako autosomno dominantnih tako i autosomno recesivnih gena, odgovoran je za pojavu bolesti. Značajno je spomenuti mutaciju gena parkina (PARK2) s obzirom da ista dovodi do pojave bolesti u mlađoj životnoj dobi (juvenilni parkinsonizam). Bolest je češća u muškaraca (3:2), obično se javlja nakon 60. godine života, a prevalencija raste sa životnom dobi. U RH od PB boluje oko 15 000 ljudi, a prevalencija za Europu iznosi 100-180/100 000 godišnje (3). Bolest je prvi put opisana 1817. godine, a opisao ju je engleski liječnik James Parkinson, po kojemu je dobila ime. Vodeći sindrom bolesti je parkinsonizam. To je hipokinetički poremećaj pokreta koji se klinički manifestira bradikinezom, rigorom, tremorom u mirovanju i gubitkom posturalnih refleksa. Parkinsonizam, međutim, nije isključivo vezan za Parkinsonovu bolest (primarni idiopatski parkinsonizam), nego se može javiti i u čitavom nizu



različitih bolesti i stanja pa govorimo o sekundarnom parkinsonizmu. Dijagnoza Parkinsonove bolesti je predominantno klinička i temelji se na kombinaciji klinički utvrđenog parkinsonizma (bradikineza, rigor, akinetički tremor, posturalna nestabilnost) i suportivnih simptoma (asimetričan početak simptoma, dobar odgovor na levodopu, diskinezije inducirane levodopom, progresivan klinički tijek bolesti) uz odsutnost atipičnih znakova (4). Za dijagnozu Parkinsonove bolesti jako je važna iscrpna anamneza i detaljan klinički pregled. Treba voditi računa o vremenskom nastupu i širenju simptoma, prisustvu nemotornih simptoma, uzimanju lijekova koji mogu uzrokovati parkinsonizam, intoksikaciji, ozljedama glave, ranijim i sadašnjim bolestima, obiteljskoj anamnezi. Kod kliničkog pregleda treba obratiti pozornost na tipični akinetički tremor koji se pojačava pri emocionalnom stresu i umoru, a slabi prilikom izvođenja kretnji. Tremor je izražen u mirovanju, a u snu potpuno izostaje. Obično je najizraženiji na ekstremitetima (šake, ruke, noge), a rjeđe zahvaća usnice, bradu i kapke. U početku je jednostran, ali s vremenom generalizira. Zbog povećane rigidnosti, oboljeli od PB zauzimaju tipičan položaj tijela u antefleksiji sa rukama savijenim u laktovima, a pri ispitivanju mišićnog tonusa javlja se efekt zupčanika. S napredovanjem rigiditeta, dolazi do usporenja kretnji (bradikineza) sa hipomimijom i poremećajem hoda. Oboljeli teško ustaju iz kreveta i započinju hod, a u kasnijem stadiju bolesti česta je i prolazna nemogućnost kretanja (freezing) kao i gubitak posturalnih refleksa, što se očituje u padanju prema naprijed ili prema natrag prilikom promjene težišta (propulzija, retropulzija). Nemotorni simptomi bolesti mogu biti kognitivni (apatija, anksioznost, panične atake, promjene raspoloženja, depresija, halucinacije, iluzije, deluzije) i autonomni (ortostatska hipotenzija, opstipacija, smetnje mokrenja, poremećaji seksualnih funkcija, pojačano znojenje, pojačano slinjenje, otežano gutanje). Česti su poremećaji REM-faze spavanja, ispadi osjetnih funkcija, bol i umor. Neki od ovih simptoma poput smetnji njuha, poteškoća sa spavanjem, konstipacije ili depresije mogu prethoditi

motornim simptomima godinama unaprijed, što ih čini dijagnostički važnima u ranim fazama bolesti (1, 5, 6). Dijagnoza se postavlja točno u više od 80 % slučajeva, što se može dokazati prilikom obdukcije. Konačna dijagnoza bolesti se postavlja post-mortem, na temelju prisustva Lewyjevih tjelešaca u stanicama bazalnih ganglija i degeneraciji supstancije nigre. Osim anamneze i fizikalnog pregleda, da bi diferencijalno-dijagnostički razlikovali PB od drugih imitirajućih stanja, koristimo se laboratorijskim mjerenjima i slikovnim metodama, prvenstveno CT, MR, FDOPA. Iako su slikovne metode iznimno osjetljive i mogu detektirati smanjenu dopaminergičku aktivnost već u ranom stadiju bolesti, njihov nedostatak je visoka cijena i nedostupnost u svim ustanovama (7).

## 2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada jest prikazati ključne kliničke značajke različitih sindroma koji se prezentiraju kliničkom slikom parkinsonizma. Kako je ranije spomenuto, parkinsonizam se ne javlja samo u sklopu primarne idiopatske bolesti, već postoje razni mehanizmi nastanka pa je prije postavljanja konačne dijagnoze potrebno isključiti sve ostale uzroke sindroma. U radu će se raspraviti kako o simptomatologiji tako i o dijagnostičkim metodama za svaki pojedini uzrok parkinsonizma.

### 3. PREGLED LITERATURE NA ZADANU TEMU

Osim ranije opisanog parkinsonizma u sklopu primarne idiopatske bolesti, parkinsonizam se može prezentirati i kao sekundarni parkinsonizam, parkinsonizam u sklopu nasljednih neurodegenerativnih bolesti i atipični parkinsonizam (1).

#### 3.1. SEKUNDARNI PARKINSONIZAM

Najčešći uzrok sekundarnog parkinsonizma je uzimanje tipičnih antipsihotika koji blokiraju dopaminergičke receptore (fenotiazini, butirofenoni). Među ostalim uzrocima ističu se trovanja (ugljični monoksid, mangan, pesticidi), normotenzivni hidrocefalus, strukturne lezije mozga (tumori, infarkt bazalnih ganglija), metabolički i endokrinološki poremećaji, upalne i vaskularne bolesti, trauma mozga (8).

##### 3.1.1. LIJEKOVIMA INDUCIRANI PARKINSONIZAM

Lijekovima inducirani parkinsonizam ili jatrogeni parkinsonizam jedan je od najčešćih uzroka sekundarnog parkinsonizma (20%). Najčešće je reverzibilan. Karakterizira ga izražena bradikineza i rigidnost. Starija generacija lijekova iz skupine antipsihotika ili neuroleptika, poznatih pod nazivom tipični ili klasični antipsihotici, poput fenotiazina (klorpromazin) i butirofenona (haloperidol), zbog izraženog afiniteta blokiraju dopaminergičke D2 receptore u nigrostrijatalnom putu i dovode do presinaptičke deplecije dopamina i poremećaja pokreta. Blokodom D2 receptora dolazi do dezinhibicije subtalamičkih jezgri sa posljedičnim povećanjem gabaergičke aktivnosti. Vodeći sindrom je parkinsonizam (više od 80% receptora zauzeto), ali česte su distonija, akatizija i tardivna diskinezija. Od atipičnih antipsihotika, lijekovi kao što su risperidon i olanzapin, također mogu imati ekstrapiramidalne nuspojave uključujući parkinsonizam. Antiemetici metoklopramid i domperidon su još jedna skupina lijekova koji mogu uzrokovati sekundarni parkinsonizam. Ovdje još spadaju blokatori kalcijevih

kanala (flunarizin, cinarizin), neki antiepileptici (valproat, fenitoin), lijekovi u Huntingtonovoj bolesti (tetrabenazin) i antidepresivi iz skupine selektivnih inhibitora ponovne pohrane serotonina (SSRI). Simptomi se obično javljaju unutar prva 3 mjeseca od uzimanja lijeka a povuku tjednima ili mjesecima nakon prestanka uzimanja lijeka, osim u slučaju podležeće PB (9).

