# Multidisciplinarno liječenje Parkinsonove bolesti

**Strabić, Katja**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2018**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:600879

*Rights / Prava:* In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

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

*Repository / Repozitorij:*

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Katja Strabić

# Multidisciplinarno liječenje Parkinsonove bolesti

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2018.

*Ovaj diplomski rad izrađen je u Katedri i Klinici za neurologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof.dr.sc.Srđane Telarović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2017./2018.*

## POPIS KORIŠTENIH KRATICA:

PB (PD) – Parkinsonova bolest (engl. *Parkinson's disease*)

SN – *Substania nigra*

SNpc – *Substantia nigra pars compacta*

PSP – Progresivna supranuklearna paraliza

CBD – Kortikobazalna degeneracija

MSA – Multisustavna atrofija

EOPD – engl. *Early-onset Parkinson's disease*

YOPD – engl. *Young-onset Parkinson's disease*

PARK2 - *Parkin RBR E3 ubiquitin-protein ligase*

PINK1 - *PTEN-induced putative kinase 1*

GWAS - engl. *Genome-wide association studies*

NGS - engl. *Next generation sequencing*

SNCA - *Alpha-synuclein*

PDD - engl. *PD with dementia* (PB vezana uz demenciju)

DLB - engl. *Dementia with Lewy bodies*(demencija s Lewyjevim tjelešcima)

MRI – engl.*Magnetic resonance imaging*

LB – engl. *Lewy bodies*

RBD - engl. *Rapid eye movement sleep behaviour disorder*

ILBD – engl. *Incidental Lewy body disease*

AD - Alzheimerova demencija

GPi – *Globus pallidus internus*

SNpr – *Substania nigra pars reticulata*

GPe – *Globus pallidus externus*

STN – *Nucleus subthalamicus*

MDS-PD Criteria - engl. *International Parkinson and Movement Disorder Society Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's disease*

PET – engl. *Positron emission tomography*

SPECT – engl. *Single photon emission computed tomography*

DAT - engl. *Membrane dopamine transporter*

DDC – *Dopamine decarboxylase*

COMT - engl. *Catechol-O-methyltransferase*

BBB – engl. *Blood-brain barrier*

MAOB – engl. *Monoamine oxidase type B*

SSRI – *inhibitori sekundarne pohrane serotonina*

GDNF – engl. *Glial derived neurotrophic factor*

GBA–Glukocerebrozidaza

HRQoL -engl. *Health-related quality of life*

# SADRŽAJ

**POPIS KORIŠTENIH KRATICA**.....

**SAŽETAK**.....

**SUMMARY**.....

**1. UVOD** ..... 1

**2. PARKINSONOVA BOLEST** ..... 2

**2.1. EPIDEMIOLOGIJA** ..... 4

**2.2. ETIOLOGIJA** ..... 5

**2.3. PATOLOGIJA** ..... 7

**2.4. PATOGENEZA** ..... 8

**2.5. KLINIČKA SLIKA** ..... 9

2.5.1. RANI ZNAKOVI ..... 9

2.5.2. MOTORIČKI SIMPTOMI ..... 10

2.5.3. NEMOTORIČKI SIMPTOMI ..... 11

**2.6. DIJAGNOZA** ..... 12

2.6.1. KLINIČKI KRITERIJI ..... 12

2.6.2. SLIKOVNE METODE ..... 12

2.6.3. BIOMARKERI ..... 12

**2.7. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA** ..... 13

**2.8. LIJEČENJE** ..... 15

2.8.1. MEDIKAMENTNO LIJEČENJE ..... 15

2.8.2. KIRURŠKO LIJEČENJE ..... 17

**3. MULTIDISCIPLINARNI TIM** ..... 18

**3.1. NEUROLOG** ..... 19

**3.2. MEDICINSKA SESTRA SPECIJALIZIRANA ZA PB (*PD nurse*)** ..... 20

**3.3. FIZIKALNA I OKUPACIJSKA TERAPIJA - FIZIJATAR I RADNI TERAPEUT** ..... 21

**3.4. PSIHIJATAR I PSIHOLOG** ..... 23

**3.5. OSTALI SPECIJALISTI** ..... 25

3.5.1. UROLOG ..... 25

3.5.2. GASTROENTEROLOG ... 25
3.5.3. DERMATOLOG ... 25
3.5.4. OFTALMOLOG ... 26
3.5.5. SOMNOLOG ... 26
3.5.6. LOGOPED ... 27
3.5.7. FARMACEUT ... 28
3.5.8. NUTRICIONIST ... 29

***4.*** **PACIJENTU-ORIJENTIRAN PRISTUP - *PATIENT-CENTERED CARE*** ... **30**

**5. SPECIJALNI SUSTAVI I MREŽE POTPORE** ... **31**

**6. ZAKLJUČAK** ... **32**

**7. ZAHVALE** ... **33**

**8. LITERATURA** ... **34**

**9. ŽIVOTOPIS** ... **41**

# SAŽETAK

**Naslov: Multidisciplinarno liječenje Parkinsonove bolesti**

**Autor: Katja Strabić**

**Ključne riječi: Parkinsonova bolest, pacijentu-orijentirana skrb, individualizirana medicina, kvaliteta života, multidisciplinarni pristup**

Parkinsonova bolest je jedan od najčešćih neurodegenerativnih poremećaja u svijetu. S porastom prevalencije, koja se povećava sa starenjem populacije, bolest zahtijeva bolje i ranije dijagnosticiranje, odgovarajuće liječenje, ali i poboljšanje kvalitete života oboljelih. S tim primarnim ciljevima, ali i s ciljem optimizacije dijagnostike i liječenja, te racionalizacije troškova dugotrajnog liječenja, potiče se formiranje integriranih, multidisciplinarnih programa skrbi za pacijente.

Otkriveni su mnogi genetski i okolišni čimbenici koji doprinose povećanom ili smanjenom riziku razvoja bolesti. Ipak, točan patofiziološki mehanizam koji rezultira nezaustavljivom progresijom bolesti i dalje se istražuje.

Degeneracija dopaminergičkih neurona u crnoj jezgri dovodi do ispada u motoričkim živčanim putovima između korteksa, talamusa i bazalnih ganglija. Prepoznatljive kliničke značajke su progresivna bradikineza, tremor u mirovanju, rigidnost i oštećeni posturalni refleksi. Ništa manje važni su i raznovrsni nemotorički simptomi: depresija, kognitivna deterioracija, autonomne disfunkcije i drugi. Prepoznavanje prodromalnih simptoma naglašava važnost rane dijagnoze i posljedično ranog početka intervencije.

S obzirom na razne organske sustave zahvaćene bolešću, u dijagnostici i liječenju je važan multidisciplinarni pristup. Multidisciplinarni tim trebao bi uključivati neurologa specijaliziranog za ekstrapiramidne poremećaje, medicinsku sestru specijaliziranu za ovu bolest, fizioterapeuta, psihijatra, psihologa, radnog terapeuta, farmaceuta, nutricionista, gastroenterologa, dermatologa, urologa i somnologa, te druge stručnjake ovisno o specifičnim potrebama bolesnika.

Koncept se temelji na individualiziranom, pacijentu-orijentiranom pristupu, koji rezultira boljom suradljivošću i sveukupno značajno poboljšava dugoročne terapijske ishode i kvalitetu života.

## SUMMARY

**Title: Multidisciplinary treatment of Parkinson’s disease**

**Author: Katja Strabić**

**Key words: Parkinson's disease, patient-centered care, individualized medicine, quality of life, multidisciplinary approach**

Parkinson's disease is one of the most common neurodegenerative disorders worldwide. With an increase in prevalence, which corresponds with ageing of the population, this disease requires an even better and earlier diagnosis, adequate treatment, as well as improvement of patient’s quality of life. Considering those primary goals, the formation of integrated, multidisciplinary patient-care programs has been encouraged, while also having in mind the optimization of treatment and diagnostic, and the rationalization of the costs arising from a long-term treatment.

Many genetic and environmental factors that contribute or reduce the risk for development of the disease have been discovered. However, the precise pathophysiological mechanism that results in unstoppable progression of the disease still awaits further studies.

Degeneration of dopaminergic neurons of the substantia nigra leads to dysfunction of the cortico-thalamo-basal ganglia motor pathway. Distinguishing clinical characteristics are progressive bradykinesia, resting tremor, rigidity and postural reflexes dysfunctions. No less important are protean non-motor symptoms: depression, cognitive deterioration, autonomic dysfunctions etc. Recognition of prodromal symptoms emphasise the importance of early diagnosis and thus early intervention.

Regarding the various organ systems affected by the disease, multidisciplinary treatment is important in diagnostics and treatment. The multidisciplinary team should consist of a neurologist specialized in extrapyramidal disorders, a nurse specialized in the disorder in question, physiotherapist, psychiatrist, psychologist, occupational

therapist, pharmacist, nutritionist, gastroenterologist, dermatologist, urologists and somnologist and other professionals, depending on the specific needs of the patient.

The concept relies on an individualized, patient-centred approach, which results in better compliance and altogether significantly improves long term treatment results and quality of life.

# 1. UVOD

Parkinsonova bolest (PB) druga je najčešća neurodegenerativna bolest, sa visokom prevalencijom u starijom životnoj populaciji. Parkinsonizam kao pojam označava simptome slične Parkinsonovoj bolesti, dok se naziv PB upotrebljava samo za najčešći oblik (do 85%) - idiopatski parkinsonizam. Osim primarne PB, preostalih 15% zauzimaju sekundarni parkinsonizam poznate etiologije i skupina atipičnog parkinsonizma (1).

Bolest je uzrokovana poremećajem funkcije bazalnih ganglija te karakterizirana simptomima parkinsonizma - bradikinezom, akinetičkim tremorom, rigidnošću mišića, posturalnom nestabilnošću, uz koje se javlja i cijeli niz nemotoričkih simptoma koji zahtijevaju pažnju različitih medicinskih specijalnosti i njihov koordiniran pristup liječenju.

Iznimno je važno prepoznati rane znakove bolesti sa svrhom pravovremenog početka liječenja, što je ponekad teško i među ostalim, ovisi i o iskustvu pojedinog neurologa. Dijagnoza PB se, u nedostatku znakova vidljivih na radiološkim i laboratorijskim pretragama, postavlja isključivo klinički.

Kako se životni vijek bolesnika s PB ne razlikuje od zdrave populacije, a prevalencija bolesti je u porastu sa životnom dobi, pacijenti i njihovi liječnici susreću se sa novim izazovima u terapiji. Prepoznat i prihvaćen koncept multidisciplinarnog pristupa ima veliko značenje u dijagnostici, liječenju i očuvanju što bolje kvalitete života.

## 2. PARKINSONOVA BOLEST

PB je neurodegenerativna bolest karakterizirana degeneracijom dopaminergičkih neurona kompaktne zone crne tvari (SNpc - substania nigra pars compacta) i prisutnošću Lewyjevih tjelešaca, engl. *Lewy bodies* (LB).

