Parkinsonova bolest

Mišević, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:585962

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository

zir.nsk.hr

UNIRI DIGITALNA KNJIŽNICA

Image not found or type unknown

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Maja Mišević

PARKINSONOVA BOLEST

Diplomski rad

Rijeka, 2016.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Maja Mišević

PARKINSONOVA BOLEST

Diplomski rad

Rijeka, 2016.

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

Diplomski rad ocijenjen je dana _____u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____
2. _____
3. _____

Rad sadrži 42 stranica, 10 slika, 13 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem roditeljima na podršci, potpori i strpljenju.

Također se zahvaljujem mentoru doc.dr.sc. Oliviu Perkoviću na pomoći i uputama vezanim za diplomski rad.

SADRŽAJ

1. UVOD 1
2. SVRHA RADA 3
3. TERMINOLOGIJA 4
4. EPIDEMIOLOGIJA 5
5. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA 6
5.1 GENETIKA 6
5.1.1 Alfa-sinuklein 6
5.1.2 Parkin 7
5.1.3 Drugi proteini 7
6. PATOFIZIOLOGIJA 9
6.1 DIREKTNI PUT 10
6.2 INDIREKTNI PUT 11
7. PATOLOGIJA 14
8. DIJAGNOSTIKA 16
9. KLINIČKA SLIKA 18
9.1 INICIJALNI SIMPTOMI 19
9.2 PRIMARNI SIMPTOMI 20
Tremor u mirovanju 20
9.2.2 Rigor 20
9.2.3 Bradikineza 20
9.2.4 Hod 20
9.2.5 Problemi s ravnotežom i posturalna nestabilnost 21
9.3 SEKUNDARNI SIMPTOMI 21
9.4 SIMPTOMI POVEZANI S PONAŠANJEM 22
9.5 SIMPTOMI POVEZANI S TERAPIJOM 24
9.5.1 „Wearing off“ 24
9.5.2 „On-off“ fenomen 24
9.5.3 Diskinezija 24
10. LIJEČENJE 27
10.1.1. Inicijalni tretman 27
10.1.2 Levodopa 28
10.1.3 Agonisti dopamina (AD) 29
10.1.4 Antikolinergici 30

10.1.5 COMT inhibitori 30
10.1.6 Selektivni inhibitori enzima monoaminooksidaze B (MAO-B) 31
10.1.7 Amantadin 31
10.2 TERAPIJA NEMOTORNIH SIMPTOMA 32
10.3 NEUROKIRURŠKO LIJEČENJE 33
10.4 NEFARMAKOLOŠKA TERAPIJA 34
11. RASPRAVA 35
12. ZAKLJUČCI 37
13. SAŽETAK 38
14. SUMMARY 39
15. LITERATURA 40
16. ŽIVOTOPIS 42

POPIS SKRAĆENICA

PB- Prkinsonova bolest

AS- Alfa- sinuklein

ARJP- autosomno recesivni juvenilna PB

UPS- ubikvitin- proteasomalni sustav

MPTP- 1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridin

GPe: vanjski globus palidus

GPi: unutarnji globus palidus

PPN: jezgra pedunkulopontinusa

SNc: supstancija nigra (*pars compacta*)

SNr: supstancija nigra (*pars reticularis*)

STN: subtalamička jezgra

PET: pozitronska emisijska tomografija

VL/VA - ventrolateralna/ventroanteriorna

GABA- gama aminomaslačna kiselina

LT- Lewyjeva tjelešca

PARK1- gen parkina

SPECT- jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija

VIT- ventralnu intermedijalnu jezgru talamusa

DaTSCAN- SPECT scintigrafija mozga korišćenjem 123I-FP-CIT

GIT- gastrointestinalni

REM- brzi pokreti očiju

RBD- poremećaj ponašanja REM spavanja

PDD- demencija u Prkinsonovoj bolesti

DIB- bolest Lewyjevih tjelešaca

AB- Alzheimerova bolest

EDS- pretjerana dnevna pospanost EDS

RLS- sindrom nemirnih nogu RLS

PLMD- poremećaj periodičnih pokreti udova

AD- agonisti dopamina

COMT- Inhibitori enzima katekol-O-metiltransferaze

MAO- selektivni inhibitori enzima monoaminooksidaze B

DBS- duboka stimulacija mozga

1. UVOD

Parkinsonova bolest (PB) je druga najčešća neurodegenerativna bolest, koju premašuje samo Alzheimerova bolest (AD). Procjenjuje se da oko jedan milijun osoba u Sjedinjenim Američkim Državama i pet milijuna osoba u svijetu pate od ovog poremećaja. PB pogađa sve zemlje, te utječe na muškarce i žene svih rasa i zanimanja. Srednja dob početka bolesti je oko 60 godina, ali postoje slučajevi oboljevanja i u 20-im, pa čak i mlađe. Učestalost PB povećava sa starenjem, a procjenjuje se da će se prevalencija bolesti značajno povećati u budućnosti. [1]

PB je poremećaj središnjeg živčanog sustava, koji uključuju prvenstveno degeneraciju živčanih stanica u bazalnom gangliju i njihov gubitak u supstanciji nigri.

Općenito, tipični znakovi i simptomi bolesti bazalnih ganglija uključuju :

- nepravilnost kretanja (u svim slučajevima bolesti bazalnih ganglija)
- mišićna hiper- ili hipotonija (u većine bolesnika)
- nekontrolirani pokreti (često)
- psihijatrijski poremećaji (ponekad) [5]

Povišen tonus mišića je često u kombinaciji sa deficitom kretanja, dok je smanjeni mišićni tonus često u kombinaciji sa suviškom kretanja.

Prema tome, ekstrapiramidni sindromi se dijele na:

- hipertonično-hipokinetički sindrom
- hipotonično-hiperkinetički sindrom (5)

U hipertonično-hipokinetičkom sindromu povećani mišićni tonus se obično očituje kao **rigidnost**. Pomanjkanje kretnji se manifestira kao **hipokinezija** (smanjena pokretljivost ili

akinezija (potpuni nedostatak kretanja). Treći sindrom, često prisutan, je **tremor**. Ova kliničko trijada, pod nazivom **Parkinsonov sindrom** (ili parkinsonizam) je obično prisutna u Parkinsonovoj bolesti. Međutim, postoje i drugi uzroci parkinsonizma. To su brojne neurodegenerativne bolesti koje u osnovi imaju gubitak neurona, ne samo u osnovnim ganglijima (ekstrapiramidalne manifestacije), već i u drugim područjima CNS-a, što se klinički manifestira neurološkim deficitom sukladno zahvaćenim područjima. (5)

Gotovo svi oblici parkinsonizma proizlaze iz smanjenjnog prijenosa dopamina u bazalnim ganglijijima. [2]

2. SVRHA RADA

Svrha ovog rada jest prikazati iz dostupne literature novije spoznaje o etiopatogenezi Parkinsonove bolesti, njezinu kliničku sliku, smjernice za pravilnu dijagnostiku i liječenje navedene bolesti.

3. TERMINOLOGIJA

James Parkinson je 1817. godine proučavao poremećaj karakteriziran bradikinezijom, tremorom u mirovanju, rigidnošću i posturalnom nestabilnošću. Time je definirao neurodegenerativnu bolest koja se očituje relativno stereotipnom maniferstacijom i koja je dobila naziv po njemu. [3]



Slika 1. Prikaz Jamesa Parkinsona, liječnika iz 19. stoljeća po kojem je bolest dobila ime [12]

4. EPIDEMIOLOGIJA

Parkinsonova bolest ima ukupnu prevalenciju od 0,15 %. [5]

Učestalost Parkinsonove bolesti je 16-19 100.000 godišnje. Učestalost se povećava progresivno sa starenjem, pa tako pogađa 1-2% populacije starije od 65 godina i do 4-5 % populacije starije od 85 godina. Učestalost se može smanjiti u devetom desetljeću.

Rizik razvoj PB tokom života je 2% za muškarce i 1,3% za žene. Očekuje se da će se broj osoba koji će bolovati od PB-a udvostručiti (od 4.1-4.6 milijuna na 8.7-9.3 milijuna) do 2030. godine. Prevalencija raste strmo s dobi : 50-59 godina: 17,4 100.000; 70-79 godina: 93,1 100,000. Srednja dob početka bolesti je 60. godina. Bolest se pojavljuje i u žena i muškaraca s prevlašću muške populacije u omjeru M:Ž= 3:2. [4]

5. ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Iako osnovni uzrok smrti neurona ostaje neizvjestan, istraživači su identificirali nekoliko staničnih karakteristike koje su zajedničke u ovoj bolesti, a koje se čini da imaju ulogu u degeneraciji neurona. Glavni među tim karakteristikama je prisutnost Lewyjevih tjelešaca u neuronima supstancije nigre, moždanog debla i drugim dijelovima mozga. Lewyjeva tjelešca su guste nakupine proteina, ružičaste citoplazmatske inkluzije koje se nalaze unutar pigmentiranih neurona. [7] Oni su ujedno, uz gubitak pigmentiranih dopaminskih neurona, primarna neuropatološka značajka ove bolesti. [3] 10–15% slučajeva PB se nasljeđuju, dok većina, 85-90 % se javljaju sporadično i nepoznatog su uzroka. [1]

5.1 GENETIKA

Do posljednjeg desetljeća, mnogi istraživači su vjerovali da je PB izazvana isključivo okolišnim čimbenicima. Međutim, otkrića genskih mutacija u obiteljskim ili naslijeđenim oblicima PB, doveli su do eksplozije istraživanja o PB genima i funkciji proteina koji su kodiran istima. Iako većina ljudi ne nasljeđuju PB, proučavanje gena odgovornih za slučajeve naslijeđene PB može pomoći znanstvenicima razumjeti obje vrste PB, sporadične (nenasljedne) i naslijeđene. Isti geni i proteini koji se mijenjaju ili nedostaju u naslijeđenim slučajevima, mogu također biti promijenjeni u sporadičnim slučajevima pod utjecajem okolišnih toksina ili drugih faktora. Slijedi sažetak koji ističe trenutno znanje o genima za koje se zna da su uključeni u PB i funkcije proteina koje ti geni proizvode. [7]

