Urološki poremećaji u Parkinsonovoj bolesti

Karadža, Amela

Master's thesis / Diplomski rad

2014

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:105:485788

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

Amela Karadža

Urološki poremećaji u Parkinsonovoj bolesti

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za neurologiju KBC-a Zagreb, pod vodstvom doc.dr.sc. Srđane Telarović i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Sadržaj

1. Sažetak
2. Summary
3. Uvod....1
4. Parkinsonova bolest....2
   4.1. Epidemiologija Parkinsonove bolesti....3
   4.2. Etiologija Parkinsonove bolesti....3
   4.3. Patogeneza i patohistološke promjene u Parkinsonovoj bolesti....3
   4.4. Klinička slika Parkinsonove bolesti....5
      4.4.1. Motorički simptomi Parkinsonove bolesti....6
      4.4.2. Nemotorički simptomi Parkinsonove bolesti....7
   4.5. Dijagnoza Parkinsonove bolesti....9
   4.6.Liječenje Parkinsonove bolesti....10
      4.6.1. Farmakološko liječenje Parkinsonove bolesti....10
      4.6.2. Nefarmakološko liječenje Parkinsonove bolesti....12
      4.6.3. Kirurško liječenje Parkinsonove bolesti....12
5. Urinarni sustav....14
   5.1. Organi urinarnog sustava....14
      5.1.1. Bubrezi....14
      5.1.2. Mokraćovod....15
      5.1.3. Mokraćni mjehur....15
      5.1.4. Mokraćna cijev....16
   5.2. Funkcija urinarnog sustava....17
   5.3. Formiranje urina....19
   5.4. Regulacija mokrenja....20
      5.4.1. Inervacija donjeg urinarnog trakta....20
         5.4.1.1. Kolinergični mehanizam....20
         5.4.1.2. Simpatička inervacija....21
         5.4.1.3. Parasimpatička inervacija....22
         5.4.1.4. Somatska inervacija....22
         5.4.1.5. Središnji živčani sustav....22
         5.4.1.6. Dopaminergički sustav....23

6. Urološki poremećaji u Parkinsonovoj bolesti.....24
6.1. Etiologija uroloških poremećaja u Parkinsonovoj bolesti.....25
6.2. Klinička manifestacija uroloških poremećaja u Parkinsonovoj bolesti.....25
6.2.1. Nokturija.....26
6.2.2. Mokraćna urgencija.....27
6.2.3. Učestalo mokrenje.....27
6.2.4. Otežano mokrenje.....28
6.2.5. Urinarna inkontinencija.....28
6.2.6. Stres inkontinencija.....29
6.2.7. Mješovita inkontinencija.....29
6.2.8. Noćna enureza.....29
6.3. Dijagnoza uroloških poremećaja u Parkinsonovoj bolesti.....30
6.4. Liječenje uroloških poremećaja u Parkinsonovoj bolesti.....32
6.4.1. Farmakološko liječenje uroloških poremećaja u Parkinsonovoj bolesti.....32
6.4.1.1. Antikolinergici.....32
6.4.1.2. Kolinergici.....34
6.4.1.3. Blokatori alfa adrenergičkih receptora.....34
6.4.1.4. Agonisti i antagonisti beta adrenergički receptora.....35
6.4.1.5. Botulinum toksin.....36
6.4.2. Nefarmakološki pristup liječenju uroloških poremećaja u Parkinsonovoj bolesti.....37
6.4.2.1. Konzervativno liječenje.....37
6.4.2.2. Pomagala za inkontinenciju.....37
6.4.2.3. Urinarna kateterizacija.....38
6.4.2.4. Električna stimulacija mokraćnog mjehura.....39
6.4.2.5. Duboka stimulacija mozga.....40
7. Zaključak.....41
8. Zahvale.....43
9. Literatura.....44
10. Životopis.....50

Popis skraćenica

Ach – acetilkolin

cAMP – ciklički adenozin monofosfat

CBD – kortikobazalna degeneracija

COMT inhibitori – inhibitori enzima katehol-O-metiltransferaze

CT – kompjuterska tomografija

DBS – engl. *Deep Brain Stimulation* - duboka stimulacija mozga

LBD – demencija s *Lewy* tjelešcima

MAO B inhibitori – inhibitori enzima monoaminoksidaze tipa B

MCUG – mikcijska cistouretrografija

MR – magnetska rezonanca

MRI – engl. *Magnetic Resonance Imaging* – snimanje magnetnom rezonancijom

MSA – multipla sustavna atrofija

PB – Parkisnonova bolest

PSP – progresivna supranuklearna paraliza

SNc – *substantia nigra pars compacta*

SPECT – engl. *Single-photon emission computed tomography* - jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija

SŽS – središnji živčani sustav

UPDRS – engl. *Unified Parkinson Disease Rating Scale*

VTA – ventralno tegmentalno područje

1. Sažetak

Naslov rada: Urološki poremećaji u Parkinsonovoj bolesti

Autor: Amela Karadža

Ključne riječi: Parkinsonova bolest, urinarni sustav, urološki poremećaji u Parkinsonovoj bolesti, antikolinergici

Parkinsonova bolest (PB) je kronični neurodegenerativni poremećaj središnjeg živčanog sustava, koja se karakterističnim simptomima manifestira kao posljedica nedostatka neurotransmitera dopamina u dijelu mozga odgovornom za kontrolu pokreta.

Mokraćni sustav čine dva bubrega, dva mokraćovoda, mokraćni mjehur i mokraćna cijev. Organi mokraćnog sustava sudjeluju u reguliranju volumena i sastava tjelesnih tekućina. Proces kontrole mjehura je vrlo složen i ovisi o integritetu središnjeg i perifernog živčanog sustava. Stoga ne čudi da u bolesnika s PB, sa štetom na više područja perifernog i središnjeg živčanog sustava, postoji disfunkcija mjehura.

Urološki poremećaji se u većini slučajeva javljaju u vidu detruzorske hiperaktivnosti mjehura. Najšire prihvaćena teorija jest da bazalni gangliji inhibiraju refleks mokrenja u normalnim stanjima putem D_1 receptora i da stanično osiromašenje u *substantia nigra pars compacta* (SNc) u PB rezultira gubitkom te D_1 posredovane inhibicije i time dovodi do hiperaktivnosti detruzora. Teškoće uklanjanja urina mogu biti uzrokovane sfinkterom koji teži kontrakciji, kada je mjehur spreman za pražnjenje ili mišićem mjehura koji je preslab da bi izbacio mokraću.

Nedavne studije ukazuju na frekvenciju da oko 27% do 39% ljudi s PB imaju prisutnost poremećene funkcije mokraćnog mjehura. Unatoč učestalosti urinarne disfunkcije, stvarna urinarna inkontinencija je relativno rijetka. Problemi koji se najčešće javljaju su učestalo noćno mokrenje (do 86%), mokraćna urgencija (33-71%), učestalo mokrenje (16-68%) i urgentna inkontinencija.

Liječenje ovih disfunkcija mora biti prilagođeno s terapijom za liječenje PB. Svakom bolesniku treba isključiti zloćudne urološke bolesti (tumor mokraćnog mjehura, karcinom prostate). Ciljevi dijagnoze i liječenja su kontroliranje nevoljnog mokrenja, potpuno pražnjenje mjehura te zaštita bubrežne funkcije.

2. Summary

Title: Urinary dysfunction in Parkinson's disease

Author: Amela Karadža

Keywords: Parkinson's disease, urinary tract, urinary dysfunction in Parkinson's disease, anticholinergics

Parkinson's disease (PD) is a chronic neurodegenerative disorder of the central nervous system, which characteristic symptoms manifest as a result of the lack of the neurotransmitter dopamine in the part of the brain responsible for the control of movement.

The urinary system consists of two kidneys, two ureters, the bladder and the urethra. Urinary tract organs are involved in regulating the volume and composition of body fluids. The process of bladder control is very complex and depends on the integrity of the central and peripheral nervous system. It is not surprising that in patients who have PD, with damage to multiple areas of the peripheral and central nervous system, there is a dysfunction of the bladder.

The urinary dysfunctions are in most cases occur in the form of bladder detrusor hyperactivity. The most widely accepted theory is that the basal ganglia inhibit the micturition reflex in normal conditions via D_1 receptors and that cell depletion in the SNc in PD results in the loss of the D_1 mediated inhibition and thereby leads to overactivity of the detrusor. Difficulties removing urine can be caused by sphincter that tends to contraction, when the bladder is ready for emptying or by the bladder muscle that is too weak to eject urine.

Recent studies suggest that the frequency of approximately 27% to 39% of people with PD have the presence of abnormal bladder function. Despite the prevalence of urinary dysfunction , the actual urinary incontinence is relatively rare. Problems that commonly occur are frequent nighttime urination (up 86%), urinary urgency (33-71%), urinary frequency (16-68%) and urge incontinence.

Treatment of this dysfunction must be customized with the therapy for the treatment of PD. Each patient should be excluded from malignant urological diseases (bladder cancer, prostate cancer). The goals of diagnosis and treatment are controlling the unwilling urination, completely emptying the bladder and the protection of renal function.

3. Uvod

Parkinsonova bolest (PB) je kronični neurodegenerativni poremećaj središnjeg živčanog sustava (SŽS), koja se karakterističnim simptomima manifestira kao posljedica nedostatka neurotransmitera dopamina u dijelu mozga odgovornom za kontrolu pokreta. Glavni simptomi PB su tremor, rigor, bradikinezija i posturalna nestabilnost. Navedeni simptomi mogu se pojaviti i kod drugih bolesti. Stanja u kojima se javljaju poznati su pod zajedničkim nazivom parkinsonizam.

Simptomi ne moraju biti prisutni istodobno, niti se javljati jednakim intenzitetom. Osim motoričkim simptomima ova bolest se može prezentirati i nemotoričkim simptomima poput depresije, anksioznosti, demencije, poremećajem ili gubitkom njuha, poremećajima sna i spavanja, te simptomima disfunkcije autonomnog živčanog sustava - pojačano lučenje žlijezda lojnica, pojačanu salivaciju, erektilnu disfunkciju, te poremećaje stolice i mokrenja (konstipacija, inkontinencija).

Svrha je ovog rada pobliže istražiti najnovije spoznaje o pojavnosti, etiologiji, kliničkoj manifestaciji te mogućnostima liječenja uroloških poremećaja u PB. Rad opisuje karakteristike PB, građu i funkciju mokraćnog ustava, s naglaskom na urološke poremećaje kao čest nemotorički simptom PB, koji značajno reducira kvalitetu života bolesnika.

4. Parkinsonova bolest

PB je kronični neurodegenerativni poremećaj SŽS-a, koja se karakterističnim simptomima manifestira kao posljedica nedostatka neurotransmitera dopamina u dijelu mozga odgovornom za kontrolu pokreta. PB je kronična progresivna neuodegenerativna bolesti SŽS-a, koja je dobila ime po engleskom doktoru James Parkinsonu, koji je 1817. godine prvi puta opisao simptome ove bolesti u svom eseju o „drhtajućoj paralizi“ (*An Essay on the Shaking Palsy*). Incidencija PB značajnije raste u dobi od 60 godina, dok su samo 4% bolesnika mlađi od 50 godina (Van Den Eeden et al., 2003).

Glavni simptomi PB su tremor, rigor, bradikinezija i ledirani posturalni refleksi. Navedeni simptomi mogu se pojaviti i kod drugih bolesti. Stanja u kojima se javljaju poznati su pod zajedničkim nazivom parkinsonizam. PB je najčešći oblik parkinsonizma, a naziva se i idiopatska PB, pri čemu naziv idiopatski obilježava nepoznavanje točnog uzroka bolesti. Ostali rjeđi oblici parkinsonizma uključuju multiplu sistemsku atrofiju, progresivnu supranuklearnu paralizu, kortikobazalnu degeneraciju, parkinsonizam izazvan lijekovima (jatrogeni), vasklularni parkinsonizam i dr.

Simptomi ne moraju biti prisutni istodobno, niti se javljati jednakim intenzitetom. Motorički simptomi jesu tremor (drhtanje), rigor (ukočenost), bradikinezija (usporenost pokreta), posturalna nestabilnost (slaba ravnoteža) i smetnje u kretanju, dok su češći nemotorički simptomi depresija, konstipacija, inkontinencija, disfagija, demencija, mikrografija, seboreja kože i vlasišta, smetnje u govoru i poremećaji u spavanju.

Iako PB primarno nije smrtonosna bolest, u značajnoj mjeri može reducirati kvalitetu života. S današnjim terapijskim mogućnostima, životni vijek bolesnika s PB se bitno ne razlikuje od ostalih, no kod dugogodišnjih bolesnika s težim oblicima PB, loše fizičko i mentalno stanje mogu pogoršati ostale prisutne bolesti i pospješiti nastanak brojnih komplikacija.

4.1. Epidemiologija Parkinsonove bolesti

PB je treći najučestaliji neurološki poremećaj u čovjeka. Javlja se u 1% populacije starije od 60 godina (Perić, Telarović, 2012). Incidencija i prevalencija PB raste s povećanjem starosti populacije. Nešto češće obolijevaju muškarci nego žene. Danas u svijetu od PB boluje oko dva milijuna ljudi, a pretpostavlja se da bi se taj broj mogao udvostručiti do 2040 godine (Van Den Eeden et al., 2003). U Republici Hrvatskoj je registrirano 6000 oboljelih, no pretpostavka je da se stvaran broj kreće između 15-20 000.

4.2. Etiologija Parkinsonove bolesti

Točan uzrok PB još uvijek nije poznat, iako je vrlo vjerojatno da je uzrok bolesti interakcija genetičkih čimbenika i utjecaja okoline (izlaganje herbicidima i pesticidima, ugljen monoksidu, teškim metalima - mangan, upotrebi bunarske vode, život u ruralnoj sredini, virusi, vitamin E). Precipitirajući čimbenici su: starenje, muški spol, bijela rasa, emocionalni stres, depresivnost, pozitivna obiteljska anamneza. Mnogi lijekovi, toksini, česte povrede glave i neke druge bolesti mozga mogu uzrokovati simptome slične PB. Od lijekova koji uzrokuju pojavu PB najpoznatiji su antipsihotici (npr. haloperidol), te antiemetici (metoklopramid, tietilperazin). Prestankom uzimanja takvih lijekova, prestaju i simptomi parkinsonizma.

Postoje nasljedni oblici PB, no znatno su rjeđi od nenasljedne forme. Zna se da osobe kod kojih netko od najuže rodbine boluje od PB imaju veću vjerojatnost također oboljeti od iste bolesti, ali je ta vjerojatnost mala, oko 5%. Uža rodbina ima 17% vjerojatnost da će oboljeti od PB ukoliko u obitelji postoji osoba oboljela od PB (Nuytemans et al., 2010).

4.3. Patogeneza i patohistološke promjene u Parkinsonovoj bolesti

PB je primarno poremećaj bazalnih ganglija, skupine subkortikalnih jezgara mozga. Bazalni gangliji u užem smislu su nukleus kaudatus, putamen i globus palidus, ali se zbog

funkcionalnih veza u njih ubrajaju i supstancija nigra i nukleus subtalamikus. U kontroli motorike ne djeluju samostalno i ne šalju direktne eferentne signale na alfa motoneurone kralježnične moždine, niti iz nje primaju senzorne informacije. Kontroli motorike doprinose indirektno kroz senzomotornu koru. Zajedno s korom sudjeluju u planiranju i programiranju voljnih pokreta. Funkcionalno su povezane sa motornom korom i drugim dijelovima kore i talamusom kao glavnim senzornim jedrom. Sudjeluju u kognitivnom i afektivnom ponašanju. Posebna im je uloga u započinjanju pokreta i kontroli položaja tijela koja omogućuje izvršenje pokreta.