Pripada u skupinu hipokinetsko rigidnih poremećaja pokreta i prezentira se osiromašenjem i usporenjem kretnji, gubitkom posturalnih refleksa, poremećajem hoda, tremorom u mirovanju, te povišenim mišićnim tonusom odnosno rigidnosti. Osim primarne, idiopatske PB koja može biti sporadična ili familijarna postoje i sekundarni oblici parkinsonizma, poput lijekovima induciranog parkinsonizma (poglavito inhibitorima dopamina – rezerpinom, fenotiazinima, metoklopramidom, butirofenonima i drugim), upalom, traumom, vaskularnim bolestima, drugim neurodegenerativnim bolestima itd. U skupini atipičnog parkinsonizma ističu se progresivna supranuklearna paraliza (PSP), kortikobazalna degeneracija (CBD) i multisustavna atrofija (MSA) (1).

Prvi opisi PB datiraju još od Galena, a slična bolest zvana „kampavata“ (*„kampa*“ – drhtajući i „*vata*“- akinetički) spominje se i u prastaroj indijskoj medicini Ayurvedi, prije više od 4500 godina. Zanimljivo je da se za biljku *Mucuna pruriens* koju su Indijci koristili za liječenje simptoma, kasnije otkrilo da sadrži levodopu (2).

Prvi pravi opis bolesti nastaje prije više od 200 godina, već davne 1817.,od strane engleskog liječnika Jamesa Parkinsona u djelu „*Essay on the Shaking Palsy*“ (Esej o drhtajućoj paralizi),koji opisuje šest pacijenata sa simptomima tremora, smanjene mišićne jakosti i neobične fleksirane posture, te bolest naziva *paralysis agitans* (2). Tek 60-tak godina kasnije francuski neurolog Jean-Martin Charcot donosi značajan preokret u shvaćanju bolesti i daje joj današnji naziv. Značajna su i otkrića Frederica Lewya i tjelešaca karakterističnih za PB, Konstantina Tretiakoffa koji prvi uspostavlja poveznicu sa supstancijom nigrom, te dakako dobitnika Nobelove nagrade za medicinu Arvida Carlssona i prekretnicu u otkriću uloge dopamina u kontroli motorike i uspješnosti supstitucije L-Dopom (3). PB tako postaje prva neurodegenerativna bolest uspješno liječena supstitucijskom terapijom.

Bolest je tokom godina zainteresirala brojne znanstvenike s ciljem istraživanja prave etiopatogeneze, a svojevrsnoj prepoznatljivosti među širom javnosti doprinosi i velik broj oboljelih slavnih ličnosti, među kojima se ističu glumac Michael J. Fox, te preminuli papa Ivan Pavao II i boksač Muhammad Ali.

Nažalost, unatoč brojnim istraživanjima, pravi uzrok ostaje i dalje nedefiniran, te prevladava „multifaktorska hipoteza“ nastajanja, interakcijom okolišnih i genskih čimbenika.

Izuzetna klinička važnost PB je i u cijelom skupu nemotoričkih simptoma (psihički, kognitivni, simptomi autonomnog živčanog sustava) i zahvaćanju brojnih organskih sustava što zahtijeva cjelokupan, širok i nadasve stručan specijalistički pristup liječenju.

Multidisciplinarni pristup liječenju trebao bi uključivati na prvom mjestu neurologa, subspecijaliziranog za ekstrapiramidne poremećaje, medicinsku sestru specijaliziranu za PB, fizioterapeuta, psihijatra i psihologa, socijalnog radnika, logopeda, farmaceuta i po potrebi razne druge specijaliste poput urologa ili somnologa.

Temeljni koncept počiva na ideji individualizirane medicine i terapijskog pristupa svakom pojedincu ovisno o njegovim potrebama. Smatra se da takav personalizirani pristup rezultira boljom suradljivošću pacijenata, što doprinosi poboljšanju terapijskih ishoda i boljoj kvaliteti života.

## 2.1. EPIDEMIOLOGIJA

Prema prevalenciji, PB nalazi se na drugom mjestu među neurodegenerativnim bolestima (prvo mjesto zauzima Alzheimerova bolest); te predstavlja važan klinički entitet sa zahvaćanjem 1% populacije starije od 65 godina (4). Prosječna dob postavljanja dijagnoze je 60 godina.

Standardizirana dobno-spolna stopa incidencije u svijetu iznosi 13.4:100,000 s nešto većom stopom u muškaraca (19:100,000) nego u žena (9.9:100,000) (5).

Procjenjuje se da je u svijetu 7 do 10 milijuna oboljelih od PB, dok je u Hrvatskoj registrirano njih oko 14.000, iako bi stvarno brojka mogla biti i veća s obzirom na visok postotak nedijagnosticiranih slučajeva.

Od dijagnosticiranih slučajeva PB otprilike 5% pripada grupi PB ranog nastupa (EOPD), u kojih se dijagnoza postavlja prije 40 godine.

Prema podacima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo, u RH je 2016. godine zbog PB i njenih posljedica umrlo372 osoba, od toga 200 osoba muškog spola i 172 osoba ženskog spola (6).

Promatrajući etničku distribuciju, dokazana je veća učestalost među Latinoamerikancima i Bijelcima naprema Azijatima i Afroamerikancima (5).

## 2.2. ETIOLOGIJA

Unatoč brojnim ulaganjima i izuzetnim naprecima u istraživanju etiologije PB, danas je nemoguće izolirati pojedinačni čimbenik koji samostalno dovodi do razvoja bolesti. Spoznajom manje od 100%-tne incidencije u monozigotnih blizanaca, postavlja se hipoteza da bolest nastaje interakcijom okolišnih i genetskih čimbenika tzv. multifaktorski. Čimbenici kumulativnim djelovanjem potiču samu inicijaciju bolesti, odnosno akumulaciju proteina α sinukleina.

Zaokret od infektivne etiologije, koju je predlagao i sam Parkinson, nastupa davne 1983. otkrićem kako sintetska droga MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin) dovodi do simptoma identičnih parkinsonizmu koji progrediraju, a zatim pokazuju stagnaciju primjenom dopaminske supstitucijske terapije (7). Kemijska sličnost MPTP-a sa herbicidima i pesticidima potiče više znanstvenika (8,9) da tijekom godina uvrste brojne predstavnike neurotoksina (parakvat, maneb, meneozeb) na listu predisponirajućih čimbenika za razvoj bolesti, kao i sam život u ruralnim sredinama, konzumaciju bunarske vode ili neposrednu blizinu industrijskih pogona. Među mogućim inicijatorima bolesti spominju se ozljede glave i poremećaji REM faze sna, dok su zanimljivo viši unos kofeina, pušenje, fizička aktivnost, visoke razine urata, uporaba NSAID-a i blokatora kalcijskih kanala, dokazani protektivni čimbenici, čak i sa aditivnim učincima, iako i dalje nepoznatog biološkog mehanizma (10,11). Treba napomenuti da i dalje nije u potpunosti odbačena Parkinsonova ideja o infektivnom čimbeniku u pozadini bolesti.

Nakon dugogodišnjeg fokusa znanstvenika na okolišnu hipotezu, otkrićem prvog gena povezanog sa familijarnom PB –*parkina* (PARK2) (12), prije 20 godina, započinje nova era istraživanja genskih čimbenika rizika i potencijalne ciljane terapije. Danas se zna da u većini slučajeva PB nastupa sporadično, dok statistike govore u prilog 10% zastupljenosti familijarne PB. Napretkom genskih istraživanja identificirano je više monogenskih (mendelovskih) oblika PB koji se nasljeđuju autosomno dominantno (SNCA, LRRK2, VPS35, EIF4G1) ili autosomno recesivno (DJ1,PINK1,PARK2) (13). Takvi slučajevi prepoznatljivi su po ranom nastupu (prije 40.godine), brzoj progresiji bolesti, rjeđem nastupu kognitivne degeneracije, češćoj distoniji i diskineziji, te odličnom odgovoru na levodopu (14). Kandidatima rizičnim za

familijarni oblik PB predlaže se gensko savjetovanje i testiranje na poznati genski panel (14,15). Ne smije se zaboraviti da i nemendelovski oblici PB također pokazuju 3 do 7% veći cjeloživotni rizik za oboljenje među rođacima u prvom koljenu. Unaprjeđenjem i otkrićem novih molekularnih tehnologija, poput GWAS i NGS (16), sve se više doznaje o polimorfizmima genskih lokusa (polimorfizmi SNCA povezani sa PD, PDD, DLB) (17) i njihovoj korespondentnoj fenotipskoj i prognostičkoj slici, te se stvara dobra podloga za ciljanu gensku terapiju i individualni pristup.

Među potencijalnim mehanizmima na koji okolišni i genetski čimbenici međudjelovanjem iniciraju degeneraciju dopaminergičkih neurona ističu se agregacija proteina α sinukleina, disrupcija autofago-lizosomskog sustava, mitohondrijska disfunkcija, abnormalan odgovor endoplazmatskog retikuluma na stresni podražaj i disregulacija homeostaze kalcija (18). Posljednjih desetljeća mnoga su se istraživanja posvetila otkriću uloge α sinukleina u nastanku PB. Istraživana su ukazala na direktno djelovanje proteina na membranu mitohondrija bogatu fosfolipidom kardiolipinom i posljedičnu fragmentaciju membrane koja prethodi drugim mitohondrijskim disfunkcijama i degeneraciji neurona. Za mitohondrije SN u oboljelih pacijenata također je dokazano da pokazuju selektivno smanjenje aktivnosti kompleksa I respiratornog lanca (19). Okidativnom stresu su pogotovo podložni dopaminergički neuroni SN bogati željezom, te je napretkom MRI identificirana snažna korelacija između težine bolesti i razine željeza u SNpc (20). Poveznicu koja bi ujedinila glavne faktore (α sinuklein, mitohondrijsku disfunkciju, dopamin, željezo) i donijela konačno objašnjenje patologije nastanka bolesti i dalje se temeljito istražuje (21).

## 2.3. PATOLOGIJA

Degeneracija neurona SNpc temeljna je značajka PB, ali ne i strogo specifična. Specifičnost se nalazi u područjima gubitka dopamina; ventrolateralne regije SN koje projiciraju u striatum pokazuju najveću degeneraciju, dok ventralne tegmentalne regije ostaju skoro sasvim očuvane (22). Otkriveno je da degeneracija počinje puno prije pojave kardinalnih kliničkih simptoma, koji nastupaju pri gubitku 30-50% nigralnih dopaminskih neurona i skoro 80% strijatalnog dopamina (2).

Druga patološka specifičnost je pojava eozinofilnih citoplazmatskih inkluzija zvanih Lewyjeva tjelešca (LB), te raznih imunohistokemijski pozitivnih intraneuritskih inkluzija (Lewyjevi neuriti). LB su nakupine proteina α sinukleina i više od 70 drugih molekula, primjerice ubikvitina (23). Pojavljuju se i u drugim sinukleinopatijama (DLB, MSA) i koegzistentnoj AD, s razlikom u regionalnom distribuciji (24,25). Centralni čin u nastanku LB zauzima pogrešno spajanje α sinukleina i posljedična abnormalna agregacija. Nakon inicijalne faze potaknute vanjskim čimbenikom, više dokaza upućuje na širenje α sinukleina od stanice do stanice poput priona, što otvara dodatnu mogućnost ciljanog djelovanja na sprječavanje propagacije neurodegeneracije (26,27).