### 3.1.2. VASKULARNE BOLESTI

Cerebrovaskularna bolest kod starijih osoba dosta često rezultira parkinsonizmom. Stoga je važno postaviti ispravnu dijagnozu kako bi pristupili adekvatnom liječenju. Rizični faktori za razvoj cerebrovaskularne bolesti su starija životna dob, hipertenzija, DM, ranija TIA, kardiovaskularne bolesti, hiperlipidemija, pušenje. Simptomi bolesti posljedica su novonastalih lezija u substanciji nigri (multipli lakunarni infarkti, infarkti BG, subkortikalna leukoencefalopatija), a klinički se mogu manifestirati na različite načine. Slabost se obično javlja bilateralno, simetrično i predominantno zahvaća donje ekstremitete (hod sitnim korakom na široj bazi, rana posturalna nestabilnost). Prisutan je spastični rigiditet, dizartrija, disfonija i disfagija. Neurološkim pregledom može se ustanoviti kombinacija rigidne i spastične hipertonije, paratonija, pojačani refleksi, pseudobulbarna paraliza, pozitivan Babinskijev refleks i kognitivni ispadi. Od dijagnostičkih pomagala možemo se koristiti neuroradiološkim metodama, a najveću korist pruža DaTSCAN (10, 11).

### 3.1.3. NORMOTENZIVNI HIDROCEFALUS

Normotenzivni hidrocefalus manifestira se postupnim poremećajem hoda, inkontinencijom urina i kognitivnim smetnjama odnosno demencijom, a kod većine oboljelih javlja se parkinsonizam sa izraženom bradikinezom (hod sitnim korakom, poteškoće pri zakretanju, padovi). U kasnijoj fazi javlja se spasticitet u nogama uz hiperrefleksiju. Nema

odgovora na L-dopu. Bolest se javlja obično kod starijih i sporoprogresivna je. Uzrok bolesti je insuficijencija apsorpcije cerebrospinalnog likvora u venski sustav što dovodi do pritiska na krvne žile i periventrikularnu bijelu tvar. Posljedica je to intracerebralnog krvarenja, traume ili meningitisa. Dijagnoza se postavlja pomoću CT-a (vidi se proširenje ventikula), a liječi se CSF šantovima odnosno derivacijom likvora (12).

#### 3.1.4. TOKSINI

Povezanost toksina i parkinsonizma opisana je još 80-ih godina prošlog stoljeća kada se među korisnicima intravenskih narkotika pojavio slučaj akutnog parkinsonizma. Uzrok je bio injekcija MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin), prekursora neurotoksina MPP+ (1-metil-4-fenilpiridin) koji djeluje toksično na dopaminergičke neurone nigrostrijatalnog puta. Zahvaljujući ovom otkriću rađene su daljnje studije o povezanosti različitih toksičnih tvari i PB (13). Pesticidi poput rotenona i organofosfata, neki metali (živa, mangan, olovo), otapala i cijanid u velikoj mjeri doprinose razvoju bolesti dovodeći do promjena u bazalnim ganglijima. Manganizam dovodi do neurotoksičnosti uslijed oštećenja globusa palidusa što za posljedicu ima poremećen prijenos glutamata i dopamina u korteksu i strijatumu. Cijanid dovodi do inhibicije citokrom c oksidaze sa posljedičnim prekidom sinteze ATP-a i metaboličkom acidozom. Kod preživjelih su prisutne patološke promjene u CNS-u sa slikom parkinsonizma. Važno je spomenuti i akutno trovanje ugljičnim monoksidom koje unutar mjesec dana od preživljenja dovodi do razvoja encefalopatije sa parkinsonizmom zbog tkivne anoksije i izravne toksičnosti CO. Manifestira se kao hod sitnim korakom, posturalna nestabilnost, retropulzija, rigidnost, tremor. Ostali simptomi trovanja uključuju distoniju, kognitivna oštećenja i promjene osobnosti. Prognoza je vrlo dobra i ukoliko se toksični agens prepozna i otkloni dolazi do spontanog oporavka unutar 6 mjeseci kod većine oboljelih (14).

### 3.1.5. TUMORI

Tumori rijetko dovode do sindroma parkinsonizma. Najčešći mehanizam nastanka je pritisak na bazalne ganglije, a neki od mogućih uzroka su primarni moždani limfom, astrocitom, oligodendrogliom, meningeom ili metastatski tumori. Najčešće se radi o supratentorijalnim lezijama. Simptomi se javljaju unilateralno i različiti su ovisno o lokaciji tumora (motorna slabost, bradikineza, rigidnost), a mogu se javiti i kognitivne smetnje, glavobolja i napadaji. Izostanak poboljšanja nakon terapije levodopom i nalaz tumorske mase slikovnim metodama (CT, MR) isključuju PB. Važnost pravovremene dijagnoze je presudna u liječenju i prognozi bolesti (15).

### 3.1.6. METABOLIČKE BOLESTI

Oksidativni stres u sklopu metaboličkog sindroma i nasljednih metaboličkih bolesti (Gaucherova bolest, Niemann-Pickova bolest, hemokromatoza, fenilketonurija) ključan je etiološki čimbenik u razvoju PB. Nakupljanjem toksičnih metabolita u bazalnim ganglijima dolazi do pojačanog oksidativnog stresa sa degeneracijom dopaminergičkih neurona i razvojem parkinsonizma. Metabolički sindrom brzorastući je javnozdravstveni problem. Rizični čimbenici uključuju nakupljanje masnog tkiva u području trbuha, hipertenziju, hiperglikemiju, povišene vrijednosti triglicerida i snižene vrijednost HDL-a. Sve navedeno za posljedicu ima razvoj inzulinske rezistencije koja dokazano utječe na dopaminsku funkciju mozga i može uzrokovati parkinsonizam (16). Gaucherova bolest, nasljedna je lizosomalna bolest. Nastaje zbog nakupljanja glukocerebrozida u lizosomima retikuloendotelnog sustava uslijed manjka enzima glukocerebrozidaze. Klinički se bolest manifestira zahvaćenošću jetre, slezene, koštane srži kao i neurodegenerativnim promjenama. Ove promjene mogu nalikovati idiopatskoj PB. Postoje 3 klinička tipa bolesti ovisno o zahvaćenosti CNS-a. Tip 1 je najčešći, a tipovi 2 i 3 karakterizirani su neurološkim ispadima. Prisutan je akinetički tremor, progresivna demencija