PB je karakterizirana destrukcijom i gubitkom pigmenta substancije nigre, mjestu proizvodnje dopamina i smanjenom količinom dopamina u kaudatusu. Primarni učinak petlje kortikobalzalnih ganglija je eksitacijski. Uz smanjenu proizvodnju dopamina, taj put će biti pretežno inhibicijski, te simptomi PB postaju izraženi. Točnije, smanjena je inervacija kaudatusa, te je posljedično povećana inhibicija globusa palidusa, što rezultira hiperkinezijom. Eksitacijski signal iz subtalamičke jezgre koji inervira unutarnji dio globusa palidusa je smanjen. Posljedično tome pojavljuju se rigor, tremor i ostali simptomi PB. U osnovi, smanjena količina dopamina uzrokuje zamjenu ekscitacijskog signala prema motornoj kori inhibicijskim signalom (Wolters, Braak, 2006).

Kao rezultat smrti neurona pigmentirane supstancije nigre, količina dopamina kaudatusa i putamena smanjena je za 80% i više u osoba s manifestnom PB. Iako postoji veliko oštećenje dopaminskih neurona, drugi neuronski sustavi su također zahvaćeni. To uključuje noradrenergički, serotoninergički i kolinergički sustav, koji se projiciraju u korteks i limbičke strukutre.

Karakteristična je patološka pojava inkluzija ubikvitina i proteina L(alfa)-sinukleina nazvanih *Lewy*-jevim tjelešcima, zbog čega se PB može smatrati sinukleopatijom. Takve se promjene nalaze u idiopatskom parkinsonizmu, ali ne i u sekundarnom parkinsonizmu, a njihova raspodjela po mozgu bolesnika s PB varira od pojedinca do pojedinca. Sama anatomska distribucija *Lewy*-jevih tjelešaca je često izravno povezana s ekspresijom i stupnjem kliničkih simptoma.

Ranije pretpostavke o PB kao isključivo posljedici degeneracije dopaminergičkih neurona supstancije nigre su Braak i suradnici osporili. Prema njihovoj studiji PB je multisustavna neurodegeneracija u kojoj se progresija bolesti može pratiti kroz šest stupnjeva.

Prvi stupanj predstavlja formiranje *Lewy*-jevih tjelešaca i propadanje neurona lokaliziranih u jezgri olfaktornog bulbusa. U drugom stupanju su promjene vidljive u lokusu ceruleusu, meduli oblongati i ponsu, dok se u trećem i četvrtom stupanju progresija neurodegeneracije zbiva u supstanciji nigri, pedunkulopontinoj jezgri, jezgri dorzalne rafe i hipotalamusu. Peti i šesti stupanj obilježava progresija u neokortikalne regije (Wolters, Braak, 2006).

4.4. Klinička slika Parkinsonove bolesti

Parkinsonov sindrom – parkinsonizam u cjelini se može podijeliti u četiri podtipa prema njihovom podrijetlu. Primarni ili idiopatski, sekundarni ili stečeni, nasljedni parkinsonizam i Parkinson plus sindrom (atipični parkinsonizam). PB je najčešći oblik parkinsonizma i definira se kao primarni parkinsonizam, što znači parkinsonizam bez poznatog vanjskog uzroka. Parkinson plus sindrom jest primarni parkinsonizam s prisutnim dodatnim značajkama poput višestruke atrofije sustava, progresivne supranuklearne paralize (PSP), kortikobazalne degeneracije (CBD) i demencije s *Lewy* tjelešcima (LBD).

PB se može podjeliti i na tip A i tip B, koji bitno određuju prognozu bolesti. Tip A predstavlja tremor dominantni tip, blaži oblik bolesti povezan s tremorom i drugim simptomima ograničenim u početku bolesti na jednu stranu tijela. Obilježeni su najboljom prognozom. Bolesnici odgovaraju dobro na uobičajene lijekove kao što je levodopa. Poslije određenog razdoblja javljaju se nuspojave i komplikacije terapije, koje uz progresiju same bolesti značajno reduciraju kvalitetu života bolesnika. Tip B je akinetičko-rigidni tip. Teži je oblik PB, s problemima hodanja, poremećenom ravnotežom i zanemarivom količinom tremora.

Bolest obično počinje postupno i polagano, pri čemu se simptomi razvijaju neodređenim redoslijedom. Može proći nekoliko mjeseci, pa i godina prije nego bolesnik ustanovi da ima tegobe. Tri su glavna simptoma PB. Tremor, rigor i bradikinezija. Koji će od karakterističnih simptoma biti prisutniji, ovisit će individualno od osobe do osobe. Osim navedena tri simptoma, javlja se i posturalna nestabilnost. Simptomi ne moraju biti prisutni istodobno, niti se javljati jednakim intenzitetom. Jednako tako se razlikuje i stupanj težine pojedinih simptoma, kao i brzina progresije same bolesti. Ono što je moguće i vrlo važno je

rano otkrivanje PB i rana intervencija lijekovima, kako bi se djelovalo na simptome bolesti i olakšao svakodnevni život bolesnika.

Osim karakterističnih simptoma, prisutno je niz nemotoričkih simptoma. Oni uključuju depresiju, demenciju, poremećaje spavanja, vrtoglavicu, poremećaje mokrenja, konstipaciju, te seksualnu disfunkciju. Javljaju se promjene u rukopisu (mikrografija - veličina slova se smanjuje tijekom pisanja) i govoru (usporen govor - bradilalija, često tih, monoton i nerazumljiv). Uz navedene, češće se javlja i pretjerano znojenje, te seboreja kože i vlasišta.

4.4.1. Motorički simptomi Parkinsonove bolesti

Motorički simptomi u Parkinsonovoj bolesti rezultat su smrti dopamin regenerirajućih stanica u substanci nigri. To su tremor u mirovanju, rigiditet (ukočenost), usporenost pokreta, teškoće s kretanjem i hodom te posturalna nestabilnost.

Tremor je najočitiji i najpoznatiji simptom, iako oko 25-30 % osoba s PB nemaju tremor na početku bolesti, a većina ga razvija kako bolest napreduje (Jankovic, 2008). Tremor je upadljivo nevoljno ritmično podrhtanje cijelog tijela, ekstremiteta ili određenih grupa mišića. Posljedica je ponavljajućih mišićnih kontrakcija. U PB se obično javlja kao tremor u mirovanju, pri čemu je tremor maksimalan kad ekstremitet miruje, a nestaje s voljnim pokretima i spavanjem. U većoj mjeri utječe na najdistalniji dio uda i na početku se obično pojavljuje unilateralno, dok daljnjom progresijom bolesti postaje bilateralan te se s vremenom javlja u sve duljim razdobljima. Obično počinje asimetrično na rukama, kasnije zahvaća noge, donju čeljust, jezik i glavu (brada).

Bradikinezija označava usporenost pokreta. Ovaj simptom u velikoj mjeri doprinosi funkcionalnom oštećenju bolesnika. Povezana je s teškoćama uz cijeli tijek procesa pokreta, što je manifestirano kašnjenjem u započinjanju pokreta i smanjenjem amplitude pokreta. Početne manifestacije su problemi kod obavljanja svakodnevnih poslova koji zahtijevaju finu motoričku kontrolu (pisanje, šivanje, zakopčavanje gumbi, vezanje cipela i okretanje u krevetu). Bradikinezija nije jednaka za sve pokrete ili kroz cijelo vrijeme. Modificirana je ovisno o aktivnosti ili emocionalnom stanju, do te mjere da neki ljudi jedva hodaju, ali neki

još uvijek mogu voziti bicikl, što je primjer paradoksne pokretljivosti. Bradikinezija je uzrokovana sporošću u prijenosu nužnih informacija od mozga prema određenim dijelovima tijela. Kada su upute primljene, tijelo sporo reagira na njih. Normalni asocirani pokreti poput mahanja rukama dok hodamo, treptanje, gestikulacija tijekom razgovora su znatno smanjeni.

Rigidnost predstavlja ukočenost i otpornost na kretnje udova uzrokovan povećanim mišićnim tonusom, te prekomjernom i kontinuiranom kontrakcijom mišića. Pri ispitivanju tonusa otpor u ekstremitetima može biti stalan i podsjeća na „savijanje olovne šipke“ ili se pojavljuje kao naizmjenično opadanje i pojačanje otpora sa tremorom koji se superponira na rigor - „fenomen zupčanika“. Rigidnost može biti povezana s bolovima u zglobovima. Takva bol je često početna manifestacija bolesti. U ranom stadiju PB rigidnost je često asimetrična i ponajprije zahvaća vratne mišiće i mišiće ramenog obruča, a kasnije mišiće lica, šaka i stopala. Progresijom bolesti rigidnost obično zahvaća cijelo tijelo i smanjuje mogućnost kretanja. Rezultat je tipični položaj bolesnika s PB, položaj tijela u antefleksiji - polupognuti položaj trupa s nogama savijenim u koljenima i rukama savijenim u laktovima. Često je rigor odgovoran za izraz lica u obliku maske.

Posturalna nestabilnost je uobičajenija u kasnim fazama bolesti, pri čemu dolazi do poremećene ravnoteže i čestih padova, a sekundarno lomova kostiju. Rezultat je gubitka posturalnih refleksa, autonomnih refleksnih mehanizama koji kontroliraju održavanje uspravnog položaja. Oni štite osobu od padova tijekom promjene položaja. Padanja se u PB najčešće javlja kod promjene smjera hodanja ili sjedanja u stolicu.

Drugi priznati motorički znakovi i simptomi uključuju poremećaje hoda i držanja. Značajnija je festinacija (nesvjesna tendencija za bržim hodanjem s kratkim i nespretnim koracima uz savijenost tijela prema naprijed), teškoće u skretanju, nagli smrznuti pokreti (nemogućnost izvedbe drugog koraka), smetnje govora i gutanja, govorni poremećaji, izraz lica nalik maski, sitan rukopis i mnogi drugi.

4.4.2. Nemotorički simptomi Parkinsonove bolesti

Kasnijim tijekom bolesti razvijaju se kognitivne poteškoće, a u uznapredovanom se stadiju bolesti često javlja i demencija. Od psihijatrijskih simptoma, najčešće se javlja

depresija. Ostali simptomi uključuju senzorne deficite, emocionalne poremećaje i poremećaje spavanja.

PB može uzrokovati psihijatrijske smetnje, koje mogu varirati od blagih do teških. Neke od njih su poremećaji spoznaje, raspoloženja, ponašanja i misli. Kognitivni poremećaji se mogu pojaviti u početnim fazama bolesti, ponekad i prije dijagnoze, no većinom trajanjem bolesti se povećava njihova učestalost. Najčešći kognitivni deficit su izvršne disfunkcije s problemima planiranja, kognitivne fleksibilnosti, apstraktnog razmišljanja, iniciranja primjerenog i inhibicije neprimjerenog djelovanja te odabira relevantne senzorne informacije. Fluktuacije u pažnji i usporeno kognitivno razmišljanje su također opaženi. Pamćenje je zahvaćeno, osobito naučene radnje. Vizuospacijalne teškoće su također dio bolesti. Primjer tome jesu otežano prepoznavanje lica i netočna percepcija orijentacije nacrtane linije.

Osoba s PB ima dva do šest puta veći rizik od demencije u usporedbi s ukupnim stanovništvom (Aarsland et al., 2009). Prevalencija demencije raste s trajanjem bolesti. Demencija je povezana sa smanjenom kvalitetom života bolesnika i njihovih skrbnika, povećana je smrtnost i veća je vjerojatnost da će biti potrebna kućna njega.

Poremećaji ponašanja i promjene raspoloženja su češći u PB bez kognitivnih oštećenja, nego u ukupnoj populaciji, a obično su prisutni u PB s demencijom. Najčešći poremećaji raspoloženja su depresija, apatija i anksioznost. Kod problema s ponašanjem znaju se javiti prekomjerno uzimanje lijekova, prejedanje, hiperseksualnost ili patološko kockanje. Psihotični simptomi (halucinacije i/ili iluzije) se također javljaju u PB, za koje se pretpostavlja da njihovoj pojavnosti doprinosi sekundarni dopaminergički višak uzrokovan liječenjem, pa se tako u većem broju očituju povećanjem dobi i doze dopaminomimetika.

PB može loše utjecati na druge tjelesne funkcije. Problemi sa spavanjem su obilježje bolesti, a lijekovima se mogu pogoršati. Simptomi se mogu manifestirati dnevnom pospanošću, smetnjama u REM fazi spavanja, fragmentiranim spavanjem ili nesanicom. Promjene u autonomnom živčanom sustavu mogu dovesti do ortostatske hipotenzije (nizak krvni tlaka nakon ustajanja), masne kože, prekomjernog znojenja, inkontinencije mokraće i poremećaja seksualne funkcije. Konstipacija i dismotilitet probavnog sustava mogu biti dovoljno jaki da uzrokuju nelagodu pa čak i ugroze zdravlje. PB je povezana s nekoliko abnormalnosti oka i vida poput smanjenog broja treptanja, suhih očiju, manjkavog praćenja predmeta očima, sakadičnih pokreta (brzi automatski pokreti oba oka u istom smjeru),

poteškoćama usmjeravanja pogleda prema gore, zamagljenog vida i/ili dvoslika. Promjene percepcije mogu uključiti oslabljen osjet mirisa, osjet boli i parestezije. Svi se ovi simptomi mogu pojaviti godinama prije dijagnoze same bolesti.

4.5. Dijagnoza Parkinsonove bolesti

Ne postoje specifične metode dijagnostike kojima bi se dokazala bolest pa je potrebano uzeti temeljitu anamnezu bolesnika, napraviti detaljan neurološki i opći status te ukoliko je potrebno učiniti test levodopom, kako bi se postavila dijagnoza bolesti. Pozitivan odgovor na terapiju levodopom, služi za potvrdu dijagnoze. PB je ponekad teško prepoznati u ranom stadiju i kod mladih ljudi, ali kada se razvije, kliničko postavljanje dijagnoze u pravilu nije teško.

Dijagnoza se temelji na uočenom prisustvu barem dva od tri glavna simptoma bolesti u kliničkoj slici. Za procjenu stupnja težine bolesti koriste se rezultati dobiveni ocjenskim ljestvicama za Parkinsonovu bolest (Hoen and Yahr Staging of PD; UPDRS) i pomažu u liječenju i prognozi bolesti. UPDRS (engl. *Unified Parkinson Disease Rating Scale*) je skala koja se sastoji od četiri različite skupine pitanja vezanih uz mentalno stanje, raspoloženje, ponašanje, potom sposobnost obavljanja svakodnevnih aktivnosti i motoričku aktivnost te komplikacije terapije. Viši ukupni zbroj ukazuje na teže izraženu bolest.

Dodatne dijagnostičke pretrage poput kompjuterske tomografije mozga (CT) ili magnetske rezonancije (MR) mogu pomoći isključiti neke neurološke ili vaskularne poremećaje sa sličnim simptomima, no ne i dokazati bolest. Simptome slične onima u PB ima i velik brok neurodegenerativnih bolesti uzrokovan infekcijama, toksinima, drogama i strukturnim oštećenjima mozga pa ih je ponekad nemoguće razlikovati od PB samo po kliničkoj slici, pri čemu će nam dijagnostičke pretrage, poput neuroimaging pomoći u postavljanju konačne dijagnoze. U nekim slučajevima diferencijalno dijagnostičke dvojbe korisna je posebna forma SPECT-a mozga – DaT SCAN.