Braak i suradnici (28,29) predložili su stupnjevanje neuroprogresije PB u 6 stadija.Prema Braaku moguće izvorište LB nalazi se u perifernom autonomnom i enteričkom živčanom sustavu što potkrepljuju i drugi autori (30). Zatim se u stadiju 1 i 2 incidentalna LB nakupljajuu području olfaktomotoričkog bulbusa i produžene moždine, te se pacijent nalazi u presimptomatskoj fazi, koja prema nekim autorima može trajati i 20-tak godina (31). Otkrića o hiposmiji, REM poremećajima sna (RBD) i pojavi ILBD u zdravih pojedinaca, više godina prije pojave simptoma, otvorila su pitanja mogućih biomarkera i *screeninga* u svrhu postavljanja rane dijagnoze (32–34). Pojavom tjelešaca u višim strukturama moždanog debla počinju simptomi (stadij 3 i 4), dok završnim zahvaćanjem moždane kore bolesnici razvijaju demenciju (stadij 5 i 6). Za usporedbu, u AD tjelešca prvotno infiltriraju limbičke regije, poglavito amigdalu (25), dok se u MSA α sinuklein nakuplja u glija stanicama (35).

## 2.4. PATOGENEZA

Za kliničku sliku PB odgovorna je degeneracija dopaminergičkih neurona SNpc, ali i globus pallidusa i putamena, dijelovima bazalnih ganglija - subkortikalnih moždanih jezgara, s važnom ulogom u regulaciji voljnih pokreta, kao i automatskih, nesvjesnih radnji, te integraciji informacija između moždane kore i motoričkih centara moždanog debla. Poremećaji bazalnih ganglija rezultiraju ekstrapiramidnim poremećajima.

U normalnim uvjetima SNpc putem nigrostrijatalnog puta održava kontinuiranu razinu dopamina u striatumu (zajednički naziv za jezgre nucleus caudatus i putamen). Ta tonička razina dopamina regulira strijatopalidalne živčane putove. D1 neuroni potiču direktni put inhibicije GPi/SNpr što rezultira disinhibicijom ventrolateralne jezgre talamusa i facilitacijom motorike. D2 neuroni suprimiraju indirektni put što preko disinhibicije GPe i posljedične inhibicije STN dovodi do pojačane inhibicije GPi/SNpr, te se pojačava djelovanje direktnog puta.

U PB dolazi do promjena u frekvenciji i uzorku otpuštanja SNpc što rezultira smanjenom razinom strijatalnog dopamina, te dovodi do promjena ravnoteže ekscitacijskih glutaminergičkih i inhibicijskih gabaergičkih živčanih putova u motoričkoj petlji između korteksa, talamusa i bazalnih ganglija. Manjak dopamina uzrokuje povećani inhibicijski *output* iz GPi/SNpr i preko direktnog i preko indirektnog puta (2), te također dovodi do kompenzatornog porasta acetilkolina u strijatumu. U zadnje vrijeme razmatra se uloga degeneracije pedunkulopontine jezgre i njena povezanost s bazalnim ganglijima i moždanima deblom (36). Sve skupa doprinosi inhibiciji talamusa, motoričkog korteksa i moždanog debla, čiji je konačan rezultat redukcija motorike i pojava hipokinetičkih simptoma, poput bradikinezije i rigidnosti, ključnih za PB.

## 2.5. KLINIČKA SLIKA

PB pokazuje izrazitu kliničku heterogenost. Prema prevladavajućem motoričkom simptomu može se razvrstati u subtipove: akinetičko-rigidni, tremor-dominantni i mješoviti tip. Iako se često tvrdi da tremor-dominantni oblik pokazuje benigniju i sporiju progresiju, istraživači ukazuju na upitnu pravovaljanost svrstavanja u kategorije, već impliciraju da one reprezentiraju tek različite stadije iste bolesti (37). Osim empirijskog pristupa baziranog na kliničkoj opservaciji, prikupljanjem podataka utvrđeni su čimbenici povezani s malignijim tijekom bolesti. Bržu progresiju tako predviđaju rana urinarna disfunkcija, REM poremećaji sna, ortostatska hipotenzija i blagi kognitivni poremećaji (38).

### 2.5.1. RANI ZNAKOVI

Među najčešćim ranim simptomima koje pacijenti prijavljuju ubrajaju se anosmija/hiposmija, RBD, konstipacija, vizualne promjene poput razlikovanja boja i kontrastne osjetljivosti, kognitivne disfunkcije, depresija i anksioznost (39). Oni govore u prilog prodromalnoj PB i javljaju se prije motoričkih simptoma potrebnih za kliničku dijagnozu. Za dio njih se istražuje korelacija sa ozbiljnošću kliničke slike, vremenskom progresijom bolesti, terapijskim odgovorom na L-Dopu, te *cost-benefit* omjer s ciljem izrade markera identifikacije potencijalnih rizičnih skupina (40,41). Zasigurno će za dijagnozu biti potrebna kombinacija više faktora, uz za sada poznate nalaz abnormalnog *Sniffin' Stick* testa, ultrazvučne hiperehogenosti SN i SPECT analize.

### 2.5.2. MOTORIČKI SIMPTOMI

Motoričke manifestacije PB započinju unilateralno, kada deficit dopamina dosegne 60-80% u kontralateralnom strijatumu. Posljedica su poremećene funkcije bazalnih ganglija u moduliranju aktivnosti premotornih područja moždane kore, što dovodi do njihovog funkcionalnog "odspajanja"*(uncoupling*) s primarnim motoričkim korteksom, te prekomjerne inhibicije moždanog debla (42). Tri glavne motoričke značajke bolesti su bradikineza, rigidnost i akinetički tremor. Bradikineza ili osiromašenje-usporenost pokreta, uključuje redukciju frekvencije i amplitude spontanih pokreta, poglavito automatskih kretnji poput hipomimije, gestikulacije, sukretnji ruku pri hodu i smanjene učestalosti treptanja. Parkinsonski hod obuhvaća nekoliko hipokinetskih značajki; od malog raspona koraka, smanjene elevacija stopala od tla, teškoće pri započinjanu hoda i pri ustajanju do predominantno antefleksijske posture, što rezultira festinacijskim kretanjem. Također je karakteristično povremeno zaustavljanje pokreta-"zamrzavanje" (*freezing)*. Povišen tonus mišića (rigidnost) prvo se očituje na fleksorima udova, a kasnije i na ekstenzorima. Dovodi do otpora pri izvođenju pasivnih kretnji, koji se smanjuje pri voljnoj aktivaciji drugih dijelova tijela tzv. Fromentov manevar. Rigor uz prisutnost tremora daje dojam „zupčanika“ (42). Za PB tipična je pojava tremora u mirovanju, frekvencije 4-6 Hz, jednostranog, najizraženijeg na prstima ruku s alternirajućim kretnjama poput brojanja novca ili kotrljanja kuglice. Ponekad zahvaća bradu i usne, dok su aksijalni mišići uglavnom pošteđeni. Asimetrični tremor može pojačati amplitudu izazvan emocionalnim stresom i simultanim pokretanjem drugih dijelova tijela, a s godinama progresije se generaliza (1). Posturalna nestabilnost može biti važan isključujući kriteriji za atipična stanja ako se prezentira u prve tri godine bolesti, a javlja se često kao kasna manifestacija PB (2). Osobito se očituje u nemogućnosti održavanja ravnoteže pri povlačenju prema natrag, te je čest uzrok padova bolesnika. Među preostalim motoričkim znakovima bitno je spomenuti mikrografiju, blefarospazam, izostanak habituacije glabelarnog refleksa i hipofoniju.

### 2.5.3. NEMOTORIČKI SIMPTOMI

Skupina nemotoričkih simptoma odnosi se na one koji utječu na raspoloženje, kognitivne funkcije i autonomne funkcije. Uzrokovani su centralnim manjkom neurotransmitera dopamina, serotonina i noradrenalina. Neki od njih nastupaju prodromalno (čak oko 20 do 40%), dok su drugi potencirani korištenjem farmakološke terapije. Često se javljaju i kao posljedica normalnog procesa starenja, kao i u obliku komorbiditeta, pa je potreban oprez u pripisivanju njihove pripadnosti slici PB. Važno je istaknuti njihovo aktivno traženje i prepoznavanje, jer ih pacijenti često zanemaruju ili prešućuju zbog srama, čime je onemogućen adekvatan pristup njihovoj kontroli. Stoga je iznimno važno postavljati ciljana pitanja bolesniku i njegovateljima, da bi se na vrijeme prepoznalo te nemotoričke simptome, koji u znatnoj mjeri mogu narušavati kvalitetu života oboljelog (43).

Psihički simptomi s najvećom prevalencijom su depresija, apatija i anksioznost, koji prethode nastupu bolesti u velikom postotku bolesnika. Uz njih se javljaju i umor, gubitak energije, strah i halucinacije. Progresivna kognitivna deterioracija može varirati od blage „frontalne“ egzekutivne disfunkcije s poremećenom kontrolom planiranja, usmjeravanja pažnje i regulacijom ponašanja, sve do razvoja demencije u kasnim stadijima. Smatra se da se blagi kognitivni deficiti nalaze čak u 20-40% rane PB (42). Zanimljiv je i gubitak kontrole impulsa kao posljedice djelovanja $D_{2/3}$-selektivnih agonista (kockanje, kompulzivno prejedanje, opijanje, kupovanje), koji mogu negativno narušiti partnerske odnose pacijenata. Kao posljedica terapije javljaju se i opsesivno-kompulzivno poremećaji poput dopaminske disregulacije i *pundinga*.

Osim psihičkih javlja se i niz organskih simptoma poput urinarnih tegoba (inkontinencija, nikturija, urgencija), gastrointestinalnih disfunkcija (disfagija, gastropareza, opstipacija), kožnih promjena (seboroične promjene, pojačano lučenje žlijezda lojnica – *facies oleosa*), hiposmije, hipersalivacije, ortostatske hipotenzije i erektilne disfunkcije. Oko 80% pacijenata navodi bol različite lokalizacije i intenziteta, najčešće muskuloskeletalnu, koja uzrokuje poteškoće u izvođenju svakodnevnih aktivnosti. Pojačana dnevna pospanost može se javiti kao posljedica poremećaja u REM fazi sna, sindroma nemirnih nogu ili učinka pojedinih lijekova.