i nemotorni simptomi poput halucinacija, depresije, anksioznosti i poremećaja sna. Dijagnoza se postavlja pretragama leukocita na glukocerebrozidazu, a patognomoničan je nalaz gaucherovih stanica u bioptičkom uzorku jetre, koštane srži, limfnog čvora ili slezene (17). Niemann-Pickova bolest, nasljedna je sfingolipidoza. Uzrokuje ju manjak aktivnosti enzima sfingomijelinaze. Posljedica toga je nakupljanje sfingomijelina u stanicama retikuloendotelnog sustava. Postoji nekoliko podtipova bolesti (A,B,C,D). Podtip A obilježen je brzoprogresivnom neurodegeneracijom. Klinički se manifestira cerebelarnom ataksijom, dizatrijom, disfagijom i progresivnom demencijom. Kao i kod Gaucherove bolesti, dijagnoza se postavlja pretragom leukocita i fizikalnim nalazom (hepatosplenomegalija), a moguća je i prenatalna dijagnostika (18). Hemokromatoza je nasljedna bolest, koju karakterizira pretjerano nakupljanje željeza sa posljedičnim oštećenjem tkiva. Najčešće su zahvaćeni jetra, gušterača, srce, zglobovi i koža, a rjeđe neurološki sustav. Simptomi se javljaju uslijed preopterećenja željezom zbog povećane apsorpcije u probavnom traktu. Oboljeli mogu imati i do 50 g željeza u organizmu (normalno 2,5 g za žene i 3,5 g za muškarce). Početni simptom je nespecifični umor, a komplikacije uključuju cirozu jetre sa progresijom do HCC, zatajivanje srca, šećernu bolest, nefropatiju, artropatiju i retinopatiju. Depoziti željeza u bazalnim ganglijima i malom mozgu, iako rijetko, mogu uzrokovati poremećaje pokreta poput parkinsonizma, koreje, mioklonusa, ataksije, distonije i tremora. Dijagnoza se postavlja na temelju pozitivne obiteljske anamneze, kliničkog pregleda i povišenih vrijednosti serumskog željeza i feritina. Konačna dijagnoza može se potvrditi genetskim testiranjem (19, 20). Fenilketonurija je najčešći nasljedni metabolički poremećaj. Ovaj klinički sindrom uzrokovan je manjkom ili inaktivacijom enzima fenilalanin hidroksilaze, enzima koji pretvara fenilalanin u tirozin. Uslijed nedostatka enzima dolazi do nakupljanja fenilalanina uz snižene vrijednosti tirozina u središnjem živčanom sustavu. S obzirom da je tirozin prekursor dopamina, njegov deficit dovodi do razvoja parkinsonizma.



Bolest se očituje rano u djetinjstvu nakon konzumacije hrane koja sadrži fenilalanin, a manifestira se promjenama u ponašanju poput agresivnosti i hiperreaktivnosti, stereotipijom i povlačenjem. Prisutan je i specifičan miris po miševima uzrokovan razgradnim produktom fenilalanina, fenilacetičnom kiselinom. Koža je hiperpigmentirana. Dijagnoza se postavlja neposrednim mjerenjem razine fenilalanina u krvi, a rade se i testovi probira kod novorođenčadi. Liječenje je doživotno i uključuje prehranu bez fenilalanina. Fahrova bolest (primarna familijarna kalcifikacija mozga) je rijetka nasljedna bolest koja dovodi do patološke akumulacije kalcija u subkortikalnim jezgrama i bijeloj tvari. U 60% slučajeva očituje se parkinsonizmom a može doći i do razvoja drugih poremećaja pokreta poput koreje, tremora, distonije, atetoze i orofacijalne diskinezije. Prisutno je kognitivno propadanje uz cerebelarni deficit (19, 21).

### 3.1.7. ENDOKRINOLOŠKI POREMEĆAJI

Endokrinološki poremećaj kao što je hipoparatiroidizam može uzrokovati kalcifikaciju u području bazalnih ganglija sa razvojem neuroloških ispada. Uzrok kalcifikacije nije poznat. Neurološki simptomi uključuju nestabilnost u hodu, dizartriju i parkinsonizam. Neurološkim pregledom uočavaju se znakovi cerebelarne ataksije i pozitivan Trousseau znak. Laboratorijskim testovima dokazuje se hipokalcemija s hiperfosfatemijom, a na CT-u se jasno vidi kalcifikacija bazalnih ganglija i nukleusa dentatusa. Liječenjem primarne bolesti dolazi do regresije simptoma (22).

### 3.1.8. UPALA

Još jedan od uzroka sekundarnog parkinsonizma je svakako upala. Različiti patogeni, kako bakterijski tako i virusni (virus influenze tip A, HSV-1, EBV, VZV, CMV, poliovirus, HIV, virus zapadnog Nila, coxsackie virus) dopijevaju do bazalnih ganglija preko sluznice nosa i

olfaktornih živaca odnosno preko sluznice crijeva, šireći se preganglijskim vlaknima vagusa (11). U konačnici dolazi do čitavog niza neuroupalnih i neurodegenerativnih zbivanja u nigrostrijatalnom putu sa posljedičnim gubitkom dopaminergičkih neurona i razvojem simptoma. Iz kliničke slike treba izdvojiti bilateralan početak, brzu progresiju bolesti uz abnormalne pokrete očiju i posturalnu nestabilnost. Tremor u mirovanju je rijetkost (23, 24).

### 3.1.9. KRONIČNA TRAUMATSKA ENCEFALOPATIJA

Kronična traumatska encefalopatija spada u skupinu taupatija. To je neurodegenerativna bolest uzrokovana učestalim ponavljajućim udarcima u glavu. Veže se uz kontaktne sportove poput borilačkih sportova, američkog nogometa, hokeja i drugih. Bolest se obično javlja nakon godina blagih trauma mozga najčešće u srednjoj životnoj dobi. Početni simptomi uključuju zbunjenost, dezorijentaciju i glavobolje, a s vremenom se javljaju gubitak pamćenja i promjene u ponašanju. U kasnijim stadijima prisutna su demencija, poremećaji pokreta, gluhoća i kognitivne smetnje. Izražen je parkinsonizam. Još uvijek ne postoji jedinstveni kriterij za dijagnozu bolesti. Anamneza, neurološki pregled, analiza krvi i cerebrospinalnog likvora te slikovne metode poput MR-a i PET/CT-a mogu pomoći u postavljanju dijagnoze, međutim konačna dijagnoza je isključivo post-mortem (25).

## 3.2. PARKINSONIZAM U SKLOPU NEURODEGENERATIVNIH OBOLJENJA

Nadalje, čitav niz neurodegenerativnih bolesti klinički imitiraju PB i stoga predstavljaju diferencijalno-dijagnostički izazov (Wilsonova bolest, Huntingtonova bolest, spinocerebelarna ataksija, PKAN).