4.6. Liječenje Parkinsonove bolesti

Liječenje PB je simptomatsko. U liječenju je potrebno individualno pristupiti svakom bolesniku ovisno o dobi i stupnju težine bolesti, a sve u svrhu poboljšanja kvalitete života. Liječenje je izrazito uspješno u ranom stadiju, kada je simptome često moguće kontrolirati jednim lijekom. U uznapredovaloj fazi bolesti potrebna je kombinacija više lijekova različitog mehanizma djelovanja. Za postizanje odgovarajuće doze, potrebno je titriranje kroz dulji vremenski period. Liječenje PB uz primjenu lijekova uključuje i nefarmakološke mjere (tjelovježba, prehrana, suportivne grupe). Cilj liječenja je postići kontroliranu stimulaciju dopaminergičkih neurona primjenom antiparkinsonika.

Moderno liječenje se pokazuje efektivnim kod ublažavanja ranih motoričkih simptoma bolesti, prvenstveno primjenom levodope i dopaminskih agonista. Kako bolest napreduje i kako dopaminergički neuroni dalje propadaju, ovi lijekovi vremenom postaju neučinkoviti, a u isto vrijeme uzrokuju pojavu motoričkih komplikacija, u prvom redu dikinezija. Kirurško liječenje i duboka stimulacija mozga engleski *Deep Brain Stimulation* (DBS) koriste se za smanjenje motoričkih simptoma, kao posljednja linija liječenja, kada sve druge metode liječenja postanu neučinkovite.

4.6.1. Farmakološko liječenje Parkinsonove bolesti

Cilj liječenja je postići kontinuiranu stimulaciju dopaminergičkih neurona primjenom antiparkinsonika. U terapiji se najčešće primjenjuju levodopa, agonisti dopaminergičkih neurona, inhibitori enzima monoaminooksidaze tipa B, inhibitori enzima katehol-O-metiltransferaze, amantadin i iznimno rijetko antikolinergici.

Levodopa je jedan od najdjelotvornijih lijekova, podiže razinu dopamina i još uvijek predstavlja zlatni standard u liječenju PB. U mozgu se direktno pretvara u dopamin, čime nadoknađuje nedostatak fiziološkog dopamina. Najčešće se daje u kombinaciji s inhibitorima enzima dekarboksilaze (karbidopa, benzerazid) koji sprječavaju njenu brzu razgradnju i omogućavaju da veća količina levodope dospije do mozga. U početku terapije levodopa pokazuje odlične rezultate i dobro kontrolira simptome PB, no s progresijom bolesti i dugotrajnom primjenom učinak slabi i javljaju se motoričke oscilacije i komplikacije.

Dugotrajnom primjenom levodope javljaju se i diskinezije, nekontrolirani pokreti koji uključuju izvijanje i/ili okretanje ruku, šaka, stopala, trupa i glave. Diskinezije su najizraženije kada je koncentracija levodope u mozgu najveća, a pojačavaju se povećanjem primijenjene doze.

Također se mogu pojaviti pojaviti motoričke fluktuacije (tzv. *„wearing off“*). Ovaj sindrom obilježen je pogoršanjem na kraju djelovanja doze lijeke te potrebom za sve ranijom i sve većom dozom lijeka. Tijekom dugotrajnog liječenja učinak levodope slabi te može doći do pojave simptoma rano ujutro ili pred kraj intervala doziranja. Moguće su i pojave izmjene „on“ i „off“ razdoblja („on“ - bolesnici pokretni, „off“ - period ukočenosti).

Agonisti dopaminergičkih neurona (bromokriptin, apomorfin, pramipeksol, ropinirol i dr.) izravno stimuliraju dopaminske receptore i zamjenjuju ulogu dopamina u mozgu. U ranoj fazi bolesti uzimaju se kao monoterapija, a kasnije u kombinaciji s levodopom, pojačavajući njen učinak. Apomorfin je najstariji agonist dopamina i primjenjuje se putem subkutanih injekcija u situacijama težih, tzv. „off“ epizoda kada je bolesnik potpuno ukočen i ne reagira na uobičajenu terapiju. Također se primjenjuje u obliku kontinuirane subkutane infuzije. Bromokriptin spada također u stariju generaciju, tzv. ergot preparate, koji se danas sve rjeđe koriste. Ropinirol i pramipeksol su predstavnici nove generacije i pripadaju tzv. non-ergot preparatima. Daju se već u ranim stadijima bolesti u niskoj dozi, koja se postepeno titrira. Njihova rana primjena odgađa uvođenje levodope, a kasnije kada se i levodopa uvede u terapiju, pojačavaju njen učinak, pri čemu se levodopa može primijeniti u nižim dozama (Winge et al., 2004).

Inhibitori enzima monoaminoksidaze tipa B (MAO B inhibitori – selegilin, rasagilin) blokiraju enzimatski put razgradnje dopamina i na taj način povećavaju raspoloživu količinu dopamina. **Inhibitori enzima katehol-O-metiltransferaze** (COMT inhibitori - entakapon) blokiraju razgradnju levodope prije ulaska u mozak. Uzimaju se samo uz levodopu te značajno produljuju njen učinak. Pomoću njih je moguće smanjiti dozu levodope za 20-30% (Yamaguchi, 2013).

Antikolinergici (biperiden) su bili prvi lijekovi koji su se primjenjivali u terapiji PB. U primjeni su dulje od 100 godina i pokazali su se dobrim u terapiji tremora, ali s obzirom na mnoge nuspojave, sve se rjeđe primjenjuju.

Amantadin je lijek koji je primarno registriran u terapiji influence, no pokazao se učinkovitim i u kupiranju simptoma PB.

4.6.2. Nefarmakološko liječenje Parkinsonove bolesti

Liječenje PB uz primjenu lijekova, uključuje i nefarmakološke mjere (tjelovježba, prehrana, suportivne grupe). Utvrđeno je da fizikalna terapija koristi oboljelima od PB. Zbog ukočenosti je smanjena aktivacija mišića, koji tako postaju sve ukočeniji i krući. Zato je važno suprotstaviti se ovom krugu događaja te ostati aktivan uz što više svakodnevnih aktivnosti koje uključuju vježbanje. Iako vježbanje neće ukloniti simptome bolesti ili smanjiti njezinu progresiju, poboljšat će bolesnikovo tjelesno i duševno stanje.

Medicinska rehabilitacija omogućuje maksimalno osposobljavanje za samostalno izvođenje aktivnosti svakodnevnog života kroz adekvatnu edukaciju i programe u koje su uključeni i bolesnik i njegova obitelj. Individualni plan i program rehabilitacije za svakog pojedinog bolesnika podrazumijeva izradu programa vježbi sukladno svakom pojedinom slučaju, evaluiraju se i liječe problemi vezani za bol koji utječu na aktivnost bolesnika, utvrđuju se problemi hodanja, poboljšava se balans i educira se o prevenciji padanja. Bolesnici se poučavaju o vježbama disanja i educiraju se o savladavanju poteškoća u aktivnostima dnevnog življenja učenjem novih strategija izvođenja pokreta (hranjenje, oblačenje, kupanje). Tim koji skrbi o bolesniku čine bolesnikova obitelj, liječnik obiteljske medicine, neurolog, fizijatar, fizioterapeuti i radni terapeuti, medicinska sestra, a povremeno se uključuju u rad logoped (vježbe za govor) i psiholog (za bolesnika i njegovu obitelj).

4.6.3. Kirurško liječenje Parkinsonove bolesti

Kirurško liječenje predstavlja posljednju terapijsku opciju, koja se primjenjuje samo kod malog broja bolesnika, kojima ostale terapijske metode liječenja više ne pomažu.

Duboka stimulacija mozga (DBS) je indicirana za bolesnike s problematičnim simptomima usprkos primjeni optimizirane terapije, poštujući indikacije i kontraindikacije. DBS osigurava električnu stimulaciju kako bi se blokirali moždani signali koji uzrokuju

primarne motoričke simptome povezane s PB. Neurostimulator se implantira subkutano kirurški u prsa te se spaja na elektrode koje su postavljene u dijelove mozga koji kontroliraju pokrete.

Palidotomija se najčešće obavlja kao posljednja mogućnost u liječenju, jer se stvaraju lezije u mozgu te kao ireverzibilan postupak može uzrokovati ozbiljne nuspojave poput trajnog gubitka govora. Zahvat se izvodi u svrhu uništavanja određenih moždanih stanica u mozgu (npr. u talamusu, globus pallidus internumu, subtalamičkoj jezgri) kako bi se smanjili učinci diskinezije i distonije (Mehnert, Nehiba, 2012).

5. Urinarni sustav

Mokraćni ili urinarni sustav čine dva bubrega, dva mokraćovoda, mokraćni mjehur i mokraćna cijev. Zajedno s plućima, kožom i crijevima održava ravnotežu kemikalija i vode u tijelu. Odrasli eliminiraju oko litru i pol urina dnevno, ovisno o količini konzumirane tekućine i tekućine izgubljene putem znojenja i disanja. Određene vrste lijekova, kao što su diuretici, koji se ponekad koriste za liječenje arterijske hipertenzije, poput pojedinih pića, kao što je kava, mogu utjecati povećavajući količinu urina koju osoba proizvodi i eliminira.

Organi mokraćnog sustava sudjeluju u reguliranju volumena i sastava tjelesnih tekućina, stoga im je jedna od glavnih funkcija izlučivanje. Izlučivanje je proces odstranjivanja otpadnih tvari (krajnjih produkata metabolizma, toksina i drugih štetnih tvari) te suviška vode i elektrolita, prilikom čega nastaje urin. Krajnji produkti ugljikohidrata i masti su ugljikov dioksid i voda, dok razgradnjom bjelančevina nastaju različiti krajnji produkti, koji se preko amonijaka pretvaraju u složenije spojeve, poput ureje i mokraćne kiseline. Osim navedenih, mokraćni sustav izlučuje i druge organske i neorganske tvari koje ulaze u sastav organizma.

5.1. Organi urinarnog sustava

5.1.1. Bubrezi

Bubrezi su parni organ smješteni retroperitonealno, odnosno iza potrbušnice, ispod dijafragme s obje strane kralježnice. Po obliku su slični zrnu graha, s udubljenim stranama okrenutim prema kralježnici. U uzdužnom presjeku bubreg ima tri sloja. Ovijen je vezivnom čahurom, a oko čahure se nalazi sloj masnog tkiva koji održava toplinu i učvršćuje bubreg, a zajedno čine tzv. bubrežni (*Gerotin*) ovoj. Ispod omotača se nalazi kora u kojoj se nalaze Malpigijeva tjelešca i početni dijelovi bubrežnih kanalića. U središnjem dijelu se nalazi srž čija se središnja šupljina naziva bubrežna zdjelica u koju se slijevaju bubrežni kanalići.

Osnovna morfološka i funkcionalna jedinica bubrega je nefron. Nalazi se u bubrežnoj kori i srži, a svaki bubreg sadrži otprilike milijun nefrona, koji se ne mogu regenerirati, a nakon 40. godine se njihov udio smanjuje svakih 10 godina za 10% (Guyton, Hall, 2012).

Nefron započinje u bubrežnoj kori *Malpighijevim* tjelešcem, koje se sastoji od spleta arterijskih kapilara - glomerula. Glomerule su smještene u *Bowmanove* čahure, koje imaju dvostruke zidove. Između unutarnjeg i vanjskog zida *Bowmanove* čahure nalazi se međuprostor, koji se nastavlja na bubrežni kanalić. Bubrežni kanalić je cjevasta struktura koja se krivudavo provlači kroz koru bubrega, silazi u srž te se vraća u natrag u koru bubrega. Sastoji se od proksimalno zavijenog kanalića, *Henleove* petlje i distalno zavijenog kanalića. Završni dio bubrežnog kanalića se zajedno sa kanalićima ostalih nefrona ulijeva u sabirne cjevčice i cijevi. Sadržaj sabirne cijevi ulijeva se u bubrežne vrčeve, a iz njih u bubrežnu nakapnicu. Svi sadrže kontraktilne elemente za potiskivanje mokraće prema mokraćnom mjehuru.

5.1.2. Mokraćovod

Urin se iz bubrežne nakapnice prenosi u mokraćni mjehur putem desnog i lijevog mokraćovoda, cijevi duge 20-25 cm. Mokraćovod je građen od glatkih mišićnih stanica, a iznutra je obložen sluznicom prijelaznog epitela. Lumen mokraćovoda je zvjezdolik, jer je sluznica nabrana u uzdužne nabore. Izvana mokraćovod oblaže fibrozno vezivno tkivo.

5.1.3. Mokraćni mjehur

Mokraćni mjehur je neparni šuplji organ sa snažnim mišićnim zidovima. Karakterističan je po svojoj sposobnosti proširivanja. Varijabilan je u svojoj veličini, obliku, poziciji i odnosima spram svojeg sadržaja i stanja susjednih organa. Prazan mokraćni mjehur u odraslih osoba smješten je u maloj zdjelici. Kako se mjehur puni, počinje prodirati u veliku zdjelicu. U nekih ljudi puni mjehur može dosegnuti i razinu pupka. Relativno je slobodan unutar ekstraperitonealnog potkožnog masnog tkiva, izuzev vrata, kojeg čvrsto drže lateralni

ligamenti mjehura i *arcus tendineus* zdjelične fascije, posebice njegove prednje komponente, *ligamentum puboprostaticum* u muškaraca i *ligamentum pubovesical*e u žena.

Stijenka mokraćnog mjehura je građena od 5 slojeva - *tunica mucosa*, *tela submucosa*, *tunica muscularis*, *tela subserosa* i *tunica serosa*. Površni sloj sluznice čini mnogoslojni prijelazni epitel koji omogućava rastezanje mjehura. *Tela submucosa* omogućava stvaranje nabora u praznom mjehuru. *Tunica muscularis* se sastoji od tri sloja mišića. Prvi sloj su longitudinalni mišići koji tvore *m. sphincter vesicae* na izlazu iz mjehura, te *m. pubovesicalis*, čija se vlakna odvajaju od mjehura i pristupaju na unutarnju površinu simfize. Sva tri sloja mišićnice tvore *m. detrusor*. *Tela subseroza* i *tunica seroza* oblažu *apex* i stražnju stijenku mjehura. Dakle, stijenke mokraćnog mjehura sastoje se uglavnom od detruzorskog mišića. Prema vratu muškog mjehura mišićna vlakna tvore nevoljni unutrašnji uretralni sfinkter, a pokoje mišićno vlakno teče radijalno.

U unutrašnjosti mjehura razlikujemo jedan parni i jedan neparni otvor. *Ostium ureteris dextrum* i *sinistrum* su otvori mokraćovoda u dorzalnoj stjenci mokraćnog mjehura. *Ostium urethrae internum* se nalazi ispod i ispred njih u medijanom položaju (Krmpotić-Nemanić, Marušić, 2011).

5.1.4. Mokraćna cijev

Na donjem dijelu mokraćnog mjehura izlazi mokraćna cijev, putem koje se urin izlučuje iz organizma. Mokraćna cijev je cjevasti organ, koji kod muškaraca služi i u reproduktivne svrhe, jer se koristi kao odvod za spermu tijekom snošaja. Postoje anatomske razlike između mokraće cijevi muškaraca i žena. Kod žena je mokraćna cijev kraća (3-5 cm) i vanjski otvor se nalazi u stidnici, dok je kod muškaraca duža (16-18 cm) i otvara se na vrhu spolnog organa (Krmpotić-Nemanić, Marušić, 2011).

Histološki je sluznica mokraćne cijevi na početnom dijelu, koji izlazi iz mjehura građena od prijelaznog epitela. Dalje epitel postaje mnogoslojno cilindričan, pa prije samoga otvora u okolinu mnogoslojno pločasti (Junqueira et al., 2005). Male mukozne (*Littreove*) žlijezde u mokraćnoj cijevi štite svojim lučenjem epitelne stanice od utjecaja mokraće. Oko sluznice je mišićni sloj, a izvana vezivno tkivo. Mišić je glatki osim na dijelu gdje mokraćna

cijev prolazi kroz mišiće urogenitalne dijafragme. Tu se nalazi vanjski sfinkter mokraćne cijevi.