5.1.1 Alfa-sinuklein

Alfa-sinuklein (AS) je sveprisutni neuronski protein nepoznate funkcije, koji vjerojatno ima ulogu u sinaptičkom transportu vezikula. Pojačana ekspresijom AS-a na životinjskim modelima dovodi do neurodegeneracije dopaminergičkih stanica (poglavito u supstanciji nigri). Utvrđeno

je da PARK 4, koji označava utrostručenje normalnog AS gena, dovodi do porasta razina proteina AS i razvoja rano-nastupajuće PB. Također, mutacije ovog proteina povezane su s nastankom PB. To je dovelo do otkrića da je AS glavna komponenta Lewyjevih tjelešaca. Dakle, možemo zaključiti da utrostručenje gena za AS i sukladno time povećanje razine proteina u neuronima, može uzrokovati PB. Ova spoznaja je ujedno uvelike doprinijela hipotezi da je akumulacija proteina u neuronima temeljni događaj u patogenezi PB. [2,3]

5.1.2 Parkin

Parkin je dio tzv. ubikvitin- proteaza sustava, koji razgrađuje proteine u stanici. To sugerira da mutacije za Parkin mogu dovesti do nakupljanja toksičnih proteina unutar neurona. Nalazi iz različitih skupina studija ukazuju na to da Parkin može pomoći u regulaciji oslobađanje dopamina iz substancije nigre u neurone. Druge pak studije pokazuju da noramalan Parkin štiti neurone iz raznih prijetnji, uključujući toksičnost izazvanu alfa-sinukleinom i proteasomalnu disfunkciju. [7]

Mutacija Parkina dovodi do ranog nastupa PB, koji se naziva i autosomno recesivna juvenilna PB (ARJP). Također, Parkin mutacija je najčešći genetski uzrok PB. U jednoj europskoj studiji, mutacija za Parkin je identificirana u 40% osoba s početka PB prije dobi od 40 godina. [3]

5.1.3 Drugi proteini

UCHL1 je još jedan član ubikvitin-proteasomalnog sustava (UPS). PINK1 je nedavno identificiran mitohondrijske protein kinaze čija mutacija može povećati osjetljivost na oksidativni stres i apoptozu. DJ -1 je protein nepoznate funkcije.

Ti različiti genetski rezultati sugeriraju da je ključan korak u patogenezi PB disfunkcija UPS-a. U prilog ovom zaključku govori dokaz da specifični inhibitori UPS-a na životinjskim modelima mogu uzrokovati neuropatološke i motorne abnormalnosti koje karakteriziraju parkinsonizam. [3]

U sporadičnih slučajeva PB, studije ukazuju na to da okolišni čimbenici vjerojatno igraju važniju ulogu u bolesnika starijih od 50 godina, dok genetski faktori su važniji u mlađih bolesnika. Epidemiološke studije predlažu da je povećan rizik od razvoja PB povezan sa izloženosti pesticidima, ruralnim životom, te konzumacijom pitke vode iz bunara. S druge strane čimbenici koji smanjuju rizik su pušenje i kofein. [1]

Među ostalim mogućim faktorima rizika spadaju žene u postmenopauzi koje ne primaju hormonski nadomjesnu terapiju, život na selu (s dugotrajnim izlaganjem kemikalijama, herbicidima/ pesticidima), povrede glave, srednji životna dob, pretilost, nedostatak vježbe i neke infekcije. [4]

Međutim, nije utvrđeno da i jedan okolišni faktor uzrokuje PB. U prilog hipotezi o utjecaju okolišnih čimbenika govori da je MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,5,6-tetrahidropiridin, nusprodukt drogi nalik heroinu) izazvao sindrome nalik PB u ovisnika u sjevernoj Kaliforniji 1980. MPTP je transportiran u CNS, gdje je metaboliziran u MPP+, mitohondrijski toksin koji oštećuje dopaminergičke neurone. Međutim, unatoč tim spoznajama MPTP nisu uspjeli povezati sa nastankom sporadične PB, dok se danas rabi za dobivanje eksperimentalnog modela PB-a u majmuna. [1,11]

Predloženo je da u većini slučajeva PB nastaje zbog tzv. "dvostrukog hita" (*eng.* „*double hit*“) koja uključuje interakciju mutacije gena (koji čine organizam osjetljivijim za utjecaj okolišnih čimbenika) i izlaganje toksičnim faktorima iz okoliša. Prema ovom predlošku, oba faktora su nužna za nastanak PB, a prisustvo samo jednog ili drugog čimbenika nije sam po sebi dovoljan da bi uzrokovao bolest. [1]

6. PATOFIZIOLOGIJA

Regija u mozgu koja je primarno zahvaćena u PB je supstancija nigra. Nju čine neuroni koji šalju signale putem neurotransmitera dopamina. Ti signali kroz aksone putuju do strijatuma. Od tuda se takvi neuroni projiciraju u putamen i kaudu, odakle je neurotransmisija dopamina usmjerena kroz *globus pallidus*, na subtalamičke jezgre, do talamusa, a zatim u primarnu motornu koru. Ovaj put je vrlo važan za kontrolu normalnih pokreta tijela. Kad neuroni u supstanciji nigri degeneriraju, njihov manjak dopamina uzrokuje da neuroni strijatuma progresivno nestaju. [3,7]

Put dopamina u bazalnim ganglijima sudjeluje u složenom krugu ekscitirajućih i inhibirajućih puteva koji su dio petlje koja povezuje koru sa talamusom preko bazalnih ganglija i natrag do frontalne kore, a služi za moduliranje motornog sustava. [4]

Da bi objasnili mehanizam koji dovodi do ovakvog stanja, najprije ću se osvrnuti na strukture koje čine bazalni ganglij, te ću potom, opisavši direktni i indirektni put, prikazati kako su oni međusobno povezani, te kako utječu jedni na druge.

Funkcionalna organizacija bazalnih ganglija.

Bazalne ganglije čine ulazni, izlazni i intermedijarni kompleks.

Ulazni kompleks:

- Strijatum
- Kauda, putamen

Izlazni kompleks:

- Unutarnji *globus pallidus* (GPi)
- Supstancija nigra (*pars reticularis*) (SNr)

Intermedijarni kompleks:

- Vanjski *globus pallidus* (GPe)
- Jezgra subtalamusa (STN)

- Supstancija nigra (*pars compacta*) (SNc) [9]

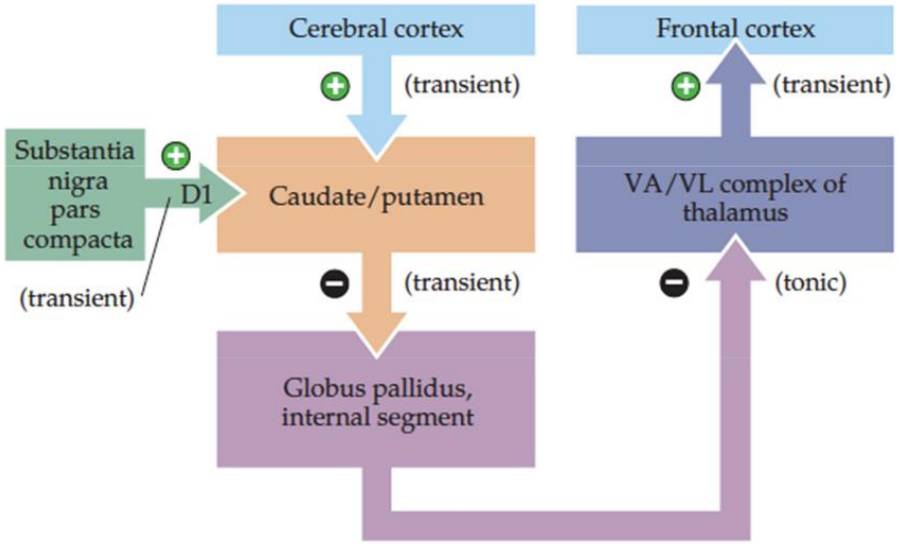
Potrebno je još navesti da su GABA inhibitorski neurotransmitori, a glutamat je ekscitacijski neurotransmitor.

Postoje dva puta kojim bazalni gangliji stoje u međusobnoj interakciji i utječu jedan na drugog: direktni i indirektni put.

6.1 DIREKTNI PUT

Direktni put počinje sa korteksom koji putem **glutaminergičkih projekcija (ekscitacijski neurotransmiteri)** dolaze do strijatuma (kauda i putamen), (slika 3). Potom slijede neuroni koji povezuju srijatum sa izlaznim kompleksom (GPi i SNr). Neuroni strijatuma sadržavaju **GABA, inhibitorski neurotransmitor** i supstanciju P (neuropeptid koji funkcionira kao neurotransmitor i neuromodulator). Također na sebi ispoljavaju **ekscitirajuće D1 dopaminske receptore** (preko kojih na njih utječe supstancija nigra *pars compacta*). Nadalje, od GPi/SNr-a dalje se šalju GABAergičke projekcije do jezgri talamusa (*ventral anterior* i *ventral lateral*). I posljednje, iz VL/VA jezgri talamusa glutaminergičke projekcije vode natrag u korteks. Time se zatvara ovaj put. [3]

Strijatum inhibira GPi/SNr, a GPi/SNr inhihibiraju talamus. Potom ti signali iz talamusa završavaju u korteksu. Prema tome, konačni učinak direktnog puta je **ekscitacija,** čime se stimulira kortikalna aktivnost. [3]

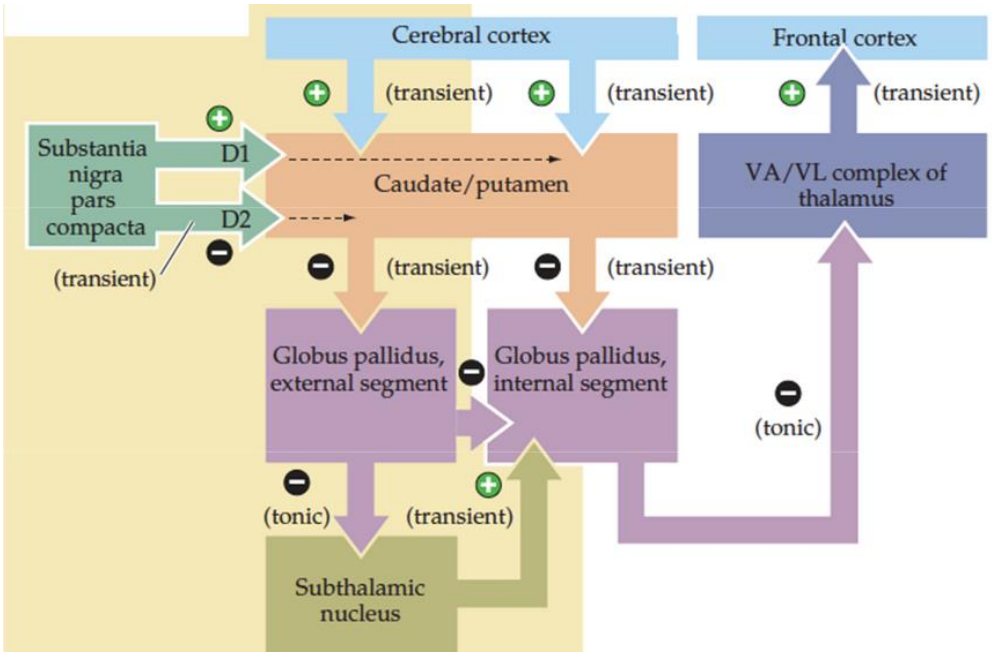


Slika 3: Direktni put [4]