### 3.2.1. WILSONOVA BOLEST

Wilsonova bolest rijetka je autosomno recesivna bolest, uzrokovana mutacijom gena ATP7B koja dovodi do toksičnog nakupljanja bakra u organizmu (jetra, mozak, bubrezi,

rožnica). Obično se javlja u ranoj odrasloj dobi, a manifestira se jetrenom disfunkcijom, psihološkim i neurološkim ispadima. Neurološki ispadi posljedica su taloženja bakra u nukleusu kaudatusu, putamenu, korteksu i malom mozgu, a uključuju dizartriju, tremor, distoniju i parkinsonizam. Unatoč sličnosti sa idiopatskom PB, postoje značajne razlike koje nam olakšavaju postavljanje dijagnoze. Raniji početak bolesti, hepatični poremećaji, kognitivne i psihičke promjene uz neurološke ispade upućuju na Wilsonovu bolest. Konačna dijagnoza postavlja se na temelju snižene vrijednosti bakra i ceruloplazmina u serumu i prisutnosti Kayser-Fleischerovog prstena (žutosmeđi prsten na rubu rožnice oka nastao zbog odlaganja bakra u Descemetovoj membrani, koji se prikazuje pri osvjetljenju špalt lampom). Ukoliko se bolest na vrijeme dijagnosticira dolazi do gotovo potpunog oporavka, a neprepoznata i neliječena bolest pogoduje razvoju demencije (19, 26).

### 3.2.2. HUNTINGTONOVA BOLEST

Huntingtonova bolest spada među najčešće nasljedne bolesti živčanog sustava. Nasljeđuje se autosomno dominantno. Uzrok bolesti je mutacija huntingtin gena na kratkom kraku kromosoma 4 (4p). Najčešće se manifestira između 30. i 50. godine života, a očituje se koreativnim poremećajem pokreta i demencijom. Prisutna je distonija i parkinsonizam. Poremećaji pokreta najprije se uočavaju na rukama i licu, ali s vremenom se šire na ostatak tijela. U kasnijoj fazi bolesti oboljeli ne mogu ostati mirni dulje od nekoliko sekundi. Paralelno s poremećajem pokreta dolazi i do poremećaja kognitivnih i bihevioralnih funkcija. Diferencijalno-dijagnostički, problem predstavljaju bolesnici bez pozitivne obiteljske anamneze bolesti sa tipičnom progresivnom korejom, koja se javila u odraslo doba. Konačna dijagnoza bolesti potvrđuje se genetičkim testiranjem (27).

### 3.2.3. SPINOCEREBELARNA ATAKSIJA

Spinocerebelarna ataksija, progresivni je poremećaj prvenstveno na razini malog mozga, ali i drugih dijelova središnjeg živčanog sustava, osobito kralježničke moždine. Uzrok bolesti je genetski poremećaj, a prevalencija iznosi 3 oboljela na 100 tisuća osoba. Nasljeđuje se autosomno dominantno i postoji jako puno podtipova bolesti sa heterogenim simptomima. Samo neki od tih podtipova manifestiraju se parkinsonizmom (SCA2, SCA3, SCA17). SCA2 podtip je diferencijalno-dijagnostički najizazovniji s obzirom da kod ovog oblika dugo može biti prisutan parkinsonizam bez znakova cerebelarne ataksije. Postavljanje dijagnoze je gotovo nemoguće bez adekvatnog genetičkog testiranja, a u tu svrhu koristimo se Hrasingovom klasifikacijom SCA (28).

### 3.2.4. PKAN (pantothenate kinase-associated neurodegeneration)

Bolest od ranije poznata i kao Hallervorden-Spatz sindrom je rijetka nasljedna neurodegenerativna bolest. Karakterizira ju progresivna degeneracija specifičnih regija središnjeg živčanog sustava. To je najčešći oblik neurodegeneracije sa nakupljanjem željeza u mozgu, posebno u bazalnim ganglijima, globusu palidusu i supstanciji nigri. Nasljeđuje se autosomno recesivno, a može se javiti u klasičnom i atipičnom obliku. Klasični PKAN se obično javlja u ranom djetinjstvu sa progresivnim razvojem simptoma. Atipični PKAN je sporije progresivna bolest i javlja se obično u adolescenata. Vodeći simptomi bolesti uključuju poremećaje pokreta u vidu distonije, disartrije, rigidnosti, spasticiteta kao i poremećaja govora. Može doći i do degeneracije retine sa noćnim sljepilom i gubitkom perifernog vida. Bolest se dijagnosticira genetskim testiranjem kojem prethodi patognomoničan nalaz „tigrovog oka“ na MR-u (29).

### 3.3. ATIPIČNI PARKINSONIZAM

Atipični parkinsonizam ili Parkinson plus sindrom javlja se u sklopu određenih neurodegenerativnih bolesti poput progresivne supranuklearne paralize (u daljnjem tekstu PSP), multisistemne atrofije (MSA), kortikobazalne degeneracije (CBD) i demencije sa Lewijevim tjelešcima (DLB). Navedene bolesti klinički mogu oponašati primarnu idopatsku PB (rigor, bradikineza), a diferencijalno-dijagnostički se razlikuju izostankom tremora i ranim poremećajem posturalnih funkcija. Prisutan je i slabiji odgovor na terapiju levodopom. Atipični parkinsonizam karakteriziran je brzo progresivnim simptomima parkinsonizma, osobito rigorom i bradikinezom, uz često rani razvoj posturalne nestabilnosti, slabiji ili prolazni učinak na dopaminergičku terapiju te druge pridružene znakove kao što su paraliza vertikalnog pogleda, rani poremećaj autonomnih funkcija, simptomi poremećaja motoričke funkcije i funkcije malog mozga (1, 30).

#### 3.3.1. PROGRESIVNA SUPRANUKLEARNA PARALIZA

PSP je progresivna je neurodegenerativna bolest nepoznatog uzroka. Javlja se u 60. godinama života, podjednako u oba spola. Pojavnost je 5-10/100 000 a očekivani životni vijek 5-8 godina. Primarno je riječ o sporadičnoj bolesti, ali postoje i familijarni oblici s autosomno dominantnim nasljeđivanjem. Bolest spada u skupinu taupatija. Neurofibrilarna vlakna, koja sadrže tau protein, mogu se naći u neuronima bazalnih ganglija, mezencefalona, ponsa i malog mozga (subkortikalno). Nalazi se snižena koncentracija dopamina u bazalnim ganglijima, a zbog gubitka receptora na strijatalnim neuronima postoji slab odgovor na terapiju levodopom. Različiti klinički sindromi zastupljeni su u određenim postotcima (Richardson sindrom – 50%, PSP sa predominantnim simptomima parkinsonizma - 20%, čista akineza sa „freezing gait“ - manje od 5%, bihevioralna varijanta frontotemporalne demencije - 15% i progresivna nefluentna afazija - 5%). Bolest se klinički najprije manifestira simetričnim parkinsonizmom

bez tremora, ranim poremećajem hoda sa retropulzijom i učestalim padovima unutar prve godine, posebno prilikom zakretanja. Hod je rigidan, na širokoj osnovi uz abdukciju ruku. Prisutna je rigidnost mišića trupa pa su oboljeli od PSP-a uspravni, a prisutan je i retrokolis. Abnormalnosti u kretnjama bulbusa u vidu supranuklearne oftalmoplegije onemogućuju najprije vertikalne, a u kasnijoj fazi bolesti i horizontalne kretnje očne jabučice (paraliza pogleda prema gore i lateralno) sa razvojem dvoslika. Ostali simptomi PSP-a uključuju disartriju, disfagiju, patološki emocionalni odgovor, oštećenje kognitivnih funkcija i demenciju. Simptomi oštećenja frontalnog režnja očituju se palilalijom, optičkom apraksijom i blefarospazmom. Za potvrdu dijagnoze, osim anamneze i neurološkog pregleda, koriste se neuroradiološke metode. SPECT metodom prikazuju se strijatalne dopaminergičke denervacije, dok PET metoda detektira prisutan hipometabolizam u frontalnom režnju i srednjem mozgu. Atrofija srednjeg mozga u razvijenom stadiju bolesti, na sagitalnom presjeku može se prezentirati znakom pingvina ili kolibrića, sa normalnim obujmom ponsa i značajno smanjenim tegmentumom mezencefalona. Ovaj znak može biti koristan u razlikovanju PSP-a od PB (31).