5.2. Funkcija urinarnog sustava

Nekoliko organa provoditi izlučivanje, ali bubrezi su najvažniji organi za izlučivanje. Primarna funkcija bubrega je zadržati stabilan unutarnji okoliš (homeostazu) za optimalan metabolizam stanica tkiva procesom glomerularne filtracije te tubularne sekrecije i reapsorpcije.

Šest je važnih uloga bubrega – regulacija sastava iona u plazmi, osmolarnosti plazme, volumena plazme, koncentracije vodikovih iona u plazmi, uklanjanje otpadnih metaboličkih proizvoda i stranih tvari iz plazme te lučenje hormona. Ioni čija se koncentracija u plazmi ponajviše regulira jesu natrij, kalij, kalcij, magnezij, kloridi, bikarbonati i fosfati. Regulacijom osmolarnosti plazme omogućava se izravna kontrola nad količinom iona i vode koji se izlučuju. Volumen plazme ima izravan utjecaj na ukupnu količinu krvi, što posljedično ima izravan utjecaj na vrijednost krvnog tlaka. Koncentraciju vodikovih iona u plazmi uz bubreg reguliraju i pluća te tjelesni puferi, s time da bubrezi pomažu u održavanju pH krvi uglavnom reapsorbiranjem bikarbonatnih iona te izlučivanjem viška vodikovih i bikarbonatnih iona po potrebi, pri čemu jedino bubrezi mogu izlučivati sumpornu i fosfornu kiselinu. Jedna od najvažnijih tvari koju bubrezi izlučuju jest dušični otpad, čiji je primarni krajnji produkt metabolizma ureja, uz nešto amonijaka, kreatinina i mokraćne kiseline. Kreatinin se dobiva spontanom metaboličkom razgradnjom kreatin fosfata u mišićima, dok mokraćna kiselina nastaje razgradnjom nukleotida. Uz to izlučuju bilirubin (produkt razgradnje hemoglobina), metabolite hormona, pesticide, lijekove i dodatke namirnicama. Što se hormona tiče, bubrezi otpuštaju renin, koji uzrokuje lučenje aldosterona, koji se oslobađa iz kore nadbubrežne žlijezde. Aldosteron potiče bubrege na reapsorbiranje natrijevih iona i vode. Bubrezi također luče eritropoetin, hematopoezni faktor rasta koji regulira eritropoezu stimulacijom proliferacije i diferencijacije nezrelih stanica eritrocitnog reda. Nadziru i proizvodnju vitamina D3 (1,25-dihidroksi vitamin D - kalcitrol), koji regulira koncentraciju kalcijevih i fosfatnih iona u plazmi, te potiče njihovu apsorpciju iz probavnog trakta. Uz navedene, mokraćni sustav regulira endokrini sustav i s hormonima poput antidiuretskog hormona i paratiroidnog hormona. Antidiuretski hormon (ADH) je neurohipofizni hormon, čije su dvije

osnovne funkcije zadržavanje vode u tijelu i konstrikcija arteriola. Paratiroidni hormon (PTH) u bubregu povećava aktivno reapsorpciju kalcija i magnezija, a smanjuje reapsorpciju fosfata. Za vrijeme gladovanja, bubrezi stvaraju glukozu (glukoneogeneza) iz aminokiselina i drugih preteča (Guyton, Hall, 2012).

Formirani se sadržaj iz bubrega, dobiven procesom glomerularne filtracije, te tubularne sekrecije i reapsorpcije, preko sabirnih cijevi i bubrežne nakapnice prenosi u mokraćni mjehur putem desnog i lijevog mokraćovoda. Mišići u mokraćovodnim zidovima kontinuirano se stežu i opuštaju, da bi izbacili mokraću iz bubrega prema mokraćnom mjehuru. Uloga mokraćovoda je isključivo konduktorna, odnosno ne utječe na volumen i sastav mokraće. Peristaltički valovi koji se javljaju u mokraćovodu povisuju u njemu tlak i otvaraju prolaz kroz detruzorski mišić. Otprilike se svakih 10 do 15 sekundi mala količina urina prazni u mokraćni mjehur iz mokraćovoda (Guyton, Hall, 2012). Parasimpatikus povećava peristaltiku, dok ju simpatikus koči. Stanje kada se mokraća iz mjehura zbog nekog patološkog razloga vraća u mokraćovod, nazivamo vezikoureteralni refluks. U slučaju opstrukcije mokraćovoda zbog kamenca ili drugog razloga, dolazi do ureterorenalnog refleksa, što smanjuje protok mokraće kroz opstruirani mokraćovod (arteriole se u tom bubregu stišću i tako smanjuju količinu mokraće koja se luči iz tog bubrega). Povrat urina može uzrokovati infekcije bubrega (Vrhovac et al., 2008).

Mokraćni mjehur služi kao privremeni spremnik urina. Prirodni tonus unutarnjeg sfinktera, kojeg na vratu mjehura stvara *m. detrusor* zajedno s elastičnim tkivom, ne dopušta ulazak urina u vrat mjehura, sve dok se tlak u mjehuru ne povisi dovoljno. Prema vratu muškog mjehura nevoljni unutrašnji uretralni sfinkter se kontrahira tijekom ejakulacije, kako bi se spriječila retrogradna ejakulacija sjemena u mjehur. Pokoje mišićno vlakno teče radijalno i pomaže otvaranju unutrašnjeg uretralnog otvora. Na unutarnjem ušću mokraćne cijevi nalazi se i splet krvnih kapilara, *uvula vesicae*, koji sprječava otjecanje mokraće. Vanjski sfinkter, koji je pod utjecajem naše volje, nalazi se na mjestu prolaska uretre kroz urogenitalnu dijafragmu. Petlje detruzorske muskulature okružuju otvore uretera i stežu se kada se mjehur kontrahira, kako bi pomogle sprečavanju refluksa urina u ureter (Yoshimura, Chancellor, 2003).

Na donjem dijelu mokraćnog mjehura izlazi mokraćna cijev, putem koje se urin odvodi izvan organizma. Proces kojim se napunjeni mokraćni mjehur prazni, naziva se mikturicija.

5.3. Formiranje urina

Prosječna proizvodnja urina u odraslih je oko jedne do dvije litre dnevno, ovisno o stanju hidracije, razini aktivnosti, okolišnih faktora, težini i zdravlju pojedinca. Pri prekomjernom ili premalom izlučivanju mokraće, treba zatražiti liječničku pomoć. Poliurija je stanje prekomjerne proizvodnje mokraće (> 2,5 L/dan), oligurija kad se proizvodi manje od 400 mL/dan urina, a anurija manje od 100 mL dnevno (Vrhovac et al., 2008).

Proces stvaranja urina započinje filtriranjem krvi iz glomerula u *Bowmanovu* čahuru. Molekule s molekularnom masom nižom od 10 000 daltona s lakoćom prolaze kroz ovaj sustav filtriranja, dok se one s molekularnom masom iznad 200 000 daltona zadržavaju u plazmi (Guyton, Hall, 2012). U početnom dijelu nefrona stoga nastaje ultrafiltrat krvi. On se od krvi razlikuje po odsutnosti staničnih elemenata i maloj količini bjelančevina. Često se naziva i primarni urin ili preurin, zbog svoje sličnosti s krvnom plazmom. Bubrezi proizvode oko 180 litara primarnog urina u jednom danu, ali količina konačnog urina koja se na kraju izluči je puno manja, jer dolazi do masovnog reapsorbiranja vode i drugih tvari u daljim segmentima nefrona. Primarni urin sadrži, naime, određenu količinu vrlo korisnih tvari poput vode, glukoze, hormona, vitamina, enzima, neorganskih soli, bjelančevina, aminokiselina te procesom reapsorbiranja duž bubrežnog kanalića, ove tvari ponovo ulaze u krvotok.

U početnom dijelu bubrežnog kanalića vrši se aktivna reapsorpcija glukoze, aminokiselina, bjelančevina, vitamina, neorganskih soli itd. Dolazi i do prijelaza vode iz bubrežnog kanalića u krv. Sve reapsorbirane tvari vraćaju se u kapilare. U slijedećem dijelu bubrežnog kanalića, *Henleovoj* petlji, dolazi do nastanka hipotoničnog urina, aktivnim izlučivanjem natrija u uzlaznom dijelu petlje. U završnom dijelu bubrežnog kanalića dolazi do daljnje reapsorpcije vode i uglavnom elektrolita, ali i do sekrecije nekih iona u unutarnji dio (lumen) bubrežnog kanalića. Na taj način nefron zadržava potrebne tvari, a izlučuje one suvišne i štetne. Tijekom prolaza urina kroz sabirne kanaliće dolazi do nastanka hipertoničnog urina u konačnom obliku i sadržaju (Guyton, Hall, 2012).

5.4. Reguliranje mokrenja

Kod zdravih ljudi, proces mokrenja je pod kontrolom volje. U dojenčadi, nekih starijih osoba, kao i one s neurološkim ozljedama, mokrenje se može pojaviti kao neželjeni refleks. Neurološka kontrola mjehura je vrlo složena i uključuje koordinaciju između središnjeg, autonomnog i perifernog živčanog sustava. Centri u mozgu koji reguliraju mokrenje uključuju pontin centar za mokrenje, periakveduktalno sivo područje i moždanu koru.

Normalno, zdrav mjehur može držati gotovo pola litre urina dva do pet sati. Kada je mjehur prazan u njemu je tlak 0 kPa, a kada se napuni sa 30-50 mL tlak se povisi na 0,5 – 1,0 kPa. Zbog vlastitog tonusa stjenke mjehura tlak se i sa volumenom od 200-300 mL održava u tom rasponu, a tek volumen veći od 300-400 mL izaziva veće promjene tlaka. Mišić u mokraćnom mjehuru je *m. detrusor* i svi njegovi dijelovi se kontrahiraju istodobno, pri čemu povisuju tlak na 5-8 kPa (Guyton, Hall, 2012).

5.4.1. Inervacija donjeg urinarnog trakta

Pri punjenju mjehura se pojavljuju superponirane kontrakcije mokrenja - mikturicijski valovi, koje uzrokuje refleks mokrenja. Što se više puni, to se stjenka više širi i receptori više podražuju (pogotovo oni u stražnjem dijelu uretre). Kada je mjehur malo napunjen, kontrakcije nakon nekog vremena jenjavaju. Započeti refleks se automatski sve više pojačava, jer svaka kontrakcija uzrokuje jaču aktivaciju receptora za istezanje, sve dok mjehur ne postigne jak stupanj kontrakcije. Refleks se nakon par minuta počinje zamarati i regeneracijski ciklus mokrenja prestaje i mjehur se opusti. Refleks mokrenja se sastoji od brzog i naglog povišenja tlaka, od razdoblja u kojem se tlak održava stalnim i od vraćanja tlaka na normalne vrijednosti. Kada refleks za mokrenjem postane dovoljno jak i kada inhibicijski signali nadvladaju voljne kontrakcijske signale, nastupa mokrenje.

5.4.1.1. Kolinergični mehanizam

Detruzorski mišić mjehura zdravih ljudi se kontrahira preko kolinergičnih muskarinskih receptora. Postoje najmanje pet podtipova receptora ($M_{1–5}$) (Caulfield, Birdsall,

1998). U mokraćnom mjehuru je dokazano postojanje M_1, M_2, i M_3 podtipova receptora. Iako su studije pokazale prevladavanje M_2 receptora, M_3 receptori posreduju kolinergičnoj kontrakciji (Chapple, 2000). Stimulacijom M_3 receptora acetilkolinom (Ach) dolazi do hidrolize fosfoinozitola, a nakon toga, oslobađanja intracelularno smještenih kalcijevih iona i posljedične kontrakcije glatkih mišića. Pretpostavlja se da koaktivacija M_2 receptora može pojačati odgovor na stimulaciju M_3 preko inhibicije adenilat ciklaze i naknadne supresije, posredovane simpatičkom depresijom mišića detruzora, inaktivacijom kalijevih kanala ili aktivacijom nespecifičnih kationskih kanala (Yoshimura, Chancellor, 2003).

Također je dokumentirano da aktivacija M_1 receptora facilitira otpuštanje Ach, a aktivacija M_2/M_4 receptora inhibira. Predloženo je da se inhibitorni M_2/M_4 receptori pretežno aktiviraju mehanizmima autonomne povratne sprege tijekom kratkog razdoblja niže frekvencije aktivnosti živaca, čime potiskuju kolinergični prijenos tijekom skladištenja urina. M_1 receptori se aktiviraju tijekom dulje, više frekvencije aktivnosti živaca, koja se javlja tijekom mokrenja, a time sudjeluje u pojačanju mehanizma za promicanje potpunog pražnjenja mjehura (Yoshimura, Chancellor, 2003).

5.4.1.2. Simpatička inervacija

Tijekom punjenja mjehura (faza mokraćne pohrane) aktivan je eferentni simpatički živčani sustav putem hipogastričnih živaca podrijetlom iz *truncus simpaticus* lumbalne kralježnične moždine. Simpatički odljev pruža noradrenergičnu ekscitaciju. Ganglijski prijenos u simpatičkim putovima je također posredovan i Ach, djelujući na ganglijske nikotinske receptore.

Utječe na krvne žile i senzorička vlakna za osjet boli i istegnutosti. Omogućuje usklađenost i rastezanje mišića mjehura za pohranu urina, izaziva kontrakciju baze mokraćnog mjehura i glatkih mišića uretre te inhibira parasimpatičku stimulaciju mjehura.

5.4.1.3. Parasimpatička inervacija

Plexus sacralis podrijetlom iz S2-S4 segmenata kralježnične moždine daje senzorička i motorička parasimpatička vlakna. Senzorička vlakna su ponajviše smještena na vratu mokraćnog mjehura i daju informacije o stupnju istegnutosti. Gangliji motoričkih vlakna smješteni su na stjenci tijela mjehura i utječu na *m. detrusor*. Eferentna parasimpatička inervacija mjehura, djeluje preko zdjeličnih splanhničkih živaca.

Parasimpatički preganglijski neuroni šalju aksone prema perifernim ganglijima, gdje oslobađaju ekscitatorni transmiter Ach, koji može nadražiti različite muskarinske receptore glatkih mišića mokraćnog mjehura. Eferentna parasimpatička inervacija mjehura kontrahira *m. detrusor*, relaksira uretralnu glatku muskulaturu i omogućava mokrenje.

5.4.1.4. Somatska inervacija

Somatski eferentni motoneuroni su smješteni uz lateralnu granicu ventralnog roga sakralne kralježnične moždine. Na završecima somatskih živaca se oslobađa Ach, koji djeluje na mišićni tip nikotinskih receptora za izazivanje kontrakcije mišića. Kontrola mišića sfinktera mjehura i mišića dna zdjelice odvijaju se uglavnom putem pudendalnog živca.

Zdjelični, hipogastrični i pudendalni živci sadrže aferentne aksone koji prenose podatke iz donjeg urinarnog trakta u lumbosakralni dio kralježnične moždine. Primarni aferentni neuroni zdjeličnih i pudendalnih živaca su sadržani u sakralnim ganglijima dorzalnog korijena, a aferentna inervacija hipogastričnih živaca se nalaze u rostralnim lumbalnim dorzalnim ganglijima.