6.2 INDIREKTNI PUT

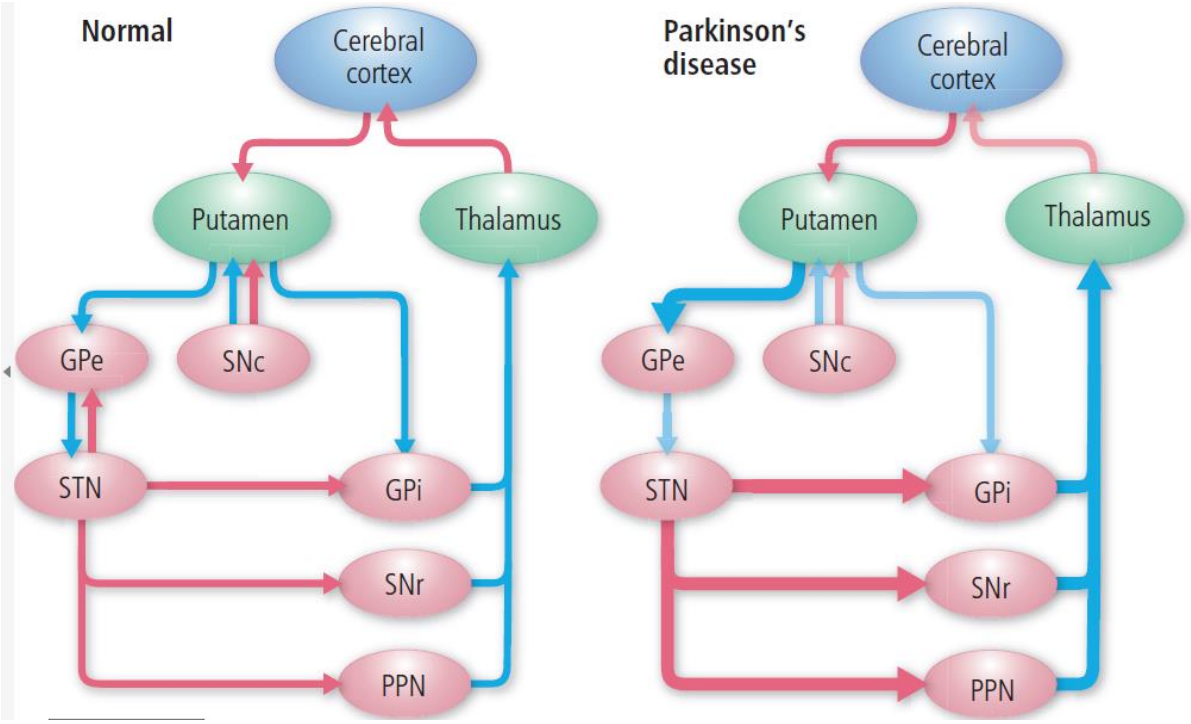
Indirektni put uključuje sinapse sa GPe i sa subtalamičkim jezgrama (STN) (slika 4). Neuroni ovog puta sadržavaju enkefalin i izražavaju inhibitorne D2 dopaminske receptore. Ovaj put sadržava tri glutaminerkička i tri GABAergička tipa neurona. Glutaminergički neuroni se iz korteksa proiciraju do strijatuma, kao i u direktnom putu. Zatim, strijatalni GABAergički neuroni se projiciraju do GPe. Potom, iz GPe odlazi drugi set GABAergičkih neurona koji se proiciraju u STN. STN čine glutaminergički neuroni koji se konačno proiciraju u GPi/SNr. Nakon toga, ponovno kao i u direktnom putu, neuroni iz GPi/SNr šalju GABAergičke neurone do talamusa, odakle glutaminergički neuroni šalu impulse u korteks. [4,8]

Povećana aktivnost indirektnog puta ekscitira GPi neurone, što u konačnici **inhibira** kortikalnu aktivnost. [4]



Slika 4: Indirektni put [14]

Neuropatološki znak Parkinsonove bolesti je degeneracija dopaminskih neurona u supstanciji nigri. Gubitak dopaminergičkih neurona dovodi do degeneracije nigrostrijatalnih dopaminergičnih puteva i do nedostataka dopamina u strijatumu. To, zauzvrat, rezultira pojačanom aktivnosti strijatalnih glutamatergičkih neurona, koji su zaslužni za kliničku manifestaciju bolesti. [5]



Slika 5: Klasična shema kruga bazalnog ganglija, direktni i indirektni put u Parkinsonovoj bolesti i u normalnom stanju [4]

GPe: vanjski globus pallidus, GPi: unutarnji globus pallidus, PPN: jezgra pedunkulopontinusa, SNc: supstancija nigra (pars compacta), SNr: supstancija nigra (pars reticularis), STN: subtalamička jezgra

U Parkinsonovoj bolesti smanjenje dopaminergičkih neurona u PB utječe na direktan put tako da smanjuje aktivnost GPi i SNr, koja dovodi do povećane inhibicije od strane GPi i SNr-a. U indirektnom putu, nedostatak dopamina u PB dezinhibira sinapse strijatopalidalnih neurona sa GPe, čime se smanjuje aktivnost u inhibicijskim palidosubtalamičkim neuronima. Nedostatak dopamina povećava stijatalnu aktivnost kroz projekciju na GABAergičke neurone koji povećavaju aktivnost na GPe. [3] GPe dalje šalje GABAergički inhibicijski signal na subtalamičku jezgru STN i unutarnji *globus pallidus* (GPi) i tako je njegov je inhibicijski signal na STN i (GPi) smanjen. Nadalje, nedostatak dopamina uzrokuje kroz indirektni put i

dezinhibiciju STN-a. STN, koji snažno ekscitira GPi i supstanciju nigru *reticulata*-u (SNR), sada povećava aktivnost znatno iznad normalne da bi podražio GPi i SNR. [4]

Precizan patofiziološki mehanizam disfunkcije koja dovodi do smrti dopaminergičkih stanica još se uvijek ne zna. Mogući mehanizmi uključuju: akumulaciju proteina (koji djeluju toksično na neuron), mitohondrijsku disfunkciju, te oksidativni stres. Ovi mehanizmi mogu također, djelovati samostalno ili uzajamno i izazvati smrt dopaminergičkih stanica. [3]

Naime, upravo je supstancija nigra regija središnjeg živčanog sustava bogata željezom što ju predisponira za nastanak slobodnih radikala. Postmortalne studije u bolesnika sa PB-om jasno su dokazale sniženje antioksidansa i oksidativno oštećenje bazalnih ganglija. [11]

ZAKLJUČAK: Degeneracijom dopaminergičkih nigrostrijatalnih projekcija u strijatalnim neuronima povećava se **GABAergička aktivnost,** a to uzrokuje pojačanu aktivnost u indirektnim putevima bazalnih ganglija. Raste aktivnost i subtalamičke jezgre, a to uzrokuje inhibiciju glutaminergičkih neurona talamusa. Posljedica je smanjeno odašiljanje impulsa u krugovima bazalnih ganglija s redukcijom aktivnosti motoričkog korteksa u precentralnoj vijuzi frontalnog režnja. [11]

7. PATOLOGIJA

Degeneracija supstancije nigre (SN) *pars compacta* je patološki znak PB. Osim gubitka stanica u SN, stanice se gube i u *globus pallidus*-u i putamenu. Neuroni unutar SN-a sami po sebi vrše sintezu neurotransmitera dopamina. Te stanice sadrže tamni pigment neuromelanin. Simptomi PB-a se razvijaju kada otprilike 60% tih stanica umre. Istovremeno, inspekcija SN u PB pokazuje abnormalno bljedilo u usporedbi s karakterističnom bojom koja se vidi u normalnim hiperpigmentiranim stanicama koje sadrže melanin (slika 6). [3]

U takvim degeneriranim neuronima nalazimo citoplazmatske inkluzije, Lewyjeva tjelešca (LT) (slika 7). Osim što su jedna od glavnih karakteristika bolesti, oni su ujedno, uz gubitak pigmentiranih dopaminskih neurona, primarna neuropatološka značajka ove bolesti. [3]

Ona se također mogu naći i u *locus coeruleus*-u, tegmentumu, kranijalnim motoričkim živcima i perifernim autonomnim ganglijima. [3] Oni se ujedno smatraju markerima neuralne degeneracije, jer su uočeni gubici neurona upravo na predilekcijskim mjestima za Lewyjeva tjelešca. Više od 70 molekula je identificirano u LT, a najviše ih izgrađuje alfa-sinuklein. Nedavna istraživanja su dala pretpostavku da oligomeri i protofibrili alfa-sinukleina su toksični i da LT mogu zapravo predstavljati citoprotektivan mehanizam u PB. [10]

Istraživanja su pokazala da se neuropatološka progresija bolesti može pratiti kroz 6 stupnjeva. U prvom i drugom stadiju bolest se nalazi u presimptomatskoj fazi i obilježena je pojavom inkluzijskih tjelešaca u tegmentumu ponsa, olfaktoričkom bulbusu i produženoj moždini. Poremećaj ovih struktura uzrokuju pojavu hiposomije i poremećaje sna koji se danas smatraju premonitornim simptomima PB-a. Stadij 3 i 4 obuhvaća simptomatsku fazu bolesti u kojoj je zahvaćena supstancija nigra i okolne strukture mezencefalona te bolesnik ima tipičnu kliničku sliku. U stadiju 5 i 6 dolazi do zahvaćanja korteksa te bolesnici mogu razviti demenciju. [11]



Slika 6: *A)* *B)*

A) *Normalno: sekcija kroz cerebralne pedunkule i supstanciju nigru*

B) Parkinsonova bolest: Depigmentirana supstancija nigra [3]