## 2.6. DIJAGNOZA

### 2.6.1. KLINIČKI KRITERIJI

Dijagnoza PB odnosi se isključivo na kliničke znakove, što uvelike ovisi o iskustvu pojedinog kliničara, dobi i trajanju bolesti. U svrhu otklanjanja dijagnostičkih pogrešaka, Međunarodno udruženje za poremećaje pokreta donijelo je 2015. godine nove kriterije za dijagnozu (*MDS-PD Criteria*), koji se revidiraju sukladno otkriću novih spoznaja (44). Spoznaja da nemotorički simptomi mogu dominirati kliničkom slikom čak i na samom početku bolesti dovela je do njihove inkorporacije u kriterije i posebnom klasifikacijom prodromalne PB (45).

### 2.6.2. SLIKOVNE METODE

Klasični radiološki postupci dugo su smatrani nepouzdanima u prikazu morfoloških promjena u PB. Novijim nalazima poput promjena u nigrosom-1 području i prikaza smanjene saturacije signala SN na neuromelanin-osjetljivom MR, te ranom ultrazvučnom hiperehogenošću SN,otkriva se njihova obećavajuća uloga u kliničkoj primjeni (2,46). Kao dvije najkorisnije pretrage ističu se PET s fluorodopom, osjetljiva metoda za rani prikaz smanjene dopaminergičke aktivnosti bazalnih ganglija, te SPECT $^{123}$I-joflupanom za evaluaciju suspektnog presinaptičkog dopaminskog deficita. DaT-scan je dokazano učinkovit kod kliničkih nesigurnosti u diferencijalnoj dijagnozi idiopatske PB prema esencijalnom tremoru (47) i lijekovima induciranom parkinsonizmu (48).

### 2.6.3. BIOMARKERI

Dokazana korelacija progresije bolesti i prodromalnih simptoma (olfaktorne smetnje, *restless leg syndrome*, RBD, urinarne disfunkcije, neosjetljivost na boje), kao i razine specifičnih tvari u biološkim tekućinama (α sinuklein, tau, β amiloid u CSF, urati u plazmi), u konačnici nije rezultirala definiranjem vjerodostojnog biomarkera. I dalje su prisutne nedoumice o neophodnosti u rutinskoj kliničkoj praksi, te se smatra primarnim njihova uloga u diferencijaciji od rjeđih kliničkih entiteta (49).

## 2.7. **DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA**

Posljedica širokog spektra entiteta PB, te fenotipske varijabilnosti simptoma čiji nastup i težina ovise o dobi početka i stupnju progresije bolesti, moguć je i štoviše vjerojatan određeni broj krivo interpretiranih slučajeva. U cilju povećanja točnosti prosudbe, u nove smjernice uklopljeni su brojni apsolutni isključujući kriteriji tzv. *red flags* za odbacivanje dijagnoze PB (44).

Esencijalni tremor spada među najčešće krivo postavljene dijagnoze. Razlike u obiteljskoj anamnezi, dobi nastupa, frekvenciji i uvjetima pojavljivanja (kinetički/u mirovanju), regresiji na alkohol (tipično za ET), udruženim simptomima parkinsonizma, te zahvaćenom dijelu tijela (glava naprema bradi i usnama kod PB); mogu pomoći u donošenju konačne odluke. U slučaju daljnjih nedoumica uredan nalaz DaT-scana može presuditi u korist ET. Ipak, i u slučajevima urednog nalaza, uputan je kasniji *follow-up* radi mogućnosti lažno negativnih rezultata ili *benign tremulous* parkinsonizma (BTP) (50). Takvi slučajevi poznati su pod akronimom SWEDDs (*Scans without evidence of dopaminergic deficit).*

Demencija s Lewyevim tjelešcima (DLB) povezana je s ranim nastupom demencije, psihozama, halucinacijama, agitacijom, te fluktuacijama u mentalnom statusu. Može biti prisutan i mioklonus. U ovom obliku demencija obično prethodi motoričkim simptomima, za razliku od demencije u PB. I dalje je upitno svrstavanje u zasebne dijagnoze ili pripadnosti obje spektru PB.

Multisistemna atrofija s dominantnim parkinsonizmom (MSAp) može se razlikovati od PB po ranom nastupu autonomnih ispada (ortostatske hipotenzije, urinarne inkontinencije, erektilne disfunkcije), mogućim cerebelarnim znakovima, odsutnosti tremora, izostankom demencije i slabim odgovorom na levodopu. Među atipičnim parkinsonizmom dijagnostičke poteškoće mogu također uzrokovati i progresivna supranuklearna paraliza (PSP) i kortikobazalna degeneracija (CBD), ali se uz kliničke možemo poslužiti i CT/MR znakovima i medikamentnim odgovorom u rješavanju nedoumica. Za PSP je karakterističan ran gubitak posturalnih refleksa što se manifestira ranim padovima bolesnika, uz nemogućnost voljnog vertikalnog

pokretanja bulbusa, te pseudobulbarne simptome. CBD karakterizira apraksija udova, kortikalni ispadi osjeta i distonično držanje udova (1).

Razvoj parkinsonizma prije 40-te godine javlja se i u Wilsonovoj bolesti, koja se potvrđuje sniženim razinama ceruloplazmina i bakra u serumu, te prisutnošću Kayser-Fleischerovog prstena u korneji oka.

Lijekovima inducirani parkinsonizam prepoznat ćemo po anamnezi uzimanja dopaminskih blokatora (antipsihotika, antiemetika, antidepresiva, litija i dr.), manjku tremora u mirovanju i asimetrije, te povlačenjem simptoma sukladno prestanku uzimanja lijekova.

Diferencijalnu dijagnozu hoda sitnim koracima i gubitka posturalnih refleksa čini i normotenzivni hidrocefalus kod kojeg se na CT-u vide prikazane uvećane moždane komore.

## 2.8. LIJEČENJE

### 2.8.1. MEDIKAMENTNO LIJEČENJE

Liječenje PB orijentirano je u prvom redu na kontrolu motoričkih simptoma i poboljšanje kvalitete života. Istražene su mnoge djelotvorne skupine lijekova, bilo u monoterapiji ili kombinacijama, a na liječničkom timu je da izabere optimalnu za svakog pojedinca ovisno o njegovom kliničkom stanju. Unatoč opširnim naprecima na područjima farmakologije i kirurškog liječenja, i dalje nije otkriven nijedan način zaustavljanja pozadinskog neurodegenerativnog procesa i progresije bolesti.

Od prijave prvih korisnih učinaka od strane Cotziasa, 1967. godine, levodopa i dalje prevladava kao "zlatni standard" liječenja pakinsonskih motoričkih simptoma. Primarno djeluje kao prekursor koji prolazi krvno-moždanu barijeru i centralno se posredstvom dekarboksilaze metabolizira do dopamina. Također se smatra da posjeduje i samostalan neurotransmitorski efekt, te neenzimatsku konverziju u biološki aktivne metabolite, poput 2,4,5-trihidroksifenilalanina, s potencijalnim, još neistraženim, ekscitotoksičnim djelovanjem (2). Inicijalno liječenje može biti praćeno mučninom, somnolencijom i posturalnom hipotenzijom, što se izbjegava uzimanjem s hranom, s naglaskom izbjegavanja proteina i vitamina skupine B koji umanjuju učinak. S obzirom da samo 30% samostalno oralno primijenjene levodope dostiže u sistemsku cirkulaciju, uvriježen način primjene su kombinacije s inhibitorima dekarboksilaze GI trakta - karbidopom i benzerazidom. Unatoč jasnoj koristi u poboljšanju motoričkih simptoma, levodopa pokazuje mnoga terapijska ograničenja. Nakon višegodišnje aplikacije dovodi do slabljenja i gubitka učinkovitosti tzv. „*wearing off*“ fenomena, motoričkih fluktuacija („*on-off*“ periodi) i brojnih psihijatrijskih nuspojava (anksioznost, depresija, halucinacije), te pojave diskinezija uzrokovanih hipersenzitivnošću dopaminskih receptora. U *"wearing off"* periodu, osim pogoršanja motoričkih simptoma, pacijenti često prijavljuju paroksizmalno naglo znojenje („*sweating crises*“), termoregulatorne disfunkcije, poremećaje sfinktera, nadutost, bol i senzoričke tegobe (51). Prema ovisnosti o doziranju levodope diskinezije su klasificirane u „*peak-dose*“ (koreiformne, respiratorne), difazične (diskinezija-poboljšanje-diskinezija), „*off-state*“ distonije i rjeđe forme; „*on-state*“ distonije i „*yo-yo*“ diskinezije nepredvidivog uzorka (52). Nabrojani negativni terapijski efekti

predstavljaju velik izazov u liječenju uznapredovale faze PB i zahtijevaju kritički pristup optimiziranju doze i formulacije ovisno o individualnim potrebama pacijenata. Novi načini formulacije i aplikacije levodope otvaraju nove perspektive liječenja među kojima se ističu elektronički dispenzeri i levodopa-karbidopa intestinalni gel. Duodopa omogućuje kontinuirano otpuštanje u proksimalni jejunum putem perkutane gastrojejunostome spojene na prijenosnu infuzijsku pumpu.

Osim DDC inhibitora, u perifernoj cirkulaciji djeluju i COMT inhibitori koji sprječavaju degradaciju do 3-0-metildope. Entakapon se primjenjuje u kombinaciji s levodopom i karbidopom u liječenju motoričkih fluktuacija. Za razliku od njega, tolkapon prolazi BBB, ali zbog hepatotoksičnosti nije dostupan za uporabu u većini zemalja (53).

U strijatumu levodopa, agonisti dopamina i MAOB inhibitori povisuju razinu izvanstaničnog dopamina, dok antikolinergici i amantadin djeluju postsinaptički na druge neurotransmitore. MAOB inhibitori selegelin i rasagilin pokazuju moguće neuroprotektivno liječenje na samom početku bolesti, uz poticanje fizikalne terapije, te produžuju vrijeme započinjanja liječenja levodopom (1). Kontraindicirani su pri istovremenoj primjeni tricikličkih antidepresiva i SSRI. Agonisti dopamina poput bromokriptina, pramipeksola, ropinorola i apomorfina učinkovito se primjenjuju kao prva terapija u mlađih bolesnika ili dodatak liječenju levodopom u razvijenoj bolesti, a dostupni su u obliku preparata s trenutnim i postupnim oslobađanjem, te u formulaciji za transdermalnu i parenteralnu primjenu. Nerijetko dovode do psihotičkih manifestacija i halucinacija (u osoba s kognitivnim poremećajima), u slučaju kojih su se djelotvornim pokazali kvetiapin i klozapin.  Amantadin djeluje na smanjenje tremora, kao i antikolinergici koji su zbog deterioracije kognitivnih funkcija i antikolinergičkih nuspojava opsolentni u terapiji PB.