5.4.1.5. Središnji živčani sustav

SŽS osigurava da se mokrenje javi kao voljna kontrola u vrijeme i na mjestu koje je društveno prihvatljivo, preko snažnog facilitacijskog i inhibicijskog centra u ponsu (dio moždanog debla) i preko centara u kori velikog mozga, koji djeluju uglavnom inhibicijski, a

ponekad i ekscitacijski. U SŽS se prenose i informacije iz mokraćnog sustava preko receptora za bol i temperaturu, te mehanoreceptora putem simpatičkih i parasimpatički živaca.

U ponsu postoje dva centra za mokrenje, pontin centar za mokrenje i pontin centar za skladištenje. Prvi je važniji od ova dva područja i olakšava urinarni refleks. Uloga pontinog centra za skladištenje je slabije razumljiv, ali povezan je sa somatskim živcima, koji uzrokuju zatvaranje vanjskog sfinktera uretre (Yoshimura, Chancellor, 2003).

Kortikalni centri mogu facilitirati sakralne centre i pobuditi refleks mokrenja uz inhibiciju vanjskog sfinktera. Važnija kortikalna područja jesu periakvueduktalna siva tvar, desni prefrontalni korteks i desni prednji cingulatni girus. Periakvaduktalna siva tvar prima aferentne informacije iz mjehura o stupnju punoće mjehura, kao i iz hipotalamusa i drugih viših kortikalnih centara. To može djelovati kao prijenosni centar, olakšavajući mokrenje kroz povezanost s pontinim centrom za mokrenje. Signali iz viših kortikalnih područja, kao što su prefrontalni korteks i prednji cingulatni girus osiguravaju da pražnjenje bude u vrijeme koje je društveno prihvatljivo (Tadic et al., 2012).

5.4.1.6. Dopaminergički sustav

Osim somatskog i autonomnog živčanog sustava kontrole mjehura, dopaminergički sustav je također potreban za normalnu kontrolu mokrenja. Dopaminergični neuroni podrijetlom iz područja srednjeg mozga poznatog kao ventralno tegmentalno područje, projiciraju se na pontin centar za mokrenje. Stimulacija D_1 receptora je inhibitorna, dok je stimulacija D_2 facilitirajuća (Yoshimura et al., 2003).

Proces kontrole mjehura je vrlo složen i ovisi o integritetu središnjeg i perifernog živčanog sustava. Stoga je razumljivo da u bolesnika s PB, s oštećenjem više područja perifernog i središnjeg živčanog sustava, postoji disfunkcija mjehura.

6. Urološki poremećaji u Parkinsonovoj bolesti

Kapacitet mjehura je obično 450 do 500 mL, pri unosu pića od 1,5 do 2 litre dnevno. To rezultira količinom urina od 1,5 litara, što čini četiri do sedam mokrenja dnevno. Starenjem se smanjuje sposobnost zadržavanja mokraće, popušta mišićna snaga mokraćnog mjehura i slabe mišići dna zdjelice, uz što se odvijaju i određene hormonalne promjene, koje izazivaju dodatne potrebe za noćnim pražnjenjem mjehura jednom do dva puta. Kod muškaraca povećanje prostate često dovodi do slabljenja mokraćnog mlaza, s čestim urgentnim mokrenjem i osjećajem nepotpuno pražnjenog mjehura. Osim toga i lijekovi te njihove nuspojave mogu utjecati na funkciju mjehura i proizvodnju mokraće. Sam nagon za mokrenjem zdrava osoba može potisnuti tri do pet minuta, čak i kad je mjehur maksimalno pun.

Ako su uništena osjetna živčana vlakna koja iz mjehura odlaze u kralježničnu moždinu, čovjek gubi kontrolu nad mokrenjem i mjehur se puni do svog maksimalnog kapaciteta, a tada s vremenom iscuri nekoliko kapi u uretru - inkontinencija zbog prepunjenosti. Sifilis može oštetiti te živce - tabesni mokraćni mjehur. Kada se ošteti kralježnična moždina iznad sakralnog segmenta, najprije nastupa nemogućnost mokrenja zbog spinalnog šoka, a s vremenom se vrati refleks mokrenja, koji je često nenajavljen i nije pod utjecajem mozga - automatski mokraćni mjehur. Kada je oštećena kralježnica ili moždano deblo javlja se nekontrolirano stalno mokrenje pri malim napunjenostima mjehura - neinhibirani neurogeni mokraćni mjehur.

U bolesnika s PB su utjecaji na urinarni sustav osim senilnih promjena dodatno superponirani neurološkim poremećajima funkcije mokraćnog mjehura. Nerijetko je dobne promjene teško razgraničiti od neuroloških uzroka, koji zahtijevaju drukčiji tretman. Urološki poremećaji u PB u nekih se bolesnika mogu primijetiti i godinama prije dijagnoze.

Urološki poremećaji mogu značajno utjecati na kvalitetu života pojedinca. Interes u ovom području je u porastu, iako mnoga pitanja ostaju bez odgovora. Normalna kontrola iz mozga je u bolesnika s PB poremećena i mjehur postaje preaktivan, želeći se isprazniti čak i kada postoji samo mala količina urina. Problemi koji se najčešće javljaju su učestalo noćno

mokrenje (do 86%), mokraćna urgencija (33-71%), učestalo mokrenje (16-68%) i urgentna inkontinencija (Winge et al., 2006).

6.1. Etiologija uroloških poremećaja u Parkinsonovoj bolesti

Uzroci uroloških poremećaja u PB su mnogostruki. Smatra se da dopaminergični mehanizam igra središnju ulogu u normalnoj kontroli mokrenja, a njegova disfunkcije može dovesti do detruzorske hiperaktivnosti (Jost, 2013). Dopaminergički neuroni imaju inhibicijski i stimulirajući efekt na mokrenje preko D_1 i D_2 receptora. Takvi su neuroni u posebnom obilju u SNc i ventralnom tegmentalnom području (VTA) srednjeg mozga.

Poznato je da se u zdravih pojedinaca prilikom nakupljanja urina, koncentracija dopamina u bazalnim ganglijima povećava (Winge, Fowler, 2006). Primarni poremećaj u PB jest nedovoljna produkcija dopamina što, uz ostalo, rezultira mokraćnom urgencijom i učestalim mokrenjem, a kako bolest napreduje dolazi i do inkontinencije. Najšire prihvaćena teorija jest da bazalni gangliji inhibiraju refleks mokrenja u normalnim stanjima putem D_1 receptora i da stanično osiromašenje u SNC u PB rezultira gubitkom te D_1 posredovane inhibicije i time dovodi do hiperaktivnosti detruzora (Jost, 2013).

Gubitak nigrostrijatalnih dopaminergičkih neurona demonstriran je na jednofotonskoj emisijskoj kompjutoriziranoj tomografiji (SPECT) među bolesnicima s PB sa simptomima disfunkcije donjeg urinarnog trakta. Stupanj disfunkcije mokraćnog sustava bio je u korelaciji s relativnom degeneracijom nucleus caudatusa, dijela bazalnih ganglija koji prima dopaminergičnu inervaciju iz SNc i VTA (Winge et al., 2004).

6.2. Klinička manifestacija uroloških poremećaja u Parkinsonovoj bolesti

Nedavne studije ukazuju na frekvenciju da oko 27% do 39% osoba s PB ima poremećaj funkcije mokraćnog mjehura, poput učestalijeg i otežanog mokrenja sa relativno

malom količinom urina kojeg izmokre (Winge, Nielsen, 2012). Jako izražena urinarna inkontinencija i nemogućnost kontroliranja mokrenja, razvija se u oko 15% bolesnika s PB (Winge et al. 2006).

Teškoće uriniranja mogu biti uzrokovane sfinkterom koji teži kontrakciji, kada je mjehur spreman za pražnjenje ili mišićem mjehura koji je preslab da bi izbacio mokraću. Problem kod nepotpunog pražnjenja mjehura jest u tome da se urin akumulira, pri čemu se bakterije razmnožavaju, što može rezultirati infekcijom. Simptomi poteškoća eliminiranja urina su slabi mokraćni mlaz, nevoljno kapanje mokraće ili osjećaj da mjehur nije potpuno ispražnjen. Ti se problemi moraju pažljivo evaluirati od strane urologa, da se utvrdi njihov uzrok.

Neke osobe ne žele ili imaju otpor pri razgovoru o ovim problemima, što može dovesti do nepotpune medicinske procjene, socijalne izolacije, depresije i ponekad neopravdane institucionalizacije. Stoga je važno obzirno razgovarati s boelsnikom, uz diskreciju. Simptome problema s mjehurom koje bi pacijent trebao prijaviti svom liječniku jesu istjecanje urina značajnijeg karaktera koji izazva neugodnosti, nesposobnost mokrenja pri punom mokraćnom mjehuru, učestalije mokrenje bez dokazane infekcije mjehura, osjećaj urgentnog mokrenja ili nevoljno istjecanje urina, bolno i otežano mokrenje (dizurija), te progresivna slabost mokraćnog mlaza koja može biti praćena osjećajem nepotpuno ispražnjenog mjehura.

6.2.1. Nikturija

Nikturija (noćno mokrenje) je stanje kada se osoba učestalije mora buditi noću zbog potrebe mokrenja. Potreba za mokrenjem često preko noći može stvarati probleme u svakodnevnom životu, dovesti do poremećaja spavanja, što rezultira neispavanošću i ekstremnim umorom te može uzrokovati rizike od padova.

Važno je napomenuti da proizvodnja urina tijekom noći raste kako starimo. Prevalencija dva ili više mokrenja noću u pojedinaca u svojim dvadesetim godinama varira između 5-15%. Godinama se ova učestalost povećava, te se u sedmom desetljeću života prevalencija kreće između 35-50%. Usporedbom među spolovima, prevalencija je učestalija u

mlađih žena naspram starijima, dok je u muškaraca njihova učestalost veća u starijih muškaraca, nego li u mlađih (Zachoval et al., 2013).

Pojava može biti posljedica jednostavno povećanog unosa tekućine prije spavanja, uzimanja određenih lijekova (diuretika), iritiran ili preosjetljiv mjehur (učestalo kod infekcija), pretjerano aktivan mjehur (nakon moždanog udara ili u PB) ili nekog ozbiljnog patološkog stanja (diabetes mellitus, kronično bubrežno zatajenje, benigna hipertrofija prostate).

6.2.2. Mokraćna urgencija

Mokraćna urgencija predstavlja iznenadan i intenzivan osjećaj potrebe za mokrenjem. Poriv dolazi bez značajnijeg upozorenja i vrlo je jak. Ako je ta hitnosti dovoljno jaka, može dovesti do inkontinencije. Urinarnu urgenciju uzrokuje stanje poznato kao hiperrefleksija detruzora. Često je, iako ne nužno, povezana osim s urinarnom inkontinencijom i s poliurijom (učestalo mokrenje velikih količina mokraće), nikturijom i intersticijskim cistitisom (kronična upala mokraćnog mjehura nepoznate etiologije). Kao i nokturija, s dobi se povećava učestalost njezine pojavnosti u starijoj populaciji.

6.2.3. Učestalo mokrenje

Učestalo mokrenje predstavlja nagon za pražnjenjem mjehura u vrlo kratkim razmacima, čak i kad mjehur nije pun. Stanje učestalog mokrenja s malom količinom izmokrenog urina se naziva polaksiurija. Normalno pražnjenje zbiva se u intervalima od svakih dva do tri sata, ali ovisi o unosu tekućine i dobi. Bolesnici s PB mogu imati probleme sa zadržavanjem mokraće, što povećava učestalost mokrenja.

Normalna kontrola iz mozga je poremećena i mjehur postaje preaktivan, nastojeći isprazniti čak i samo malu količina urina. Stoga se nagon za mokrenjem često javlja čak i kada se u mokraćnom mjehuru nakupilo samo 100 do 250 mL urina. Bolesnici nerijetko moraju mokriti i više od deset puta tijekom dana, pri čemu im sama osnovna bolest, koja im

usporava ili blokira kretnje, dodatno otežava proces da stignu doći na prikladno mjesto ili skinuti se.

6.2.4. Otežano mokrenje

Otežano mokrenje je također prisutno u dijela bolesnika s PB. Poteškoća je izazvana izostankom kontrakcije mišića mjehura te kašnjenjem ili poteškoćom u opuštanju mišića sfinktera uretre ili njihovom kombinacijom. To može dovesti do oklijevanja u započinjanju mokrenja, poteškoća u stvaranju mlaza i nepotpunog pražnjenja mjehura. Rezultat toga leži u smanjenim razinama dopamina, koji ometaju učinkovitost mišića mjehura, ali važno je naglasiti da i antikolinergični lijekovi također mogu otežati mokrenje (Sakakibara et al., 2012).

U nekih osoba starije životne dobi zatvor stolice (konstipacija), koji je često povezan s PB, može rezultirati sakupljanjem fecesa u rektumu. To stvara pritisak na uretru, a može ju čak i opstruirati. Mjehur je onda u nemogućnosti da se isprazniti, a ako se nastaviti istezati, može postupno doći do inkontinencije (Sakakibara et al., 2008).

6.2.5. Urinarna inkontinencija

Urinarna inkontinencija je nemogućnost kontroliranja mokrenja, koja se očituje u rasponu od povremenog „bježanja“ mokraće do potpune nemogućnosti zadržavanja mokraće. Postoje četiri vrste urinarne inkontinencije: stres, urgentna, mješovita i funkcionalna inkontinencija. Urgentna inkontinencija jest stanje neželjenog mokrenja popraćeno s ili odmah procesirano urgencijom. Funkcionalna inkontinencija odražava nemogućnost zadržavanja mokraće zbog drugih razloga osim neurouroloških (delirij, psihijatrijski poremećaji, urinarna infekcija).

Urinarna inkontinencija postaje češći problem u kasnijim fazama PB i javlja se u trećine pacijenata (Yeo et al., 2012). U slučaju njezine pojave u ranijim fazama bolesti, preporuča se obratiti pozornost na moguće druge uzroke toj disfunkciji, poput problema s

prostatom kod muškaraca, a ponekad uzeti u obzir mogućnost da osoba može imati neki drugi oblik parkinsonizma, kao što je multipla sustavna atrofija (MSA).

6.2.6. Stres inkontinencija

Stres inkontinencija obilježava nevoljni gubitak urina tijekom postupaka koji uzrokuju porast tlak unutar abdominalne šupljine, poput kašljanja, smijanja, kihanja ili vježbanja. Kako je mjehur unutar trbušne šupljine, porastom tlaka povećava se također pritisak mjehura. Sfinkter bi se trebao kontrahirati i spriječiti nevoljan gubitak urina, ali ako je on slab, nije u mogućnosti zadržati mokrenje.

Ženama koje su imale veći broj porođaja mogao se oslabio njihov sfinkter i mišići dna zdjelice, čine posebno osjetljivu skupinu na stres inkontinenciju. Razine ženskih spolnih hormona također utječu na zdravlje sfinktera, a starije žene mogu patiti od stresne inkontinencije nakon menopauze (Legendre et al. 2013). Muškarci koji su prošli kroz urološke operacije (operacije prostate) mogu imati neku štetu na sfinkteru, što rezultira stres inkontinencijom.

6.2.7. Mješovita urinarna inkontinencija

Kada je prisutno više od jednog tipa inkontinencije, sindrom nazivamo mješovita urinarna inkontinencija. Stres inkontinencija se može kombinirati s urgencijom u PB i dovesti do mješovite urinarne inkontinencije. Mješovita urinarna inkontinencija može nastupiti kada je urgencija zbog PB u kombinaciji s preljevnom inkontinencijom, koja je obilježena učestalim kapanjem mokraće bez osjeta.

6.2.8. Noćna enureza

Noćna enureza u odraslih predstavlja mokrenje u krevet pri spavanju, koje se može pojaviti zbog nedostatka osjeta i disfunkcije mjehura.