### 3.3.2. KORTIKOBAZALNA DEGENERACIJA

CBD je jako rijetka bolest. Javlja se sporadično, obično u starijoj životnoj dobi sa učetalosti 1/100 000. Ovu taupatiju karakterizira odlaganje tau proteinskih filamenata u području korteksa i bazalnih ganglija. U početnom stadiju, bolest je nalik na primarnu idiopatsku PB, ali ukoliko postoji tremor, on je miješanog tipa (akinetičko-kinetički). Kortikalna disfunkcija očituje se unilateralnim distoničkim držanjem ruku, koje se naziva i *alien hand sindrom*, gubitkom kortikalnog senzibiliteta, vidnim i senzornim hemineglectom, fokalnim ili asimetričnim mioklonizmima i apraksijom govora. Bolovi u udovima, sindrom nemirnih nogu i patološki refleksi također mogu biti prisutni. U uznapredovaloj bolesti dolazi do razvoja

demencije. Važno je pravovremeno prepoznati kako ekstrapiramidalne tako i piramidalne i kortikalne ispade da bi se postavila ispravna dijagnoza bolesti i otklonile eventualne diferencijalno-dijagnostičke dvojbe. Od slikovnih metoda MR može biti korisna u razlikovanju CBD-a od PSP-a (asimetrična frontoparijetalna atrofija vidljiva je u CBD) (32).

### 3.3.3. MULTISISTEMNA ATROFIJA

MSA spada u skupinu alfa-sinukleopatija. Klinički se manifestira parkinsonizmom, cerebelarnom ataksijom, poremećajem autonomnog sustava, urogenitalnom disfunkcijom i poremećajem kortikospinalnog puta. Pojavljuje se sporadično nakon 60. godine života. Uzrok bolesti je nepoznat. Prevalencija iznosi 5/100 000, a očekivani životni vijek 6-10 godina. Postoje 2 različita podtipa bolesti, MSA sa predominantnim parkinsonizmom (MSAp) i MSA sa predominantnom cerebelarnom ataksijom (MSAc). Omjer pojavnosti je 60% : 40% u korist MSAp. Parkinsonizam je kod MSAp progresivan i bez tremora, a uzrokuje ga degeneracija neurona nigrostrijatalnog puta pa nema pozitivnog odgovora na levodopu. Predominantan simptom je rigor i bradikineza, a od ostalih simptoma treba izdvojiti anterokolis, disartriju, rani poremećaj hoda uz učestale padove, aksijalnu distoniju, respiratorni/laringealni stridor, hiperrefleksiju i orofacijalnu diskineziju. Kod predominantno cerebelarnog oblika bolesti, osim parkinsonizma, prisutni su i cerebelarni simptomi zbog degeneracije ponsa, bazalnih ganglija i cerebeluma (dizartrija, ataksija, disfagija). Javlja se i okulomotorna disfunkcija i intencijski tremor. Kliničkom slikom MSA obično prevladava disautonomija odnosno oštećenje autonomnog živčanog sustava. Manifestira se ortostatskom hipotenzijom, inkontinencijom urina ili erektilnom disfunkcijom. Pozitivan Babinski refleks, piskutav govor, risus sardonicus, hladne i vlažne ruke i bol u vratu samo su neki od simptoma. Strukturne abnormalnosti poput atrofije putamena ili olivopontocerebelarne degeneracije mogu se prikazati MR-om i koristan su alat u diferencijaciji bolesti (33).

#### 3.3.4. DEMENCIJA SA LEWYJEVIM TJELEŠCIMA

Demencija sa Lewyjevim tjelešcima je drugi najčešći uzrok demencije iza Alzheimerove bolesti. Karakterizira ju progresivni kognitivni poremećaj, halucinacije, parkinsonizam, poremećaj sna i fluktuacija pažnje. Bolest spada u skupinu alfa-sinukleopatija. Patološka karakteristika alfa-sinukleopatija je pojava eozinofilnih citoplazmatskih inkluzija unutar bazalnih ganglija, kraljezničke moždine i kortikalnih neurona nazvanih Lewyjeva tjelešca. Lewyjeva tjelešca građana su od alfa-sinukleina. Prema važećim dijagnostičkim kriterijima za dijagnozu bolesti ključna je rana prisutnost demencije uz najmanje 2/3 ključne značajke (fluktuacija pažnje i koncentracije, rane rekurentne vidne halucinacije i parkinsonizam). Sugestivne kliničke značajke uključuju RBD (rapid eye movement sleep behavior disorder), osjetljivost na neuroleptike i smanjen „up-take“ transportera dopamina u bazalnim ganglijima na SPECT-u. Ukoliko se kognitivni poremećaj javio prije ili unutar prve godine od razvoja parkinsonizma, govorimo o demenciji s Lewyjevim tjelešcima, a ako se kognitivni poremećaj javio u kontekstu postojeće Parkinsonove bolesti riječ je o demenciji u sklopu PB. Kognitivne smetnje uključuju poteškoće u rješavanju Stroop testa, poteškoće s crtanjem ili vizualne halucinacije. Prisutna je i posturalna nestabilnost (sinkope s padovima), disfunkcija autonomnog živčanog sustava i učestale promjene raspoloženja (faze lucidnosti, konfuznost). MR-om mozga prikazuje se difuzna atrofija uz očuvanost okcipitalnog i meiotemporalnog režnja, a SPECT-om okcipitalna hipoperfuzija (34).



## 4. RASPRAVA

Kliničku sliku parkinsonizma karakterizira bradikineza, tremor i rigiditet. Prisustvo bradikineze uz barem jedan od ostala dva simptoma, kriterij je za postavljanje dijagnoze PB. Prije nego se to učini treba isključiti druge uzroke ovog sindroma što se postiže detaljnom anamnezom i fizikalnim pregledom gdje tražimo atipične značajke bolesti. Prisustvo nemotornih simptoma u ranijem stadiju bolesti, odgovor na terapiju levodopom i klinički tijek bolesti samo su neke od značajki koje pomažu u otklanjanju diferencijalno-dijagnostičkih dvojbi. Anamnestički, važan je podatak o nastanku i tijeku bolesti, brzini progresije, uzimanju lijekova, ranijoj traumi glave, intoksikaciji, upalnim i nasljednim bolestima, tumorima. Treba obratiti pažnju i na supranuklearnu kljenut pogleda, moguće cerebelarne simptome, pozitivan Babinski znak, prisustvo rane i teške demencije i sl. Podatci o drugim motornim simptomima također idu u prilog idiopatskoj bolesti, nesigurnost u hodu s učestalim padovima, posturalne promjene u vidu antefleksijskog stava s reduciranim pokretima ruku, hod sitnim korakom i zakočenost. Elementi koji dodatno podupiru dijagnozu sporadične PB uključuju unilateralan početak bolesti, tremor u mirovanju, asimetriju i progresivni poremećaj. Neurološkim pregledom, traže se znakovi parkinsonizma (bradikineza, tremor, rigiditet) (1, 6, 14). Bradikineza je usporenost prilikom započinjanja kretnji. Očituje se nemogućnošću izvođenja finih radnji poput zakopčavanja dugmeta na košulji, zatim tihim govorom ili otežanim gutanjem sa nakupljanjem sline. Drugi znakovi uključuju hipomimiju, hod sitnim korakom, ograničene kretnje ruku i mikrografiju. Kod neurološkog pregleda usporena je kako frekvencija tako i amplituda ponavljajućih pokreta. Treba biti oprezan kod pacijenata koji imaju komorbiditete (artiritis, cerebrovaskularni inzult, cerebelarna ataksija, depresija) jer se mogu zamijeniti za bradikinezu. Bradikineza se javlja uslijed abnormalne funkcije neuronalnih krugova (bazalni gangliji – korteks). Tremor je kod PB predominantno akinetički, niske