Slika 7: Lewyjeva tjelešca u stanici supstancije nigre u Parkinsonovoj bolesti [3]

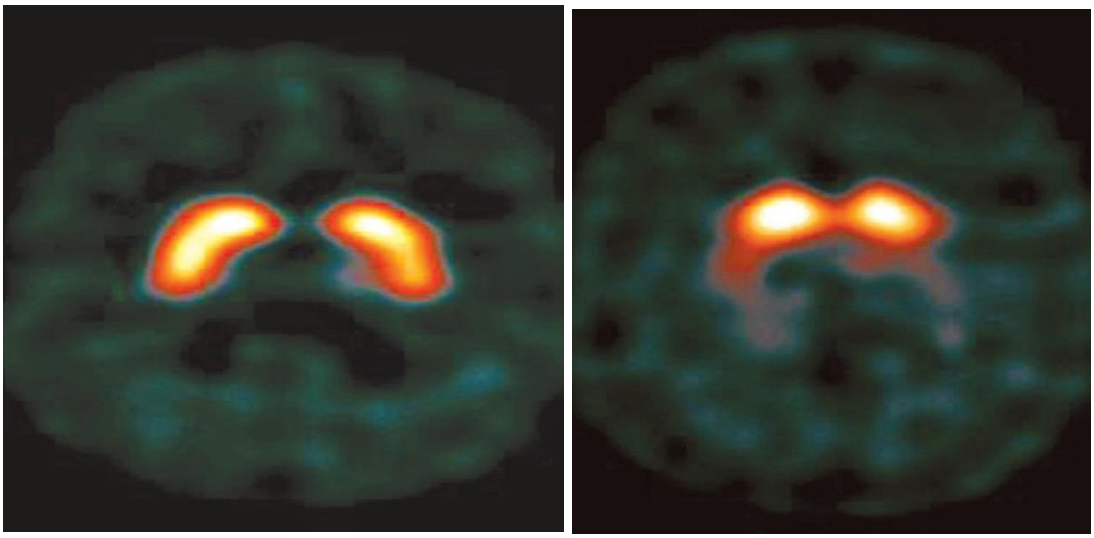
8. DIJAGNOSTIKA

Dijagnoza PB-a je tipično klinička i danas se temelji na kriterijima postavljenim 1989. god., a uključuje prisutnost **bradikineze i/ ili rigora**, **akinetički tremor**, odsutnost atipičnih znakova i **dva** od sljedeća tri znaka:

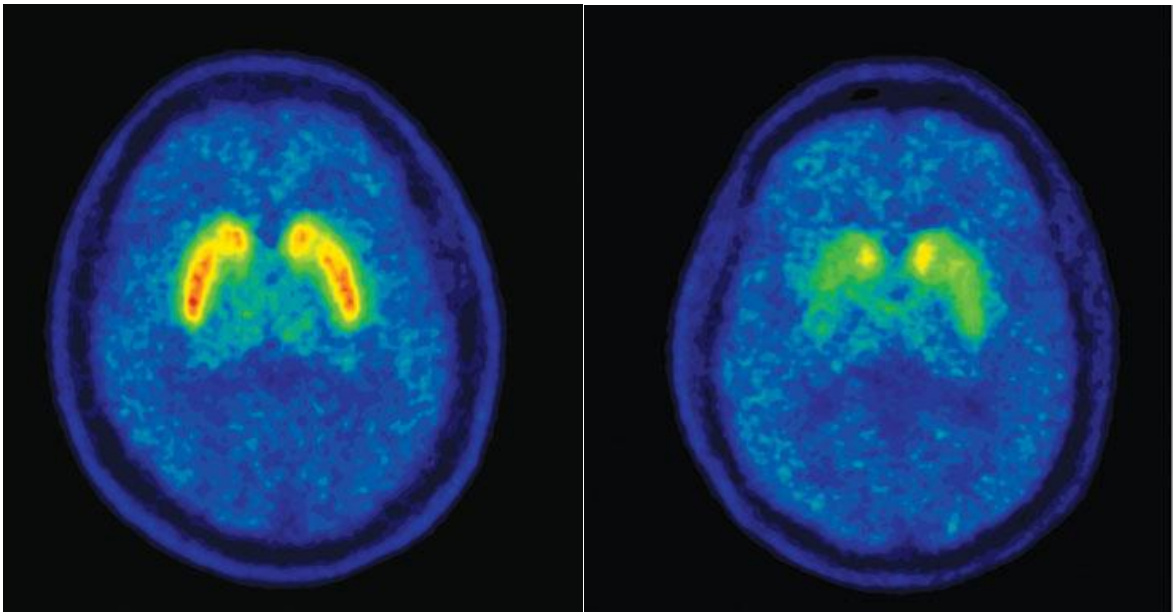
- Dobar odgovor na levodopu
- Levodopom inducirani nevoljni pokreti tj. diskinezije
- Asimetričan početak simptoma [11]

Premda se CT i MR kao klasični slikovni postupci prikaza mozga mogu upotrijebiti u dijagnostici, oni ne pokazuju znatne promjene u PB. Puno precizniji u prikazu je pozitronska emisijska tomografija (PET) fluorodopom i ona već u presimptomatskoj fazi bolesti može pokazati smanjenu dopaminergičku aktivnost bazalnih ganglija (slika 9). Međutim, glavni njezin nedostatak je velika skupoća i mala dostupnost. Također, osim PET-a još se i koristi SPECT (jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija) s radionuklidom (joflupan-23)

koji se veže na presinaptički dopaminski transporter (Dat-scan ili SPECT scintigrafija mozga korišćenjem 123I-FP-CIT) (slika 8). On je također osjetljiv kao i PET, te pokazuje rane promjene u bazalnim ganglijima u PB-u. Uspješno se primjenjuje u razlikovanju PB-a od esencijalnog tremora (dok je u PB-u količina dopaminskih presinaptičkih nosača izrazito smanjena, u esencijalnom tremoru nalaz je uredan). [11] Premda PET i SPECT ne mogu dokazati postojanje PB, oni pomažu u dijagnostici i potvrđuju dijagnozu koja se donosi primarno na račun kliničke slike.



Slika 8: FP-CIT-SPECT (DaTSCAN) [4]



A) B)

Slika 9: PET metoda u zdrave kontrole (A) i u PB (B) pacijenata [4]

9. KLINIČKA SLIKA

PB je kompleksna bolest koja ometa kretanje sve više kako vrijeme prolazi. Nitko ne može predvidjeti koji od ovih simptoma će utjecati na određenog pacijenta, a intenzitet simptoma se razlikuje od osobe do osobe. Niti jedan od simptoma nije poguban, iako problemi s gutanjem mogu uzrokovati gušenje. Napredovanje simptoma u PB može potrajati 20 ili više godina. Kod nekih osoba, međutim, bolest napreduje puno brže. [7]

Simptomi bolesti obično nastaju oko 60. godine života. Ako nastupe prije 21. god. onda govorimo o **juvenilnom obliku** bolesti. **Rani početak** PB-a obilježava pojava simptoma između 21. i 50. godine.

Veliki broj simptoma definira PB. Klasični trio, koji su ujedno i glavni simptomi PB-a, čine akinetički tremor (tremor u mirovanju), rigor (povišenje mišićnog tonusa) i bradikinezija (usporenost u pokretima). Njima mogu biti pridruženi primarni simptomi (problemi u hodu,

posturalna nestabilnost) i sekundarni simptomi. [6] Simptomi rane faze bolesti se tipično javljaju unilateralno.

Postoji skala koja boduje težinu individualnih znakova PB-a. Ona ocjenjuje nekoliko kategorija ocjenama od 0 do 3. U te kategorije spadaju bradikinezija ruku (uključujući pisanje), rigor, držanje, zamah rukom, hod, tremor, ekspresiju lica, seboreju, govor i zavisnost o drugim ljudima (neovisnost). [5]

9.1 INICIJALNI SIMPTOMI

Inicijalni simptomi su oni simptomi koje pacijent prve iskusi. To su najčešće osjećaj slabosti ili umora. Osjećaj slabosti nije uzrokovan gubitkom snage mišića, već dolazi do teškoće pri započinjanju pokreta. Također, brzina i preciznost provođenja pokreta je manja.

Inicijalni simptomi uglavnom započinju na jednoj strani tijela i ostaju tako jedno vrijeme. Obično počinju kao tremor jedne ruke. Pri tome tremor zahvaća obje ruke jednakom snagom, bez obzira koja ruka je dominantna. Tremor je obično u mirovanju, kada ruka leži opušteno u krilu ili pri hodanju.

Kao drugi, također rani simptom, može se javiti povlačenje jedne noge (ako postoji uz to i tremor, onda je obično na istoj strani). Mogu biti prisutne i promjene u rukopisu (slova postaju sitnija), glasu (glas postaje mekši), ekspresiji lica (tzv. Parkinsonova maska) i poteškoće u započinjanju pokreta (npr. dizanje sa stolice). Također, u ranom stadiju mogu biti prisutni slinjenje, pogotovo preko noći i blaga depresija ili anksioznost.

Često se tek pod utjecajem stresa ovi simptomi mogu zamijetiti, premda ih stres ne izaziva. Moguće je da pacijent vrlo rano ima problema i s održavanjem ravnoteže. Tada, osobito ako je ovaj simptom prisutan bez tremora, govorimo o atipičnoj formi parkinsonizma. [6]

9.2 PRIMARNI SIMPTOMI

Tremor u mirovanju značajka je PB i pojavljuje se rijetko u drugim bolestima. Tremor je polagan i ritmičan. Obično počinje na jednoj ruci, te kasnije zahvati i drugu. Povremeno, može zahvatiti i noge, više na onoj strani odakle je tremor i počeo u inicijalnom stadiju bolesti. Usne i čeljust također može zahvatiti tremor, kao i glavu i vrat, međutim njih rjeđe. Ovaj tip tremora uobičajeno nestaje kako se pacijent pomiče. Ipak, kod nekih pacijenata tremor može biti prisutan kod pomicanja (tzv. tremor u akciji) ili kod držanja ispruženih ruku ispred tijela (tzv. posturalni tremor). Tremor u mirovanju je rijetko ograničavajući za normalno funkcioniranje bolesnika. Najčešće poteškoće na koje takvi pacijenti nailaze su pijenje iz pune čaše ili jedenje juhe. Neke osobe oboljele od PB-a mogu iskusiti i drugi tip tremora: unutarnji tremor, koji se ne vidi, ali ga pacijenti mogu osjetiti. [6]

9.2.2 Rigor ili povišenje mišićnog tonusa u mirovanju ili kroz cijeli opseg pokreta uda. Može se osjetiti kao krutost u udovima, vratu, pa čak i u trupu. Često je zamijenjen za artritis. Poboljšanje uslijedi obično nakon terapije.