### 2.8.2. KIRURŠKO LIJEČENJE

Bolesnici kod kojih je levodopa postala neučinkovita ili oni koji je više ne toleriraju zbog motoričkih fluktuacija ili diskinezija postaju kandidati za kirurški zahvat, nakon kojeg se medikamentno liječenje znatno smanjuje. U prošlosti primjenjivani ireverzbilni postupci palidotomije i talamotomije danas su, s napretkom stereotaktičke tehnologije, zamijenjeni reverzbilnom stimulacijom bazalnih ganglija – *deep brain stimulation* (DBS). Elektrode se ovisno o tipu PB implantiraju u globus pallidus, subtalamičku jezgru ili ventralnu intermedijalnu jezgru talamusa, te se spajaju s potkožnim pulsnim generatorom ispod klavikule (1). Prilagodbom frekvencije elektrostimulacije simptomi se kontroliraju dulje razdoblje. Daljnja istraživanja se provode o koristi DBS na neuroplastičnost živčanih puteva, promjene u lokalnom mikrookolišu i točnijoj lokalizaciji lezija. Istražuje se intraoperativna primjena MR i *multiarray focused* ultrazvuka (54).

Među eksperimentalne pristupe ubrajamo transplantaciju matičnih stanica, različite oblike genske modulacijske terapije i primjenu neurotropnih faktora. Predklinička ispitivanja ukazuju na neuroprotektivno djelovanje GDNF i neurturina, dok se rezultati prvih kliničkih ispitivanja još iščekuju (2). Prepoznavanjem uloge smanjene aktivnosti glukocerebrozidaze i njenog recipročnog odnosa sa akumulacijom α sinukleina u nemotoričkom aspektu PB, znanstvenici se sve više usmjeravaju istraživanju GBA *chaperones* proteina i imunomodulacije SNCA.

# 3. MULTIDISCIPLINARNI TIM

Kvaliteta života povezana sa zdravstvenim ponašanjem (HRQoL) važan je indikacijski faktor procjene zdravstvenog ishoda PB. Ocjenjuje se pomoću različitih općih i specifičnih upitnika, a najviše ju determiniraju motoričke restrikcije i neuropsihijatrijski simptomi (55). Razmjeri utjecaja na svakodnevno funkcioniranje pacijenata ne ovise samo o ozbiljnosti simptoma, već i socijalnim i društvenim čimbenicima, te podliježu utjecaju individualnih pacijentovih stavova i mehanizama nošenja s problemima. Takav biopsihosocijalni model shvaćanja bolesti daje prednost personaliziranom pristupu liječenja s ciljem optimiziranja kvalitete života svakog oboljelog pojedinca.

Današnji stavovi govore da sveobuhvatna skrb o pacijentu ne može proizaći iz "jedan-na-jedan" odnosa s pojedinim liječnikom. Kompleksnost i heterogenost kliničke slike, komorbiditeta i terapije, jasno izražava potrebu za cijelim timom medicinskih i nemedicinskih djelatnika. Multidisciplinarno liječenje ne uključuje samo različite specijaliste, već i mehanizme koji osiguravanju njihov zajednički rad. Da bi integrirana skrb bila moguća, potrebna je potpuna svjesnost o stručnim vještinama članova tima, učinkovita komunikacija i međusobna razmjena ključnih informacija o dijagnostičkim nalazima i terapijskom planu. Nužno je uključivanje i educiranje samog bolesnika i njegove obitelji odnosno njegovatelja, te uspostavljanje partnerskog odnosa. Aktivno sudjelovanje pacijenata u donošenju odluka pomaže boljem utvrđivanju prioriteta u kliničkoj praksi, te doprinosi kvaliteti života.

## 3.1. NEUROLOG

Neurolog se prvi puta susreće s pacijentom u specijalističkoj ambulanti, gdje se pacijent prezentira prevladavajućim motoričkim simptomom. Neurolog, optimalno subspecijalist u liječenju poremećaja pokreta, vrši primarnu procjenu opsega motoričkih i nemotoričkih simptoma, te razrađuje adekvatan plan liječenja koji po potrebi koordinira s ostalim stručnjacima, a s neurokirurzima, psihijatrima, neuropsiholozima i po potrebi drugima, identificira pacijente s neučinkovitim terapijskim odgovorom i čestim motoričkim fluktuacijama, kao moguće kandidate za neurokirurško liječenje. Redovitim kontrolama prati stanje pacijenta i odgovore na terapiju. U slučaju fluktuacija i pojave diskinezija, adaptira terapiju, a u suradnji s kliničkim farmakologom, vodi računa o mogućoj pojavi drugih simptoma i ostalim lijekovima koje pacijent uzima u svrhu kontrole autonomnih, psihijatrijskih i ostalih simptoma.

## 3.2. MEDICINSKA SESTRA SPECIJALIZIRANA ZA PB (*PD nurse*)

Službeno prepoznavanje uloge PB specijalizirane sestre nastupilo je 90-tih godina u Velikoj Britaniji gdje su razvijeni posebni edukacijski programi s ciljem obuke sestara u svim aspektima skrbi za PB pacijenta. Danas se koncept proširio i na ostale države. Izdane su nacionalne kliničke smjernice o kompetencijama i dužnostima PB sestara, a one su zaposlene u neurološkim i gerijatrijskim ambulantama ili specijalističkim klinikama gdje uvelike pridonose timskom zbrinjavanju bolesnika s PB. Vrijednost uključivanja u tim ističe se i u indirektnoj uštedi na smanjenju bolničkih prijema i bolničkih dana. Primarni cilj PB sestara je povezivanje pacijenta s ostalim pružateljima zdravstvene skrbi, od interakcije i suradnje s liječnicima primarne medicine, do koordinacije specijalističkih pregleda. Iz toga proizlazi da uloga PB sestre zahtijeva nadasve široko znanje o mogućim nuspojavama liječenja i simptomima bolesti. Posebno su educirane za pružanje asistencije pri različitoj primjeni terapije poput DBS ili apomorfin / levodopa-karbidopa intestinalnog gela (56). Također provode konstantnu reevaluaciju fizičkog i psihološkog stanja pacijenata. To dakako donosi određene izazove u uznapredovalim stadijima bolesti gdje sestra mora točno identificirati rizične pacijente koje je potrebno uputiti drugim članovima tima. Ključno je i pružanje emocionalne potpore bolesniku i članovima obitelji, te educiranje o progresiji bolesti, korisnim i štetnim učincima pojedinih lijekova, te posljedicama na kvalitetu svakodnevnog života. Osim samog pacijenta, treba obratiti pažnju i na zdravlje pružatelja skrbi, pošto su oni najčešće pod dodatnim pritiskom i odgovornošću obavljanja praktične kućne njege oboljelih (57). Cjelokupni cilj je poticanje pacijentovog osjećaja kontrole i maksimalizacija samostalne skrbi. Klinička iskustva govore da pacijenti s kojima su individualno radile PB sestre pokazuju bolje podržavanje terapije i sveukupno veće zadovoljstvo uslugom (s preferencijom kućnih posjeta), čime se poboljšava njihova dugoročna prognoza i kvaliteta svakodnevnog života.

## 3.3. FIZIKALNA I OKUPACIJSKA TERAPIJA - FIZIJATAR I RADNI TERAPEUT

Pacijenti s PB, čak i unatoč primjeni optimalne farmakološke terapije, svakodnevno se susreću s ograničavajućim posljedicama njihove bolesti, terapijskih nuspojava ili same neaktivnosti do koje bolest dovodi. Karakteristični motorički simptomi PB dovode do reducirane fizikalne sposobnosti pacijenata, dok posturalna nestabilnost i blokade hoda rezultiraju u padovima koji vode do znatnog broja ozljeda i bolničkih prijema. Poteškoće se javljaju pri izvođenju kompleksnih automatiziranih sljedova kretnji,poput hodanja, ustajanja ili sjedanja na stolicu, kao i pri manualnim aktivnostima koje zahtijevaju kombinaciju uzastopnih kretnji, npr. prilikom jela ili oblačenja. Uz nesklad tempiranja, brzine izvođenja, sile i koordinacije pokreta, dodatan problem stvara i tremor koji se javlja pri dužem mirnom držanju objekata npr. čaše vode. Neizbježno, progresija PB dovodi do restrikcije pacijenata u sudjelovanju u aktivnostima vezanim za posao, slobodno vrijeme i socijalni život.

U sklopu multidiciplinarnog tima važna je zastupljenost stručnjaka za fizikalnu i okupacijsku terapiju. Iako njihov fokus interesa pokazuje određena preklapanja u pružanju funkcionalne samostalnosti pacijenata, svaki od njih ima jedinstvenu ulogu u timu.

Fizikalna terapija primarno je usmjerena na poboljšanje kvalitete pokreta i sveukupne fizičke kondicije pacijenta, istovremeno prevenirajući sekundarne komplikacije i pružajući maksimalnu sigurnost u samostalnom funkcioniranju. Potiče se promjena iz sjedilačkog u fizički aktivniji životni stil. Implementirani su brojni programi poput LSVT BIG programa i *ParkFit* programa pod vodstvom osobnog trenera koji je donio odlične rezultate (58). Neke od rehabilitacijskih metoda koje se danas provode su Bobath terapija, Vojta terapija, zrcalna terapija i *neurofeedback*. Temelje se na neuroplastičnosti mozga i pokušaju reedukacije pokreta. Sve više dokaza ide u prilog učinkovitosti ostalih vježbi poput *Thai Chi*, joge, hidroterapije, boksa i plesanja tanga (58). Osim supresije motoričkih simptoma vježbama istezanja, balansa i ravnoteže, vježbama na lopti, uključivanjem kognitivnih elemenata u terapiju postižu se bolji rezultati kognitivnih funkcija i smanjenje depresije, anksioznosti i apatije.

Čimbenici okoline mogu prouzročiti dodatna ograničenja na radnu sposobnost pacijenata. Primjerice rad u uskim, tamnim prostorima provocira blokade pokreta, kvaliteta svijetla pogoršava već narušenu kontrastnu osjetljivost, a rad pod percepcijom vremenskog pritiska pogoršava simptome tremora (59). Umor je svakako jedan od glavnih limitirajućih faktora za pacijente. S obzirom da dijagnoza PB često nastupa prije postizanja dobi umirovljenja, uloga okupacijske terapije je naučiti pacijente prilagodbi novonastalim uvjetima ili ih usmjeriti u profesije i aktivnosti sukladno individualnim mogućnostima i željama. Rana mirovina (dob umirovljenja u prosjeku 4 do 7 godina manja od opće populacije) uzrokuje značajne financijske gubitke za pacijente, stoga bi poslodavci trebali pružiti adekvatnu potporu u adaptaciji radnih uvjeta i produženju radnog vijeka takvih pacijenata (60). Terapeut se fokusira na angažiranje pacijenta u smislene i konstruktivne uloge u privatnom i društvenom životu,a među brojnim poticajnim motivacijskim aktivnostima ističu se slušanje klasične glazbe, art-terapija i bavljenje vrtlarstvom i dr. Strategijama pažljivog planiranja i adaptacije dnevnog rasporeda i rutine, te predviđanjem fluktuacija farmakološkog liječenja, moguće je pravovremeno izbjeći situacije stresne za pacijenta. Važno je naglasiti educiranje i uključivanje članova obitelji što dokazano poboljšava suradljivost samog bolesnika.

## 3.4. PSIHIJATAR I PSIHOLOG

Dominanti psihijatrijski simptomi u tijeku bolesti su depresija, apatija i anksioznost. Zahvaćaju većinu pacijenata, te su značajni prediktori loše kvalitete života. Prethodi im tipična premorbidna osobnost pacijenata karakterizirana introvertiranošću, emotivnom "hladnoćom" i depresivnim sklonostima (42).