frekvencije (4-6 Hz) s izmjenom supinacije i pronacije. U početku se javlja unilateralno, ali s vremenom progredira i asimetričan je. Obično je izraženiji na okrajinama (šake i prsti), slabi prilikom izvođenja pokreta, a snažniji je u mirovanju i emocionalnom stresu te potpuno izostaje u snu. Tremor je obično prvi simptom zbog kojeg se pacijent javlja liječniku, a u početku ga je moguće zaustaviti mentalnim naporom. Međutim, za razliku od bradikineze, ne mora uvijek biti prisutan. Rigidnost obično najprije zahvaća rameni obruč. Pacijenti se žale na bol i zakočenost. Neurološkim pregledom uočava se povećan otpor pri izvođenju pasivnih kretnji. Ako je prilikom ispitivanja tonusa prisutan tremor, javlja se efekt zupčanika. Nemotorni simptomi obično prethode razvoju motornih simptoma, godinama ranije. Dijagnostički su značajni. Među najčešćima su depresija, konstipacija, anosmija i poremećaj sna. Nespecifični su i često prisutni kod starije populacije, a nerijetko se javljaju i u sklopu drugih oboljenja. Kognitivni poremećaji, neuropsihijatrijski simptomi i ispad autonomnih funkcija također imaju važnu ulogu u diferencijalnoj dijagnostici PB. Pozitivna reakcija na levodopu je također značajna u diferencijalnoj dijagnostici. Pacijenti s PB navode kako su nakon prve primjene lijeka osjetili olakšanje (3, 6, 14). Prije postavljanja dijagnoze primarnog idiopatskog parkinsonizma potrebno je obratiti pažnju na potencijalne uzroke sekundarnog parkinsonizma. Jedan od najčešćih uzroka sekundarnog parkinsonizma je lijekovima inducirani parkinsonizam. Karakterizira ga bilateralna simetrična zahvaćenost, izražena bradikineza i rigiditet uz odsutnost akinetičkog tremora kod većine pacijenata. Izazov u postavljanju dijagnoze predstavljaju oni pacijenti koji se prezentiraju sa tremorom u mirovanju i asimetričnim parkinsonizmom. Pojavnost distonije, akatizije i tardivne diskinezije kao i izostanak simptoma nakon prestanka uzimanja lijeka imaju veliki dijagnostički značaj. Anamnestički je važan podatak o eventualnoj prisutnosti simptoma prije uzimanja lijeka. Od slikovnih metoda najveći značaj ima DaTscan, kako u dijagnostici tako i prognozi same bolesti.

Od ostalih slikovnih metoda valja istaknuti PET, SPECT, MRS, MIBG scintigrafiju miokarda i transkranijalnu ultrasonografiju, s obzirom da iste mogu biti korisne u ranoj dijagnozi bolesti (9). Kod vaskularnog parkinsonizma, za razliku od PB, slabost ne zahvaća ruke i postura je očuvana, a tremor je rijedak. Stanje je praćeno razvojem lezija bijele tvari i moždanih lakuna. Bolest ima slična patološka i klinička obilježja kao i Binswangerova bolest (vaskularna demencija). Može se razviti inkontinencija, abnormalni piramidalni odgovor i kognitivno zaostajanje (10). Normotenzivni hidrocefalus, diferencijalno-dijagnostički pokazuje veliku sličnost sa idiopatskom Parkinsonovom bolesti. Javlja se obično kod starijih kao izražena bradikineza. Strukturne promjene mozga prikazane slikovnim metodama upućuju na dijagnozu bolesti, a kirurško liječenje CSF šantovima dovodi do poboljšanja u više od 80% oboljelih (12). Kod sekundarnog parkinsonizma uzrokovanog toksinima, važan je anamnestički podatak o korištenju intravenskih opijata, izloženosti pesticidima, teškim metalima, otapalima i ugljičnom monoksidu (13). Kada se govori o sekundarnom parkinsonizmu u sklopu tumorske bolesti, prikaz tumorske mase slikovnim metodama (CT, MR) potvrđuje dijagnozu. Pravovremena dijagnoza i adekvatno liječenje utječu na ishod bolesti (15). U metaboličkim bolestima (Gaucherova, Niemann-Pickova, hemokromatoza, fenilketonurija) dolazi do neuroloških ispada u vidu promjena u EEG-u, epilepsije i parkinsonizma. Prisustvo patognomoničkih gaucherovih stanica u bioptičkom uzorku, brzo progresivna neurodegeneracija, povišena koncentracijom željeza ili fenilalanina u krvi kao i znakovi zahvaćenosti drugih organskih sustava (jetra, srce, zglobovi) korisni su u diferencijaciji (16). Kod endokrinoloških poremećaja koji se prezentiraju parkinsonizmom najbitnije je dijagnosticirati osnovnu bolest. Liječenjem primarne bolesti dolazi do regresije simptoma (22). Za kroničnu traumatsku encefalopatiju najbitniji je anamnestički podatak o učestalim ponavljajućim udarcima u glavu, međutim bolest je za života nemoguće dijagnosticirati pa