9.2.3 Bradikineza ili usporenost u pokretima je svojstvo karakteristično za sve oblike parkinsonizma. Manifestira se u raznim oblicima, npr. ekspresija lica nalik maski (hipomimija) sa smanjenim brojem treptaja, zatim usporenost u započinjanju pokreta i smanjena fina motorička koordinacija (koja se manifestira kao nemogućnost npr. zakopčavanja dugmeta ili rezanja mesa itd.). Poteškoće u okretanju u krevetu je znak bradikinezije, kao i problemi s pisanjem (slova su sitnija, mikrografija). Mnoge manifestacije bradikinezije mogu uvelike onesposobiti pacijenta ali dobro odgovaraju na terapiju.

9.2.4 Hod može biti vrlo oštećen, ali uglavnom ne onesposobljava pacijenta. Prvo se očituje smanjeni normalan zamah rukom, a kasnije se pojavljuju manifestacije kao spori, mali koraci i povlačenje nogu (festinacija). Pacijenti se mogu pokrenuti naprijed tako da ubrzavaju sa brzim, kratkim koracima (propulzija). U uznapredovaloj bolesti (a nekad i kao nuspojava uzimanja

terapije) mogu se javiti epizode zamrzavanja (*eng. freezing*) gdje stopala izgledaju kao da su „zalijepljena za pod“. To se obično dešava na vratima, rubnicima, kod dizala itd. Ponekad pomaže vizualizacija neke prepreke preko koje treba iskoračiti.

9.2.5 Problemi s ravnotežom i posturalna nestabilnost obično se pojavljuje u kasnijem stadiju bolesti i od svih simptoma PB-a najviše onesposobljava pacijenta. Pacijenti se povremeno žale na „vrtoglavicu“ kad osjete da nisu u ravnoteži. Upravo ta nesposobnost da održe uspravan stav tijela često rezultira padom. Pacijenti su skloni naginjanju natrag (retropulzija), pa tako čak i mali pomak može dovesti do pada pacijenta na leđa. Takvi pacijenti moraju koristiti pomagala kao što su npr. hodalice ili invalidska kolica u konačnici. [6]

9.3 SEKUNDARNI SIMPTOMI

Govor: česti, prezentiraju se tako da govor postaje slabiji ili može počet kao jak pa polako gubiti na intenzitetu. Pričanje može biti, slično sitnim i brzim koracima koji rade, brzo i s puno riječi. Ponekad može vezati riječi. U uznapredovaloj bolesti se može pojaviti i mucanje, koje je povezano s fenomenom zamrzavanja.

Gutanje: disfagija nastupa u kasnom stadiju bolesti. Pacijent ima osjećaj da mu je hrana „zapela u grlu“.

Slinjenje (sijaloreja): vjerojatno je povezana sa smanjenim gutanjem sline.

Seboroični dermatitis: zbog povećane sekrecije žlijezda lojnica, poglavito na čelu i tjemenu, a rezultira crvenilom kože koje pacijenta svrbi.

Oticanje zglobova: vjeruje se da nastaje zbog povlačenja tekućine u najniže predijele tijela, zbog smanjene mišićne aktivnosti koja služi tjeranju krvi u srce.

Problemi s vidom: pacijenti mogu imati blagih problema sa dvoslikama i sukladno s tim, poteškoćama u čitanju.

Gubitak tjelesne težine: čest nalaz pacijenata oboljelih od PB-a. Vjerojatno su povezani s poteškoćama u gutanju, gastrointestinalnim (GIT) poremećajima i povećanim kretnjama (tremor).

Konstipacija i ostali GIT problemi: rad GIT sustava je općenito usporen, kao i ostatak tijela u PB.

Urinarni problemi: urgencija i često mokrenje, poglavito noću je često u PB. Vjerojatno je razlog tome oštećenje sustava koji kontrolira mehanizam pražnjenja mokraćnog mjehura.

Seksualna disfunkcija: libido može biti smanjen u PB.

Vrtoglavica: može biti u obliku osjećaja neravnoteže, osjećaj da će „pasti u nesvijest“ i kao vertigo. Ponekad, u težim slučajevima, pacijent može pasti u nesvijest. To se dogodio obično kao rezultat ortostatske hipotenzije, a može biti povezana i sa mogućim komplikacijama koje uslijede prilikom uzimanja terapije.

Bolovi i distonija: stezanje u mišićima i grčenje mišića, poglavito u nogama i stopalima, mogu se pojaviti već u ranom stadiju bolesti. Ponekad distonija može uzrokovati torziju mišića. Svaki mišić može biti zahvaćen distonijom ili distoničkim grčevima, uključujući i mišiće vrata (cervikalna distonija), kapaka (blefarospazam), čeljusti, ruku, nogu i stopala. Rijetko, distonija može zahvatiti i mišiće prsne stjenke i ostale mišiće koji sudjeluju u disanju, što se manifestira kratkoćom u dahu, bez životne ugroženosti pacijenta.

Znojenje: kao i ostali problemi u PB (urgencija, opstipacija, impotencija i problemi s krvnim tlakom), znojenje nastaje kao posljedica poremećaja u autonomnom živčanom sustavu. Često zahvaća gornji dio tijela više nego donji i može biti znak neliječene PB.

9.4 SIMPTOMI POVEZANI S PONAŠANJEM

Depresija, anksioznost i panični napadaji: Depresija i anksioznost se pojavljuju u oko 50% pacijenata oboljelih od PB. Ponekad, mogu biti jedni od prvih simptoma PB-a. Depresija često

uzrokuje gubitak motivacije u pacijenata. Ovi poremećaji su rezultat biokemijskih promjena u mozgu, odnosno nedostatka pojedinih neurotransmitera povezanih s dopaminom (norepinefrina i serotonina), koji su odgovorni za regulaciju raspoloženja. Često su anksioznost i depresija blage, pa je rijetko potrebna psihijatrijska intervencija. Ponekad simptome depresije i anksioznosti ublaži terapija za PB, ali češće je potrebno, uz terapiju za PB, dodati lijekove za liječenje ovih poremećaja.

Poremećaj spavanja: Pacijenti oboljeli od PB često pate od nesanice. Češće pate od nemogućnosti održavanja sna (sekundarna nesanica), nego od nemogućnosti da zaspu (primarna nesanica). Takvi pacijenti, koji pate od sekundarne nesanice, lako zaspu ali se često bude tokom noći. Više problema imaju pacijenti koji u kraćim vremenskim periodima spavaju preko dana, pa ne mogu zaspati po noći. Poneki imaju vrlo jasne i žive snove (obično zbog uzimanja previše terapije za PB). Takvi pacijenti obično pričaju u snu. To je vrlo čest nalaz u pacijenata sa PB i zove se poremećaj ponašanja REM spavanja (*eng. REM sleep behavior disorder* ili RBD). Neki pacijenti se trzaju i udaraju tokom noći (tzv. noćni mioklonus, *nocturna myoclonus*).

Demencija, gubitak pamćenja i konfuzija: problemi u razmišljanju, prosudbi, pronalasku riječi i ostale značajke kognitivnih funkcija čovjeka, pojavljuju se u oko 40-50% pacijenata. Ovi se problemi javljaju obično u starijih pacijenata, kada je bolest već uznapredovala i naziva se PB-demencija (*eng. PD-dementia, PDD*) . U usporedbi sa simptomima prisutnim u Alzheimerovoj bolesti (AB), oni su obično blaži. Ukoliko se ti problemi pojave vrlo rano, uz prisutne halucinacije i ostale simptome tada možemo posumnjati na bolest Lewyjevih tjelešaca (*eng. dementia with Lewy bodies* DIB). Vrlo je bitno imati na umu da iako AB može biti pridružen PB-u, mentalna disfunkcija ne mora biti dio AB-a i može biti kao samostalan simptom pridružen PB-i. Konfuzija je pak, s druge strane, često pogoršana terapijom za PB.

Halucinacije i psihoze: Poremećaj percepcije može biti jedna od komplikacija uzimanja antiparkinsonika. Oni se često prezentiraju kao halucinacije (pretežno vizualne, a rjeđe auditivne), zablude ili paranoje. Ovi simptomi čine psihozu izazvanu lijekovima (*eng. Drug-induced psychosis*), iako ponekad, pogotovo u DIB, mogu se pojaviti i bez uporabe antiparkinsonika. [6]

9.5 SIMPTOMI POVEZANI S TERAPIJOM

9.5.1 „Wearing off"– Prvih tri do pet godina liječenja PB-a simptomatski lijekovi, a posebice levodopa vrlo su učinkoviti s kontrolom simptoma tijekom čitavog dana. Tijekom vremena trajanje učinka levodope je sve kraće, a u 30% bolesnika dolazi do gubitka učinkovitosti lijeka (*Wearing off*). [11] Ovaj fenomen se ispravlja smanjivanjem intervala između dviju doza lijeka ili dodavanjem dodatnih lijekova. [6]

9.5.2 „On-off" fenomen- To su stanja karakterizirana iznenadnim gubitkom terapijskog učinka, koja se pojavljuju tokom dana, a očituju se simptomima PB-a, tipa zakočenost bolesnika. To su tzv. „*off*" periodi. Smatra se da je uzrok ovoj pojavi napredovanje neurodegeneracije, koja zahvaća sve veći broj dopaminergičkih neurona, koji više ne mogu pohraniti levodopu niti izlučivati. [11] Postoje i „*on*" fenomeni koji označavaju razdoblje u kojem pacijent dobro odgovara na terapiju i osjeća se dobro. [6] Ovaj fenomen teško je liječiti, te je potrebno individualizirati terapiju tako da bude prilagođena potrebama bolesnika. [11]

9.5.3 Diskinezija- do ove pojave dolazi kad je doza levodope najveća (*eng. High-dopa dyskinesias*), a obilježena je nenormalnim prisilnim kretnjama (diskinezija) sa crvolikim plesnim pokretima koji mogu nastati na bilo kojem dijelu tijela. Takve pokrete nazivamo koreja. Rjeđe, diskinezija se može pojaviti i kod niskih doza levodope. Diskinezija se može očitovati u obliku koreje ili distonije.