Depresija se javlja velikom postotku oboljelih, nažalost često prolazi neprimjetno, a time i netretirano. Manifestira se pesimizmom i osjećajem beznađa, dok su krivnja i suicidalne misli rijetke. Udružena je s apatijom prezentiranom manjkom motivacije i interesa za ciljno-orijentirane aktivnosti, te tupim i bezobzirnim emocionalnim iskazima, posebno frustrirajućim za pacijentove pružatelje njege i bližnje. Malo manje od polovice pacijenata pati od anksioznosti, najčešće prezentiranoj u obliku generaliziranog anksioznog poremećaja, paničnih napadaja i socijalnih fobija, sa simptomima straha, nervoze, palpitacija, hiperventilacije i nesanice. Antidepresivna terapija koristi tricikličke antidepresive, SSRI, SNRI i dopaminske agoniste. Dopunjuje se kognitivno-bihevioralnom terapijom, i drugim oblicima suportivne psihoterapije, a korisne učinke pokazuje i transkranijalna magnetska stimulacija (43).

Kronična dopaminergička terapija dovodi do hipersenzitivnosti mezokortikolimbičkih dopaminskih receptora, što u kombinaciji s kolinergičkim deficitom i serotoninsko-dopaminskim disbalansom dovodi do razvoja halucinacija i psihoza. Iako prije smatrane isključivo vizualnim, halucinacije su relativno česte i u auditornim i olfaktornim oblicima. Antipsihotici kvetiapin, klozapin i noviji primavanserin moguć su izbor liječenja (53).

Smatra se da demencija zahvaća sve oboljele ako žive dovoljno dugo. Diferencijacija od LBD je često nejasna i otežana.

Neuropsihijatri su zaduženi za prepoznavanje psihičkih poremećaja i propisivanje psihotropnih lijekova. Zahtijevaju široko poznavanje heterogenosti kliničke slike, potencijalnih patofizioloških mehanizama u pozadini i kompliciranog međuodnosa psihijatrijskih i motoričkih simptoma. Blisko surađuju s neurolozima i farmaceutima

zbog sklonosti negativne ovisnosti psihijatrijskih simptoma o ostaloj propisanoj terapiji.

Neuropsiholog objektivno procjenjuje stanje raspoloženja i kognicije, s naglaskom na prepoznavanje suptilnih promjena izvršnih kognitivnih funkcija (61). U indiciranih slučajeva provodi kognitivno-bihevioralnu terapiju npr. u slučajevima zlouporabe i razvoja ovisnosti o levodopi ili dopaminskim agonistima (dopamin disregulacijski sindrom). Osim potpore pacijentu, po potrebi provodi terapiju s članovima obitelji u svrhu pružanja pomoći svladavanju novonastalih prepreka u svakodnevnom životu.

## 3.5. OSTALI SPECIJALISTI

Progresijom PB i javljanjem sve većeg broja nemotoričkih simptoma, pacijenti razvijaju heterogene kliničke slike. Koncept multidisciplinarnog tima podržava povremeno uključivanje specijalističkih pregleda, prema procjenama specijalizirane sestre ili nadležnog obiteljskog liječnika koji konstantno evaluiraju stanje pacijenata.

### 3.5.1. UROLOG

Simptomi donjeg urinarnog trakta javljaju se kao posljedica hiperaktivnosti detruzora (urgencija, inkontinencija, nokturija) za koje je dostupno liječenje antimuskarinskim lijekovima, β adrenergicima i intravezikularnim injekcijama botulin-toksina. Liječenje hipoaktivnog detruzora je ograničenije i ponekad je neophodna kateterizacija. Urolog je zadužen i za jedan od najviše zanemarivanih i neistraženih problema PB – erektilnu disfunkciju, povezanu sa niskim samopouzdanjem pacijenata. Erektilna disfunkcija u muškaraca i žena zahtijeva multidisciplinarnu procjenu i liječenje (62).

### 3.5.2. GASTROENTEROLOG

Pacijenti se prezentiraju gastroenterologu sa simptomima disfagije, gastropareze, bakterijskog prerastanja tankog crijeva, opstipacije i poteškoća u samom aktu defekacije. Oslabljeno pražnjenje želuca zahtijeva suradnju s farmaceutom zbog učinka na absorpciju levodope. Kolaboracija gastroenterologa i neurologa je značajno potrebna u slučajevima primjene Duodopa pumpe.

### 3.5.3. DERMATOLOG

Kožne manifestacije imaju znatne psihosocijalne učinke na stanje pacijenta. Čest je nalaz seboroičnog dermatitisa (premotorna značajka), a liječi se ketokonazolom, topičkim steroidima i inhibitorima kalcineurina. Razmatra se potencijalna povezanost levodope sa rizikom razvoja melanoma, te asociranje PB s buloznim pemfigoidom i

rosaceom (63). U slučaju rijetkih dermatoloških nuspojava terapije antiparkinsonicima (kožni osip i dr.), nužna je suradnja s farmaceutom.

### 3.5.4. OFTALMOLOG

Razrjeđenje unutrašnjeg sloja živčanih vlakana mrežnice oka dovodi do znatnih oftalmoloških problema pacijenata. Detaljnijim pregledom mogu se pronaći smanjena kontrastna osjetljivost, odstupanja u diskriminaciji boja, insuficijentna konvergencija, sindrom suhog oka, a manifestira se i seboroični blefaritis i upale Meibomovih žlijezda (43). Oftalmolog stoga treba takvim pacijentima posvetiti više pažnje i provesti detaljnije pretrage u svrhu otkrivanja realnog problema koji im narušava kvalitetu života.

### 3.5.5. SOMNOLOG

Smanjena kvaliteta sna značajno utječe na sposobnost dnevnog funkcioniranja, a poremećaji sna javljaju se u skoro svih oboljelih od PB, čime čine velik izazov za liječnički tim. Neki od oblika insomnije koje bolesnici prijavljuju su fragmentacija sna sa čestim noćnim buđenjima, narušenost REM faze sna i noćna hipokinezija. Liječenje zahtjeva pažljivu kliničku procjenu koristi i potencijalnih negativnih popratnih pojava noćne dopaminergičke stimulacije. Povoljni učinci na kvalitetu sna, motoričke simptome i smanjenje dnevne pospanosti dokazani su provođenjem intenzivnih multidisciplinarnih rehabilitacijskih programa sa uključivanjem fizikalne, okupacijske, govorne i hidroterapije (64).

### 3.5.6. LOGOPED

Istraživanja pokazuju da oko 90% oboljelih od PB pati od nekog oblika govornog poremećaja kao posljedica artikulacijske, laringealne ili respiratorne disfunkcije. Unatoč visokoj zastupljenosti, njih samo 3 do 4% primi odgovarajuću govornu terapiju. Navedeni poremećaji, pogotovo uz prateću redukciju facijalne ekpresije, čine znatan negativni utjecaj na kvalitetu društvenog života pacijenata (65).

Dizartrija se manifestira u svim dimenzijama produkcije govora, uključujući poremećaje u artikulaciji, fonaciji, intonaciji i tečnosti govora. Uglavnom se asocira s nemotoričkim simptomima i pripisuje nedopaminergičkim deficitima. S obzirom na relativno rano javljanje, pravilno prepoznavanje može biti od koristi u postavljanju dijagnoze, ali i pravovremenog uključivanja logopeda i početka govornih vježbi. Početno je govor tiši, monoton, sporiji, promukao, s nepravilnim izgovorom suglasnika, dok u kasnim stadijima postaje aperiodičan i kaotično iregularan i dovodi do znatnih problema u komunikaciji s pacijentom.

Trenutni standard liječenja je kombinacija optimalne farmakoterapije s bihevioralnom terapijom, a po potrebi se uključuju i neurokirurški zahvati. Od specifičnih govornih terapija najdjelotvornijima su se pokazale Lee Silverman Voice Therapy (LSVT) te Alexander tehnika fokusirana na vježbe disanja. LSVT osim značajnog poboljšanja fonacije i intenziteta, pokazuje povoljne učinke na gutanje i nevoljni kašalj. Uključivanje u grupno pjevanje također ima pozitivno djelovanje na kontrolu dizartrije. Uloga logopeda je kontinuirano provođenje intenzivnih vježbi uz ulaganje velikog truda adaptaciji standardiziranog protokola svakom pojedinom pacijentu (65).

S ciljem efikasnijeg praćenja pacijentovog stanja i progresije, provode se ispitivanja raznih programa akustičke analize govora. Implementacijom u obliku mobilnih aplikacija rezultati bi se objektivizirali, eventualno povezali s drugim podacima poput analize kvalitete sna ili vrijednostima krvnog tlaka, te postali lako dostupni nadležnom liječniku. Visok potencijal takvih telemedicinskih sustava značio bi i brže povezivanje pacijenata i kliničara (66).

### 3.5.7. FARMACEUT

Lijekovi uključeni u terapiju PB pripadaju brojnim farmakološkim skupinama, te je bitno poznavati kako njihove međusobne interakcije i kontraindikacije, tako i nuspojave do kojih dovode. S obzirom da kronična terapija levodopom dovodi do pojave fluktuacija, „*wearing off*“ fenomena i razvoja diskinezija, farmaceut u suradnji s neurologom nadgleda sve navedeno. Također surađuje s psihijatrom, uz praćenje fluktuacije nemotoričkih simptoma u odgovoru na levopodu. Sam pacijent može značajno pridonijeti razvoju odgovarajućeg terapijskog protokola, vođenjem dnevnika i praćenjem koji se simptomi javljaju pri višim dozama levodope, a koji pri nižim. Bol, kao jedan od čestih simptoma PB, u polovice pacijenata prolazi nezamijećeno. Kontrola boli zahtijeva integrirani farmakološki i nefarmakološki (kirurški, fizioterapeutski) pristup. U slučaju drugačijih načina primjene lijeka, primjerice transdermalno, preparatima s produljenim otpuštanjem, interakciji s hranom i drugim lijekovima, farmaceut, pruža svu potrebnu edukaciju pacijenata.

Liječnik obiteljske medicine kontinuirano nadzirući pacijenta preko redovnih kontrola, prvi se susreće sa prijavljenim negativnim učincima terapije. Po potrebi koordinira sa neurologom i drugim specijalistima, te zatim propisuje zadane promjene ili adaptirano doziranu terapiju.

### 3.5.8. NUTRICIONIST

Osim interakcija među skupinama lijekova, važno je poznavati utjecaj prehrane na farmakokinetiku lijekova. Terapeutska učinkovitost levodope pokazuje ovisnost o bjelančevinama u prehrani s obzirom da transportni sustavi u tankom crijevu i krvno-moždanoj barijeri postižu zasićenje pospješeno visokim koncentracijama neutralnih aminokiselina u plazmi. Dijeta bogata proteinima tako smanjuje absorpciju levodope, dok nisko-proteinska, a osobito protein-redistribucijska prehrana poboljšavaju učinak na motoričke fluktuacije. Dugotrajno pridržavanje takvoj vrsti ishrane zahtijeva monitoriranje mogućih popratnih pojava kao što su diskinezije, pogoršanje noćnih motoričkih simptoma, gubitak težine i malnutricija (67).