često ostaje neprepoznata. Neurodegenerativne bolesti predstavljaju poseban diferencijalno-dijagnostički izazov. Za Wilsonovu bolest značajan je raniji početak bolesti, kognitivne i psihičke promjene, hepatični poremećaji te neurološki ispadi. Snižene vrijednosti bakra i ceruloplazmina u serumu govore u prilog bolesti, a ukoliko se na vrijeme prepozna i liječi moguć je i potpuni oporavak (26). Kod Huntingtonove bolesti, značajna je pojavnost u srednjoj životnoj dobi, a paralelno s poremećajem pokreta dolazi do poremećaja kognitivnih i bihevioralnih funkcija. Bolest se potvrđuje genetičkim testiranjem (27). Određene podtipove spinocerebelarne ataksije iznimno je teško razlikovati od PB jer se mogu dugo manifestirati isključivo parkinsonizmom bez znakova cerebelarne ataksije. Adekvatno genetičko testiranje nužno je za potvrdu dijagnoze (28). Atipični parkinsonizam (MSA, CBD, PSP, DLB) lako je razlikovati od PB ukoliko se slijede određeni dijagnostički kriteriji. Kriteriji za dijagnozu PSP uključuju: rani gubitak posturalnih refleksa sa učestalim padovima, ekstenziju vrata (u PB fleksija), odsustvo akinetičkog tremora, supranuklearnu paralizu pokreta i brzu progresiju bolesti. Konačna potvrda dijagnoze postavlja se uz pomoć slikovnih metoda (znak pingvina ili kolibrića na MR-u) (30). MSA se od PB razlikuje prisustvom simetričnog parkinsonizma uz piramidalne i cerebelarne znakove i diasutonomiju. Bolest je brzoprogredirajuća sa ranim razvojem posturalne nestabilnosti, a prisutan je i respiracijski stridor. MR-om se mogu prikazati strukturne abnormalnosti kao što su atrofija putamena ili olivopontocerebelarna degeneracija (33). Simptomi su kod CBD obično jednostrani, uključuju distoničko držanje ruke (alien hand sindrom), mioklonizme, vidni i senzorni heminegлект, apraksiju govora, gubitak kortikalnog senzibiliteta, odsustvo tremora i izostanak odgovora na terapiju levodopom (32). Dijagnostički kriterij za DLB jest vrijeme nastanka kognitivnog poremećaja, ukoliko se javio prije ili unutar prve godine od razvoja parkinsonizma, može se isključiti PB (6, 34).

## 5. ZAKLJUČCI

Dijagnoza Parkinsonove bolesti je predominantno klinička i ne postoji pouzdan test za razlikovanje PB od drugih formi parkinsonizma. Ona ovisi u prvom redu o iscrpnoj anamnezi i detaljnom neurološkom pregledu. Kriteriji za postavljanje dijagnoze uključuje prisutstvo barem dvije od tri kliničke značajke parkinsonizma (bradikineza +  $\geq 1$  tremor u mirovanju/rigiditet) uz anamnestički podatak o progresiji bolesti i dobrom odgovoru na terapiju levodopom. Parkinsonizam se obično javlja u sklopu primarne idiopatske bolesti, međutim, diferencijalna dijagnoza je dosta široka i uključuje mnoge rijetke uzroke parkinsonizma. Premda ih nećemo uvijek detaljno analizirati, treba biti otvoren prema neuobičajnostima koje mogu pomoći u postavljanju ispravne dijagnoze.

## 6. SAŽETAK

Parkinsonova bolest je složena neurodegenerativna bolest. Uzrok bolesti, kao i mehanizmi nastanka nisu u potpunosti razjašnjeni. Uglavnom se radi o kombinaciji nasljednih i okolišnih čimbenika, a rjeđe nalazimo specifične genske abnormalnosti. Bolest se manifestira poremećajem pokreta koji nastaje zbog gubitka dopaminergičkih neurona nigrostrijatalnog puta, a zahvaća i velik broj drugih regija mozga. Vodeći sindrom bolesti je parkinsonizam, hipokinetički poremećaj pokreta koji se klinički manifestira bradikinezom, rigorom, tremorom u mirovanju i gubitkom posturalnih refleksa. Dijagnoza Parkinsonove bolesti je predominantno klinička i temelji se na kombinaciji klinički utvrđenog parkinsonizma i suportivnih simptoma uz odsutnost atipičnih znakova. Konačna dijagnoza bolesti se postavlja post-mortem na temelju nalaza Lewyjevih tjelešaca u stanicama bazalnih ganglija i degeneraciji supstancije nigre. Parkinsonizam, međutim, nije isključivo vezan za Parkinsonovu bolest nego se može javiti i u čitavom nizu različitih bolesti i stanja pa govorimo o sekundarnom, atipičnom ili parkinsonizmu u sklopu neurodegenerativnih oboljenja. Iscrpna anamneza i detaljan klinički pregled potpomognuti kako slikovnim tako i laboratorijskim pretragama preduvjet su za postavljanje ispravne dijagnoze što u konačnici vodi ka boljoj kvaliteti života i produljenom životnom vijeku.

**KLJUČNE RIJEČI:** Parkinsonova bolest, parkinsonizam, bradikineza, rigor, tremor, sekundarni parkinsonizam, atipični parkinsonizam

## 7. SUMMARY

Parkinson's disease is a complex neurodegenerative disease. The cause of the disease, as well as the mechanism of its occurrence, have not been fully elucidated. It is mainly caused by combination of hereditary and environmental factors, and less often by specific genetic abnormalities. The disease is manifested by a movement disorder caused by the loss of dopaminergic neurons of the nigrostriatal pathway. A large number of other brain regions may be affected. The leading syndrome of the disease is parkinsonism, a hypokinetic movement disorder that is clinically manifested by bradykinesia, rigidity, tremor at rest, and postural instability. The diagnosis of Parkinson's disease is predominantly clinical, based on a combination of clinically established parkinsonism and supportive symptoms in the absence of atypical signs. The final diagnosis of the disease is made postmortem based on the finding of Lewy bodies in the cells of the basal ganglia and the degeneration of the grey matter. Parkinsonism, however, is not exclusively related to Parkinson's disease, but can also occur in a number of different diseases and conditions, so we are talking about secondary, atypical or parkinsonism as part of neurodegenerative diseases. A comprehensive history and detailed clinical examination, supported by both imaging and laboratory tests, are a prerequisite for making a correct diagnosis, ultimately leading to better quality of life and extended lifespan.

KEY WORDS: Parkinson's disease, parkinsonism, bradykinesia, rigor, tremor, secondary parkinsonism, atypical parkinsonism

## 8. LITERATURA

1. Brinar V i suradnici. Neurologija za medicinare. Medicinska naklada – Zagreb, 2009.
2. Wirdefeldt K, Adami HO, Cole P, Trichopoulos D, Mandel J. Epidemiology and etiology of Parkinson's disease: a review of the evidence. *Eur J Epidemiol.* 2011 Jun;26 Suppl 1:S1-58. doi: 10.1007/s10654-011-9581-6. Epub 2011 May 28. PMID: 21626386.
3. Vuletić V. Parkinsonova bolest – nove spoznaje. *Medicus [Internet].* 2019 [pristupljeno 29.06.2021.];28(1 Neurologija):27-32.
4. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, Obeso J, Marek K, Litvan I, Lang AE, Halliday G, Goetz CG, Gasser T, Dubois B, Chan P, Bloem BR, Adler CH, Deuschl G. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2015 Oct;30(12):1591-601. doi: 10.1002/mds.26424. PMID: 26474316.
5. Kouli A, Torsney KM, Kuan WL. Parkinson's Disease: Etiology, Neuropathology, and Pathogenesis. In: Stoker TB, Greenland JC, editors. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects [Internet].* Brisbane (AU): Codon Publications; 2018 Dec 21. Chapter 1. PMID: 30702842.
6. Weiner WJ. A differential diagnosis of Parkinsonism. *Rev Neurol Dis.* 2005 Summer;2(3):124-31. PMID: 16400311.
7. Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA.* 2020 Feb 11;323(6):548-560. doi: 10.1001/jama.2019.22360. PMID: 32044947.
8. Terashi H, Taguchi T, Aizawa H. Secondary parkinsonism. *Nihon Rinsho.* 2017 Jan;75(1):63-70. English, Japanese. PMID: 30566296.