6.3. Dijagnoza uroloških poremećaja u Parkinsonovoj bolesti

Dijagnostički algoritam uključuje najprije detaljnu anamnezu, fizikalni i neurološki pregled, te analizu urina i urinokulture s testovima osjetljivosti. Daljnje pretrage koje se mogu provesti čine najprije neinvazivne metode poput ultrazvuka bubrega i mokraćnog mjehura, dok se od invazivnih metoda može, ako je potrebno, učiniti mikcijska cistouretrografija, urodinamsko ispitivanje, cistoskopija, cistometrija te ovisno o kliničkoj slici i magnetska rezonanca (MR) lumbosakralne kralježnice.

Veliko značenje u procjeni disfunkcije mjehura ima svakodnevno vođenje dnevnika mokrenja. Pri tome pacijent počinje tijekom nekoliko dana mjeriti količinu urina i bilježiti vrijeme mokrenja. Paralelno se bilježi kada i koliko tekućine je uneseno u organizam. Ovi podaci, zajedno s popisom svih lijekova koje uzimaju, dati će liječniku vrijedne informacije o prirodi tegoba.

Neki simptomi pobuđuju sumnju na uroinfekt, što treba isključiti analizom urina i urinokulture. Ako su nalazi negativni, a simptomi perzistiraju, bolesnik se upućuje na **urološki ultrazvuk**, koji obuhvaća prikaz bubrega, mokraćnog mjehura, prostate i testisa – skrotuma. Na pretragu treba doći punog mjehura. Ultrazvukom bubrega i mokraćnog mjehura prikazuju se sjene bubrega i mjehura koje mogu ukazati na određene deformitete. Međutim, ovaj test ne može otkriti sve značajne abnormalnosti urinarnog trakta. Ultrazvukom se može utvrditi rezidualni urin nakon što se pacijent izmokrio, koji zna često biti prisutan u bolesnika s PB koji imaju urinarne poremećaje. Ultrazvukom prostate se dobiva slika prostate koja se naziva sonogram prostate, a njome se jasno uočava veličina, struktura (homogenost, ujednačenost ili nehomogenost, neujednačenost) građe prostate, zatim postojanje čvora, ciste, kalcifikata (ovapnjenja) ili nekih drugih abnormalnosti strukture i građe prostate.

Mikcijska cistouretrografija (MCUG) predstavlja najstariju metodu za dijagnozu refluksa. Izvodi se tako da se kateter postavlja u mokraćni mjehur, puni se rendgenskim kontrastom i snima u vrijeme punjenja i mokrenja. Ovom se pretragom pacijent izlaže zračenju, ali nam omogućuje stupnjevanje eventualnog poremećaja te prikazuje izgled mjehura i uretre. Ipak je nužno napomenuti da negativan nalaz ne isključuje vezikouretralni refluks. Najnovija metoda koja u mnogim ustanovama u potpunosti zamjenjuje MCUG je

ultrazvučna cistografija. Njezine prednosti su u tome što pacijenta ne izlažemo zračenju, ali njegove mane su nemogućnost preciznog stupnjevanja i cijena kontrasta.

Urodinamsko ispitivanje predstavlja zlatni standard u procjeni svih funkcionalnih poremećaja mokraćnog sustava (Kaufmann, Kurze, 2012). Pomoću urodinamskog ispitivanja određuje se intravezikalni tlak, kapacitet i rastezljivost mjehura, aktivnost detruzora i sfinktera u fazi punjenja i pražnjenja mjehura, tlak kod kojeg nastupa inkontinencija i elektromiografija sfinktera. Važno je utvrditi i da li su funkcije detruzora i vanjskog sfinktera koordinirane. Kontrakcija sfinktera tijekom pražnjenja mokraćnog mjehura naziva se detruzor/sfinkter dissinergija. Pomoću urodinamskih parametara planira se terapijski pristup i procjenjuje rizik oštećenja gornjeg mokraćnog sustava. Glavni čimbenici rizika za oštećenje bubrega su niska rastezljivost mjehura, detruzor-sfinkter dissinergija, hiperrefleksija detruzora i jači stupanj deformiteta mjehura.

Cistoskopija je endoskopska pretraga unutrašnjosti mokraćnog mjehura. Izvodi se u lokalnoj anesteziji, ovisno o indikaciji. Ova pretraga nam služi pri dijagnozi problema čiji se uzrok nalazi u unutrašnjosti mjehura. Vrši se kod sumnje na tumore, kamence i druge bolesti mjehura.

Cistometrija je klinički dijagnostički postupak koji se koristi za procjenu funkcije mokraćnog mjehura. Pretragom se mjeri kontrakcija mjehura pri mokrenju. Dobiven grafikon iscrtava volumen tekućine ispražnjene iz mokraćnog mjehura protiv intravezikalnog tlaka.

Magnetska rezonanca – engl. *Magnetic Resonance Imaging* (MRI) je medicinska slikovna tehnika u radiologiji za istragu anatomije i funkcije tijela u zdravlju i bolesti. MRI skeneri koriste jaka magnetska polja i radiovalove da bi oblikovali sliku tijela. Tehnika se koristi za medicinsku dijagnostiku, stupnjevanje bolesti i za praćenje, bez izloženosti ionizirajućem zračenju. Pretraga se izvodi u PB ukoliko postoji procjena kliničara neurologa i /ili urologa.

6.4. Liječenje uroloških poremećaja u Parkinsonovoj bolesti

Za točnu dijagnozu uroloških poremećaja važan je taktičan i primjeren pristup bolesniku, dobra komunikacija, tj. primjena komunikacijskih vještina u razgovoru o ovoj, za bolesnika često teškoj i neugodnoj temi. Liječenje ovih disfunkcija mora biti usklađeno s terapijom za liječenje PB.

6.4.1. Farmakološko liječenje uroloških poremećaja u Parkinsonovoj bolesti

Ciljevi dijagnoze i liječenja su kontroliranje i potpuno pražnjenja mjehura i nevoljnog mokrenja te zaštita bubrežne funkcije. Neki antiparkinsonici mogu izazvati urološke poremećaje (Iacovelli et al., 2010).

6.4.1.1. Antikolinergici

Lijekovi koji djeluju blokirajući ili smanjujući pretjeranu aktivnost mokraćnog mjehura mogu biti korisni u liječenju ovakvih oblika disfunkcije mjehura. S tim ciljem najčešće su korišteni antikolinergici s antimuskarinskim djelovanjem, uključujući starije lijekove kao što su oksibutinin i tolterodin i novije lijekove, poput solifenacina i darifenacina.

Dugo djelujući antikolinergik tolterodin pokazuje učinkovitiju i bolju toleranciju u usporedbi s kratko djelujućim oksibutininom. Međutim u novije vrijeme se pokazalo da solifenacin ima bolji učinak na urinarne poteškoće u odnosu na tolterodin, iako su prezentirani ograničeni podaci u vezi njegovih štetnih učinaka (Maman et al., 2014). Solifenacin i darifenacin su nastali kao alternativa tradicionalnim antikolinergičnim lijekovima. Dok su stariji antikolinergici djelovali na više podtipova muskarinskih receptora, prisutnih ne samo u mjehuru, već i u srcu, SŽS-u, probavnom traktu i žlijezdama slinovnicama, noviji antikolinergici djeluju specifično na M_3 receptore u mjehuru. Vamikamid je također lijek sa selektivnim djelovanjem na M_3 receptore. Međutim, svi ti selektivni lijekovi nisu nužno i

tkivno selektivni. Žlijezde slinovnice i druga tkiva također sadrže M_3 muskarinske receptore. Nekoliko se lijekova trenutno ispituju na njihovu selektivnost prema tkivu. U modelu mačaka, tolterodin pokazuje veću selektivnost prema mjehuru nego slinovnicama, iako možda nije M_3 selektivan (Schwen et al.,2013). Terapeutski je međutim važnije da lijek bude tkivo selektivan, nego selektivan na podtip muskarinskih receptora.

Antikolinergici prvenstveno povećavaju kapacitet mjehura i smanjuju intenzitet aktivnosti mišića mokraćnog mjehura. Posljedično, osoba osjeća manju urinarnu urgenciju i smanjuje se učestalost mokrenja. Uobičajena nuspojava tih lijekova su suha usta, kognitivni problemi, pospanost, zamagljen vid, konstipacija, palpitacije, tjeskoba ili delirij. Prilikom odabira lijekova treba pripaziti te osigurati najbolju moguću kompatibilnost s postojećim lijekovima za PB i posebno obratiti pozornost da nemaju negativan učinak na SŽS. Primjerice, trospijev klorid je neselektivni antikolinergik, koji zbog svoje niske topljivosti u lipidima ne prelazi krvnomoždanu barijeru, što sprječava određene potencijalne nuspojave vezane uz kognitivne poremećaje, odnosno izbjegava negativne učinke na SŽS (Haupt et al., 2013).

Obzirom da antikolinergičko liječenje može uzrokovati zadržavanje urina, važno je mjerenje volumena rezidualnog urina nakon mokrenja prije i za vrijeme primjene lijeka. Usprkos njegovih ograničenja, antikolinergični lijekovi, ako se pravilno indiciraju i prate, ostaju valjana opcija za liječenje urinarnih poremećaja u PB. U svakom slučaju, omjer rizika i učinka mora se odrediti za svakog bolesnika pojedinačno.

Dodatno pitanje o učincima antimuskarinskih lijekova je klinička relevantnost. Antimuskarinski lijekovi se metaboliziraju, pri čemu njihovi metaboliti imaju farmakološke efekte. Na primjer, oksibutinin ima slabiji učinak na izazivanje suhoće usta, nego njegov metabolit N-desetil-oksibutinin (Oki et al., 2005). Dakle, formulacija za kontrolirano oslobađanje oksibutinina održava učinkovitost trenutnim otpuštanjem oksibutinina, ali sa znatno manje nuspojava. Osim toga, transdermalno davanje oksibutinina rezultira nižom koncentracijom metabolita i poboljšanim profilom nuspojava u usporedbi s oralnom primjenom (Bang et al., 2003).

6.4.1.2. Kolinergici

Kolinergici su lijekovi koji stimuliraju parasimpatički živčani sustav. Drugi nazivi za njih su parasimpatomimetici ili kolinergički agonisti. Dva su tipa kolinergičkih receptora na koje djeluju, muskarinski i nikotinski receptori. Kolinergici mogu djelovati direktno i indirektno. Direktno djelujući prvenstveno djeluju na muskarinske receptore. Indirektni učinak pak ostvaruju tako što inhibiraju enzim kolinesterazu, što uzrokuje stimulaciju skeletnih mišića (Kee et al., 2006).

Za urološke poremećaje otežanog pražnjenja mjehura, prije navedeni antikolinergici nisu korisni i mogu zapravo pogoršati poteškoće. Kolinergici se smatraju dobrim izborom za ovakve tegobe. Oni potiču kontrakciju mišića mokraćnog mjehura i time stimuliraju mokrenje. Lijek ove skupine je betanekol klorid. Ovakvo liječenje može biti uspješno, ali ponekad će biti ipak potrebna povremena kateterizacija.

Kolinergici osim na mjehur djeluju i na druga tkiva, poput srca, probavnog trakta, žlijezda slinovnica i bronhijalne glatke muskulature. Neke od neželjenih nuspojava uzimanja ove skupine lijekova su blaga do teška hipotenzija, bradikardija, aritmija, prekomjerna salivacija, povećano lučenje želučane kiseline s potencijalnom pojavom peptičkog ulkusa, proljev, abdominalni grčevi, bronhokonstrikcija i posljedično astma.

6.4.1.3. Blokatori alfa adrenergičkih receptora

Iako α-adrenergična stimulacija nije prominentna u zdravom mjehuru, najnoviji dokazi ukazuju da se u patološkim uvjetima gustoća α-adrenergičkih receptora može povećati do te mjere, da se odgovor induciran norepinefrinom u mjehuru pretvara iz relaksacije u kontrakciju. Postavljena je hipoteza da ova promjena u odgovoru može doprinijeti hiperaktivnosti mjehura zamijećene u različitim patološkim stanjima. Usporedbom odnosa gustoće receptora u osoba sa zdravim i osoba s hiperrefleksnim mjehurom, pokazana je značajno niža gustoća muskarinskih receptora i veća α-adrenergičnih u hiperrefleksnom mjehuru (Lepor et al., 1989).

Alfa blokatori su farmakološki agensi koji djeluju kao antagonisti α-adrenergičkih receptora s različitom selektivnošću. Koriste se u liječenju više poremećaja, kao što su

Raynaudova bolest, hipertenzija, sklerodermija, poremećaji spavanja, tjeskoba ili panične atake. Koriste se i u liječenju simptoma benigne hiperplazije prostate.

Alfa blokatori opuštaju određene mišiće i pomažu održati manje krvne žile otvorenima. Učinak postižu sprječavanjem djelovanja noradrenalina na stezanje mišića u zidovima manjih arterija i vena. Time se poboljšava protok krvi i snižava krvni tlak. Alfa blokatori opuštaju i druge mišiće u cijelom tijelu i time mogu poboljšati protok urina kod starijih muškaraca s bolestima prostate i općenito pri urološkim problemima poput otežanog mokrenja, učestalog mokrenja i osjećaja nepotpuno ispražnjenog mjehura. Jedan od češće korištenih lijekova za ovakve indikacije jest terazosin (selektivni α_1 blokator), koji relaksira mišiće u području mjehura koji je sužen i sprječava odljev. Za proširenje unutarnjeg sfinktera mjehura često se koriste tamsulosin, alfuzosin, te doksazosin kao predstavnici α_1 selektivnih blokatora i fenoksibenzamin, koji je neselektivan ireverzibilni alfa antagonist. Nuspojave su rijetkost, a ako se jave prezentirane su blagom pospanošću, glavoboljom i/ili vrtoglavicom i češće se javljaju u prva dva tjedna liječenja, nakon čega se povlače.

6.4.1.4. Agonisti i antagonisti beta adrenergičkih receptora

Beta adrenergički agonisti i antagonisti djeluju na beta adrenergičke receptore. Tri su podtipova beta receptora, pri čemu se β_1 nalaze uglavnom u srcu i bubrezima, β_2 u plućima, probavnom traktu, jetri, maternici, te glatkim i skeletnim mišićima, dok se β_3 prvenstveno nalaze u masnim stanicama. Beta blokatori (antagonisti) ometaju vezanje adrenalina i drugih hormona stresa na receptor, dok beta agonisti to potiču. Što se nuspojava kod beta blokatora tiče, većina ljudi ne pokazuje nuspojave. Neke od neželjenih nuspojava su bradikardija, prigušuje simptome hipoglikemije (važno za dijabetičare), hladne ruke i noge, umor, depresija, impotencija i problemi spavanja. Nuspojave kod uzimanja beta agonista mogu pak se pojaviti u obliku nesanice, tjeskobe, tahikardije i tremora (Kee et al., 2006).

Glatki mišići mjehura sadrže dva podtipa ß adrenoceptora ($ß_1$ i $ß_2$ receptori). Neka istraživanja navode da $ß_2$ adrenoreceptori imaju određenu ulogu u opuštanju mišića preko aktivacije adenilat ciklaze, što ukazuje da bi mogli posredovati relaksaciji mišića detruzora. ß adrenergično stimulirano opuštanje je posredovano kroz stimulaciju adenilat ciklaze i akumulacije cikličkog adenozin monofosfata (cAMP). Stoga aktivacija $ß_2$ adrenoceptora u

mjehuru može biti djelotvoran tretman hiperaktiviteta mjehura (Propping et al., 2013). ß$_2$ adrenergični blokatori se također mogu preporučit za urinarnu inkontinenciju, zbog neprikladne relaksacije refleksa uretre, jer propranolol (nesektivni beta blokator) sprječava smanjenje uretralnog tlaka nakon stimulacije sakralnog korijena. No na žalost, ß$_2$ adrenergički antagonisti nisu osobito korisni u liječenju bolesti mjehura ili uretre (Yamaguchi, 2013).