A) B) C) D) E)

Slika 10: Klinički znakovi Parkinsonove bolesti [3]

A) Stadij 1: jednostrana zahvaćenost, „prazan“ pogled, pacijent se naslanja na zdravu stranu

B) Stadij 2: bilateralno zahvaćanje, rane posturalne promjene, sporo povlačenje nogu u hodu

C) Stadij 3: izražene smetnje u hodu, umjerena generalizirana invalidnost i posturalna nestabilnost sa tendencijom pada

D) Stadij 4: znatna invalidnost, ograničena pokretljivost uz asistenciju

E) Stadij 5: kompletna invalidnost, pacijent „prikovan“ za krevet ili stolicu, ne može stajati ni hodati, čak ni uz asistenciju

Bolest se može klinički manifestirati u tri osnovna tipa:

- Akinetički rigidni tip parkinsonizama koji se pretežno manifestira osiromašenjem kretnji i rigidnim povišenjem tonusa

- Tremor-dominantnim tipom parkinsonizma koji pretežno karakterizira tremor u mirovanju
- Mješoviti tip u kojem su akineza, tremor i rigidnost mišića podjednako zastupljeni [11]

Simptome možemo još podijeliti na motorne, ne-motorne i mješovite.

Motorni simptomi

• Bradikinezija (usporenost pokreta)

• Rigor (ukočenost pokreta)

• Tremor (prisilno drhtanje ruku, nogu, čeljusti ili jezika,

više dolazi do izražaja u mirovanju)

• Nestabilnost držanja tijela (tendencija da se padne, obično kod zakretanja)

Ne-motorni simptomi

• Promjene raspoloženja (depresija, anksioznost, razdražljivost)

• Kognitivne promjene (problemi s pamćenjem, promjene osobnosti, psihoze / halucinacije)

• Ortostatska hipotenzija

• Zatvor i rana sitost (osjećaj punoće nakon jela male količine)

• Pojačano znojenje

• Seboreja (masna koža)

• Učestalo mokrenje i inkontinencije

• Seksualna disfunkcija

• Gubitak njuha

• Poremećaji spavanja

• Nesanica, pretjerana dnevna pospanost (EDS), glasanje za vrijeme spavanja, sindrom nemirnih nogu (RLS), poremećaj periodičnih pokreti udova (PLMD), REM poremećaji ponašanja

• Umor

• Osjetni problemi (bol, stezanje, trnci, žarenje)

Mješoviti simptomi

• Slinjenje zbog usporenog gutanja (sijaloreje)

• Problemi govora i gutanja [12]

10. LIJEČENJE

Liječenje PB-a je simptomatsko, što znači da je usmjereno na kontrolu motoričkih simptoma i na poboljšanje kvalitete života. [11] Terapiju možemo podijeliti na: 1.nefarmakološku 2. farmakološku i 3. kirurško. Farmakološka terapija se sastoji od uporabe pet lijekova, a to su: dopaminergički (levodopa i agonisti dopamina), antikolinergički, MAO inhibitori, COMT inhibitori i amantadini. [3]

10.1.1. Inicijalni tretman

Pošto nema lijeka za izlječenje ili usporavanje procesa obolijevanja od PB, postavlja se pitanje kada započeti sa terapijom u pacijenta kojem je tek otkrivena PB. Eksperti za PB se slažu da sa terapijom ne bi trebalo početi prije nago pacijent iskusi „funkcionalnu nestabilnost“ kao posljedicu bolesti. To bi značilo da ima poteškoća ili ne može obavljati nešto što je važno za njega i njegovu dobrobit. Na primjer, za kirurga problem može predstavljati već i male poteškoće sa rukovođenjem instrumenata sa njegovom dominantnom rukom. Te funkcionalne nestabilnosti nisu samo određene poslom kojim se pacijent bavi, već to mogu biti i slobodne aktivnosti koje su pacijentu od velike važnosti. Tremor u mirovanju je jedan od prvih simptoma mnogim pacijentima, pa kao pravilo stoji da ono samo po sebi ne čini čovjeka nesposobnim. [6] Bitan princip rane terapije za PB je da uzimanje lijekova mora biti prilagođeno individualnim potrebama. [3] Bolesnike treba poticati da budu fizički aktivniji što je duže

moguće, jer većina dokaza upućuje na to da vježba može doprinijeti, barem kratkotrajno, smanjenju simptoma PB-i. [4]

Obično se u samom početku liječenja primjenjuje neuroprotektivno liječenje selektivnim MAO-B inhibitorima uz poticanje fizikalne terapije. Kako bolest napreduje, pojavom intenzivnijih simptoma lijekovima se nastoji održati ravnoteža dopamina i acetilkolina u strijatumu, čime se omogućuje oporavak inhibicijskog djalovanja GABAergičkih neurona. To se postiže blokiranjem aktivnosti acetilkolina antikolinergicima ili povećanjem dopaminergičke transmisije dopaminskim prekursorima (levodopa), agonistima dopamina i amantadinom. Ovo se posljednje primjenjuje u većoj mjeri zbog njihova nepovoljnog djelovanja na kognitivne funkcije. [11]

10.1.2 Levodopa

Levodopa je zlatni standard liječenja PB. On je ujedno prirodni prekursor dopamina. Primjenjuje se u kombinaciji sa inhibitorima enzima dekarboksilaze (karbidopa, benzerazid) koja ne prelazi krvno-moždanu barijeru, pa tako djeluje samo na periferiji sprječavajući razgradnju levodope. Na taj način se smanjuje stvaranje i utjecaj dopamina u perifernoj cirkulaciji, čije nuspojave se manifestiraju kao mučnina i povraćanje. Najpoznatiji lijekovi ove skupine su: Nakom 250 mg, ili Sinemet 125, 250 mg (25 mg karbidope i 100 mg levodope ili 50 mg karbidope i 200 mg levodope) te Madopar od 125 ili 250 mg (jednaka doza levodope uz 25, odnosno 50 mg benzerazida). Liječenje se započinje sa manjim dozama, obično sa 100 mg lijeka u kombinaciji sa 25 mg inhibitora dekarboksilaze, tri do četiri puta dnevno. Nakon toga, doza se postupno i polako povećava do efektivne doze koja obično iznosi 500-600 mg na dan. Pri tome se mora paziti da ta doza pospješuje funkcioniranje pacijenta ali istodobno ju pacijent dobro tolerira, odnosno ne izaziva nuspojave poput mučnine, konfuzije ili diskinezije. [4,11] Među rane nuspojave uzimanja lijeka se ubrajaju mučnina i ortostatska hipotenzija. Te

nuspojave je lakše kontrolirati nego kasne. Među kasne nuspojave spadaju: nekontrolirani pokreti, motorne fluktuacije, živopisni snove i noćne more, konfuzija i psihoza, halucinacije i zablude, manije i paranoje. Jedna od najtežih nuspojava, koja pacijenta najviše onesposobljavaju, su nekontrolirani pokreti tipa koreje. [3]

10.1.3 Agonisti dopamina (AD)

Oni su uz levodopu najučinkovitiji antiparkinsonici. Oni svoj učinak ostvaruju direktno stimulirajući strijatalne dopaminske receptore. U početku bolesti primjenjuju se kao monoterapija (obično u mlađih bolesnika koji će trebati dugoročnu terapiju), a u razvijenijoj bolesti primjenjuju se kao dodatak liječenju levodopom. U početku bolesti se primjenjuju kako bi smanjili potrebu za levodopom. Iako nisu tako dobro učinkoviti kao levodopa, postižu dobre rezultate kod blažih simptoma pacijenta. [3,11] Također, istraživanja su pokazala da rana primjena agonista smanjuje količinu diskinezija i motoričkih fluktuacija u kasnijoj fazi bolesti. U AD se ubrajaju: ergotaminski preparati kao pergolid (Permax) i bromokriptin (Bromergon), te neergotaminski preparati kao što su pramipeksol (Mirapexin) i ropinorol (Requip). Liječenje sa AD treba, kao i sa levodopom, započeti s malim dozama i potom ih postupno povećavati. Učinkovite doza pramipeksola (Mirapexin) iznosi 3 mg na dan, a ropinorola (Requip) 12 mg. Osim njih, neergotaminski agonisti se primjenjuju polako i s oprezom, zbog mogućih nuspojava (insomnija, ortostatska hipotenzija). Apomorfin je primjer neergotaminskog agonista koji se primjenjuje vrlo učinkovito u subkutanim injekcijama u apizodama nepokretnosti bolesnika. S druge strane, ergotaminski agonisti se rjeđe primjenjuju zbog mogućeg razvoja ireverzibilne plućne i valvularne kardijalne fibroze. [11]

Prednosti DA:

- Antiparkinsonov učinak
- Smanjena incidencija nuspojava levodope (diskinezija i motorne fluktuacije)
- Selektivna stimulacija subtipova dopaminskih receptora i duže trajanje djelovanja

- Smanjuje potrebu za levodopom

Nedostaci DA:

- Ograničeni antiparkinsonov učinak, pa uvijek se uz njih mora primijeniti i levodopa
- Specifične nuspojave (mučnina, povraćanje, posturalna hipotenzija, konstipacija, halucinacije, konfuzija)
- Ne sprječava potpuno nuspojave izazvane levodopom
- Ne liječi sve simptoma PB-a, kao što su zamrzavanje, posturalnu nestabilnost, autonomnu disfunkciju i demenciju
- Ne može spriječiti progresiju bolesti [3]

10.1.4 Antikolinergici

To je najstarija skupina lijekova za PB. Oni djeluju kao blokatori muskarinskih receptora i sprječavaju transmisiju acetilkolina u strijatalnim interneurona. Najučinkovitiji su za tremor, međutim moraju se uzimati uz veliki oprez zbog nuspojava koje izazivaju. Upravo zbog blokade kolinergičkog sustava, izazivaju nuspojave kao što su suha usta, konstipacija, gubitak pamćenja, konfuzija, halucinacije itd. [3] Zbog lošeg djelovanja na kognitivne funkcije antikolinergici se rjeđe primjenjuju. Nuspojave su osobito izražene u starijih osoba (>70 god.), te se u njih ako je nužno zbog izraženog tremora, primjenjuju slabiji antikolinergici kao amitriptilin (Amyzol). [11] Uzimaju se kao monoterapija ili u kombinaciji s agonistima dopamina. Najpoznatiji su biperiden- Akineton, triheksilfenidin- Artan i metiksen- Tremarit. [3]

10.1.5 COMT inhibitori

Inhibitori enzima katekol-O-metiltransferaze (COMT) blokiraju metabolizam dopamina na periferiji, sprječavajući razgradnju levodope u metl-O-transferazu. [11] Znatno učinkovito djeluju s levodopom, s kojom se i primjenjuju. [3] Dvije su velike vrste COMT inhibitora.