Uzimanje levodope na prazan želudac, 30 minuta prije ili 60 minuta poslije obroka, omogućuje brže dospijeće u tanko crijevo i samim time bržu apsorpciju.

Pacijenti koji su na terapiji MAOBI trebali bi pripaziti pri konzumaciji namirnica bogatim tiraminom poput sireva i crnog vina radi mogućeg povišenja krvnog tlaka.

Među češćim problemima s kojima se pacijenti susreću je i konstipacija. Promjene prehrane u smjeru regulacije hidratacije, konzumacije vlakana iz voća i cijelozrnatih žitarica mogu dovesti do značajnog olakšavanja simptoma.

Svaki pacijent s PB trebao bi razgovarati sa stručnim nutricionistom u svrhu edukacije i modifikacije prehrane ovisno o njegovoj terapiji i kliničkoj slici. Individualno prilagođena prehrana može činiti znatnu razliku u produžetku efikasnosti pojedinih lijekova, a znamo da i male promjene bitno umanjuju nelagodnosti izazvane određenim simptomima. Uzeći sve u obzir, utjecaj na kvalitetu života i više je nego vidljiv.

# *4.* PACIJENTU-ORIJENTIRAN PRISTUP - *PATIENT-CENTERED CARE*

Suvremena medicina donosi zaokret od konvencionalnog pristupa centriranog na liječnika, prema novom modelu skrbi orijentiranoj samom pacijentu. Takav koncept pod nazivom „*patient-centered care“* zahtijeva edukaciju bolesnika i partnerski odnos liječnika i pacijenta s ciljem omogućavanja aktivnog sudjelovanja u procesu donošenja odluka. Pružajući pacijentu potrebno znanje o vlastitoj bolesti, emotivnu potporu, kontinuitet skrbi i lakši pristup liječenju, stvara se temelj za uspostavu samostalne skrbi pojedinog pacijenta. Uključivanje obitelji i bližnjih oboljelog u sam proces skrbi, pružanje emotivne potpore i edukacije koju oni zahtijevaju, omogućuje bolju pripremu i podnošenje raznih komplikacija koje progresija bolesti donosi. Takav odnos je naravno dvosmjeran (55); pacijenti kojima je pružena potpora obitelji u pravilu su mentalnog zdraviji, lakše se nose s bolesti i bolje se pridržavaju terapije, dok obitelj oboljelog s razvijenom samostalnom skrbi podnosi manje napora, pod manjim su pritiskom i samim time osobno pokazuju bolje fizičko i psihičko stanje.

Motiviranost pacijenta za dugogodišnje liječenje često je niska, poglavito kad su svjesni nemogućnosti zaustavljanja progresije. Ne doprinose ni razne negativne manifestacije samog liječenja. Suradljivost (*compliance*) se može popraviti aktivnijim uključivanjem pacijenta u liječenje. Farmaceut ga može uputiti u pisanje dnevnika terapije i praćenja ovisnosti propisanog lijeka o pojavi ili izostanku pojedinog simptoma. Time može pomoći identificiranju najučinkovitijeg liječenja prema vlastitim potrebama. Veća suradljivost rezultira učinkovitijom terapijom i kvalitetnijom kontrolom simptoma, čime se i stavovi pacijenta prema ovoj kroničnoj, kompleksnoj bolesti poboljšavaju, a indeks kvalitete života raste.

# 5. SPECIJALNI SUSTAVI I MREŽE POTPORE

ParkinsonNet je program regionalnih mreža odabranih zdravstvenih profesionalaca posvećenih pružanju specijalističkih usluga oboljelima od PB. Kreiran je 2004. godine u Nizozemskoj na ideju neurologa Bloema i fizioterapeuta Munnekea (68), koji su zaključili da manjak specifičnog znanja o PB i odsutnost praktičnih smjernica rezultira lošijim zdravstvenim ishodima, varijacijama u kvaliteti života i znatnim troškovima za zdravstveni sustav. Početno uključujući 19 fizioterapeuta, 9 okupacijskih terapeuta i 9 logopeda, u mrežu su kasnije objedinjeni i neurolozi, PB sestre, psihijatri, psiholozi, rehabilitacijski terapeuti, farmaceuti, socijalni radnici i brojni drugi, te danas broji oko 3000 treniranih profesionalaca koji skrbe za 50,000 pacijenata širom zemlje. Planirano je dodatno uključivanje više stručnjaka iz područja neurokirurgije i gerijatrije (68).

Temeljni naglasak je na osnaživanju samostalnosti pacijenata, skrbi u domovima i manjim zajednicama, te na kreiranju i stalnom usavršavanju smjernica baziranih na kliničkim dokazima posebno za svako područje rada. Informacijske platforme uvelike olakšavaju komunikaciju s pacijentima, ali i širenje novih spoznaja i iskustava među djelatnicima. Svakom pacijentu je omogućeno otvaranje e-kartona gdje može unijeti vlastite relevantne podatke i po želji dozvoliti pristup odabranim liječnicima, čime sami pacijenti postaju aktivni sudionici u donošenju informirane odluke. Također su dostupne opcije video konzultacija i *online* pretraživanja najbližih zdravstvenih djelatnika. Razvijene su posebne stranice gdje pacijenti među sobom dijele praktične savjete, od dopunskih metoda liječenja do snalaženja u administrativnim preprekama (68).

Iznimno pozitivne reakcije pacijenata, podizanje kvalitete života, značajno sniženi troškovi liječenja, smanjenje u broju bolničkih prijema, prebacivanje njege s preopterećenih tercijarnih centara na lokalne sustave, samo su neki od razloga pobuđenog zanimanja za program među kreatorima zdravstvenih politika drugih država.

# 6. ZAKLJUČAK

Interdisciplinarni timski rad omogućuje optimalno obuhvaćanje svih aspekta PB; kako motoričkih i nemotoričkih značajka, tako i generalnog utjecaja na svakodnevno funkcioniranje. Optimizacija terapijskih protokola i razvijanje kvalitetnih kliničkih smjernica doprinosi pravovremenom postavljanju dijagnoze i učinkovitom liječenju, kao i značajnom smanjenju troškova liječenja. Specifičnost PB i zahvaćenost brojnih organskih sustava, zahtijeva personalizirani pristup u cilju održavanja što bolje kvalitete života. Ključ uspjeha leži u kvalitetnoj komunikaciji među članovima tima, prepoznavanju svih spektara PB, te posebnom edukacijom o skrbi takvog pacijenta. Pri tome je jasno definirana uloga svakog člana tima,s visokom razinom stručnosti. Uz stručnjake različitih profila, a primarno neurologe subspecijaliste za ekstrapiramidne bolesti i usko specijalizirane medicinske sestre, važna je uloga obiteljskog liječnika, njegovatelja, obitelji bolesnika, ali i samog bolesnika kao ravnopravnog i aktivnog partnera u partnerskom odnosu - partnerstvu za zdravlje.

# 7. ZAHVALE

*Zahvaljujem se u prvom redu svojoj mentorici, profesorici dr.sc. Srđani Telarović, na iskazanoj suradnji i savjetima pri izradi ovog diplomskog rada, te na izrazitoj volji za rad sa studentima i prenošenje svog širokog znanja.*

*Također se zahvaljujem svojim prijateljima na podršci i ohrabrivanju tijekom svih šest godina našeg zajedničkog druženja.*

*Na kraju, posebne zahvale od sveg srca upućujem svojoj obitelji, na bezuvjetnoj potpori pruženoj tijekom studiranja, bez koje moj završetak studija ne bi bio moguć.*

# 8. LITERATURA


1. Brinar V, Klepac N, Habek M. Poremećaji pokreta. U: Brinar V, ur. Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada; 2009. Str. 272-301

2. Obeso JA, Stamelou M, Goetz CG, Poewe W, Lang AE, Weintraub D, et al. Past, present, and future of Parkinson's disease: A special essay on the 200th Anniversary of the Shaking Palsy. Mov Disord. 2017; 32(9):1264–310.

3. Goetz CG. The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. Cold Spring Harb Perspect Med. 2011; 1(1):a008862.

4. Williams-Gray CH, Worth PF. Parkinson's disease. Medicine (Baltimore). 2016; 44(9):542–6. doi:10.1016/J.MPMED.2016.06.001

5. Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, et al. Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. Am J Epidemiol. 2003; 157(>11):1015–22.

6. Svjetski dan Parkinsonove bolesti | Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet]. Zagreb: 2018. Dostupno na: https://www.hzjz.hr/aktualnosti/svjetski-dan-parkinsonove-bolesti/

7. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic Parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. Science. 1983; 219(4587):979–80.

8. Freire C, Koifman S. Pesticide exposure and Parkinson's disease: Epidemiological evidence of association. Neurotoxicology. 2012; 33(5):947–71.

9. Pezzoli G, Cereda E. Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. Neurology. 2013; 80(22):2035 LP-2041.

10. Cortese M, Riise T, Engeland A, Ascherio A, Bjørnevik K. Urate and the risk of Parkinson's disease in men and women. Parkinsonism Relat Disord. 2018; doi:10.1016/J.PARKRELDIS.2018.03.026

11. Kim IY, O'Reilly ÉJ, Hughes KC, Gao X, Schwarzschild MA, Hannan MT, et al. Integration of risk factors for Parkinson disease in 2 large longitudinal cohorts. Neurology. 2018; doi:10.1212/WNL.0000000000005473.

12. Hattori N, Mizuno Y. Twenty years since the discovery of the parkin gene. J Neural Transm. 2017; 124(9):1037–54.

13. Spatola M, Wider C. Genetics of Parkinson's disease: the yield. Parkinsonism Relat Disord. 2014; 20:S35–8.

14. Kasten M, Hartmann C, Hampf J, Schaake S, Westenberger A, Vollstedt E-J, et al. Genotype-phenotype relations for the Parkinson's Disease genes *Parkin* , *PINK1* , *DJ1:* MDSGene Systematic Review. Mov Disord. 2018; doi:10.1002/mds.27352

15. Farlow J, Pankratz ND, Wojcieszek J, Foroud T. Parkinson Disease Overview. GeneReviews®. University of Washington, Seattle; 1993.

16. Olgiati S, Quadri M, Bonifati V. Genetics of movement disorders in the next-generation sequencing era. Mov Disord. 2016; 31(4):458–70.

17. Guella I, Evans DM, Szu-Tu C, Nosova E, Bortnick SF, Goldman JG, et al. α-synuclein genetic variability: A biomarker for dementia in Parkinson disease. Ann Neurol. 2016; 79(6):991–9.

18. Michel PP, Hirsch EC, Hunot S. Understanding Dopaminergic Cell Death Pathways in Parkinson Disease. Neuron. 2016; 90(4):675–91.