6.4.1.5. Botulinum toksin

Botulinum toksin je protein i neurotoksin proizveden od bakterije Clostridium botulinum koja može izazvati botulizam, ozbiljnu i vitalno ugrožavajuću bolest u ljudi i životinja. Terapijskom primjenom botulinum toksina u mišić izaziva se blokada kolinergijske inervacije s posljedičnom parezom, odnosno sprječavanje prijenosa živčanog impulsa sa živca na mišić, zbog čega je dio mišića denerviran i relaksiran. Stupanj mišićne slabosti ovisi o dozi, mjestu davanja i broju mjesta primjene. Klinički vidljiv oporavak botulinum toksinom denerviranih mišića javlja se oko tri mjeseca nakon primjene, kada nastupa reinervacija i postupak je potrebno ponoviti (Ravindra et al., 2013).

Botilinum toksin se gotovo u cijelosti zadržava u infiltriranom mišiću i nema sistemskog djelovanja. Zato su i nuspojave rijetke, a ako se pojave sliče simptomima gripe ili se očituju bolovima i minimalnim krvarenjem na mjestu primjene, kao i parezom infiltriranih mišića, no prolazne su i u većini slučajeva blage. U samim mišićima nisu opažene nekroza ili vezivne promjene tkiva (Conte et al., 2012). Rijetko se javljaju znaci sistemskog djelovanja, koji u pravilu traju nekoliko dana - opća slabost, umor, površno disanje, otežano gutanje, znojenje stopala i/ili midrijaza. Dugi niz godina se ubrizgavanjem botulinum toksina u mišiće mjehura tijekom cistoskopije uspješno djeluje na hiperaktivni mjehur (Conte el al., 2012).

6.4.2. Nefarmakološki pristup liječenju uroloških poremećaja u Parkinsonovoj bolesti

6.4.2.1. Konzervativno liječenje

Upravljanje mokraćnim simptomima može se pokušati izbjegavanjem hrane i pića koja sadrže kofein, jer on može djelovati kao diuretik. Alkohol također nadražuje mjehur, kao što to čine i umjetna sladila, začini i citrusno voće. Pretjerane kao i premale količine pića se trebaju izbjegavati.Također je potrebno regulirati količinu tekućine uzetu navečer, pogotovo četiri do pet sati prije odlaska u krevet (Mehnert, Nehiba, 2012).

Na temelju dnevnika mokrenja se može procijeniti sposobnost (kapacitet) mjehura i bolesnika educirati za tzv. *„wc trening“*, pri čemu osobe mjehur prazne strogo nakon određenog vremena (npr. svaka dva sata), dakle prije nego što nastupi nemogućnost zadržavanja mokraće. Uz navedeno preporuča se nošenje odjeće koja se može lako skinuti.

Žene također mogu kroz ciljane vježbe mišića dna zdjelice, koje mogu provoditi s fizioterapeutom ili same, neizravno ojačati muskulaturu zdjelice i time uretralni sfinkter, kako bi se osigurala bolja potpora za mjehur. Ove vježbe su korisne u sprječavanju stres inkontinencije.

6.4.2.2. Pomagala za inkontinenciju

Iako se nekontrolirano mokrenje često može liječiti, postoje faze kada su potrebna pomagala za inkontinenciju. Razvojem tehnologije pomagala osiguravaju visoku sposobnost upijanja urina i osiguravaju suhoću čak u slučaju duljeg nošenja. Često sadržavaju tvari koje vežu amonijak, koji je sadržan u mokraći i time pružaju zaštitu od neugodnih mirisa, a svojim aktivnim vlaknima održavaju dobru pH-vrijednost, što potpomaže održavanju zdrave kože.

Pomagala za inkontinenciju se prvenstveno biraju prema stupanju potrebnog upijanja, jednostavnosti korištenja i veličini prema obujmu struka ili kukova. Pomagala koja su često u upotrebi jesu različiti ulošci, jastučići, pelene i gaćice za fiksaciju za njihovo optimalno

fiksiranje. Uz navedena pomagala, dostupne su još i podloge za bolesnike koje pružaju dodatnu zaštitu za krevet s posebno prošivanom površinom za brzo upijanje tekućina. Općenito govoreći, pomagala sačinjena od gelova više upijaju od celuloznih i imaju kapacitet za dva do tri mokrenja.

6.4.2.3. Urinarna kateterizacija

Urinarna kateterizacija je postupak u kojem se urinarni kateter (od lateksa, poliuretana ili slikona) uvodi kroz uretru do pacijentova mokraćnog mjehura. Kateter omogućava slobodno istjecanje i sakupljanje urina. Također se koristi za injiciranje tekućina koje služe za dijagnostiku ili terapiju bolesti mokraćnog mjehura. Kateterizaciju najčešće izvodi zdravstveni djelatnik, no moguće je i da ju pacijent samostalno obavlja. Kateter može biti trajni (permanentni) ili intermitentni, koji se uklanja poslije svakog pražnjenja mjehura.

Nekoliko je osnovnih oblika katetera. *Foleyev* kateter (permanentni urinarni kateter) na svome kraju ima balon u koji se stavlja fiziološka otopina da bi se balon „napuhao“ i na taj način zadržao kateter u mokraćnom mjehuru. Intermitentni (*Robinsonov*) kateter je fleksibilni kateter koji se koristi za kratkotrajnu drenažu urina. Za razliku od *Foleyjeva* katetera, nema balona na kraju. *Coude* (lakatni) kateter ima zakrivljen vrh koji omogućuje lakši prolaz kroz zavoj prostatične uretre. Hematurični kateter je tip *Foleyjev*a katetera koji se koristi za kontroliranje krvarenja nakon transuretralne resekcije prostate. Koristan je za endoskopsko-kirurške postupke i u slučaju masivne hematurije. Vanjski (*Texas* - kondom) kateter se koristi kod inkontinentnih muškaraca i nosi niži rizik od infekcije u usporedbi s trajnim kateterom.

Dimenzije katetera su određene Francuskom kateterskom skalom. Zdravstveni djelatnik će izabrati dovoljno velik kateter da omogući slobodno otjecanje urina, a da spriječi curenje urina oko katetera. Kod većih katetera postoji veća mogućnost oštećenja uretre. Neki ljudi razviju preosjetljivost na lateks nakon dugotrajnog korištenja lateks katetera, nakon čega se on mora zamijeniti s onim silikonskog ili teflonskog tipa. Kateteri obloženi srebrnom legurom mogu reducirati broj infekcija.

Mnogim pacijentima insercija ili vađenje urinarnog katetera uzrokuje jaku bol, pa je tada potrebno primijeniti lokalni anestetik. Kateterizacija mora biti sterilan medicinski postupak koji izvodi kvalificirano osoblje koristeći pritom opremu dizajniranu za ovu svrhu,

osim u slučaju intermitentne kateterizacije, koju educirani pacijent sam izvodi. Intermitentnu autokateterizaciju pacijent izvodi četiri do šest puta dnevno. Neispravno izvođenje postupka može uzrokovati traumu uretre ili prostate u muškaraca, infekciju urinarnog trakta ili parafimozu u neobrezanih muškaraca. Ako se kateterizacija pravilno izvodi, sigurna je i učinkovita i rezultira poboljšanom funkcijom bubrega i gornjeg urinarnog trakta, ublažujući vezikouretralni refluks i inkontinenciju (Hedlund et al., 2001).

Kateter koji se dulje vremena ostavi u tijelu ostaje pričvršćen na drenažnu vrećicu u kojoj se skuplja urin što onda omogućava mjerenje njegova volumena. Postoje tri vrste drenažnih vrećica. Prva je nožna vrećica, manji elastični uređaj koji se elastičnim zavojem pričvrsti uz nogu. Nožna vrećica se obično nosi danju ostajući diskretno skrivena ispod hlača ili suknje te se lako isprazni. Drugi tip drenažne vrećice je nešto veća, koja se može koristiti preko noći. Ovaj uređaj se objesi na kukicu ispod pacijentova kreveta. Nikad se ne stavlja na pod zbog rizika od bakterijske infekcije. Treći uređaj se zove trbušna vrećica, a nosi se oko struka te je prikladna za sve situacije. Pacijent je može staviti ispod donjeg rublja gdje ostaje potpuno neprimijećena. Tijekom dugotrajnog korištenja, kateter može biti ostavljen u tijelu cijelo vrijeme ili ga pacijent može izvaditi nakon svakog pražnjenja mjehura (intermitentna autokateterizacija).

Duljina uporabe katetera može biti od velike važnosti za pacijenta. Dugotrajna kateterizacija nosi značajan rizik za infekcije urinarnog trakta. Upravo zbog toga je kateterizacija zadnji izbor pri rješavanju problema inkontinencije i to tek kad su se iscrpila ostala rješenja. Ostale komplikacije dugotrajne uporabe katetera su krvne infekcije (sepsa), oštećenje uretre, oštećenje kože, mokraćni kamenci i pojava krvi u urinu (hematurija). Nakon dugogodišnje uporabe povećava se rizik razvoja karcinoma mokraćnog mjehura.

6.4.2.4. Električna stimulacija mokraćnog mjehura

Električna stimulacija mokraćnog mjehura (oko 20 minuta) s elektrodama postavljenim preko kože može također biti korisna. Elektrostimulacija također može pospješiti djelovanje nekih lijekova apliciranih izravno u mjehur.

6.4.2.5. Duboka stimulacija mozga

DBS predstavlja zahvat kojima se u mozak ugrađuje neurostimulator, koji električnim impulsima izravno stimulira određene regije mozga. Tretman se izvodi dok je pacijent pod lokalnom anestezijom. Pomoću MRI se pronalazi ciljno mjesto u mozgu. Tanka elektroda se priključuje na bateriju implantiranu subkutano blizu vratne kosti, a potom se drugi kraj ugrađuje u regiju mozga koju treba stimulirati. DBS je u rijetkim slučajevima dovela do poboljšanja i urinarnih smetnji u bolesnika s PB (Herzog et al., 2006).

7. Zaključak

PB je kronični neurodegenerativni poremećaj SŽS-a, koja se karakterističnim simptomima manifestira kao posljedica nedostatka neurotransmitera dopamina u dijelu mozga odgovornom za pokrete.

Mokraćni ili urinarni sustav čine dva bubrega, dva mokraćovoda, mokraćni mjehur i mokraćna cijev. Organi mokraćnog sustava sudjeluju u reguliranju volumena i sastava tjelesnih tekućina. Kod zdravih ljudi, proces mokrenja je pod kontrolom volje. Proces kontrole mjehura je vrlo složen i ovisi o integritetu središnjeg i perifernog živčanog sustava. Bolesnici s PB imaju urološke smetnje zbog poremećaja SŽS-a, autonomnih poremaćaj, često združenih i s poremećajima perifernog živčanog sustava.

Nedavne studije ukazuju na frekvenciju da oko 27% do 39% osoba s PB imaju poremećaj funkcije mokraćnog mjehura, poput učestalijeg i otežanog mokrenja s relativno malom količinom urina kojeg izmokre (Winge, Nielsen, 2012). Vrlo izražena do potpuna urinarna inkontinencija se razvija u oko 15% bolesnika s PB (Winge et al. 2006). Problemi koji se najčešće javljaju su učestalo noćno mokrenje (do 86%), mokraćna urgencija (33-71%), učestalo mokrenje (16-68%) i urgentna inkontinencija (Winge et al., 2006).

Urološki poremećaji se u većini slučajeva u PB javljaju u vidu detruzorske hiperaktivnosti mjehura. Najšire prihvaćena teorija jest da bazalni gangliji inhibiraju refleks mokrenja u normalnim stanjima putem D_1 receptora i da stanično osiromašenje u SNC u PB rezultira gubitkom te D_1 posredovane inhibicije i time dovodi do hiperaktivnosti detruzora (Jost, 2013). Teškoće uriniranja mogu biti uzrokovane sfinkterom koji teži kontrakciji, kada je mjehur spreman za pražnjenje ili mišićem mjehura koji je preslab da bi izbacio mokraću.

Dijagnostički algoritam uključuje najprije detaljnu anamnezu, fizikalni i neurološki pregled te analizu urina i urinokulture s testovima osjetljivosti. Daljnje pretrage čine najprije neinvazivne metode poput ultrazvuk bubrega i mokraćnog mjehura, dok se od invazivnih metoda može učiniti MCUG, urodinamsko ispitivanje, cistoskopija, cistometrija i po potrebi MRI lumbosakralne kralježnice.

Liječenje ovih disfunkcija mora biti usklađeno s terapijom za liječenje PB, uz prethodno isključenje malignih bolesti urotrakta. Ciljevi dijagnoze i liječenja su kontroliranje nevoljnog mokrenja, potpuno pražnjenje mjehura, te zaštita bubrežne funkcije. Konzervativno liječenje uključuje izbjegavanje pića koja djeluju kao diuretici, te općenito reguliranje uzetih količina tekućina, pogotovo navečer i provođenje tzv. „*wc trening*"-a, tj. edukacija bolesnika.

Neki antiparkinsonici mogu izazvati urološke poremećaje (Iacovelli et al., 2010). To su u prvom redu lijekovi koji blokiraju ili smanjuju pretjeranu aktivnost mokraćnog mjehura - antikolinergici s antimuskarinskim djelovanjem – biperiden, triheskifenidil, uključujući i lijekove kao što su oksibutinin i tolterodin i novije lijekove, poput solifenacina i darifenacina. Noviji antikolinergici djeluju specifično na M_3 receptore u mjehuru. Usprkos njegovih ograničenja, antikolinergični lijekovi, ako se pravilno koriste, ostaju valjana opcija za liječenje nekih urinarnih poremećaja u PB, uz pojačan oprez.

Ostali lijekovi koji se mogu koristiti jesu alfa blokatori, koji mogu poboljšati protok urina kod starijih muškaraca s problemima prostate i općenito pri urološkim problemima poput otežanog mokrenja, učestalog mokrenje i osjećaja nepotpuno ispražnjenog mjehura. Osim toga, sugerirano je da aktivacija $ß_2$ adrenoceptora u mjehuru može biti djelotvoran tretman hiperaktiviteta mjehura (Propping et al., 2013), dok se $ß_2$ adrenergični blokatori mogu preporučit za urinarnu inkontinenciju.

U posljednjih nekoliko godina se ubrizgavanjem botulinum toksina u mišiće mjehura tijekom cistoskopije pokušavao prigušiti prekomjerno aktivni mjehur (Conte el al., 2012). Od invazivnijih metoda liječenja, DBS je u rijetkim slučajevima dovela do poboljšanja urinarnih simptoma (Herzog et al., 2006). Električna stimulacija mokraćnog mjehura (oko 20 minuta) s elektrodama postavljenim preko kože može također biti korisna. Elektrostimulacija također može pospješiti djelovanje nekih lijekova apliciranih izravno u mjehur. U težim, rezistentnim oblicima, moguće je provođenje urinarne kateterizacije i/ili korištenje pomagala za inkontinenciju.

8. Zahvale

Zahvaljujem svojoj mentorici docentici dr. sc. Srđani Telarović na svesrdnoj stručnoj i moralnoj pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj obitelji, osobito svojim roditeljima, bratu i baki na neizmjernoj financijskoj i emocionalnoj podršci, te razumijevanju tijekom cjelokupnog školovanja. Hvala što ste me uvijek poticali, vjerovali u mene, te bili ruka potpore i snage u težim trenucima.