Entkapon, je prva vrsta koja se primjenjuje u kombinaciji s levodopom. Kombinacija karbidope, levodope i entkapona- Comtan u jednoj tableti (doze: 25 :125 :200 ili veće konc. levodope) omogućuje učinkovito liječenje s manjim brojem lijekova. [11] Druga vrsta je talkapon koji se puno rjeđe koristi zbog svoje hepatotoksičnosti.

10.1.6 Selektivni inhibitori enzima monoaminooksidaze B (MAO-B)

Selegin (deprenyl-Jumex) je selektivni inhibitor MAO-B. Njegov primarni mehanizam je blokada centralnog metabolizma dopamina. Može poboljšati odgovor na levodopu, pogotovo u pacijenata sa blagim simptomima. Dokazano je i da selegin djeluje i neuroprotektivno jer blokira nastanak slobodnih radikala iz oksidativnog metabolizma dopamina. Također, utvrđeno je u jednoj studiji da može odgoditi progresiju znakova parkinsona do 9 mjeseci u pacijenta koji prethodno nisu primali terapiju. Međutim, nije dokazana dugoročni učinak na usporenje progresije bolesti.

Razagilin-mesilat (Azilect) je drugi MAO-B koji se koristi kao monoterapija ili u kombinaciji s levodopom. U kombinaciji s levodopom, može smanjiti „*off*“ period. Nuspojave su nesanica, halucinacije i ortostatska hipotenzija.

10.1.7 Amantadin (Sinemet, PK Merz, Mantadan)

To je blagi dopaminski agonist koji stimulira oslobađanje dopamina na preostalim dopaminskim završecima, a ima i antikolinergička i antidopaminergička svojstva. U blagom parkinsonizmu može smanjiti tremor, bradikinezu i rigor. On je ujedno jedini antiparkinsonik koji povoljno djeluje i na diskinezije uzrokovane levodopom. Primjenjuje se 2-3 x 100 mg na dan. Nuspojava uzimanja je edem donjih ekstremiteta.

10.2 TERAPIJA NEMOTORNIH SIMPTOMA

Dok većina pažnje je usmjerena na dopaminergičke/ motorne značajke PB, liječenje nemotornih simptoma ne treba zanemariti. Neki od nemotornih simptoma imaju koristi i od dopaminergičkih lijekova. Na primjer, problemi, kao što su anksioznost, napadi panike, depresija, znojenje, senzorni problemi, zamrzavanje i zatvor svi imaju tendenciju da se pogoršati tijekom „off" razdoblja, ali se mogu poboljšati sa boljom kontrolom uzimanja dopaminergičkih lijekova. Približno 50% PB pacijenata pate od **depresije** u toku bolesti, te su često neliječeni. Antiparkinsonici može pomoći u takvim slučajevima, ali antidepresivi ne bi trebali biti izuzeti, osobito u pacijenata s velikim depresivnim poremećajem. **Anksioznost** može se tretirati sa benzodiazepinima kratkog djelovanja. **Psihoza** može biti veliki problem u PB. U suprotnosti sa AB-om, halucinacije su obično vizualne i nisu prijeteće, pa se kontroliraju uobičajenom dozom dopaminergičih lijekova. Psihoza u PB često dobro odgovara na niske doze atipičnih neuroleptika. Klozapin je najučinkovitiji, ali može biti povezan s agranulocitozom, te je potrebno redovito praćenje. Iz tog razloga, mnogi liječnici započinju sa kvetiapinom, iako nije tako učinkovit kao klozapin. **Halucinacije** u pacijenata oboljelih od PB-a su često preteča demencije u razvoju. **Demencija** PB (PBD) je česta, zahvaćajući oko 80% bolesnika. Njegova učestalost raste sa starenjem i, za razliku od AB-a, prvenstveno utječe na izvršne funkcije i pažnju, s relativnom poštedom govora, memorije i računanja. PDD je najčešći uzrok zbrinjavanja pacijenata sa PB-om u staračke domove. Levodopa i drugi dopaminski lijekovi mogu pogoršati kognitivne funkcije u dementnih bolesnika i treba im se ukinuti, odnosno smanjiti doza kako bi se osigurao kompromis između koristi njihova djelovanja i očuvana kognitivnih funkcija. Lijekovi se obično ukidaju ovim slijedom: antikolinergici, amantadin, agonisti dopamina, inhibitori COMT-a i inhibitori MAO-B. Eventualno, bolesnicima s kognitivnim oštećenjem se mogu dati najniže standardne doze levodope koje pružaju dovoljan učinak protiv motornih simptoma PB-i, bez da pogoršavaju mentalne funkcije. Sredstva

antikolinesteraze kao rivastigmin i donepezil smanjuju stopu pogoršanja kognitivnih funkcija i mogu poboljšati pozornost. Memantin, antiglutamatergijski agens, može također poboljšati stanje nekih PBD pacijenata. Poremećaji autonomnoga živčanog sustava su uobičajene i često zahtijevaju pozornost. **Ortostatska hipotenzija** može biti problematična jer dovodi do pada. Liječenje treba započeti dodavanjem soli u prehrani i podizanjem uzglavlja kreveta kako bi se spriječila natriurezu preko noći. Niske doze fludrocortizola (Florinef) ili midodrina služe za kontrolu većine slučajeva. Vazopresin, eritropoetin, i norepinefrinski prekursora 3-0-methilDOPS može se koristiti u teškim slučajevima. Ako je ortostatska hipotenzija prisutna već u početku bolesti, MSA bi trebalo uzeti u obzir. **Seksualana disfunkcija** se može liječiti sa sildenafilom ili tadalafilom. **Urinarne probleme**, osobito kod muškaraca, treba liječiti u dogovoru s urologom, da se isključe problemi sa prostatom. Antikolinergička sredstva, kao što Ditropan, mogu biti od pomoći. **Zatvor** može biti vrlo važan problem za PB pacijenata. Blagi laksativi mogu biti korisni, ali liječnici prvo trebaju osigurati da pacijenti piju adekvatne količine tekućine i konzumiraju prehranu bogatu zelenim povrćem i žitaricama. **Poremećaji spavanja** su česti u PB pacijenata s čestim osjećajem umora tokom dana. Sindrom nemirnih nogu, apneja za vrijeme spavanja i drugi poremećaji spavanja trebaju se tretirati prema potrebi. REM poremećaj ponašanja (RBD) mogu prethoditi nastup motornih simptoma. Ovaj sindrom se sastoji od nasilnih pokreti i glasanja tijekom REM faze sna. Niske doze klonazepama obično učinkovito rješavaju ovaj problem. Konzultacija stručnjaka za san i polisomnografija može biti potrebna radi odabira optimalnog liječenja problema sa spavanjem. [1]

10.3 NEUROKIRURŠKO LIJEČENJE

Od neurokirurških postupaka primjenjuje se palidotomija (unilateralno streotaktičko prekidanje sveza *globusa pallidus*-a), ili talamotomija (prekidanje sveza talamičkih neurona). Talamotomija se primjenjuje pretežno u svrhu smanjenja tremora. Pronalazak mogućnosti

stimulacije bazalnih ganglija implantacijom elektroda (DBS- *deep brain stimulation*) revolucionirao je funkcionalno neurokirurško liječenje razvijenih oblika PB-a. Zahvat se sastoji u postavljanju elektroda u *globus pallidus*, u subtalamičku jezgru ili ako se radi o tremor-dominantnom parkinsonizmu i u ventralnu intermedijalnu jezgru talamusa (VIM). Elektrode su spojene s pulsnim generatorom koji se stavlja potkožno ispod klavikule i generira visokofrekventnu elektrostimulaciju. Prilagođavanjem stimulacije simptomi PB-a se mogu kontrolirati u duljim razdobljima. Kirurški zahvat je indiciran u bolesnika koji reagiraju na levodopu, ali je više ne toleriraju zbog motoričkih fluktuacija ili diskinezija, ili u kojih je liječenje podnošljivim dozama levodope postalo neučinkovito. Medikamentno liječenje nakon kirurškog zahvata se znatno smanjuje. Za razliku od kirurškog presijecanja *globus palidus*-a ili talamusa (palidotomija, talamotomija) primjena DBS-a je reverzibilna i najčešće se elektrode postavljaju bilateralno. No, iako ima znatno pozitivan učinak, ovaj način liječenja ne sprječava daljnji razvoj bolesti. [11]

10.4 NEFARMAKOLOŠKA TERAPIJA

Disfunkcije hoda sa padanjem su važan uzrok invalidnosti u PB. Dopaminska terapija može pomoći pacijentima čiji hod je lošiji u "off" periodu bolesti, ali trenutačno ne postoji specifična terapije na raspolaganju. Epizoda zamrzavanja, u kojima se pacijenti zamrzne na mjestu nekoliko sekundi do nekoliko minuta, još je jedan uzrok pada. Zamrzavanje u "off" razdoblju može reagirati na dopaminergičku terapiju, ali ne postoje specifični tretmani za "on" razdoblja zamrzavanja. Pokazalo se da vježba, s cijelim nizom izvođenja aktivnih i pasivnih pokreta, poboljšava i održava normalno funkcioniranje PB pacijenata. Važno je da pacijenti održava socijalne i intelektualne aktivnosti u najvećoj mogućoj mjeri. Obrazovanje, pomoć financijskom planiranju i socijalne usluge su važni elementi plana skrbi za svakog pacijenta. [1]

11. RASPRAVA

Iako je Parkinsonova bolest kompleksna, u posljednjih nekoliko godina istraživanja su jako napredovala. Danas je već realno postaviti ciljeve kao što su zaustaviti napredovanje PB, vratiti izgubljene funkcije, pa čak i prevenirati bolest. Istraživači su identificirali više gena i mogućih rizičnih faktora okoliša za koje se pretpostavlja da sudjeluju u nastanku bolesti, te su time studije znatno doprinijele boljem razumijevanju PB-i. Na temelju ovih rezultata, proizvode se novi lijekovi koji se sad ispituju na ljudima i na životinjskim modelima. Daljnjim istraživanjem i novim studijama na ovom području poboljšat će se razumijevanje temeljne patofiziologije bolesti, što će rezultirati ublažavanjem simptoma pacijenata s Parkinsonovom bolešću i na kraju mogućim sprečavanjem ili zaustavljanjem bolesti.