19. Nakamura K, Nemani VM, Azarbal F, Skibinski G, Levy JM, Egami K, et al. Direct membrane association drives mitochondrial fission by the Parkinson disease-associated protein alpha-synuclein. J Biol Chem. 2011; 286(23):20710–26.

20. Hopes L, Grolez G, Moreau C, Lopes R, Ryckewaert G, Carrière N, et al. Magnetic Resonance Imaging Features of the Nigrostriatal System: Biomarkers of Parkinson's Disease Stages? PLoS One. 2016; 11(4):e0147947. doi:10.1371/journal.pone.0147947

21. Duce JA, Wong BX, Durham H, Devedjian J-C, Smith DP, Devos D. Post translational changes to α-synuclein control iron and dopamine trafficking; a concept for neuron vulnerability in Parkinson's disease. Mol Neurodegener. 2017; 12(1):45.

22. Fearnley JM, Lees AJ. Ageing and Parkinson's disease: substantia nigra regional selectivity. Brain. 1991; 114(5):2283–301.

23. Wakabayashi K, Tanji K, Mori F, Takahashi H. The Lewy body in Parkinson's disease: Molecules implicated in the formation and degradation of α-synuclein aggregates. Neuropathology. 2007; 27(5):494–506.

24. Kovacs GG, Alafuzoff I, Al-Sarraj S, Arzberger T, Bogdanovic N, Capellari S, et al. Mixed brain pathologies in dementia: the BrainNet Europe consortium experience. Dement Geriatr Cogn Disord. 2008; 26(4):343–50.

25. Yokota O, Tsuchiya K, Uchihara T, Ujike H, Terada S, Takahashi M, et al. Lewy body variant of Alzheimer's disease or cerebral type Lewy body disease? Two autopsy cases of presenile onset with minimal involvement of the brainstem. Neuropathology. 2007; 27(1):21–35.

26. Angot E, Steiner JA, Hansen C, Li J-Y, Brundin P. Are synucleinopathies prion-like disorders? Lancet Neurol. 2010; 9(11):1128–38.

27. Bendor JT, Logan TP, Edwards RH. The Function of α-Synuclein. Neuron. 2013; 79(6):1044–66.

28. Braak H, Tredici K Del, Rüb U, de Vos RA., Jansen Steur EN., Braak E. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiol Aging. 2003; 24(2):197–211.

29. Dickson DW, Braak H, Duda JE, Duyckaerts C, Gasser T, Halliday GM, et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. Lancet Neurol. 2009; 8(12):1150–7.

30. Bloch A, Probst A, Bissig H, Adams H, Tolnay M. alpha-Synuclein pathology of the spinal and peripheral autonomic nervous system in neurologically unimpaired elderly subjects. Neuropathol Appl Neurobiol. 2006; 32(3):284–95.

31. Savica R, Rocca WA, Ahlskog JE. When Does Parkinson Disease Start? Arch Neurol. 2010; 67(7):798–801.

32. Beach TG, Adler CH, Lue L, Sue LI, Bachalakuri J, Henry-Watson J, et al. Unified staging system for Lewy body disorders: correlation with nigrostriatal degeneration, cognitive impairment and motor dysfunction. Acta Neuropathol. 2009; 117(6):613–34.

33. Dickson DW, Fujishiro H, DelleDonne A, Menke J, Ahmed Z, Klos KJ, et al. Evidence that incidental Lewy body disease is pre-symptomatic Parkinson's disease. Acta Neuropathol. 2008; 115(4):437–44.

34. Driver-Dunckley E, Adler CH, Hentz JG, Dugger BN, Shill HA, Caviness JN, et al. Olfactory dysfunction in incidental Lewy body disease and Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord. 2014; 20(11):1260–2.

35. Tu P, Galvin JE, Baba M, Giasson B, Tomita T, Leight S, et al. Glial cytoplasmic inclusions in white matter oligodendrocytes of multiple system atrophy brains contain insoluble ?-synuclein. Ann Neurol. 1998; 44(3):415–22.

36. Hamani C, Lozano AM, Mazzone PAM, Moro E, Hutchison W, Silburn PA, et al. Pedunculopontine Nucleus Region Deep Brain Stimulation in Parkinson Disease: Surgical Techniques, Side Effects, and Postoperative Imaging. Stereotact Funct Neurosurg. 2016; 94(5):307–19.

37. Nutt JG. Motor subtype in Parkinson's disease: Different disorders or different stages of disease? Mov Disord. 2016; 31(7):957–61.

38. Fereshtehnejad S-M, Romenets SR, Anang JBM, Latreille V, Gagnon J-F, Postuma RB. New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal Progression. JAMA Neurol. 2015; 72(8):863.

39. Adler CH. Premotor Symptoms and Early Diagnosis of Parkinson's Disease. Int J Neurosci. 2011; 121(sup2):3–8.

40. Wu Y-H, Lee W-J, Chen Y-H, Chang M-H, Lin C-H. Premotor Symptoms as Predictors of Outcome in Parkinsons Disease: A Case-Control Study. PLoS One. 2016; 11(8):e0161271.

41. Postuma RB, Berg D. Advances in markers of prodromal Parkinson disease. Nat Rev Neurol. 2016; 12(11):622–34.

42. Rodriguez-Oroz MC, Jahanshahi M, Krack P, Litvan I, Macias R, Bezard E, et al. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. Lancet Neurol. 2009; 8(12):1128–39.

43. Pfeiffer RF. Non-motor symptoms in Parkinson's disease. Park Relat Disord. 2016; 22:S119–22.

44. Postuma RB, Berg D, Stern M, Poewe W, Olanow CW, Oertel W, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. Mov Disord. 2015; 30(12):1591–601.

45. Berg D, Postuma RB, Adler CH, Bloem BR, Chan P, Dubois B, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease. Mov Disord. 2015; 30(12):1600–11.

46. Castellanos G, Fernández-Seara MA, Lorenzo-Betancor O, Ortega-Cubero S, Puigvert M, Uranga J, et al. Automated Neuromelanin Imaging as a Diagnostic Biomarker for Parkinson's Disease. Mov Disord. 2015; 30(7):945–52.

47. Bega D, Gonzalez-Latapi P, Zadikoff C, Spies W, Simuni T. Is There a Role for DAT-SPECT Imaging in a Specialty Movement Disorders Practice? Neurodegener Dis. 2015; 15(2):81–6.

48. Yomtoob J, Koloms K, Bega D. DAT-SPECT imaging in cases of drug-induced parkinsonism in a specialty movement disorders practice. Parkinsonism Relat Disord. 2018; doi:10.1016/j.parkreldis.2018.04.037.

49. Eller M, Williams DR. Biological fluid biomarkers in neurodegenerative parkinsonism. Nat Rev Neurol. 2009; 5(10):561–70.

50. Deeb W, Hu W, Almeida L, Patterson A, Martinez-Ramirez D, Wagle Shukla A. Benign tremulous Parkinsonism: a unique entity or another facet of Parkinson's disease? Transl Neurodegener. 2016; 5(1):10.

51. Aquino CC, Fox SH. Clinical spectrum of levodopa-induced complications. Mov

Disord. 2015; 30(1):80–9.

52. Thanvi B, Lo N, Robinson T. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson's disease: clinical features, pathogenesis, prevention and treatment. Postgrad Med J. 2007; 83(980):384–8.

53. Connolly BS, Lang AE. Pharmacological Treatment of Parkinson Disease. JAMA. 2014; 311(16):1670.

54. Lozano AM, Lipsman N. Probing and Regulating Dysfunctional Circuits Using Deep Brain Stimulation. Neuron. 2013; 77(3):406–24.

55. Fereshtehnejad S. Strategies to maintain quality of life among people with Parkinson ' s disease : what works ? Neurodegener. Dis. Manag. (2016) 6(5), 399–415.

56. Bhidayasiri R, Boonpang K, Jitkritsadakul O, Calne SM, Henriksen T, Trump S, et al. Understanding the role of the Parkinson's disease nurse specialist in the delivery of apomorphine therpy. Park Relat Disord. 2016; 33:S49–55.

57. Hellqvist C, Berterö C. Support supplied by Parkinson's disease specialist nurses to Parkinson's disease patients and their spouses. Appl Nurs Res. 2015; 28(2):86–91.

58. van der Kolk NM, van Nimwegen M, Speelman AD, Munneke M, Backx FJG, Donders R, et al. A personalized coaching program increases outdoor activities and physical fitness in sedentary Parkinson patients; a post-hoc analysis of the ParkFit trial. Parkinsonism Relat Disord. 2014; 20(12):1442–4.

59. Radder DLM, Sturkenboom IH, van Nimwegen M, Keus SH, Bloem BR, de Vries NM. Physical therapy and occupational therapy in Parkinson's disease. Int J Neurosci. 2017; 127(10):930–43.

60. Koerts J, König M, Tucha L, Tucha O. Working capacity of patients with Parkinson's disease – A systematic review. Parkinsonism Relat Disord. 2016; 27:9–24.

61. Taylor J, Anderson WS, Brandt J, Mari Z, Pontone GM. Neuropsychiatric

Complications of Parkinson Disease Treatments: Importance of Multidisciplinary Care. Am J Geriatr Psychiatry. 2016; 24(12):1171–80.

62. Bhattacharyya KB, Rosa-Grilo M. Sexual Dysfunctions in Parkinson's Disease: An Underrated Problem in a Much Discussed Disorder. Int Rev Neurobiol. 2017; 134:859–76.

63. Ravn A-H, Thyssen JP, Egeberg A. Skin disorders in Parkinson's disease: potential biomarkers and risk factors. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2017; 10:87–92.

64. Frazzitta G, Maestri R, Ferrazzoli D, Riboldazzi G, Bera R, Fontanesi C, et al. Multidisciplinary intensive rehabilitation treatment improves sleep quality in Parkinson's disease. J Clin Mov Disord. 2015; 2:11. doi: 10.1186/s40734-015-0020-9

65. Trail M, Fox C, Olson L, Sapir S, Howard J. Speech treatment for Parkinson ' s disease. ExpertRev. Neurotherapeutics. 2008; 8(2), 297-309.

66. Brabenec L, Mekyska J, Galaz Z, Rektorova I. Speech disorders in Parkinson's disease: early diagnostics and effects of medication and brain stimulation. J Neural Transm. 2017; 124(3):303–34.

67. Wang L, Xiong N, Huang J, Guo S, Liu L, Han C, et al. Protein-Restricted Diets for Ameliorating Motor Fluctuations in Parkinson's Disease. Front Aging Neurosci. 2017; 9:206. doi:10.3389/fnagi.2017.00206

68. Munneke M. Revolutionising management of chronic disease : the ParkinsonNet approach. 2014; 1838(March):1–8. doi: 10.1136/bmj.g1838

# 9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 14.9.1993. u Zagrebu. U Križevcima sam pohađala osnovnu školu, Glazbenu školu Alberta Štrige i Gimnaziju Ivana Zakmardija Dijankovečkog, opći smjer. Po završetku srednjoškolskog obrazovanja, 2012. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.