Hvala mojim prijateljima, dečku i njegovoj obitelji što su zasladili život lijepim riječima i mnogim satima lijepo provedenog vremena. Zahvalna sam na svoj snazi i samopouzdanju kojima smo sva loša vremena zajednički bez oštećenja prebrodili i nadarenosti da smo dobra vremena prepoznali i u njima uživali.

9. Literatura

- Aarsland D, Londos E, Ballard C (2009) Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies: different aspects of one entity. Int Psychogeriatr 21(2):216–9.
- Araki I, Kitahara M, Oida T, Kuno S (2000) Voiding dysfunction and Parkinson's disease: urodynamic abnormalities and urinary symptoms. J Urol 164(5):1640-3.
- Bang LM, Easthope SE, Perry CM (2003) Transdermal oxybutynin: for overactive bladder. Drugs Aging 20(11):857-64.
- Benarroch E (2010) Neural control of the bladder: recent advances and neurologic implications. Neurol 75:1839-1846.
- Blackett H, Walker R, Wood B (2009) Urinary dysfunction inParkinson's disease: a review. Parkinsonism Relat Disord 15(2):81-7.
- Brinar Vesna i suradnici (2009) Neurologija za medicinare. Zagreb: Medicinska naklada.
- Brusa L, Petta F, Pisani A, Miano R, Stanzione P, Moschella V, Galati S, Finazzi Agrò E (2006) Central acute D2 stimulation worsens bladder function in patients with mild Parkinson's disease. J Urol 175(1):202-6.
- Brusa L, Petta F, Pisani A, Moschella V, Iani C, Stanzione P, Miano R, Finazzi-Agrò E (2007) Acute vs chronic effects of l-dopa on bladder function in patients with mild Parkinson disease. Neurology 68(18):1455-9.
- Campeau L, Soler R, Andersson KE (2011) Bladder dysfunction and parkinsonism: current pathophysiological understanding and management strategies. Curr Urol Rep 12(6):396-403.
- Campos-Sousa RN, Quagliato EM, Almeida KJ, Castro IA, Campelo V (2013) Urinary dysfunction with detrusor hyperactivity in women with Parkinson's disease cannot be blamed as a factor of worsening motor performance. Arq Neuropsiquiatr 71(9A):591-5.
- Caulfield MP, Birdsall NJ (1988) Classification of muscarinic acetylcholine receptors. Pharmacol Rev 50(2):279-90.
- Chapple CR (2000) Muscarinic receptor antagonists in the treatment of overactive bladder. Urology 55(5A Suppl):33-46

- Conte A, Giannantoni A, Proietti S, Giovannozzi S, Fabbrini G, Rossi A, Porena M, Berardelli A (2012) Botulinum toxin A modulates afferent fibers in neurogenic detrusor overactivity. Eur J Neurol 19(5):725-32.
- Defreitas GA, Lemack GE, Zimmern PE, Dewey RB, Roehrborn CG, O'Suilleabhain PE (2003) Distinguishing neurogenic from non-neurogenic detrusor overactivity: a urodynamic assessment of lower urinary tract symptoms in patients with and without Parkinson's disease. Urology 62(4):651-5.
- Fowler CJ (2006) Integrated control of lower urinary tract--clinical perspective. Br J Pharmacol 147 Suppl 2:S14-24.
- Guyton AC, Hall JE (2012) Medicinska fiziologija. Zagreb: Medicinska naklada.
- Haupt M, Thommes M, Heidenreich A, Breitkreutz J (2013) Lipid-based intravesical drug delivery systems with controlled release of trospium chloride for the urinary bladder. J Control Release 170(2):161-6.
- Hedlund H, Hjelmås K, Jonsson O, Klarskov P, Talja M (2001) Hydrophilic versus non-coated catheters for intermittent catheterization. Scand J Urol Nephrol 35(1):49-53.
- Herzog J, Weiss PH, Assmus A, Wefer B, Seif C, Braun PM, Herzog H, Volkmann J, Deuschl G, Fink GR (2006) Subthalamic stimulation modulates cortical control of urinary bladder in Parkinson's disease. Brain 129(Pt 12):3366-75.
- Hobson P, Islam W, Roberts S, Adhiyman V, Meara J (2003) The risk of bladder and autonomic dysfunction in a community cohort of Parkinson's disease patients and normal controls. Parkinsonism Relat Disord 10(2):67-71.
- http://urolog.rs/neuroloski-poremecaji-3-5/. Accessed 18 February 2014
- http://www.epda.eu.com/en/parkinsons/. Accessed 21 February 2014
- http://www.huskerrehab.com/urinary-symptons-pd/. Accessed 18 February 2014
- http://www.ohsu.edu/xd/research/centers-institutes/neurology/parkinson-center/about/parkinsons/upload/Urinary.pdf. Accessed 18 February 2014
- http://www.parkinson.ch/index.php?id=337. Accessed 18 February 2014
- http://www.parkinson-web.de/content/was_ist_parkinson/symptome/urologische_stoerungen/index_ger.html. Accessed 18 February 2014
- http://www.pdf.org/en/spring07_gastrointestinal_and_urinary_dysfunction_in_pd. Accessed 18 February 2014

- http://xcesshealthsolutions.blogspot.com/2011/06/bladder-problems.html. Accessed 18 February 2014
- Iacovelli E, Gilio F, Meco G, Fattapposta F, Vanacore N, Brusa L, Giacomelli E, Gabriele M, Rubino A, Locuratolo N, Iani C, Pichiorri F, Colosimo C, Carbone A,Palleschi G, Inghilleri M (2010) Bladder symptoms assessed with overactive bladder questionnaire in Parkinson's disease. Mov Disord 25(9):1203-9.
- Jaffe WI, Te AE (2005) Overactive bladder in the male patient: epidemiology, etiology, evaluation, and treatment. Curr Urol Rep 6(6):410-8.
- Jankovic J (2008) Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J Neurol Neurosurg Psychiatr 79 (4):368–76.
- Jesudasan A, Rana MA (2012) Urinary Bladder Problems in Parkinson's disease. JPRLS 2:30-31.
- Jost WH (2013) Urological problems in Parkinson's disease: clinical aspects. J Neural Transm 120(4):587-91.
- Junqueira LC, Carnerio J, Kelley RO (2005) Osnove histologije. Zagreb: Školska knjiga.
- Kapoor S, Bourdoumis A, Mambu L, Barua J (2013) Effective management of lower urinary tract dysfunction in idiopathic Parkinson's disease. Int J Urol 20(1):79-84.
- Kaufmann A, Kurze I (2012) Diagnosis of neurogenic bladder dysfunction. Urologe A 51(2):168-78.
- Kee JL, Hayes E, McCuistion LE (2006) Pharmacology: A Nursing Process Approach. St. Louis:Saunders Elsevier.
- Kitta T, Chancellor MB, de Groat WC, Kuno S, Nonomura K, Yoshimura N (2012) Suppression of bladder overactivity by adenosine A2A receptor antagonist in a rat model of Parkinson disease. J Urol 187(5):1890-7.
- Kitta T, Kakizaki H, Furuno T, Moriya K, Tanaka H, Shiga T, Tamaki N, Yabe I, Sasaki H, Nonomura K (2006) Brain activation during detrusor overactivity in patients with Parkinson's disease: a positron emission tomography study. J Uro 175(3 Pt 1):994-8.
- Krmpotić-Nemanić J, Marušić A (2011) Anatomija čovjeka. Zagreb: Medicinska naklada.
- Legendre G, Ringa V, Fauconnier A, Fritel X (2013) Menopause, hormone treatment and urinary incontinence at midlife. Maturitas 74(1):26-30.

- Lepor H, Mohler J, Baumann M, Shapiro E (1989) Comparison of muscarinic cholinergic and alpha adrenergic receptors in canine ileum, colon, intestinal urinaryreservoirs and bladder. J Urol 142(1):204-8.
- Maman K, Aballea S, Nazir J, Desroziers K, Neine ME, Siddiqui E, Odeyemi I, Hakimi Z (2014) Comparative Efficacy and Safety of Medical Treatments for the Management of Overactive Bladder: A Systematic Literature Review and Mixed Treatment Comparison. Eur Urol 65(4):755-765.
- Mehnert U, Nehiba M (2012) Neuro-urological dysfunction of the lower urinary tract in CNS diseases: pathophysiology, epidemiology, and treatment options. Urologe A 51(2):189-97.
- Mostile G, Jankovic J (2009) Treatment of dysautonomia associated with Parkinson's disease. Parkinsonism Relat Disord 15 Suppl 3:S224-32.
- Nuytemans K, Theuns J, Cruts M, Van Broeckhoven C (2010) Genetic etiology of Parkinson disease associated with mutations in the SNCA, PARK2, PINK1, PARK7, and LRRK2 genes: a mutation update. Human Mutatation 31(7):763–80.
- Oki T, Kawashima A, Uchida M, Yamada S (2005) In vivo demonstration of muscarinic receptor binding activity of N-desethyl-oxybutynin, active metabolite of oxybutynin. Life Sci 76(21):2445-56.
- Palleschi G, Pastore AL, Stocchi F, Bova G, Inghilleri M, Sigala S, Carbone A (2006) Correlation between the Overactive Bladder questionnaire (OAB-q) and urodynamic data of Parkinson disease patients affected by neurogenic detrusor overactivity during antimuscarinic treatment. Clin Neuropharmacol 29(4):220-9.
- Perez-Lloret S, Rey MV, Pavy-Le Traon A, Rascol O (2013) Emerging drugs for autonomic dysfunction in Parkinson's disease. Expert Opin Emerg Drugs 18(1):39-53.
- Perić M, Telarović S (2012) Utjecaj okolišnih čimbenika na razvoj Parkinsonove bolesti. Neurol Croat 61(1-2):11-21.
- Propping S, Wuest M, Eichhorn B, Wirth MP, Kaumann AJ, Ravens U (2013) Mucosa of human detrusor impairs contraction and β-adrenoceptor-mediated relaxation. BJU Int 112(8):1215-22.
- Ravindra P, Jackson BL, Parkinson RJ (2013) Botulinum toxin type A for the treatment of non-neurogenic overactive bladder: does using onabotulinumtoxinA (Botox(®)) or abobotulinumtoxinA (Dysport(®)) make a difference?. BJU Int 112(1):94-9.

- Sakakibara R, Tateno F, Kishi M, Tsuyuzaki Y, Uchiyama T, Yamamoto T (2012) Pathophysiology of bladder dysfunction in Parkinson's disease. Neurobiol Dis 46(3):565-71.
- Sakakibara R, Tateno F, Nagao T, Yamamoto T, Uchiyama T, Yamanishi T, Yano M, Kishi M, Tsuyusaki Y, Aiba Y (2014) Bladder function of patients with Parkinson's disease. Int J Urol doi:10.1111/iju.12421.
- Sakakibara R, Uchiyama T, Yamanishi T, Shirai K, Hattori T (2008) Bladder and bowel dysfunction in Parkinson's disease. J Neural Transm 115(3):443-60.
- Schwen Z, Matsuta Y, Shen B, Wang J, Roppolo JR, de Groat WC, Tai C (2013) Combination of foot stimulation and tolterodine treatment eliminates bladder overactivity in cats. Neurourol Urodyn doi: 10.1002/nau.22479
- Soler R, Füllhase C, Santos C, Andersson KE (2011) Development of bladder dysfunction in a rat model of dopaminergic brain lesion. Neurourol Urodyn 30(1):188-93.
- Tadic SD, Holstege G, Griffiths DJ (2012) The CNS and bladder disfunction. F1000 Med Rep doi: 10.3410/M4-20
- Uchiyama T, Sakakibara R, Yamamoto T, Ito T, Yamaguchi C, Awa Y, Yanagisawa M, Higuchi Y, Sato Y, Ichikawa T, Yamanishi T, Hattori T, Kuwabara S (2011) Urinary dysfunction in early and untreated Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 82(12):1382-6.
- Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch DA, Nelson LM (2003) Incidence of Parkinson's Disease: Variation by Age, Gender, and Race/Ethnicity. Am J Epidemiol 157 (11):1015-1022.
- Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B (2008) Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak.
- Winge K, Fowler CJ (2006) Bladder dysfunction in Parkinsonism: mechanisms, prevalence, symptoms, and management. Mov Disord 21(6):737-45.
- Winge K, Friberg L, Werdelin L, Nielsen KK, Stimpel H (2005) Relationship between nigrostriatal dopaminergic degeneration, urinary symptoms, and bladder control in Parkinson's disease. Eur J Neurol 12(11):842-50.
- Winge K, Nielsen KK (2012) Bladder dysfunction in advanced Parkinson's disease. Neurourol Urodyn 31(8):1279-83.
- Winge K, Skau AM, Stimpel H, Nielsen KK, Werdelin L (2006) Prevalence of bladder dysfunction in Parkinsons disease. Neurourol Urodyn 25(2):116-22.

- Winge K, Werdelin LM, Nielsen KK, Stimpel H (2004) Effects of dopaminergic treatment on bladder function in Parkinson's disease. Neurourol Urodyn 23(7):689-96.
- Wolters E, Braak H (2006) Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations. J Neural Transm70:309-19
- Yamaguchi O (2013) Latest treatment for lower urinary tract dysfunction: therapeutic agents and mechanism of action. Int J Urol 20(1):28-39.
- Yeo L, Singh R, Gundeti M, Barua JM, Masood J (2012) Urinary tract dysfunction in Parkinson's disease: a review. Int Urol Nephrol 44(2):415-24.
- Yoshimura N, Chancellor MB (2003) Neurophysiology of Lower Urinary Tract Function and Disfunction. Rev Urol 5 (Suppl 8):S3-S10.
- Yoshimura N, Kuno S, Chancellor MB, de Groat WC, Seki S (2003) Dopaminergic mechanisms underlying bladder hyperactivity in rats with a unilateral 6 hydroxydopamine (6-OHDA) lesion of the nigrostriatal pathway. Brit J Pharmacol 139, 1425–1432.
- Zachoval R, Krhut J, Sottner O, Hanuš T, Martan A, Horčička L, Feyereisl J, Halaška M, Svabík K, Krofta L (2013) Nocturia, incidence, ethiology, diagnostics. Ceska Gynekol 78(6):566-72.

10. Životopis

Rođena sam 13. lipnja 1988. godine u Zagrebu. Zajedno s obitelji sam se u ranom djetinjstvu preselila u Čakovec. Osnovnu školu sam redovno završila u Šenkovcu. Nakon osnovne škole, obrazovanje sam nastavila u Gimnaziji Čakovec, gdje sam maturirala 2007. godine, nakon čega sam upisala Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, koji sada završavam.

Od dodatne edukacije sam pohađala tečaje engleskog i talijanskog jezika u Školi stranih jezika Mirjane Sever u Čakovcu. Tečaje iz engleskog jezika sam pohađala u razdoblju od 1995. – 2006., pri čemu sam uspješno položila Cambridge ispite 1998., 1999. i 2000. godine, dok sam talijanski jezik učila kraći period od godinu dana u razdoblju od 2006. – 2007. Od diploma o karakteru znanja i svladavanja stranog jezika imam uspješno položen DSD, Zweite Stufe iz njemačkog jezika, koji sam položila 2007. godine. Osim stranih jezika, dodatno sam u periodu od 1998. – 2003. pohađala Osnovnu umjetničku školu Čakovec, smjer harmonika, nakon čega sam ostala aktivna u Harmonikaškom orkestru Čakovec do 2007. godine. Od dodatnih sportskih aktivnosti, aktivno treniram judo od devete godine, pri čemu sam četiri puta prisustvovala na Zagrebačkom Sveučilišnom natjecanju u judu nastupajući za Medicinski fakultet.