Kada je pacijentima dijagnosticirana PB, postavlja se pitanje kada i kome priopćiti tu vijest. Mnogi pacijenti imaju problema sa priopćavanje ove vijesti. To prikrivanje često uzrokuje anksioznost u nekim socijalnim situacijama koje mogu pogoršati simptome (kao što je tremor). Ostali pacijenti se boje reći svome nadređenome ili suradniku zbog straha od otkaza. Suradnici tada mogu posumnjati da nešto nije u redu i mogu pogrešno zaključiti da bolesnik pije ili konzumira droge. Poslodavac i radnici su obično nepristrani i ne diskriminiraju pacijenta, međutim, situacija može biti i obratna. O tome treba razgovarati s liječnikom, što je važno jer ponekad je u pitanju sigurnost radnog mjesta. Isto vrijedi i za vožnju automobila. Iako većina pacijenta oboljela od PB-i nema problema s vožnjom, u uznapredovaloj bolesti poteškoće se mogu javiti. Odluke o tome što i koliko pacijent može učiniti treba donijeti tim koji čine pacijent, obitelj i liječnik. Važno je zapamtiti da PB utječe na pacijente i obitelji, pogotovo na supružnika. Suprug je glavna podrška pacijentu.

Procjenjuje se da u Hrvatskoj boluje 10 000 do 12 000 osoba od PB. U Hrvatskoj djeluje udruga "Parkinson i mi" osnovana 2010. godine u Zagrebu. Svake godine pridružuje joj se sve veći broj članove, a uključuje bolesnike i njihove članove obitelji, liječnike, medicinske sestare, fizioterapeute, socijalne radnike, psihologe, pravnike i radne terapeute. U KBC Dubrava djeluje i Savjetovalište za ekstrapiramidne bolesti koje educira o bolesti, o pravima pacijenata na pomagala i lijekove, te daje smjernice za poboljšanje njihove kvalitete života (načinu prehrane, načinu suočavanja sa stresom i depresijom itd.).

12. ZAKLJUČCI

- Parkinsonova bolest ima ukupnu prevalenciju od 0,15 %
- Srednja dob pojavnosti joj je 60 godina
- Prevalencija raste sa starošću, pa tako pogađa 1-2% populacije starije od 65 godina i do 4-5 % populacije starije od 85 godina
- 10–15% slučajeva PB se nasljeđuje, dok većina, 85-90 % se javlja sporadično i nepoznatog je uzroka
- Neuropatološki znak Parkinsonove bolesti je degeneracija dopaminskih neurona u supstanciji nigri
- U degeneriranim neuronima nalazimo citoplazmatske inkluzije, Lewyjeva tjelešca, koji su jedna od glavnih karakteristika bolesti
- Dijagnoza se, osim na temelju kliničke slike, postavlja uz pomoć PET i SPECT nalaza
- Primarni simptomi PB su: tremor u mirovanju, ukočenost (rigidnost), bradikinezija i smetnje u hodu
- Sekundarni simptomi su: zamrzavanje u hodu, posturalna nestabilnost, otežan govor, autonomni poremećaji, senzorne promjene, poremećaji raspoloženja, disfunkcije spavanja, kognitivna oštećenja i demencija
- Liječenje PB-a je simptomatsko, što znači da je usmjereno na kontrolu motoričkih simptoma i na poboljšanje kvalitete života.
- Terapiju možemo podijeliti na: 1. nefarmakološku 2. farmakološku i 3. kiruršku
- Levodopa je zlatni standard liječenja PB

13. SAŽETAK

Parkinsonova bolest (PB) je druga najčešća neurodegenerativna bolest. Srednja dob pojavnosti je 60 godina. Premda je uzrok nepoznat, utjecaj genetike i okoliša je važan za nastanak bolesti. Prema tome, postoje nenasljedni i nasljedni oblici bolesti. Geni kodiraju pojedine proteine za koje se vjeruje da su povezani s nastankom PB-a. Najbitniji su alfa-sinuklein i parkin. Što se tiče utjecaja okoliša, istraživanja su pokazala da izloženost pesticidima, ruralni život, povrede glave, srednji životna dob, pretilost, nedostatak vježbe, neke infekcije te konzumacija pitke vode iz bunara mogu utjecat na pojavnost PB. Patološka karakteristika bolesti je prisutnost Lewijevih tjelešaca u degeneriranim dopaminergičkim neuronima supstancije nigre. Simptomi se mogu podijeliti na primarne, sekundarne, one povezane s ponašanjem i one povezane s terapijom. Također, možemo ih podijeliti na motorne i ne-motorne. Dijagnoza se donosi na temelju kliničke slike koja uključuje prisutnost bradikineze i/ ili rigora, tremora, odsutnost atipičnih znakova i dva od sljedeća tri znaka: dobar odgovor na levodopu, levodopom inducirani nevoljni pokreti (diskinezija) i asimetričan početak simptoma. Liječenje je farmakološko, nefarmakološko i kirurško. Farmakološka terapija se sastoji od uporabe pet lijekova, a to su: dopaminergički (levodopa i agonisti dopamina), antikolinergički, MAO inhibitori, COMT inhibitori i amantadini. Neurokirurški postupci su palidotomija ili talamotomija, te DBS (duboka stimulacija mozga). Nefarmakološke metode predlažu da je najbitnije da pacijenti održavaju socijalne, fizičke i intelektualne aktivnosti u najvećoj mogućoj mjeri.

Ključne riječi: Parkinsonova bolest, alfa-sinuklein, parkin, Lewyjeva tjelešca, levodopa, diskinezija, tremor, dopaminergički i antikolinergički lijekovi, MAO inhibitori, COMT inhibitori i amantadin

14. SUMMARY

Parkinson's disease (PD) is the second most common neurodegenerative disease. The mean age of onset is 60 years. Although the cause is unknown, the influence of genetics and environment is important for the development of the disease. Therefore, there are sporadic and hereditary forms of the disease. Genes encode certain proteins that are believed to be associated with the emergence of PB. The most important are alpha-synuclein and parkin. As for environmental impact, studies have shown that exposure to pesticides, rural life, head injury, middle age, obesity, lack of exercise, some infections and consumption of drinking water from wells can affect the incidence of PB. Pathological characteristics of the disease is the presence of Lewy bodies in degenerated dopaminergic neurons of the substantia nigra. The symptoms can be divided into primary, secondary, those associated with behavior and those associated with the therapy. Also, we can divide them into motor and non-motor. The diagnosis is made on the basis of clinical presentation that includes the presence of bradykinesia and/or rigidity, tremor, absence of atypical signs and two of the following three characters: a good response to levodopa, levodopa-induced involuntary movements (dyskinesia), and asymmetric onset of symptoms. The treatment is pharmacological, non-pharmacological and surgical. Pharmacological treatment consists of the use of five drugs, namely: dopaminergic (levodopa and dopamine agonists), anticholinergic, MAO inhibitors, COMT inhibitors and adamantanes. Neurosurgical procedures are pallidotomy or thalamotomy and DBS (deep brain stimulation). Non-pharmacological methods suggest that it's important for patients to maintain social, physical and intellectual activities to the extent possible.

Keywords: Parkinson's disease, alpha-synuclein, parkin, Lewy bodies, levodopa, dyskinesia, tremor, dopaminergic and anticholinergic drugs, MAO inhibitors, COMT inhibitors and adamantanes

15. LITERATURA

1. Stephen L. Hauser Scott Andrew Josephson, Harrison's Neurology in Clinical Medicine, The McGraw-Hill Companies 2013, 3th edition; 336-346
2. Stephen L. Hauser Scott Andrew Josephson, Harrison's Neurology in Clinical Medicine, The McGraw-Hill Companies 2010., 2nd edition; 324
3. H. Royden Jones, Jayashri Srinivasan, Gregory J. Allam, Richard A. Baker, Netter's Neurology, Elsevier Saunders 2011; 287-290:292:295-298
4. Philip B. Gorelick Fernando D. Testai Graeme J. Hankey Joanna M. Wardlaw**,** Hankey's Clinical Neurology, CRC Press Taylor & Francis Group 2014; 578-583:587-590
5. Mark Mumenthaler, Heinrich Mattle, Ethan Taub, Fundamentals of Neurology An Illustrated Guide, Thieme Stuttgard New York 2006.; 127-129
6. Lawrence I. Golbe, MD, Margery H. Mark, MD, Jacob I. Sage, MD, Parkinson's Disease Handbook, The American Parkinson Disease Association, Inc. 2010.; 3-9:21-32
7. National Institute for Neurological Disorders and Stroke, National Institutes of Healt , Parkinson's disease: Cahllenges, Progress and Promise, U.S. Department of Health and Human Services 2004; 2-7:11-21:37
8. Alexander I. Tröster, Clinical Neuropsychology and Cognitive neurology of Parkinson’s Disease and Other Movement Disorders, Oxford University Press 2015; 3-16
9. *http://www.drustvoneurologasrbije.org/arhiva/predavanja/snp/2.%20Ilic%20T.%20-%20Funkcionalna%20neuroanatomija%20BG.pdf* ; 19.5.2016.
10. Wakabayashi K[1], Tanji K, Mori F, Takahashi H, The Lewy body in Parkinson's disease: molecules implicated in the formation and degradation of alpha-synuclein aggregates.

Neuropathology. 2007 Oct;27(5):494-506., PMID:18018486 [PubMed- indexed for MEDLINE]; 20.5.2016.

11. Vesna Brinar i suradnici, Neurologija za medicinare, Medicinska naklada Zagreb 2009.; 274-283
12. *http://terceiraidade-melhor.blogspot.hr/2011_04_01_archive.html* ;21.5.2016.
13. *http://www.drustvoneurologasrbije.org/arhiva/predavanja/snp/2.%20Ilic%20T.%20-%20Funkcionalna%20neuroanatomija%20BG.pdf* ;21.5.2016.

16. ŽIVOTOPIS

Maja Mišević rođena je 25.12.1991. u Čakovcu. Osnovnoškolsko obrazovanje je stekla u Trećoj osnovnoj školi Čakovec u razdoblju od 1998.- 2006. godine. Tijekom osnovnoškolskog obrazovanja pohađa Školu stranih jezika Mirjana Sever. Osnovnu muzičku školu Čakovec upisuje 2001. godine, te ju završava 2006. Te iste godine upisuje Gimnaziju Čakovec i završava je 2010. Nakon srednjoškolskog obrazovanja, 2010. godine upisuje studij medicine Medicinskog fakulteta u Rijeci. U slobodno vrijeme pjeva u zboru.