9. Shin HW, Chung SJ. Drug-induced parkinsonism. *J Clin Neurol*. 2012 Mar;8(1):15-21. doi: 10.3988/jcn.2012.8.1.15. Epub 2012 Mar 31. PMID: 22523509.
10. Korczyn AD. Vascular parkinsonism--characteristics, pathogenesis and treatment. *Nat Rev Neurol*. 2015 Jun;11(6):319-26. doi: 10.1038/nrneurol.2015.61. Epub 2015 Apr 28. PMID: 25917706.
11. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Vascular parkinsonism--an important cause of parkinsonism in older people. *Age Ageing*. 2005 Mar;34(2):114-9. doi: 10.1093/ageing/afi025. PMID: 15713855.
12. Williams MA, Relkin NR. Diagnosis and management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *Neurol Clin Pract*. 2013 Oct;3(5):375-385. doi: 10.1212/CPJ.0b013e3182a78f6b. PMID: 24175154.
13. Goldman SM. Environmental toxins and Parkinson's disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2014;54:141-64. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-011613-135937. Epub 2013 Sep 16. PMID: 24050700.
14. Greenland JC, Barker RA. The Differential Diagnosis of Parkinson's Disease. In: Stoker TB, Greenland JC, editors. *Parkinson's Disease: Pathogenesis and Clinical Aspects* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2018 Dec 21. Chapter 6.
15. Kondo T. [Brain tumor and parkinsonism]. *Nihon Rinsho*. 1997 Jan;55(1):118-22. Japanese. PMID: 9014433.
16. Nam GE, Kim SM, Han K, Kim NH, Chung HS, Kim JW, Han B, Cho SJ, Yu JH, Park YG, Choi KM. Metabolic syndrome and risk of Parkinson disease: A nationwide cohort study. *PLoS Med*. 2018 Aug 21;15(8):e1002640. doi: 10.1371/journal.pmed.1002640. PMID: 30130376.

17. Aflaki E, Westbroek W, Sidransky E. The Complicated Relationship between Gaucher Disease and Parkinsonism: Insights from a Rare Disease. *Neuron*. 2017 Feb 22;93(4):737-746. doi: 10.1016/j.neuron.2017.01.018. PMID: 28231462.
18. Patiño-Escobar B, Solano MH, Zarabanda L, Casas CP, Castro C. Niemann-Pick Disease: An Approach for Diagnosis in Adulthood. *Cureus*. 2019 May 28;11(5):e4767. doi: 10.7759/cureus.4767. PMID: 31363448.
19. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. *Interna medicina*. 4. izd. Zagreb: Ljevak, 2008.
20. Bacon BR, Adams PC, Kowdley KV, Powell LW, Tavill AS; American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of hemochromatosis: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2011 Jul;54(1):328-43. doi: 10.1002/hep.24330. PMID: 21452290.
21. Williams RA, Mamotte CD, Burnett JR. Phenylketonuria: an inborn error of phenylalanine metabolism. *Clin Biochem Rev*. 2008 Feb;29(1):31-41. PMID: 18566668.
22. Abe S, Tojo K, Ichida K, Shigematsu T, Hasegawa T, Morita M, Sakai O. A rare case of idiopathic hypoparathyroidism with varied neurological manifestations. *Intern Med*. 1996 Feb;35(2):129-34. doi: 10.2169/internalmedicine.35.129. PMID: 8680101.
23. Liddle RA. Parkinson's disease from the gut. *Brain Res*. 2018 Aug 15;1693(Pt B):201-206. doi: 10.1016/j.brainres.2018.01.010. Epub 2018 Jan 31. PMID: 29360467.
24. Limphaibool N, Iwanowski P, Holstad MJV, Kobylarek D, Kozubski W. Infectious Etiologies of Parkinsonism: Pathomechanisms and Clinical Implications. *Front Neurol*. 2019 Jun 19;10:652. doi: 10.3389/fneur.2019.00652. PMID: 31275235.

25. Šeper V, Nešić N. Kronična traumatska encefalopatija; dijagnostički kriteriji i terapijski modeli. *Acta medica Croatica* [Internet]. 2019 [pristupljeno 30.06.2021.];73(1):71-76.
26. Lorincz MT. Neurologic Wilson's disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2010 Jan;1184:173-87. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.05109.x. PMID: 20146697.
27. Martino D, Stamelou M, Bhatia KP. The differential diagnosis of Huntington's disease-like syndromes: 'red flags' for the clinician. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 Jun;84(6):650-6. doi: 10.1136/jnnp-2012-302532. Epub 2012 Sep 19. PMID: 22993450.
28. Park H, Kim HJ, Jeon BS. Parkinsonism in spinocerebellar ataxia. *Biomed Res Int*. 2015;2015:125273. doi: 10.1155/2015/125273. Epub 2015 Mar 19. PMID: 25866756.
29. Kurian MA, Hayflick SJ. Pantothenate kinase-associated neurodegeneration (PKAN) and PLA2G6-associated neurodegeneration (PLAN): review of two major neurodegeneration with brain iron accumulation (NBIA) phenotypes. *Int Rev Neurobiol*. 2013;110:49-71. doi: 10.1016/B978-0-12-410502-7.00003-X. PMID: 24209433.
30. Abdo WF, Borm GF, Munneke M, Verbeek MM, Esselink RA, Bloem BR. Ten steps to identify atypical parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Dec;77(12):1367-9. doi: 10.1136/jnnp.2006.091322. Epub 2006 Jul 17. PMID: 16847047.
31. Höglinger GU, Respondek G, Stamelou M et al. Clinical diagnosis of progressive supranuclear palsy: The movement disorder society criteria. *Mov Disord*. 2017 Jun;32(6):853-864. doi: 10.1002/mds.26987. Epub 2017 May 3. PMID: 28467028.
32. Shimohata T, Aiba I, Nishizawa M. [Diagnoses of corticobasal syndrome and corticobasal degeneration]. *Rinsho Shinkeigaku*. 2016;56(3):149-57. Japanese. doi: 10.5692/clinicalneurology.000841. Epub 2016 Mar 13. PMID: 26876110.

33. Wenning GK, Geser F, Stampfer-Kountchev M, Tison F. Multiple system atrophy: an update. *Mov Disord.* 2003 Sep;18 Suppl 6:S34-42. doi: 10.1002/mds.10561. PMID: 14502654.
34. Gibb WR, Esiri MM, Lees AJ. Clinical and pathological features of diffuse cortical Lewy body disease (Lewy body dementia). *Brain.* 1987 Oct;110 ( Pt 5):1131-53. doi: 10.1093/brain/110.5.1131. PMID: 2823957.

## 9. ŽIVOTOPIS

Damir Katić rođen je 08.09.1988. u Mostaru. Pohađao je osnovnu školu Stolac. 2003. godine upisuje srednju medicinsku školu Sestara milosrdnica u Mostaru, smjer medicinski tehničar. Po završetku srednje škole, 2007. godine, seli se u Rijeku gdje upisuje studij medicine na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Govori engleski jezik. U slobodno vrijeme bavi se sportom.